

CATÁLOGO DE SÍNDROMES POLIMALFORMATIVOS CONGÉNITOS CON ANOMALÍAS OCULARES

Dr. Joaquín Salvador
Dra. Josefa Casas

Servei d'Informació Sanitària
Institut Municipal de Salut Pública
Ajuntament de Barcelona

ÍNDICE

Introducción	3
Descripción de los Síndromes	7
Listado de síndromes incluidos en el Catálogo	152
Listado de síndromes congénitos con anomalías oculares	154

INTRODUCCIÓN

Las anomalías oculares en general y la ceguera en particular constituyen, en cualquier circunstancia, uno de los más graves problemas sanitarios relacionados con discapacidad.

Mientras que en países subdesarrollados y en vías de desarrollo son las patologías infecciosas y carenciales las principales causas de anomalías oculares, en países desarrollados, como el nuestro, los trastornos congénitos suponen una importante proporción de las patologías que cursan con ceguera total o parcial.

Las patologías congénitas presentan una enorme variabilidad etiológica que complica en gran medida la obtención de diagnósticos que permitan un adecuado asesoramiento sanitario. La situación se complica aún más cuando tratamos cuadros de anomalías múltiples, lo que se denominan síndromes polimalformativos.

Las anomalías oculares congénitas aisladas (retinitis pigmentaria, coloboma, retinoblastoma, etc.) están empezando a recibir en nuestro país un tratamiento sanitario aceptable, desde el diagnóstico al asesoramiento posterior. Sin embargo, existe un gran vacío en el área del acceso a información documentada sobre síndromes polimalformativos. Esta situación, derivada de la dificultad para obtener diagnósticos fiables, se está comenzando a despejar a nivel internacional gracias a los espectaculares avances obtenidos en tecnología biomédica y al desarrollo de foros científicos multidisciplinarios, donde la puesta en común de la experiencia de distintos profesionales permite el acceso a posibilidades diagnósticas impensables hasta hace poco tiempo.

En nuestro país, este vacío se está haciendo progresivamente más profundo a medida que se van alcanzando hitos en el descubrimiento de la etiología de muchas patologías congénitas, avances cuya frecuencia y trascendencia, como hemos comentado, se están incrementando en la actualidad de forma geométrica gracias a la aplicación de técnicas relacionadas sobre todo con la genética molecular, aunque existen otros muchos campos del conocimiento que están aportando información al respecto, tales como la genética clínica, la teratología, la sindromología, la epidemiología, la dismorfología, el diagnóstico prenatal, etc.

Así pues, la magnitud del problema, el vacío de asesoramiento y las cada vez más amplias posibilidades de información justifican el establecimiento de programas de diagnóstico y asesoramiento a individuos con anomalías oculares y a sus familiares, que hagan llegar a los afectados los conocimientos existentes. Para que este tipo de programas obtengan los resultados deseados, se deben estructurar estrategias que permitan consolidar cada uno de los tres aspectos en los que se basan, a saber:

- ™ Obtención del diagnóstico.
- ™ Obtención de la información trascendente derivada del diagnóstico, sobre pronóstico, riesgos de repetición, posibilidades de tratamiento y detección prenatal.
- ™ Tratamiento y comunicación de la información.

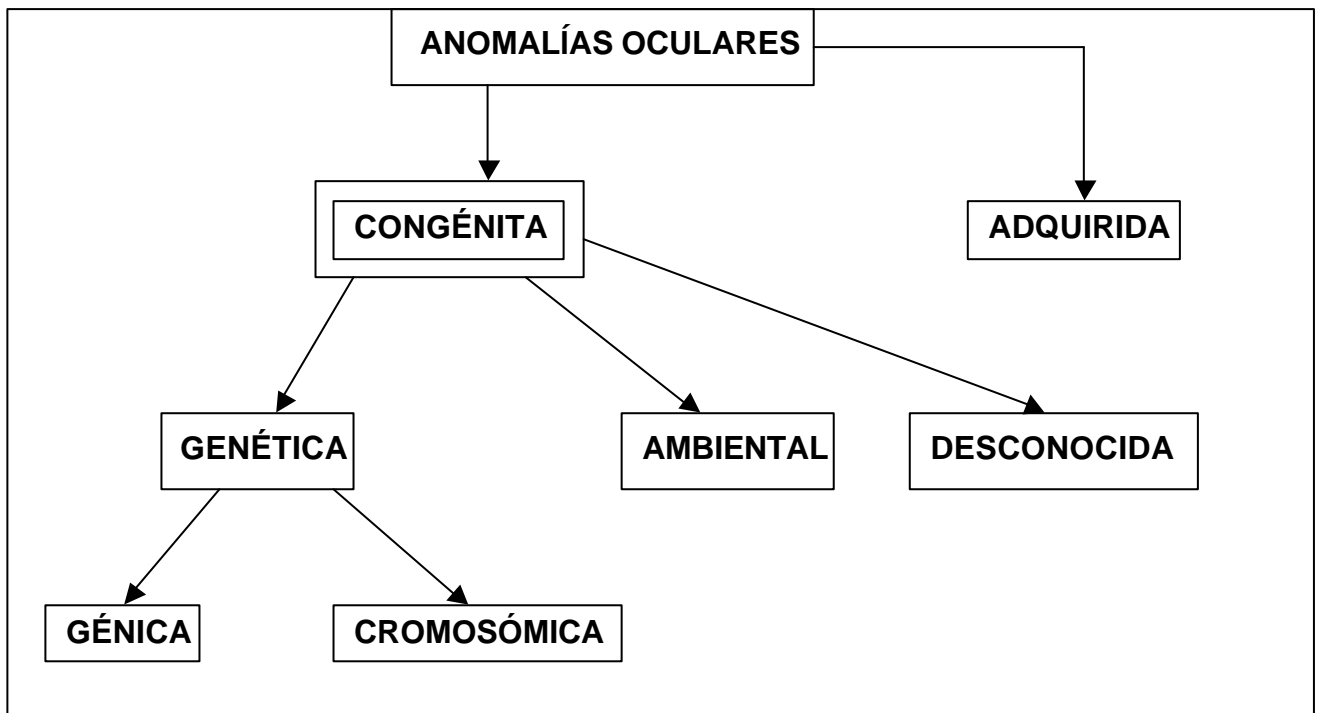
Con respecto al tema del diagnóstico, debemos hacer aquí un comentario para situarlo en su justa medida. Muchos clínicos respiran aliviados cuando por fin logran encontrar un nombre para el cuadro que presenta su paciente. En genética clínica, poder poner un nombre, suponiendo que éste sea correcto, da en muchas ocasiones una falsa sensación de seguridad. La palabra diagnóstico es una de las más y peor utilizadas en medicina. Quizás porque tener uno proporciona esa sensación de seguridad, es esgrimida en situaciones en las que, siendo optimistas, se dispone nada más que de una buena descripción del cuadro. Un diagnóstico debe suponer la disponibilidad de información trascendente (siempre que exista), como la señalada en el segundo aspecto, es decir, la relacionada con el pronóstico, los riesgos de repetición y las posibilidades de tratamiento y de detección prenatal de la patología en cuestión.

La obtención de un diagnóstico es pues una tarea clave y suele resultar, sobre todo en los casos de síndromes polimalformativos, ardua. A menudo se necesita la participación de varios profesionales, entre los que siempre se debe encontrar un genetista clínico. Una vez que disponemos del diagnóstico, la obtención del resto de información derivada es más fácil, pero supone una revisión de la literatura que asegure una actualización de los datos. Por último, y no menos importante, debemos asegurarnos que la información llega a los interesados, que éstos la entienden y que son ellos los que toman las decisiones que puedan derivarse. Este aspecto, al que se le suele prestar menos atención, puede arruinar toda una excelente investigación si los interesados no reciben la información adecuadamente.

Por todo lo expuesto, pensamos que es útil y necesario disponer de un servicio que centralice la obtención y transmisión de todo este tipo de información sobre cegueras y deficiencias visuales congénitas, y creemos que la ONCE es el organismo que podría liderarlo por razones obvias. A medio plazo, un programa de estas características contribuiría a disminuir la incidencia de cegueras y deficiencias visuales, fundamentalmente basándose en métodos de prevención primaria.

CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS OCULARES CONGÉNITAS

A grandes rasgos podemos clasificar los trastornos oculares en dos grandes grupos: los congénitos y los adquiridos. Entre los congénitos, el tema que nos ocupa, existen tres grandes subgrupos según su etiología: los de causa genética, los de causa ambiental y los de causa desconocida. Entre los de causa genética los hay hereditarios y no hereditarios.



CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS OCULARES

Los defectos de la visión que suelen originar estas anomalías pueden producir ceguera total o parcial. Según su patogenia, las anomalías oculares pueden ocasionarse a partir de una anomalía anatómica o de un defecto bioquímico. Las alteraciones de la visión pueden ser de origen prenatal y presentarse en el período neonatal, producirse mediante una pérdida progresiva de la visión o ser tardías.

Considerando el defecto que origina la ceguera, ésta puede aparecer siempre que esté presente la anomalía o sólo en determinadas ocasiones y, entrando en la parte de taxonomía más trascendente para el diagnóstico, puede presentarse aislado (como único defecto en el individuo) o asociado a otras anomalías congénitas en un cuadro de defectos múltiples. Estos últimos cuadros polimalformativos se dividen en dos grandes grupos, según si podemos reconocer un síndrome (etiológico o clínico) o no.

Centrándonos en los síndromes, las anomalías oculares pueden ser uno de los rasgos principales o puede ser tan sólo uno más entre varios, o puede estar presente prácticamente siempre o sólo en ocasiones. Los síndromes congénitos se dividen en génicos (alteración de un gen: genopatías), cromosómicos (alteración del número o el tamaño de algún cromosoma: cromosomopatías), teratogénicos (acción de un agente externo durante la gestación) y de causa desconocida o heterogénea (se trata de entidades puramente clínicas en las que es más difícil hablar de etiología).

En cuanto a la diversidad de cuadros sindrómicos que pueden cursar con anomalías oculares, al final de este Catálogo aparece una lista de todos los que hemos podido encontrar (1436), aunque probablemente existen aún más. No nos debe extrañar esta enorme cantidad de síndromes descritos con anomalías oculares. Es biológicamente

comprensible que estructuras anatómicas complejas (como son, por ejemplo, el ojo o el corazón) tengan, asimismo, un desarrollo embrionario complejo en el que intervienen muchos genes, que, a su vez, pueden mutar de muy diversas formas. Esta misma complejidad los puede hacer susceptibles a la acción de múltiples agentes externos que podrían interrumpir la correcta formación de sus intrincadas estructuras.

CONTENIDO Y ESTRUCTURA DEL CATÁLOGO

Este Catálogo contiene información exhaustiva sobre un total de 89 síndromes polimalformativos con anomalías oculares, de los cuales 68 son genopatías, 9 cromosomopatías y 12 embriofetopatías por factores ambientales. La selección se ha efectuado teniendo en cuenta criterios de frecuencia y gravedad. Para facilitar su consulta, la información referida a cada síndrome se ha estructurado en los siguientes 10 apartados:

- Φ Nombre
- Φ Sinónimos
- Φ Nº en el Catálogo de McKusick
- Φ Descripción
- Φ Diagnóstico diferencial
- Φ Etiología y Riesgo de repetición
- Φ Procedimientos diagnósticos
- Φ Pronóstico y Tratamiento
- Φ Epidemiología
- Φ Comentarios

Siempre que ha sido posible, las anomalías incluidas en el apartado de Descripción aparecen por orden de frecuencia, de más a menos, en el cuadro en cuestión. Las anomalías oculares aparecen subrayadas.

En este Catálogo se incluyen síndromes con muy diversas esperanzas de vida. Algunos de ellos son letales en el período perinatal, por lo que, obviamente, la trascendencia de sus anomalías oculares no deja de ser puramente anecdótica

Este Catálogo se ha estructurado como una herramienta de apoyo al programa de diagnóstico y asesoramiento que mencionábamos al principio de esta introducción.

En hipotéticas futuras ediciones de este Catálogo puede irse ampliando el número de entidades incluidas y, por supuesto, habrá que actualizar la información contenida en las ediciones anteriores.

SÍNDROME DE ABLÉFARON-MACROSTOMÍA

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 200110

Descripción: Ausencia de párpados (abléfaron), macrostomía, cara triangular, ausencia de pestañas y cejas, estrabismo, orejas displásicas y de baja implantación, atresia de canal auditivo, nariz pequeña, labio superior fino, dientes pequeños, pelo fino y escaso, piel seca, membrana interdigital, genitales ambiguos, criptorquidia, ausencia de escroto, retraso mental, criptoftalmos, ausencia de arcos zigomáticos, hirsutismo, onfalocele.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Fraser, síndrome de Barber-Say.

Etiología y riesgo de repetición: Génica, posiblemente AR. El riesgo de repetición sería del 25% para hermanos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: No.

Pronóstico y tratamiento: Es aconsejable reconstruir quirúrgicamente los párpados. Sólo si existe criptoftalmos y éste es bilateral se producirá ceguera. No existe información sobre esperanza de vida de estos pacientes, pero podría ser normal.

Epidemiología: La mayoría de afectados son hombres.

Comentarios: El exceso de hombres afectados hace difícil descartar que algunos casos no presenten un tipo de herencia XR. Se sugiere que puede existir un defecto en el mecanismo de muerte celular programada (como en el síndrome de Fraser).

SÍNDROME de ACRO-ANOFTALMIA

Sinónimos: Síndrome de anoftalmia y defectos de extremidades tipo Waardenburg, síndrome oftalmo-acromélico, síndrome de sindactilia-anoftalmia.

Nº Catálogo McKusick: 206920

Descripción: Anoftalmia uni o bilateral, sindactilia de los dedos de las manos y/o los pies, braquidactilia, fusión de metacarpianos/metatarsianos, fusión de huesos del tarso/carpo, clinodactilia del dedo meñique de la mano, anomalías de los dermatoglifos, mamilas excesivamente separadas, labio leporino, paladar hendido, hipoplasia de peroné, hipoplasia de tibia, hipoplasia de fémur.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Lenz (microftalmia).

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: Teóricamente podría ser detectado por ecografía en el segundo trimestre de la gestación.

Pronóstico y tratamiento: Los individuos afectados suelen presentar importantes problemas ortopédicos. La anoftalmia bilateral produce ceguera sin posibilidades de tratamiento.

Epidemiología: --

Comentarios: Las anomalías de los miembros acostumbran a presentarse en la zona postaxial (cubital/peroneal). Las mujeres con hijos afectados suelen presentar abortos en su historia reproductiva. Se ha especulado con la posibilidad de que los individuos más severamente afectados sean espontáneamente abortados.

SÍNDROME de ADAMS-OLIVER

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 100300

Descripción: Aplasia de cutis en región parietal y vértex, reducciones transversales de miembros superiores, reducciones transversales de miembros inferiores, dedos cortos, aplasia/hipoplasia de falanges, hipoplasia de uñas, tortuosidad de las venas craneales, retraso del crecimiento, polidactilia, cutis marmorata, criptorquidia, mamilas supernumerarias, anomalía de Poland (reducción de miembro superior y aplasia/hipoplasia de pectoral mayor), microftalmia, labio leporino, duplicación de sistema colector urinario, CIV, atresia de la pulmonar, tetralogía de Fallot, deformidades de los pies, acrania, microcefalia, retraso mental, epilepsia, arrinencefalia, hidrocefalia, anomalías bronquiales, anomalías renales, leucemia, quilotórax.

Diagnóstico diferencial: Bridas amnióticas, síndrome de defectos craneales y polidactilia postaxial, epidermolisis bullosa distrófica tipo Bart.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Presenta una gran variabilidad de expresión, así como una penetrancia variable (algunos portadores obligados no presentan ningún rasgo del síndrome). En algunas familias existen individuos con este síndrome, otros con la anomalía de Poland y otros con ambos. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados. Si se presenta ausencia de penetrancia (padres no afectados, pero algún abuelo afectado), existe un 50% de riesgo para los hermanos de los afectados. Si no hay otros casos descritos en la familia, el riesgo de repetición en hermanos de un afectado puede ser del 50% (ausencia de penetrancia en un progenitor portador) o bien el riesgo de la población general (mutación de novo).

Procedimientos diagnósticos: Si los defectos por reducción de miembros son importantes, pueden ser detectados por ecografía. Cuando existe un caso previo y alguno de los progenitores presenta al menos algún rasgo del síndrome, se recomienda una cuidadosa búsqueda ecográfica de defectos de los miembros en gestaciones subsecuentes.

Pronóstico y tratamiento: La inteligencia es normal. La supervivencia puede verse comprometida en algunos casos debido a hemorragias en la zona de la aplasia cutis y debido a la dilatación de las venas de la zona. La aplasia cutis craneal puede resolverse por sí misma o con tratamientos de cirugía plástica. Estas zonas son especialmente propensas a infectarse. Los defectos de extremidades requieren soluciones ortopédicas que, dependiendo de la gravedad del defecto, ofrecen resultados más o menos satisfactorios. La posible ceguera provocada por una hipotética microftalmia bilateral es poco frecuente en este síndrome.

Epidemiología: --

Comentarios: Dada la gran variabilidad de este síndrome, se recomienda un cuidadoso examen físico (incluyendo radiografías) de los familiares de primer grado de los afectados. Algunos de los defectos que forman parte del cuadro de este síndrome podrían incluirse en un hipotético grupo de disrupciones de origen vascular (reducciones transversales de miembros, anomalía de Poland, cutis marmorata, anomalías de las venas), concretamente una interrupción del aporte de las arterias subclavias durante las primeras etapas del desarrollo embrionario.

SÍNDROME de AICARDI

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 304050

Descripción: Agenesia o hipoplasia de cuerpo caloso, convulsiones mioclónicas, corioretinopatía lacunar, retraso mental y psicomotor, microftalmia, coloboma de nervio óptico, porencefalia, corticoheterotopias, defecto de Arnold-Chiari, quistes de plexos coroideos, lisencefalia, poligiria, microgiria, arrinencefalia, defecto de Dandy-Walker, hemivértebras, fusión de vértebras, escoliosis, defectos costales, holoprosencefalia, microcefalia, plagiocefalia, ausencia de glándula pineal, asimetría facial, labio leporino, paladar hendido, hepatoblastoma, angiosarcoma, lipoma, pólipos gástricos hiperplásicos.

Diagnóstico diferencial: Infecciones intrauterinas teratogénicas (citomegalovirus, rubéola, toxoplasmosis), síndrome FG (Opitz-Kaveggia), esclerosis tuberosa.

Etiología y riesgo de repetición: Génica XD, letal en fetos masculinos hemicigóticos (sólo se ha descrito 1 niño XY afectado). Posiblemente el *locus* se encuentre en la región Xp22. Casi siempre se trata de casos (niñas) aislados. Dado lo improbable de que las afectadas lleguen a reproducirse, el riesgo de repetición es el mismo que el de la población general. Únicamente se ha descrito una familia con 2 niñas afectadas: Los autores hipotetizan con la posibilidad de que se trate de un mosaicismo gonadal. El resto de los casos representarían mutaciones nuevas. Se ha descrito un caso en un niño con dotación cromosómica 47,XXY (síndrome de Klinefelter) y en una niña con una translocación X/3 aparentemente balanceada (con lugar de rotura en Xp22). La tasa de abortos en las familias con un caso está elevada (14%). Todo esto está en consonancia con la etiología XD invocada para este síndrome.

Procedimientos diagnósticos: No. Aunque algunos de los defectos que se presentan en algunos de los casos pueden ser detectados mediante ecografía, la mayoría de los afectados tienden a pasar desapercibidos.

Pronóstico y tratamiento: El retraso psicomotor, la ceguera y las convulsiones (difíciles de controlar) hacen que su pronóstico sea muy malo. Muchos pacientes mueren antes de los 5 años debido a infecciones respiratorias.

Epidemiología: --

Comentarios: --

SÍNDROME de APERT

Sinónimos: Acrocefalosindactilia tipos I y II, enfermedad de Apert-Crouzon, cefalodactilia de Vogt.

Nº Catálogo McKusick: 101200.

Descripción: Craneosinostosis (sobre todo de la sutura coronal), defectos mediofaciales, sindactilia de manos y pies (generalmente de los dedos 2º, 3º y 4º), hiperacrobraquicefalia, aplanamiento occipital, pliegue supraorbitario, defecto de la base del cráneo, ojos saltones, hipertelorismo, múltiples defectos de los huesos del cráneo, prognatismo mandibular, raíz nasal deprimida, desviación del tabique nasal, fisuras palpebrales antimongoloides, estrabismo, hipopigmentación del iris, atrofia óptica, defectos de la oreja, otitis media, paladar hendido, paladar ojival, úvula bífida, hipoplasia de faringe, arco maxilar en forma de V, dientes apelonados, hipoplasia maxilar, erupción dental retrasada, acortamiento rizomélico de miembros (sobre todo de húmero), limitación de la movilidad de las articulaciones humerales, genu valgo, fusión de vértebras cervicales (sobre todo C₅-C₆), retraso mental, ausencia o hipoplasia de cuerpo calloso, defectos del sistema límbico, megalencefalia, anomalías de las circunvoluciones cerebrales, quiste de septo pelúcido, ventriculomegalia, sinoniquia, braquidactilia, hipoplasia o ausencia de la 1ª falange del pulgar, hiperplasia de la 2ª falange del pulgar, hipoplasia de metacarpianos, sinfalangia, ausencia de falanges de los dedos del pie, fusión de huesos del carpo y del tarso, pectus excavatum, estatura baja, displasia y anquilosis ósea progresiva, acné en antebrazos, cráneo en trébol, sinostosis radio-humeral, hemivértebra, espina bífida, encefalocele, hidrocefalia, ausencia del músculo recto superior, luxación de los globos oculares, glaucoma, queratoconus, ectopia lentis, dientes supernumerarios, hipoplasia de materia blanca, heterotopia de materia gris, estenosis pilórica, atresia biliar, agenesia de vesícula biliar, ectopia de ano, imperforación anal, atrofia de arterias pulmonares, cartílago traqueal anómalo, estenosis de la pulmonar, CIA, CIV, persistencia del ductus, coartación de aorta, dextrocardia, tetralogía de Fallot, ventrículo izquierdo hipoplásico, fibroelastosis endomiocárdica, aplasia pulmonar, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, ausencia de lóbulo pulmonar, riñones poliquísticos, hidronefrosis, duplicación de pelvis renal, estenosis del cuello de la vejiga, atresia de vagina, hipertrofia de labios mayores, hipertrofia de clítoris, útero bicorne, criptorquidia.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Crouzon, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Carpenter, síndrome de Saethre-Chotzen, síndrome de Jackson-Weiss.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome está producido por mutaciones, generalmente en el exón 7 (aminoácidos 252 o 253), del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGFR2), que está localizado en 10q26. Aunque se han comunicado casos de transmisión padres-hijo con penetrancia completa, la mayoría de casos son esporádicos. Existe una familia en la que se documentó la existencia de mosaicismo gonadal. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible la sospecha ecográfica prenatal si alguno de los padres está afectado. Se ha comunicado detección ecográfica de algún caso aislado que presentaba hidrocefalia, pero la detección es difícil si los padres son sanos. Siempre que exista una sospecha fundada, es posible hacer el diagnóstico evidenciando el gen mutado mediante procedimientos moleculares.

Pronóstico y tratamiento: No existen estudios sobre la supervivencia de estos casos, pero suelen llegar a la edad adulta en muchas ocasiones. Una proporción bastante elevada de casos presentan diversos grados de retraso mental. La corrección quirúrgica de la craneosinostosis puede evitar el deterioro mental. La cirugía plástica permite una reconstrucción cosmética facial prácticamente completa. Se han descrito casos con CI por encima de la media. Algunos afectados presentan sordera secundaria.

Epidemiología: La frecuencia oscila entre 1/160.000 y 1/65.000 nacimientos. La tasa de mutación se ha estimado entre $7,8 \times 10^{-6}$ y $4,6 \times 10^{-5}$. Aproximadamente el 4,5% de los casos de craneosinostosis presentarían este síndrome. Los casos esporádicos se asocian consistentemente con una edad paterna avanzada. El acortamiento rizomélico de miembros es más pronunciado en niñas que en niños. Se ha observado un acortamiento rizomélico muy grave en algunos casos, todos ellos de procedencia italiana.

Comentarios: --

SÍNDROME de BARDET-BIEDL

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 209900, 209901, 600151, 600374, 603650.

Descripción: *Anomalías más características:* Polidactilia, distrofia de retina, obesidad, retraso mental, retraso del crecimiento, nefropatías (incluida glomerulonefritis y riñones poliquísticos), sindactilia, hipoplasia genital, hipogonadismo hipogonadotrófico, anomalías menstruales, fibrosis hepática, cardiopatías, nistagmus, retinitis pigmentosa, estrabismo, diabetes insípida, clinodactilia del dedo meñique, hirsutismo, hiperplasia ovárica, enfermedad de Hirschsprung.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Biemond tipo II, síndrome de Alstrom, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Cohen, síndrome de McKusick-Kaufmann.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. Se han descrito hasta 5 *loci* implicados en la etiología de este síndrome, mapeados en 11q13 (BBS1), 16q21 (BBS2), 3p13-p12 (BBS3), 15q22.3-q23 (BBS4) y 2q31 (BBS5). Se ha sugerido que los individuos heterocigotos portadores del gen mutado son propensos a la obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedades renales. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar la polidactilia y las alteraciones renales por ecografía prenatal. Sin embargo, el diagnóstico es prácticamente imposible sin la existencia de un caso previo. Siempre que exista una sospecha fundada, puede intentarse hacer el diagnóstico mediante análisis de ligamiento con procedimientos moleculares.

Pronóstico y tratamiento: Los defectos oculares provocan ceguera en la mayoría de los casos. Algunos casos presentan degeneración espinocerebelar o parálisis cerebral. Las anomalías renales pueden precisar hemodiálisis y, en ocasiones, provocar la muerte.

Epidemiología: Parece que este síndrome es muy frecuente en la población árabe de Kuwait, así como entre los beduinos.

Comentarios: Los casos con este síndrome han sido incorrectamente incluidos en una entidad denominada síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl o síndrome de Laurence-Moon-Biedl, que no existe como tal. El síndrome de Laurence-Moon es una entidad distinta que no presenta obesidad ni polidactilia. La gran variabilidad, incluso entre hermanos, presente en este síndrome hace imposible su diagnóstico si los defectos presentes incluyen únicamente retraso mental e hipoplasia genital. La identificación de los genes involucrados en las diferentes formas genéticas de este síndrome podría ayudar a entender la etiopatogenia de algunos trastornos comunes de la edad adulta, como la obesidad, la hipertensión o la diabetes.

SÍNDROME de BARTSOCAS-PAPAS

Sinónimos: Síndrome de Pterigium poplíteo letal.

Nº Catálogo McKusick: 263650.

Descripción: Pterigium poplíteo, hipoplasia o ausencia de falanges, sinostosis de los huesos de manos y pies, sindactilia, anquilobléfaron filiforme, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, aplasia de pulgar, aplasia de uñas, fisuras faciales, ausencia de cejas, ausencia de pestañas, microstomía, ectropion, hipoplasia nasal, bandas filiformes entre maxilar superior e inferior, micrognatia, anomalías corneales, mamilas supernumerarias, hipoplasia de genitales externos, útero bicorne, pies equinovaros, lanugo, aplasia cutis, hipoplasia renal unilateral, mamilas separadas.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de pterigium poplíteo, síndrome de pterigium múltiple letal, síndrome de pterigium múltiple.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Puede ser detectado por ecografía prenatal y diagnosticado si existe un caso previo.

Pronóstico y tratamiento: Letal, aunque al menos una cuarta parte han sobrevivido la etapa neonatal.

Epidemiología: La mayoría de casos descritos en la literatura son de origen mediterráneo.

Comentarios: El pterigium poplíteo contiene nervios y vasos sanguíneos. Como en todos los síndromes con pterigium múltiple, existe una anomalía ectodérmica que explica gran parte de las anomalías.

SÍNDROME de BEALS

Sinónimos: Síndrome de aracnodactilia contractural, síndrome de Beals-Hecht, síndrome CCA.

Nº Catálogo McKusick: 121050.

Descripción: Aracnodactilia, contracturas articulares múltiples, displasia de orejas, miembros largos y delgados, camptodactilia, desviación cubital de los dedos, cifoscoliosis, cuello corto, deformaciones de la cabeza (escafocefalia, dolicocefalia, braquicefalia), metatarsus varus, pectus carinatum, pectus excavatum, hipoplasia de los músculos de la pantorrilla, incurvamiento de huesos largos, prolapso de la válvula mitral, paladar ojival, micrognatia, coloboma de iris, queratoconus, miopía, subluxación de rótula, osteoporosis, CIA, CIV, hipoplasia de aorta, dilatación aórtica, hipoplasia de tibia, ectopia lentis, atresia duodenal, atresia esofágica, malrotación intestinal.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Marfan, homocistinuria, síndrome de aracnodactilia-cataratas-retraso mental, síndrome de Achard, osteogénesis imperfecta, síndrome de Stickler, síndrome de artrogriposis distal. Algunos autores dudan que los síndromes de Beals y Marfan sean en realidad entidades diferentes. Aunque la mayoría de casos de estos dos síndromes presentan una diferenciación en su evolución, que en el caso del síndrome de Marfan es cada vez peor, mientras que los individuos con síndrome de Beals tienden a mejorar, existe por otra parte una evidente superposición de rasgos clínicos entre el denominado síndrome de Marfan neonatal y una forma letal del síndrome de Beals.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Al menos algunos casos de este síndrome están producidos por mutaciones del gen de la fibrilina tipo 2 (FBN2) en 5q23-q31 (se sabe que el síndrome de Marfan está producido por una mutación, también dominante, de un gen del cromosoma 15 que codifica para otro tipo de fibrilina (el FBN1). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: En caso de un progenitor afectado, es posible, aunque poco probable, la detección ecográfica prenatal de algunos de los rasgos. Siempre que exista una sospecha fundada, es posible hacer el diagnóstico evidenciando el gen mutado mediante procedimientos moleculares (aunque no en todos los casos de este síndrome se han encontrado mutaciones del gen FBN2).

Pronóstico y tratamiento: El pronóstico depende fundamentalmente del tipo de mutación. Algunos casos de este síndrome tienen un pronóstico letal. En el resto, la escoliosis puede ser progresiva, las contracturas articulares tienden a remitir con el tiempo y la esperanza de vida y la inteligencia son normales.

Epidemiología: --

Comentarios: El paciente originalmente descrito por Marfan y que dio lugar a la denominación de síndrome de Marfan, en realidad tenía un síndrome de Beals. La presentación al parto suele ser podálica debido a la dificultad de movimientos intrauterinos.

SÍNDROME de BLEFAROFIMOSIS-EPICANTUS INVERSUS

Sinónimos: Síndrome de blefarofimosis familiar, síndrome de blefaroptosis-blefarofimosis-epicantus inversus-telecantus, síndrome BPES.

Nº Catálogo McKusick: 110100, 601649.

Descripción: Blefarofimosis (cortedad vertical y horizontal de fisuras palpebrales), ptosis de párpados, epicantus inversus, telecantus, anomalías del conducto lagrimal, puente nasal deprimido, paladar ojival, orejas de implantación baja, displasia de orejas, amenorrea, microftalmia, esotropía, coloboma, nistagmus, hipoplasia de útero, atrofia de ovarios, microcefalia, hipoplasia de vermis cerebeloso, retraso mental.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Down, síndrome de Freeman-Sheldon.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Se ha propuesto la división de este síndrome en dos subcategorías. La tipo I sería una AD transmitida por varones, en la que las hembras presentarían infertilidad. La tipo II sería una AD típica en la que las hembras no presentarían infertilidad. Se han descrito casos con translocaciones aparentemente balanceadas que afectaban a la región 3q2 (parece que la región con más probabilidades de contener el gen es la 3q22-q23). Por otra parte, la deleción intersticial de esta banda (3q2) produce consistentemente un fenotipo con blefarofimosis, ptosis y microftalmia, por lo que es probable que el gen responsable de este síndrome esté situado en esta región. Se ha sugerido que la subcategoría I podría ser un síndrome del tipo "genes contiguos", codificando uno (o unos) para el defecto palpebral, otro (u otros) para las anomalías de la función sexual en hembras y otros para las anomalías cerebrales. Asimismo se ha comunicado algún caso que probablemente mapea en 7p21-p13. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados. Se aconseja un cuidadoso examen de los familiares en busca de rasgos del síndrome.

Procedimientos diagnósticos: No, a no ser que exista una alteración cromosómica heredada o una microdeleción detectable.

Pronóstico y tratamiento: Existe una clara disminución del campo visual. Se aconseja cirugía reconstructiva en la etapa preescolar, tanto para mejorar la función visual como por razones cosméticas.

Epidemiología: Es más frecuente en varones. Se ha descrito una edad materna elevada.

Comentarios: Las anomalías más características de este síndrome se deben a una displasia palpebral.

SÍNDROME BRANQUIO-ÓCULO-FACIAL

Sinónimos: Síndrome del arco branquial con envejecimiento prematuro, síndrome de la pseudofisura de labio con fisura branquial hemangiomatosa, síndrome BOF.

Nº Catálogo McKusick: 113620.

Descripción: Pliegues verticales profundos del labio superior (parece un labio leporino reparado), lesión dérmica atrófica o hemangiomatosa en el área postauricular, obstrucción del conducto lagrimal, encanecimiento prematuro del cabello (en la pubertad), nariz ancha, frente estrecha, quistes subcutáneos de cráneo, labio leporino, paladar hendido, paladar ojival, coloboma de iris, coroides y nervio óptico, microftalmia, catarata, miopía, fisuras palpebrales mongoloides, filtrum estrecho, displasia de orejas, apéndices auriculares, atresia de conducto auditivo, dacriocistitis, apéndices labiales, seno branquial, retraso del crecimiento intrauterino, anomalías dentales, clinodactilia, pliegue simiesco, polidactilia, estrabismo, retraso del crecimiento postnatal, retraso mental, parálisis facial, cifosis, mamilas supernumerarias, agenesia renal unilateral, hidronefrosis, quistes renales, hipospadias.

Diagnóstico diferencial: --.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es difícil el diagnóstico prenatal ecográfico, incluso cuando alguno de los padres presenta el síndrome. Únicamente algunos defectos poco frecuentes, como las anomalías renales pueden observarse por ecografía, así como algunos casos de fisuras faciales.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida no parece verse disminuida, a no ser que presenten anomalías renales bilaterales y a pesar del prematuro encanecimiento del cabello. Si existe retraso mental, éste es moderado. La dacriocistitis requiere tratamiento antibiótico. Suelen presentar sordera producida por la atresia del conducto auditivo.

Epidemiología: El 70% de los casos son esporádicos.

Comentarios: Se trata posiblemente de una displasia ectodérmica y mesodérmica que afecta principalmente la zona del segundo arco branquial.

SÍNDROME C

Sinónimos: Síndrome de trigonocefalia de Opitz.

Nº Catálogo McKusick: 211750.

Descripción: Trigonocefalia (sinostosis de sutura metópica), microcefalia, hipotonía, retraso mental, fisuras palpebrales mongoloides, epicantus, estrabismo, raíz nasal hipoplásica, filtrum amplio, boca ancha, surco palatino medial profundo, crestas alveolares anchas, frenillos múltiples, micrognatia, orejas displásicas y rotadas posteriormente, cuello corto, polidactilia, sindactilia, anomalías de los dermatoglifos, desviación cubital de los dedos, deformidad de las costillas, hipoplasia de metacarpianos, displasia de cadera, luxación de rodilla, pies equinovaros o valgus, contracturas, pectus excavatum, esternón corto, piel redundante, hemangiomas, foseta sacra, canal A-V, CIV, tetralogía de Fallot, hepatomegalia, criptorquidia, hipertrofia de clítoris y labios mayores, anomalías de la lobulación pulmonar y renal, paladar hendido, convulsiones, sinostosis de suturas coronal, sagital y lambdoidea, hipoplasia de falanges medias y distales, dislocación de la cabeza del radio, agenesia renal, fibrosis del páncreas, persistencia del ductus, hipoplasia de la pared de las arterias pulmonares, glaucoma, onfalocele, agenesia de cuerpo caloso, hernia diafragmática.

Diagnóstico diferencial: Los pacientes diagnosticados de este síndrome deben ser especial y cuidadosamente estudiados para descartar anomalías cromosómicas, sobre todo del cromosoma 3. Al menos 3 casos diagnosticados de este síndrome han presentado anomalías en este cromosoma: una duplicación parcial del brazo largo con delección parcial del brazo corto del mismo cromosoma, una delección total del brazo corto y parcial del brazo largo y una duplicación del brazo largo. Otro paciente tenía un cariotipo 47,XXY. Otros síndromes a descartar son: del(9p), del(11q), dup(13q), síndrome de trigonocefalia de Frydman y síndrome de trigonocefalia de Say-Meyer.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar algunos de los defectos (extremidades, cardíacos, diafragmáticos, etc.), pero el diagnóstico en un primer caso es prácticamente imposible.

Pronóstico y tratamiento: La mitad de los pacientes mueren durante el primer año de vida. El resto de los pacientes presentan retraso mental, generalmente grave. El glaucoma es poco frecuente en este síndrome.

Epidemiología: --

Comentarios: La denominación "C" proviene de la inicial del primer apellido de los dos hermanos en los que este síndrome fue descrito por primera vez.

SÍNDROME de CARPENTER

Sinónimos: Acrocefalopolisindactilia tipo II.

Nº Catálogo McKusick: 201000.

Descripción: Craneosinostosis (sinostosis prematura de las suturas sagital, lambdaoidea y coronal), polidactilia preaxial de los pies, braquidactilia, clinodactilia, sindactilia, cráneo en trébol, epicanthus, microcórnea, opacidad corneal, atrofia óptica, fisuras palpebrales antimongoloides, cejas arqueadas, orejas de implantación baja, orejas grandes, cuello corto, micrognatia, paladar ojival, retraso mental, manos cortas, pliegue simiesco, braquimesofalangia, doble centro de osificación en la falange proximal del pulgar, pies varos, agenesia de falanges de los pies, CIA, CIV, persistencia del ductus, estenosis de la pulmonar, tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, duplicación de la vena cava superior, genu valgo, desplazamiento de la rótula, hipoplasia del acetábulo de la cadera, coxa valga, ausencia de cóccix, espina bífida oculta, escoliosis, hernia umbilical, onfalocele, hernia inguinal, criptorquidia, hidronefrosis, hidrouréter, poliesplenía, obesidad, fístulas preauriculares, polidactilia postaxial, camptodactilia, desviación cubital de la mano.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Apert, síndrome de Bardet-Bield, síndrome de Sakati.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías (craneosinostosis, polidactilia, sindactilia, cardiopatías) pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía, sin embargo, el diagnóstico de un primer caso en una familia es prácticamente imposible. Casos sucesivos pueden ser diagnosticados prenatalmente mediante ecografía sin excesiva dificultad.

Pronóstico y tratamiento: La reducción quirúrgica de las anomalías producidas por la craneosinostosis puede evitar el posterior retraso mental en algunos casos. No todos los pacientes presentan retraso mental. Frecuentemente presentan graves problemas ortopédicos debidos a los defectos en manos y pies. Estos defectos pueden ser corregidos, al menos parcialmente, mediante cirugía. La esperanza de vida no está disminuida a no ser que presenten una cardiopatía. Las anomalías oculares no son frecuentes.

Epidemiología: --

Comentarios: Los síndromes denominados de Summitt y de Goodman o acrocefalopolisindactilia tipo IV son variantes del síndrome de Carpenter.

SÍNDROME CEREBRO-HEPATO-RENAL

Sinónimos: Síndrome de Zellweger.

Nº Catálogo McKusick: 214100.

Descripción: Braquitricefalia, hipotonía, hepatomegalia, ictericia, quistes renales (macroscópicos a nivel cortical y microscópicos a nivel glomerular y tubular), retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, occipital aplanado, cara aplanada, hipertelorismo, fisuras palpebrales mongoloides, epicantus, pestañas gruesas, mejillas hinchadas, narinas antevertidas, micrognatia, piel redundante en cuello, orejas rotadas posteriormente, paladar ojival, paladar hendido, manchas de Brushfield, opacidad corneal, cataratas, retinitis pigmentosa, nistagmus, displasia de nervio óptico, macrocefalia, fontanela anterior amplia, retraso mental, convulsiones, dilatación de ventrículos cerebrales, micropaquigiria, lisencefalia, hipoplasia o ausencia de cuerpo calloso, displasia de tractos olfatorios y cerebelo, heterotopias de cerebro y cerebelo, fibrosis hepática con anomalías funcionales, depósitos de hemosiderina, hipertrofia de píloro, malrotación de colon, fibrosis pancreática, riñón en herradura, fibrosis renal intersticial, proteinuria, aminoaciduria, hipoplasia pulmonar, persistencia del ductus, CIV, anomalías del arco aórtico, retraso de maduración ósea, hipomineralización, huesos Wormianos, calcificaciones puntiformes en acetábulo, rótula, tiroides y epífisis, camptodactilia, pliegue simiesco, hipoplasia de dermatoglifos, desviación cubital de las manos, cúbito valgo, flexión de rodillas y caderas, deformidades de los pies, mamilas separadas, foseta sacra, hipoplasia de pene, criptorquidia, hipospadias, hipertrofia de clítoris, hernia umbilical, diastasis de rectos, hipoprotrombinemia, glosoptosis, anomalía de DiGeorge, metatarsus adductus, pies en mecedora.

Diagnóstico diferencial. Síndrome de Down, acidemia hiperpípecólica, adrenoleucodistrofia neonatal, enfermedad de Refsum infantil, enfermedad de Leber, condrodisplasia punctata rizomérica.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El síndrome de Zellweger puede ser causado por mutaciones en diferentes genes involucrados en la biogénesis de peroxisomas, como el peroxin-5 (PEX5), el peroxin-2 (PEX2), el peroxin-6 (PEX6) y el peroxin-12 (PEX12). Además de estos *loci*, bioquímica y genéticamente definidos, que mapean en los cromosomas 12 (PEX5), 8 (PEX2) y 6 (PEX6), se sospecha que existe otro gen responsable de este síndrome en 7q11 y otro, que codifica el gen PEX1, en 7q21-q22. En términos generales, los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas pertenecen a 4 clases fenotípicas. Tres de éstas, el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum constituyen un espectro (denominado espectro del síndrome de Zellweger) de anomalías que se solapan, siendo el síndrome de Zellweger la forma más grave. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: El acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga y el déficit de acetil-CoA-dihidroxiacetona-fosfato-acetiltransferasa (uno de los enzimas implicados en el metabolismo del plasmalógeno) pueden ser detectados prenatalmente en cultivo de amniocitos. Otra prueba diagnóstica prenatal consiste en centrifugar amniocitos y observar el comportamiento del enzima catalasa. Este

permanece en el sobrenadante en los individuos con síndrome de Zellweger, mientras que precipita junto a los peroxisomas en los individuos no afectados. Otros indicadores bioquímicos son una elevada concentración de hierro y de ácido pipécólico en suero y la aciduria pipécólica. Mediante microscopía pueden observarse anomalías o ausencia de peroxisomas. Por otra parte, algunas de las anomalías son detectables ecográficamente (quistes renales, hepatomegalia, retraso del crecimiento, etc.). Algunos individuos portadores pueden ser reconocidos por la existencia de opacidades lenticulares, que pueden ser detectadas por medio de biomicroscopía tras dilatar al máximo la pupila.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida es muy reducida. El 70% de los afectados mueren antes de los 3 meses de vida y casi todos antes del año. La supervivencia registrada más prolongada ha sido de dos años y medio. Sin embargo, existen algunas variantes del síndrome, con afectación más leve, que presentan mayor supervivencia, incluso hasta la segunda década. Hemorragias, apnea, aspiraciones e infecciones de repetición son frecuentes en estos pacientes, estas últimas agravadas por una cierta inmunodeficiencia producida por la hipoplasia de timo (anomalía de DiGeorge).

Epidemiología: Se estima que su frecuencia se sitúa entre 1/25.000 y 1/100.000 RN vivos.

Comentarios: Algunas otras enfermedades congénitas presentan alteraciones de los peroxisomas (ver diagnóstico diferencial). La patogenia de este síndrome se produce a través de una ausencia de peroxisomas (por una anomalía en su biogénesis) en células renales y hepáticas y escasez de estos mismos orgánulos en fibroblastos. Se han demostrado o deducido 5 defectos enzimáticos, ninguno de los cuales debe ser el defecto primario. Son los siguientes: la dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa (involucrada en la síntesis de plasmalógeno), la beta-oxidación de los ácidos grasos peroxisomales (la misma que en la adrenoleucodistrofia), la ácido fitánico oxidasa (la misma que en la enfermedad de Refsum), la degradación de ácido pipécólico y el procesamiento de intermediarios del metabolismo de los ácidos biliares. La ausencia de enzimas peroxisómicos produce acúmulo de substratos o carencia de productos que explican al menos parte del cuadro. Se produce acúmulo de ácido fitánico, ácido pipécólico y ácidos grasos de cadena muy larga (sobre todo ácidos hexacosanoico y hexacosenoico) como consecuencia de la ausencia de sus respectivos enzimas oxidativos, así como deficiencia de plasmalógeno (componente de la membrana celular) debido a la ausencia de sus enzimas sintetizantes. La ausencia de peroxisomas probablemente explica las anomalías mitocondriales que se observan en estos pacientes, sobre todo en cerebro, hígado y músculo (una de estas alteraciones se sitúa en la cadena respiratoria de transporte de electrones, a nivel del enzima succinato-ubiquinona oxidoreductasa, entre la flavoproteína-succínico deshidrogenasa y el coenzima Q). Estas anomalías mitocondriales explican asimismo parte del extenso cuadro dismorfogénico presente en los afectados por este síndrome. Muchos (si no todos) casos de hiperpipécolatemia puede que sean síndromes de Zellweger.

SÍNDROME CEREBRO-ÓCULO-FACIO-ESQUELÉTICO

Sinónimos: Síndrome COFS, síndrome de Pena-Shokeir tipo II.

Nº Catálogo McKusick: 214150.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, blefarofimosis, microftalmia, puente nasal prominente, micrognatia, escoliosis, contracturas, hipotonía, retraso mental, cataratas, el labio superior sobresale sobre el inferior, desmielinización progresiva, ausencia o hipoplasia de cuerpo caloso, hipoplasia de cerebelo, calcificaciones intracraneales, orejas grandes, nistagmus, cifosis, camptodactilia, luxación de cadera, pies en mecedora, talón prominente, segundo metatarsiano posteriormente desplazado, coxa valga, osteoporosis, cuello corto, hirsutismo, mamilas separadas, pliegue simiesco, pliegue longitudinal en los pies, hipoplasia o agenesia renal, riñón en herradura, ausencia de hemidiafragma, malrotación de colon, hipoplasia de bazo, calcificaciones en corazón y riñones, osteopetrosis, degeneración de los músculos esqueléticos, cardiopatías.

Diagnóstico diferencial: Síndrome cerebro-costomandibular, síndrome cerebro-hepato-renal, embriofetopatía por rubéola, síndrome óculo-cerebro-renal, síndrome óculo-mandíbulo-facial, síndrome Cockayne, espectro facio-aurículo-vertebral, secuencias con hipoquinesia fetal (algunas incluidas en el síndrome, inexistente como tal, de Pena-Shokeir tipo I), síndrome de Bowen-Conradi en Huteritas, síndrome de Neu-Laxova, trisomía 18, diversos síndromes que cursen con artrogriposis.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Por ecografía puede detectarse el retraso del crecimiento intrauterino y quizás también algunas de las alteraciones cerebrales (microcefalia, hipoplasia cerebelosa, etc.), lo que puede ser de gran ayuda al diagnóstico en un segundo caso.

Pronóstico y tratamiento: La mayoría de los pacientes mueren durante los tres primeros días de vida. Son muy frecuentes las dificultades respiratorias y de alimentación, así como las infecciones de las vías respiratorias.

Epidemiología: --

Comentarios: Podrían existir dos formas, quizás alélicas, de este síndrome. Una, la más grave, incluiría las anomalías viscerales mencionadas, mientras que la otra únicamente presentaría los defectos oculares, faciales, esqueléticos y la microcefalia. Algunos autores sugieren que estas dos formas son en realidad dos entidades distintas. Otros autores opinan que el síndrome COFS y el de Bowen-Conradi descrito en Huteritas son en realidad la misma entidad. También se ha especulado con la posibilidad de que el síndrome COFS sea una forma alélica grave del síndrome Cockayne. Por último, otros autores han sugerido que el síndrome COFS y el de Neu-Laxova representan en realidad diferentes grados de expresividad clínica de la misma mutación AR. En examen necrópsico se encuentran grandes zonas de necrosis de

células del cartílago de la cresta ilíaca. Sin embargo, este hallazgo no es diagnóstico (patognomónico) ya que también se encuentra en varias condrodisplasias, como la acondroplasia, la displasia diastrófica y el síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen.

SÍNDROME CÉRVICO-ÓCULO-ACÚSTICO

Sinónimos: Síndrome de Wildervanck, síndrome óculo-cérvico-acústico (y sus combinaciones), displasia cérvico-óculo-facial (y sus combinaciones).

Nº Catálogo McKusick: 314600.

Descripción: Anomalía de Klippel-Feil (fusión de vértebras, generalmente cervicales), sordera (puede haber ausencia de canales semicirculares, estenosis del meato auditivo interno o maldesarrollo de los sistemas coclear y vestibular), anomalía de Duane (retracción de la órbita con parálisis ocular), cifosis, escoliosis, baja implantación del cabello, pterigium colli, asimetría facial, parálisis facial, apéndices y fístulas preauriculares, orejas displásicas, dermoides epibulbares, paladar hendido, meningocele occipital, parálisis facial, subluxación del cristalino, tortícolis, deformidad de Sprengel, espina bífida oculta, hemivértebras, fusión de costillas, ausencia de costillas, retraso mental leve.

Diagnóstico diferencial: Espectro Facio-Aurículo-Vertebral.

Etiología y riesgo de repetición: Desconocida. Se ha sugerido que podría tratarse de una XD con letalidad en fetos varones, o de una AD con penetrancia incompleta y expresividad variable, o de una poligénica limitada a hembras (esta etiología es la que concentra mayor consenso), o de una multifactorial. Incluso se ha sugerido una etiología ambiental. No se conoce el riesgo de repetición, pero probablemente no es superior al 5-10%.

Procedimientos diagnósticos: Los defectos vertebrales pueden ser detectados por ecografía.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida es normal. Si la sordera es de tipo conductivo puede operarse, así como la anomalía de Duane. El retraso mental es poco frecuente y leve.

Epidemiología: La razón de sexos es M1:F11.

Comentarios: Este síndrome está poco delimitado como entidad. Es posible que en realidad englobe varios síndromes. También es posible que algunos casos no incluidos en este diagnóstico, que presentan algunos de sus defectos y otros no incluidos en su cuadro, no sean más que variaciones clínicas del mismo.

SÍNDROME de COHEN

Sinónimos: Síndrome Pepper.

Nº Catálogo McKusick: 216550.

Descripción: Hipotonía, obesidad en la infancia, micrognatia, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, microcefalia, puente nasal prominente, filtrum corto, paladar ojival, incisivos prominentes, lengua pequeña, orejas grandes, orejas displásicas, hipoplasia maxilar, hipoplasia malar, hipoplasia de esmalte dental, hiperplasia gingival, fisuras palpebrales antimongoloides, distrofia corioretiniana, atrofia óptica, microcórnea, estrabismo, miopía, manos y pies estrechos, hipoplasia de metacarpianos y metatarsianos, pliegue simiesco, hiperlaxitud articular, genu valgo, cúbito valgo, cifosis, escoliosis, lordosis lumbar, pies planos, criptorquidia, pubertad retrasada, pubertad precoz, microftalmia, coloboma de iris, coloboma de retina, nistagmus, desprendimiento de retina, depósitos retinianos pigmentarios, hipertelorismo, apéndices preauriculares, hipoacusia, sindactilia, convulsiones, leucopenia, obstrucciones ureterales, prolapso de la válvula mitral, CIV, aneurisma de la carótida, aorta descendente tortuosa, luxación de cadera, espina bífida oculta, pectus excavatum, artritis reumatoide, reflujo gastroesofágico, hernia de hiato, hipertrofia de cuerpo calloso, déficit de hormona de crecimiento.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Prader-Willi

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El gen (COH1) no se ha identificado, pero se sabe que mapea en 8q22-q23. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: El retraso del crecimiento intrauterino puede ser detectado por ecografía prenatal. El diagnóstico ecográfico es posible cuando existe un caso previo.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida no parece disminuida. Algunas de las anomalías oculares pueden ocasionar ceguera. Las anomalías en extremidades pueden dificultar la deambulación. La cirugía ortopédica puede resolver algunos de los problemas articulares. El tratamiento ortodóncico resuelve el problema de posición de los dientes. El caso descrito con déficit de hormona de crecimiento experimentó una recuperación de su crecimiento tras un tratamiento con hormona biosintética humana.

Epidemiología: Este síndrome parece más frecuente en judíos Ashkenazis y en Finlandia.

Comentarios: El síndrome de Mirhosseini-Holmes-Walton (retinopatía-microcefalia-retraso mental) parece ser sólo una variante del síndrome de Cohen. Al menos en dos ocasiones se ha comunicado una transmisión AD de este síndrome, con algún progenitor afectado. Sin embargo, parece descartada este tipo de herencia al considerarse estos casos diagnósticos erróneos. No obstante, es cierto que el síndrome de Cohen es una entidad que no permite una delimitación excesivamente precisa, al menos hasta que los pacientes alcanzan una determinada edad. Esto,

unido a la existencia de otras patologías que cursan con retraso mental y anomalías faciales y cuya delimitación no existe en absoluto, hacen que muchas veces sea difícil decidir si un determinado paciente pertenece o no a esta entidad. Hay que reconocer que entre lo expuesto y dudar que el síndrome de Cohen sea una entidad homogénea existe sólo un ligero matiz, un pequeño paso que nosotros no vamos a dar. Los defectos de extremidades, la laxitud articular y el prolapso de la mitral sugieren una anomalía generalizada del tejido conectivo (como en los síndromes de Marfan, Ehlers-Danlos, etc.). La prominencia de los incisivos, uno de los rasgos llamativos de este síndrome (aunque no de los más frecuentes), se produce como consecuencia del arqueamiento y estrechez del paladar.

SÍNDROME de CORNELIA DE LANGE

Sinónimos: Síndrome de Brachmann-de Lange, Degeneración tipo Amstelodamensis.

Nº Catálogo McKusick: 122470.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, sinofridia, microcefalia, reducción de extremidades superiores (de oligodactilia a focomelia extrema) e inferiores (ausencia de tibia, fémur bífido), filtrum amplio y prominente, narinas antevertidas, nariz pequeña, puente nasal ancho y/o deprimido, hirsutismo generalizado, pestañas largas y curvadas, baja implantación del cabello, braquicefalia, micrognatia, labios finos, comisuras apuntando abajo, paladar hendido, paladar ojival, orejas displásicas, orejas de implantación baja, orejas hirsutas, limitación a la extensión de los codos, pliegue simiesco, implantación proximal del pulgar, clinodactilia del 5º dedo de la mano, sindactilia entre los dedos 2º y 3º de los pies, manos y pies pequeños, criptorquidia, hipospadias, hipoplasia de pene, útero bicorne o septado, ovarios filiformes, retraso de la erupción de los dientes, hipoplasia de dientes, dientes separados, displasia gingival, cuello corto, hipertonía, sordera, esternón corto con reducción en los centros de osificación, costillas finas, deformidades de los pies, mamilas hipoplásicas, ombligo pequeño, cutis marmorata, nevus pigmentado, CIA, CIV, persistencia del ductus, hipoplasia de ventrículo izquierdo, convulsiones, malrotación intestinal, hernia diafragmática, páncreas anular, estenosis pilórica, obstrucción duodenal, hernia de hiato, estenosis esofágica, reflujo gastroesofágico, hernia inguinal, duplicación de colon, divertículo de Meckel, hipoplasia o displasia renal, hipoplasia de labios mayores, hipotonía, hipertelorismo, úvula bífida, hipoplasia de válvula aórtica, drenaje venoso anómalo, fibroelastosis ventricular, miopía, astigmatismo, microcórnea, anomalía de Peters, atresia de coanas, trombocitopenia, hemangioma cavernoso, tortícolis, panhipopituitarismo.

Diagnóstico diferencial: Duplicación 3q, embriofetopatía por alcohol, síndrome de Gorlin-Chaudhry-Moss.

Etiología y riesgo de repetición: Desconocida. La mayoría de casos son esporádicos. Se han comunicados casos de repetición en hermanos, aunque la mayor parte de los casos familiares sugieren una herencia dominante con alguno de los progenitores levemente afectado. Se conocen casos de concordancia y casos de discordancia entre gemelos monocigóticos, y casos de discordancia entre gemelos dicigóticos. La mayoría de los casos estudiados presentan un cariotipo normal, si bien en varios casos se han descrito anomalías cromosómicas (aunque éstas no parecen específicas). Debido a esto se está estudiando la posibilidad de que se trate de un síndrome producido por una microdelección submicroscópica (síndrome de genes contiguos). La región para la que existen más sospechas de que contenga el gen o genes de este síndrome es la 3q26.3: Además de que algunos de los casos diagnosticados de este síndrome presentaban alteraciones de esta región, existe una apreciable similitud fenotípica entre este síndrome y el producido por la duplicación de esa región cromosómica. Aunque el tipo de etiología más aceptado es la AD, se acepta un riesgo empírico de repetición del 2 al 5% para hermanos de afectados. Cuando se excluyen los casos en los que alguno de los progenitores presenta algún rasgo, el riesgo de repetición se calcula en alrededor del 0.3%. Se ha observado que

en todos aquellos casos en los que se ha podido demostrar una herencia AD, era la madre la que transmitía el defecto, lo que sugiere un fenómeno de impronta genética. Los casos de recurrencia en hermanos con padres no afectados pueden ser explicados por mosaicismo gonadal.

Procedimientos diagnósticos: Alguna vez se han podido detectar algunas anomalías por ecografía (retraso del crecimiento, defectos de miembros, hernia diafragmática, etc.). Parece haber una relación directa con un marcador serológico medido en sangre materna: la ausencia de proteína plasmática A gestacional (PAPPA).

Pronóstico y tratamiento: Acostumbran a presentar problemas de comportamiento (incluyendo autolesiones) y comunicación, así como dificultades en su alimentación, así como infecciones y otros problemas respiratorios recurrentes. Se sugiere que los casos producidos por mutaciones *de novo* son más graves y suelen morir pronto. Se conocen pocos casos que hayan alcanzado la edad adulta. La mayoría de los casos presentan algún grado de retraso mental, aunque se han comunicado hasta 7 casos con inteligencia normal. Los problemas oculares no son muy frecuentes.

Epidemiología: Se han calculado tasas de prevalencia neonatal en diversas poblaciones. En Dinamarca es de 0,6 a 2/100.000, en Taipei de 1/16.744 y en EE.UU. de 1/10.000. Parece existir un exceso de hembras entre los casos con menor peso al nacer. El peso es de 2500 g. o menos en el 72% de los casos. El retraso de crecimiento postnatal se presenta en el 96% de los casos. Tanto el peso como la estatura permanecen por debajo del percentil 3. Alrededor del 20% de los casos presentan defectos por reducción de miembros superiores.

Comentarios: Este síndrome presenta una gran variabilidad de expresión. Algunos autores sugieren la existencia de 2 grupos clínicos: Uno incluiría los casos con la forma grave y otro aquellos con un grado de afectación más leve. Este grado de afectación hace referencia, sobre todo, a las anomalías internas y de miembros. Otros autores no están de acuerdo con la creación de estos dos grupos clínicos. Los defectos por reducción de miembros superiores pueden ser unilaterales o bilaterales. Cuando son bilaterales pueden presentar muy distintos grados de gravedad de un miembro a otro. Se ha observado que los casos que presentan menor peso al nacer tienen defectos más graves. Existe un índice diagnóstico de 30 anomalías que, empleando la taxonomía numérica, puede discriminar si un determinado caso tiene o no el síndrome en el 99% de las ocasiones. También se ha desarrollado un patrón metacarpofalángico que permitió el diagnóstico del 100% de los casos (frente a controles sanos) en la serie estudiada (19 individuos).

SÍNDROME de CROUZON

Sinónimos: Disostosis craneofacial tipo I.

Nº Catálogo McKusick: 123500.

Descripción: Craneosinostosis (generalmente de las suturas coronal, sagital y lambdaidea), exoftalmos (órbitas poco profundas), hipoplasia maxilar, braquicefalia, estrabismo divergente, anomalías del nervio óptico, abombamiento frontal, hipertelorismo, nariz en pico de loro, desviación del tabique nasal, labio superior corto, abombamiento lateral de las valvas palatinas, dientes apelonados, erupción ectópica de los molares maxilares, atresia de conducto auditivo, calcificación del ligamiento estilohideo, fusión de vértebras cervicales (sobre todo C₂-C₃), retraso mental, convulsiones, agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia, cráneo en trébol, atrofia óptica, aniridia, anisocoria, nistagmus, coloboma de iris, microcórnea, megalocórnea, queratoconus, catarata, ectopia lentis, escleróticas azules, glaucoma, labio leporino, paladar hendido, úvula bífida, subluxación de la cabeza del radio, cúbito valgo, ectrodactilia, anomalías costales, anomalías sacras.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Saethre-Chotzen, síndrome de Apert, craneosinostosis aislada, síndrome de Jackson-Weiss, secuencia de compresión de la cabeza fetal (por anomalías uterinas u oligohidramnios).

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome está producido por mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 (FGFR2), que está localizado en la región 10q26. Existe una entidad compuesta por el síndrome de Crouzon con acantosis nigricans, que es el resultado de una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (FGFR3). La genética de este síndrome es compleja. Se han descrito otras mutaciones que afectan a estos dos genes que producen otros síndromes. Incluso se han descrito mutaciones idénticas a las que producen este síndrome que pueden ocasionar síndromes diferentes (el síndrome de Pfeiffer, por ejemplo). La primera de estas situaciones puede explicarse fácilmente teniendo en cuenta las diferencias en los productos génicos que pueden producir dos mutaciones diferentes del mismo gen. La segunda situación no tiene todavía ninguna explicación demostrada y se alude a diferencias en factores de regulación génica y factores ambientales para intentar explicarla. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de los afectados. Este síndrome presenta una gran variabilidad de expresión, por lo que es aconsejable asegurarse de que los padres de un afectado no presentan pequeñas manifestaciones. Existe una familia en la que se documentó la existencia de mosaicismo gonadal. Dependiendo de la presencia o ausencia del síndrome en alguno de los padres, el riesgo de repetición en hermanos puede variar entre un 50% y un riesgo muy bajo (el correspondiente a la existencia de un mosaicismo gonadal en alguno de los progenitores).

Procedimientos diagnósticos: Generalmente no puede hacerse diagnóstico por ecografía prenatal. La sinostosis prematura comienza durante el primer año de vida y se hace completa hacia el tercer año. Sin embargo, existen casos con afectación neonatal y alguno de éstos ha sido detectado prenatalmente (por la presencia de

exoftalmos). Siempre que exista una sospecha fundada, es posible hacer el diagnóstico evidenciando el gen mutado mediante procedimientos moleculares.

Pronóstico y tratamiento: La gravedad, edad de inicio y velocidad de progresión de las sinostosis condicionan el grado de deformidad y las complicaciones asociadas. Estas incluyen conjuntivitis y queratitis de exposición, hidrocefalia, ceguera, sordera, dolores de cabeza, además del mencionado retraso mental y las convulsiones. La cirugía de remodelación de los huesos del cráneo ofrece espléndidos resultados y puede evitar los efectos del incremento de la presión intracraneal, el retraso mental y la alteración del nervio óptico.

Epidemiología: La frecuencia de aparición del síndrome en la población general oscila entre 1/25.000 y 1/60.000 nacimientos. Alrededor de la mitad de los casos son mutaciones nuevas (padres sanos). Como en otros síndromes de etiología AD, existe una clara relación de estos casos de mutaciones de novo con una edad paterna avanzada.

Comentarios: Algún autor ha denominado síndrome de pseudo-Crouzon a las formas con menor afectación. Este término debe ser evitado ya que se trata de la misma entidad, como demuestra la existencia de casos con poca afectación y casos con afectación grave en la misma familia. Se trata de una alteración que afecta casi exclusivamente a los huesos del cráneo.

DELECIÓN 11p13

Sinónimos: Síndrome de aniridia-tumor de Wilms, complejo WAGR (de Wilms-Aniridia-Genital-Retraso mental).

Nº Catálogo McKusick: 106210, 194070, 137357, 194072

Descripción: Retraso mental, aniridia, microcefalia, frente prominente, asimetría craneal, cara estrecha, cataratas, nistagmus, ceguera, micrognatia, raíz nasal prominente, ptosis palpebral, orejas displásicas y de implantación baja, hipospadias, criptorquidia, hiperquinesis, retraso del crecimiento, tumor de Wilms, genitales ambiguos, gonadoblastoma, nefroblastoma, glaucoma, cardiomiopatía, tetralogía de Fallot, cifoscoliosis, hernia inguinal, clinodactilia 5º dedo de la mano, polidactilia.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Deleción (monosomía) de parte o toda la región 11p13. Se trata de una microdeleción o síndrome de "genes contiguos". Dependiendo de la zona delecionada, y puede que también del tipo de mutación, el cuadro será más o menos amplio. Tres de las anomalías del acróstico están producidas por mutaciones en genes diferentes: la aniridia (AN2, que corresponde probablemente al gen PAX6), el tumor de Wilms (WT1) y el retraso mental (?). Si los progenitores no son portadores de translocación el riesgo es bajo (no se conoce la cifra exacta). Si alguno de los progenitores es portador de una translocación, el riesgo de repetición sería mucho más elevado (tampoco conocemos la cifra exacta). Si un afectado llegase a reproducirse, el riesgo teórico de afectación en sus hijos sería del 50%. La aniridia es la única anomalía presente en todos los casos con esta deleción y se presenta como anomalía aislada en algunos casos en los que existe una translocación aparentemente balanceada. De esto se deduce que el gen cuya alteración produce la aniridia (AN2) se situaría en el lugar de rotura.

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis), aunque cuando la deleción es mínima es necesario efectuar técnicas citogenéticas de alta resolución (cromosomas "largos" o prometafásicos) o técnicas moleculares. El cuadro clínico es difícilmente detectable por ecografía.

Pronóstico y tratamiento: El pronóstico depende del grado de afectación que, como hemos señalado depende fundamentalmente de la extensión de la microdeleción. El grado de retraso mental es muy variable. Los problemas oculares son constantes. La esperanza de vida depende de la presencia o no de cáncer.

Epidemiología: Alrededor del 90% de los casos son deleciones *de novo* y el 10% heredadas (translocación desbalanceada) de algún progenitor. La edad materna tiende a ser superior que en la población general. El 1-2% de los pacientes con tumor de Wilms presentan esta deleción. La relación de sexos es M2:F1. El tumor de Wilms es bilateral en alrededor del 35% de los casos (en pacientes sin la deleción sólo el 2-4%).

Comentarios: --

DELECIÓN 13q

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso mental y del crecimiento, hipotonía, microcefalia, trigonocefalia, abombamiento frontal, raíz nasal prominente, maxila e incisivos prominentes, orejas grandes, malrotadas y despegadas con surco del hélix, ptosis palpebral, epicantus, microftalmia, colobomas, retinoblastoma, cuello corto con piel redundante, CIA, CIV, hipoplasia renal, aplasia de vesícula biliar, hipospadias, escroto bífido, escroto hipoplásico, criptorquidia, micropene, ano imperforado, fístula perineal, luxación de cadera, deformidades de los pies, ausencia o hipoplasia de pulgares, agenesia de cuerpo calloso, meningocele, hidrocefalia, osteosarcoma, sarcoma sinovial, holoprosencefalia, asimetría facial, agenesia renal bilateral, labio leporino, paladar hendido, anomalías vertebrales, anomalías costales, sinostosis de metacarpianos.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Delección (monosomía) de parte o toda la región 13q. La mayoría de los casos presentan delección en la región 13q21-qter y, de éstos, lo más frecuente es encontrar delecciones en la región 13q31-qter. Si se presenta retinoblastoma, la región 13q14 está también delecionada, aunque sólo un 20% de los casos con delección de esta región presentan el tumor. Mutaciones en el gen RB1, localizado en esa región, producen retinoblastoma (y otros tipos de neoplasias). Si ninguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo es bajo (no se conoce la cifra exacta). Si alguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo de repetición sería mucho más elevado (tampoco conocemos la cifra exacta). Los individuos con delecciones que afectan únicamente a la región 13q14 pueden llegar a reproducirse, teniendo sus hijos un riesgo de afectación del 50%. No se conocen casos con otras delecciones que hayan llegado a reproducirse, aunque si lo hiciesen, sus hijos también tendrían un 50% de riesgo de afectación.

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis), aunque cuando la delección es mínima es necesario efectuar técnicas citogenéticas de alta resolución (cromosomas "largos" o prometafásicos) o técnicas moleculares. El cuadro clínico es difícilmente detectable por ecografía, aunque pueden identificarse algunas de sus anomalías. La región delecionada acostumbra a incluir el locus del gen de la esterasa D, por lo que esta delección puede ser detectada midiendo niveles de este enzima en líquido amniótico.

Pronóstico y tratamiento: Suelen presentar retraso del crecimiento postnatal y susceptibilidad a las infecciones. La esperanza de vida está claramente disminuida en la mayoría de los casos. La delección de las regiones 13q14-qter o 13q21-qter da lugar a fetos no viables (aborto espontáneo o muerte perinatal). El grado de retraso mental es muy variable y está generalmente relacionado con la extensión de la región delecionada. Las anomalías oculares suelen ser muy graves y sin posibilidades de tratamiento.

Epidemiología: Alrededor del 60% de los casos presentan un cromosoma 13 en anillo. La mayoría de casos se producen *de novo*. La prevalencia de anillos del 13 en recién nacidos se ha estimado en 1-2/100.000 en una población anglosajona.

Comentarios: Se han descrito cuadros clínicos más o menos solapados que corresponderían a las distintas extensiones de la región delecionada.

DELECIÓN 18p

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso mental y del crecimiento, nariz ancha y aplanada, microcefalia, cara redondeada, raíz nasal deprimida, hipertelorismo, ptosis palpebral, estrabismo, epicanthus, orejas grandes y despegadas, comisuras de la boca apuntando abajo, microrretrognatia, cuello corto, pterigium colli, micropene, criptorquidia, mamilas separadas, caries, manos y pies pequeños, sindactilia en pies, pectus excavatum, labio leporino, paladar hendido, holoprosencefalia, incisivo único central, ausencia de huesos nasales, CIV, coartación de aorta, canal A-V, persistencia del ductus, transposición de grandes vasos, cataratas, alopecia, hipotiroidismo, diabetes, deficiencia de hormona de crecimiento, ausencia o deficiencia de IgA, cifoscoliosis, clinodactilia del quinto dedo de la mano, cúbito valgo, luxación de cadera, pies equinovaros, hernia inguinal.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Turner.

Etiología y riesgo de repetición: La región más frecuentemente delecionada es la 18p11. Algunos casos provienen de la formación de un cromosoma 18 en anillo. Si ninguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo es bajo (no se conoce la cifra exacta). Si alguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo de repetición es del 25%. Si un afectado llega a reproducirse (se conoce algún caso), el riesgo teórico de afectación en sus hijos es del 50%.

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). El cuadro clínico es difícilmente detectable por ecografía, aunque pueden identificarse algunas de sus anomalías.

Pronóstico y tratamiento: El grado de retraso mental es muy variable. Si no presentan anomalías graves, la esperanza de vida no está disminuida. Las cataratas no son muy frecuentes en individuos con esta anomalía cromosómica.

Epidemiología: Alrededor del 85% de los casos son deleciones *de novo*. El 10% son heredadas por translocaciones en alguno de los padres. La relación de sexos es M2:F3. La edad de los padres tiende a ser superior que en la población general.

Comentarios: El cuadro clínico es extremadamente variable. La extensión de la deleción no se correlaciona claramente con el grado de afectación.

DISPLASIA ÓSTEO-UNGUEAL

Sinónimos: Síndrome de uña-rótula, displasia hereditaria ónico-ósea (HOOD), displasia artro-ónico-ósea, síndrome de Turner-Kieser, enfermedad de Fong.

Nº Catálogo McKusick: 161200.

Descripción: Hipoplasia de uñas, hipoplasia de rótula, espolones ilíacos, displasia de uñas, ausencia de rótula, dislocación de rótula, anomalía del codo, pterigium en el codo, glomerulonefritis, nefrosis, deformidad del esternón, espina bífida oculta, hipoplasia de la primera costilla, anomalía de los músculos pectoral menor, bíceps, tríceps y cuádriceps, hiperostosis frontal, clinodactilia del 5º dedo de la mano, sinfalangismo parcial entre la 2ª y la 3ª falange, hipotiroidismo, retraso mental, psicosis, microftalmia, microcórnea, catarata, ptosis palpebral, dislocación de la cabeza del radio, deformidades de los pies, labio leporino, paladar hendido, cáncer de colon, edema.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Turner, síndrome de Noonan.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome está producido por mutaciones del gen del factor de transcripción LMX1B (un regulador de la expresión del gen de la insulina, que actúa en el crecimiento y diferenciación de los miembros embrionarios), localizado en 9q34.1. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: Parece que las anomalías renales, cuando están presentes, son lo suficientemente específicas como para intentar un diagnóstico prenatal de un feto con riesgo mediante biopsia renal intrauterina o directamente con ecografía prenatal. La detección de un primer caso no es posible. Siempre que exista una sospecha fundada, puede intentarse hacer el diagnóstico evidenciando el gen mutado mediante procedimientos moleculares.

Pronóstico y tratamiento: La ausencia de rótula puede provocar subluxación de la rodilla, genu varo y osteoartritis precoz. La anomalía del codo provoca problemas en la pronación y la supinación, y puede provocar, asimismo, osteoartritis precoz. Si hay dislocación lateral de rótula puede haber problemas para caminar (sobre todo bajando escaleras). El tratamiento ortopédico puede aliviar algunas de las anomalías de la rodilla y el codo. La nefropatía es generalmente benigna, pero algunas veces (8%) puede llegar a ocasionar la muerte del afectado, por lo que se recomiendan revisiones periódicas. Pueden presentar frecuentes infecciones urinarias.

Epidemiología: --

Comentarios: Los espolones ilíacos se presentan en alrededor del 80% de los casos y parecen ser una anomalía patognomónica de este síndrome. El locus de este síndrome está ligado al locus del grupo sanguíneo ABO. Parece existir una alteración de las fibras de colágeno, evidente a nivel de glomérulos renales (como en el síndrome de Alport).

DISTROFIA MIOTÓNICA NEONATAL

Sinónimos: Enfermedad de Steinert neonatal, distrofia miotónica congénita.

Nº Catálogo McKusick: 160900.

Descripción: Hipotonía, contracturas articulares (artrogriposis), deformidades de los pies, costillas finas, hipoplasia pulmonar, polihidramnios, debilidad de los músculos faciales (sobre todo los mandibulares), cataratas, anomalías de la retina, micrognatia, miotonía, retraso mental, hernias, criptorquidia, luxación congénita de cadera, cardiopatías de la conducción, arritmias, hidrocefalia, paladar hendido, hidrops fetalis.

Diagnóstico diferencial: Otras enfermedades neuromusculares que produzcan secuencias con inmovilidad intrauterina (aquinesia o hipoquinesia fetal), síndromes que cursen con artrogriposis.

Etiología y riesgo de repetición: La distrofia miotónica es una enfermedad génica AD. El defecto genético consiste en la ampliación del número de repeticiones del triplete CTG del extremo 3' (que no se traduce) del gen de una quinasa en el cromosoma 19, concretamente en la región 19q13.2-q13.3 (locus DM). Los individuos no afectados tienen una región de entre 5 y 30 tripletes CTG en ese extremo del gen y la severidad de esta enfermedad aumenta a medida que se incrementa el número de estos tripletes. Entre 50 y 80 repeticiones la afectación es leve y los pacientes gravemente afectados presentan 2000 o más copias del triplete. Los individuos con la forma neonatal son los que presentan el número más elevado de repeticiones. Con frecuencia, cuando se transmite la enfermedad de un progenitor a un hijo se produce una ampliación del número de tripletes, lo que explica el fenómeno de anticipación (aumento de la gravedad en generaciones sucesivas). No se observan ampliaciones extremas cuando la transmisión se produce a través del un padre afectado y sí cuando es la madre la afectada. De aquí que la grave forma neonatal se produzca casi exclusivamente en hijos de madres afectadas. Se ha calculado un riesgo empírico de aparición de un primer caso de la forma neonatal del 3% al 9% para los hijos de una mujer con la forma adulta de Distrofia miotónica, y un riesgo de repetición del 20% al 37% cuando ya existe un caso previo con la forma neonatal. No existe constancia de que ningún individuo afectado con la forma neonatal haya llegado a reproducirse.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar la anomalía génica mediante análisis del ADN. También es posible una detección prenatal por ecografía (disminución de movimientos fetales, polihidramnios).

Pronóstico y tratamiento: Muchos mueren en el período neonatal debido a insuficiencia respiratoria (hipoplasia pulmonar). La mayoría de los que logran sobrevivir presentan retraso mental y problemas en la succión y la deglución.

Epidemiología: No hemos encontrado estimaciones que hagan referencia exclusiva a la forma neonatal.

Comentarios: Puede ser complicado hacer el diagnóstico de un primer caso de la forma neonatal de distrofia miotónica. La madre afectada por la forma adulta puede presentar rasgos muy leves de su enfermedad y ésta puede incluso no haber sido diagnosticada en el momento del nacimiento del hijo afectado. La hipoquinesia fetal es la responsable de gran parte del cuadro y de la gravedad de la forma neonatal frente a la menor afectación que presenta la forma de presentación en adultos.

SÍNDROME DE DOWN

Sinónimos: Trisomía 21, mongolismo.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso mental, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, braquicefalia, microcefalia leve, cara redondeada de perfil plano, hendiduras palpebrales mongoloides, epicantus, hipotonía, hiperlaxitud articular, occipucio aplanado, braquimesofalanga del quinto dedo de las manos, diastasis entre los dos primeros dedos de los pies (signo de la sandalia -"sandal gap"-), fontanelas amplias, retraso en el cierre de fontanelas, cuello corto y ancho, piel sobrante en cuello, pestañas cortas y escasas, estrabismo, nistagmus, blefaritis, iris con manchas de Brushfield, hipotelorismo, raíz nasal plana, nariz pequeña, narinas antevertidas, boca pequeña, labios gruesos, paladar ojival, malposición dental, microdoncia, otras anomalías dentales, orejas dismórficas, canal auditivo estrecho, mamilas planas, diastasis de rectos, manos y pies pequeños, braquidactilia, clinodactilia, cortedad de fémur y húmero, displasia de pelvis, pliegue simiesco, otras anomalías de los dermatoglifos, criptorquidia, hipoplasia escrotal, infertilidad (varones), maduración ósea retrasada, canal A-V, CIV, policitemia, inmunodeficiencia, cutis marmorata, cabello escaso y fino, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, cifosis dorsolumbar, cataratas, hernia umbilical, micropene, leucemia, linfomas, carcinoma testicular, retinoblastoma, tumores del sistema nervioso central, holoprosencefalia, convulsiones, macroglosia, CIA, tetralogía de Fallot, persistencia del ductus, transposición de grandes vasos, coartación de aorta, fístula traqueoesofágica, estenosis pilórica, atresia duodenal, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung, imperforación anal, hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Diagnóstico diferencial: Hipotiroidismo, síndrome XXXXY, síndrome XXXXX, síndrome de Zellweger.

Etiología y riesgo de repetición: Trisomía de todo o parte del cromosoma 21. Cuando la trisomía es parcial, debe estar implicada al menos la banda 21q22.3 para que se produzca el síndrome. La trisomía puede ser heredada (translocación, mosaicismo gonadal o progenitor afectado) o "de novo", y puede afectar a todas las células del individuo o presentarse sólo en un porcentaje de ellas (mosaicismo). En el error básico está implicado un fenómeno de no-disyunción que puede producirse en cualquiera de las dos divisiones meióticas del proceso de formación de los gametos, y que puede afectar tanto a la ovogénesis (producción del óvulo en la madre) como a la espermatogénesis (producción del espermatozoide en el padre). Se acepta un riesgo empírico de repetición de trisomías libres "de novo" del 1% para hermanos de un afectado. Cuando un progenitor es portador de una translocación balanceada que implica el cromosoma 21, los riesgos empíricos de que sus hijos presenten el síndrome (trisomía 21 parcial) varían dependiendo del tipo de translocación y de si el portador de la misma es la madre o el padre. Así, si la madre es portadora de una translocación con un cromosoma del grupo D (13, 14 o 15) el riesgo es del 10%, mientras que si es el padre el portador, el riesgo oscila entre el 2% y el 5%. Cuando la translocación (materna o paterna) es con un cromosoma 22 el riesgo es del 4%, y del

100% cuando la translocación (materna o paterna) es con otro cromosoma 21 (en este último caso se producirán un 50% de cigotos con monosomía 21, que no son viables, y un 50% con trisomía 21, que representan la totalidad de los embriones con posibilidades de sobrevivir). Si uno de los progenitores presenta el síndrome y la trisomía 21 es libre, sus hipotéticos hijos tienen un riesgo del 50% de heredarlo.

Procedimientos diagnósticos: Mediante cariotipo. Existen algunos signos ecográficos de sospecha (pliegue o edema nucal, fémur corto, braquimesofalangia del quinto dedo de la mano, pelvis renales dilatadas, diastasis entre el primero y el segundo dedos del pie, edema nucal, etc.), cuyo valor predictivo es muy variable. En los últimos años se ha desarrollado un sistema de cálculo del riesgo basado en la edad materna y en marcadores bioquímicos en suero materno durante el segundo trimestre de la gestación (alfa-fetoproteína y fracción beta de la gonadotropina coriónica son los más utilizados). Este sistema, denominado cribado triple o triple *screening* (AFP+BHCG+edad materna), ofrece una cuantificación bastante precisa de las posibilidades que presenta una gestante de que el feto sea portador de una trisomía 21. La confirmación de la existencia de un feto con este síndrome debe realizarse siempre citogenéticamente. La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales obtenidas mediante pruebas invasivas (amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). La presencia de alguno de estos signos ecográficos, un resultado del triple *screening* por encima de la cifra de riesgo escogida como aceptable, la existencia de un hermano afectado, o de un progenitor portador de una translocación, o de una edad avanzada de la mujer, constituyen situaciones en las que el riesgo está aumentado y, por lo tanto, estaría justificado el estudio del cariotipo fetal. Existen autores (entre los que me encuentro) que opinan que la base científica sobre la que se sustenta la decisión de impedir el acceso a este tipo de prueba (de probada eficacia diagnóstica), no es muy sólida, y abogan por su realización a petición de la gestante, sea cual sea su riesgo, siempre que ésta haya sido correctamente informada en un adecuado proceso de consentimiento informado.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida media es de 35 años. La muerte se produce en la etapa infantil, debido a cardiopatías, leucemia o enfermedades respiratorias, o en la edad adulta como consecuencia de la enfermedad de Alzheimer y la depresión del sistema inmunitario. El grado de retraso mental es variable (se ha comunicado un caso con inteligencia normal). Las anomalías que pueden producir problemas de visión no son frecuentes en este síndrome. La fertilidad de los varones afectados está seriamente comprometida, pero se han documentado casos de paternidad. La estatura media en adultos es de 151 cm. en hombres y 141 cm. en mujeres.

Epidemiología: Entre el 65 y el 80% de los embriones con este síndrome son espontáneamente abortados. La prevalencia en recién nacidos oscila entre 1/400 y 1/2000. Aproximadamente el 92-96% de los casos se originan por un fenómeno de no-disyunción de los dos cromosomas 21 homólogos en el proceso meiótico de formación de los gametos (trisomía libre global por disomía gamética). En el 95% de estos casos, la no-disyunción se produce en la formación del óvulo (origen materno), mientras que en el 5% restante se produce en la formación del espermatozoide (origen paterno). El fenómeno de no-disyunción puede producirse, asimismo, durante la primera división meiótica (fallo en la separación de los cromosomas homólogos) o durante la segunda

división meiótica (fallo en la separación de las cromátides hermanas). El 80% de las trisomías libres de origen materno se originan durante la primera división meiótica y el 20% restante durante la segunda, mientras que entre las de origen paterno, el 60% se originan durante la primera división meiótica y el 40% restante durante la segunda. Aproximadamente el 3-5% de los casos son producidos por translocación, de las que las más frecuentes se producen entre el cromosoma 21 y los cromosomas del grupo D (13, 14 y 15) y del grupo G (21 y 22), aunque también se han observado con otros cromosomas (1, 2, 6, 7, 12 y 19). Entre el 1 y el 3% de los casos presentan un mosaicismo, generalmente con una línea cromosómicamente normal. El riesgo de tener un hijo con este síndrome se incrementa sobre todo a partir de alrededor de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante. En un estudio realizado con 917 casos recogidos en 54 hospitales de toda España durante un período de 11 años, se concluyó que el grupo etario con menor riesgo es el compuesto por las gestantes entre los 20 y los 24 años (riesgo: 1/2000). A los 37 años el riesgo es de 1/200, a los 40 de 1/100, a los 43 de 1/50 y a los 48 de 1/20 (existen tablas y gráficos de riesgo para cada año de edad materna). Esta estrecha relación con la edad materna condiciona la cifra de prevalencia en una población determinada a la distribución de la edad de las gestantes en esa población, así como a la utilización de métodos de diagnóstico prenatal y a la posibilidad de efectuar una interrupción del embarazo en caso de detectar la anomalía. En EE.UU. aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados en centros para individuos con retraso mental tienen esta alteración. La relación de sexos está ligeramente decantada hacia varones en la mayoría de las poblaciones estudiadas (aproximadamente M4:F3).

Comentarios: El síndrome de Down es el más común y mejor conocido de los síndromes polimalformativos. La primera referencia escrita a este síndrome proviene del año 1846, cuando Séguin lo denominó *furfuraceous idiocy*. El exceso de algunos de los enzimas cuyo gen se haya en el cromosoma 21 explica algunas (todavía pocas) de las anomalías presentes en este síndrome.

SÍNDROME DE DUBOWITZ

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 223370.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, cara característica, frente amplia, puente nasal prominente, telecantus, ptosis palpebral, blefarofimosis, epicanthus, hipoplasia de cejas, arcos superciliares aplanados, nariz ancha, micrognatia, paladar hendido, úvula bífida, displasia de orejas, retraso mental moderado, eczema (sobre todo en cara y miembros), seno pilonidal, cabello escaso, edad ósea retrasada, hipospadias, criptorquidia, sindactilia entre el 2º y el 3º dedos de los pies, retraso en la erupción de los dientes, oclusión de la carótida, subclavia aberrante, asimetría facial, leucemia, linfoma, neuroblastoma, clinodactilia del quinto dedo de la mano, pies planos, metatarsus adductus, espina bífida oculta, hiperlaxitud articular, hipoparatiroidismo, neutropenia.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Bloom, Embriofetopatía por alcohol.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: El diagnóstico de un primer caso es difícil. Casos sucesivos pueden ser minuciosamente controlados ecográficamente para intentar detectar intraútero el retraso del crecimiento intrauterino o la microcefalia.

Pronóstico y tratamiento: Probablemente presenta una esperanza de vida normal. Las anomalías oculares pueden ser tratadas quirúrgicamente. Durante el primer año de vida son frecuentes los vómitos y la diarrea. Acostumbran a ser individuos tímidos. No todos los casos presentan retraso mental (aproximadamente la mitad) y raramente el retraso es severo. Muchos casos presentan hiperactividad. La rinorrea y la otitis media son problemas frecuentes.

Epidemiología: --

Comentarios: --

SÍNDROME DE ECTRODACTILIA-DISPLASIA ECTODÉRMICA-FISURA FACIAL

Sinónimos: Síndrome EEC (del inglés *Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Cleft*).

Nº Catálogo McKusick: 129900, 602077, 129810.

Descripción: Ectrodactilia (manos y pies en pinza de langosta), displasia ectodérmica (piel fina con hiperqueratosis y ausencia de glándulas sebáceas), labio leporino, hipoplasia de mamilas, pelo escaso, claro y fino, hipopigmentación de la piel, anodoncia, microdoncia, displasia de esmalte dental, caries, fotofobia, blefarofimosis, telecantus, epicantus, anomalías del conducto lagrimal, blefaritis, dacriocistitis, punta nasal ancha, paladar hendido, hipoplasia maxilar, hipoplasia malar, filtrum corto, distrofia ungueal, sordera, duplicación renal, duplicación de sistema colector, agenesia renal unilateral, displasia renal, hidronefrosis, hidrouréter, hipospadias, criptorquidia, displasia de orejas, sindactilia, nevus pigmentados, microcefalia, retraso mental, ausencia de *septum pelucidum*, anomalías del hipotálamo (que pueden producir deficiencia de hormona de crecimiento), bajo peso al nacer, obstrucción uretral (*prune belly* y la secuencia de oligohidramnios que desencadena, con hipoplasia pulmonar), atresia de coanas, reflujo ureterovesical, polidactilia, anomalías del timo, onfalocele, atresia anal.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Rapp-Hodgkin, síndrome odontotricomérico, síndrome de Bowen-Armstrong, síndrome de Herrmann, síndrome de Hay-Wells, síndrome de Rosselli-Gulienetti (Zlotogora-Ogur), síndrome de Levy-Hollister.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Parecen existir varios *loci* involucrados en la aparición de este síndrome. Uno de ellos mapea en 7q11.2-q21.3 (se designa EEC1) y otro en la región pericentromérica del cromosoma 19 (EEC2). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: La detección del labio leporino y de la ectrodactilia es posible por ecografía, así como las anomalías renales, cuando están presentes.

Pronóstico y tratamiento: Generalmente son individuos de inteligencia normal (sólo en el 10% de los casos se ha detectado retraso mental). La cirugía puede resolver las fisuras faciales, en algún grado también los defectos por reducción de miembros, así como los defectos dentales y oculares. Suelen padecer infecciones recurrentes oculares, de vías respiratorias altas y del sistema urogenital.

Epidemiología: En la serie más amplia analizada (230 casos de la literatura: 116 familiares y 114 esporádicos) se encontró ectrodactilia en el 84%, displasia ectodérmica en el 77%, fisuras faciales en el 68% y anomalías del conducto lagrimal en el 59%. Los casos esporádicos estaban más gravemente afectados que los familiares y la variabilidad interfamiliar fue significativamente más elevada que la intrafamiliar, lo que sugiere heterogeneidad genética (alélica?). La penetrancia de la mutación se sitúa entre el 93% y el 98%.

Comentarios: Se trata de un síndrome con mucha variabilidad en su expresión. Un defecto ectodérmico y un error de migración de algunas zonas del mesodermo explican los tres defectos principales. Parece ser que ninguno de estos tres defectos es obligatorio para establecer su diagnóstico. Se han comunicado familias en las que se demuestra una ausencia de penetrancia en algunos individuos portadores forzosos. También se han comunicado varios hermanos afectados de padres sanos, por lo que, y como comentábamos antes, la posibilidad de que exista heterogeneidad genética no puede ser descartada. El diagnóstico de este síndrome puede resultar en ocasiones complicado debido a que las tres principales anomalías que lo componen tienden a asociarse entre sí (dos de ellas o las tres) en bastantes cuadros polimalformativos. Algunos autores consideran que el síndrome de Levy-Hollister (lácrimo-aurículo-dento-digital), así como el de Rapp-Hodgkin, no son más que variantes del síndrome EEC.

SÍNDROME DE EDWARDS

Sinónimos: Trisomía 18.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso mental, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, movimientos fetales escasos, occipucio prominente, orejas de implantación baja, orejas displásicas, micrognatia, esternón corto, dedos de las manos montados (generalmente el 2º sobre el 3º y el 5º sobre el 4º), calcáneo prominente, hipotonía, hipertonía, agenesia o hipoplasia de cuerpo caloso, quistes de los plexos coroideos, heterotopias neuronales, ausencia de *septum pelucidum*, microgiria, dolicocefalia, microcefalia, blefarofimosis, epicantus, ptosis palpebral, opacidad corneal, boca pequeña, paladar estrecho, ausencia total o parcial de nervio auditivo, anomalías del oído interno, hipoplasia de uñas, dedo gordo del pie corto y flexionado, anomalías de los dermatoglifos, pies equinovaros, pies en mecedora, sindactilia entre los dedos 2º y 3º de los pies, anomalías de las válvulas cardíacas, CIV, persistencia del ductus, coartación de aorta, persistencia de foramen oval, mamilas separadas, mamilas hipoplásicas, divertículo de Meckel, fijación incompleta de colon, páncreas ectópico, atresia de ano, quiste del conducto tirogloso, hernia inguinal, hernia umbilical, diastasis de rectos, eventración diafragmática, hidronefrosis, riñón en herradura, hidrouréter, uréter doble, criptorquidia, hipertrofia de clítoris, hipoplasia de labios mayores, pelvis pequeña, otras anomalías esqueléticas, hipoplasia de tejido muscular, subcutáneo y adiposo, cutis marmorata, arteria umbilical única, polihidramnios, holoprosencefalia, convulsiones, hidrocefalia, espina bífida, anencefalia, fontanelas amplias, parálisis facial, huesos Wormianos, hipoplasia de cerebelo, ausencia de lóbulos occipitales, microftalmia, coloboma de iris, cataratas, glaucoma, ausencia de pigmento retiniano, cejas gruesas, pestañas largas y escasas, hipertelorismo, hipotelorismo, estrabismo, nistagmus, anisocoria, labio leporino, paladar hendido, hipoplasia de ventrículo izquierdo, tetralogía de Fallot, quiste de ovario, disgenesia gonadal, hernia diafragmática, sindactilia en manos, polidactilia, quinto metacarpiano corto, reducción de miembros (generalmente hipoplasia de radio), atresia de esófago, fístula traqueoesofágica, estenosis pilórica, riñones poliquísticos, atresia biliar extrahepática, hipoplasia de vesícula biliar, hipoplasia suprarrenal, hipotiroidismo, hemangiomas, hipoplasia de timo, trombocitopenia, tumor de Wilms, hepatoblastoma, tumor neurogénico.

Diagnóstico diferencial: Trisomía 13, secuencias con hipoquinesia fetal, síndrome de Freeman-Sheldon.

Etiología y riesgo de repetición: Trisomía de todo o parte del cromosoma 18. Cuando la trisomía es parcial, debe estar implicada al menos la banda q11 para que se produzca el síndrome. La trisomía puede ser heredada (translocación o mosaicismo gonadal) o "de novo", y puede afectar a todas las células del individuo o presentarse sólo en un porcentaje de ellas (mosaicismo). La inmensa mayoría de los casos son debidos a fenómenos de no-disyunción meiótica "de novo". El 10% presentan mosaicos. Algunos (pocos) casos son debidos a translocaciones, que, a su vez, pueden originarse "de novo" o ser heredadas de un progenitor portador. Se acepta un

riesgo empírico de repetición de trisomías libres "de novo" inferior al 1% para hermanos de un afectado. Cuando un progenitor es portador de una translocación balanceada que implica el cromosoma 18, el riesgo de que sus hijos presenten el síndrome son superiores.

Procedimientos diagnósticos: Mediante cariotipo. La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). El cuadro clínico puede sospecharse ecográficamente, ya que algunas de las anomalías pueden detectarse intraútero (retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, tórax estrecho, anomalías de posición de los dedos de las manos, micrognatia, quistes de los plexos coroideos, etc.).

Pronóstico y tratamiento: El 50% de los pacientes mueren antes de los dos meses de vida. Menos del 10% sobreviven al año, aunque algunos pacientes han sobrevivido varios años (se conocen casos con 6, 12, 13 y hasta 15 años). Los supervivientes presentan graves problemas respiratorios (generalmente por aspiración), de alimentación y de desarrollo.

Epidemiología: La prevalencia en recién nacidos oscila entre 1/5000 y 1/8000. La relación de sexos es M1:F4. El riesgo de tener un hijo con este síndrome se incrementa a medida que avanza la edad de la gestante. La media de peso al nacer es de 2240 g.

Comentarios: --

SINDROME DE ELLIS-VAN CREVELD

Sinónimos: Displasia condroectodérmica, displasia mesoectodérmica.

Nº Catálogo McKusick: 225500.

Descripción: Acortamiento progresivo en dirección distal de las extremidades (enanismo acromesomérico), displasia ósea, epífisis de las manos de forma cónica, hipoplasia y distrofia de uñas, fusión parcial del labio superior a la encía con hipertrofia de frenillo, separación entre el 1º y el 2º dedos de los pies, genu valgo, incurvamiento de húmero, pies equinovaros, pies calcaneovalgos, fusión de huesos carpianos, pectus carinatum, tórax estrecho, pelo escaso y fino, polidactilia postaxial en manos, aurícula única, CIA, comunicación aurículo-ventricular, criptorquidia, hipospadias, dientes neonatales, anodoncia parcial, displasia dental, polidactilia postaxial en pies, cataratas, epispadias, retraso mental, dientes supernumerarios, agenesia renal unilateral, megauréter, hipoplasia de corazón izquierdo, hidrocefalia, anomalía de Dandy-Walker, hidrometrocolpos.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Jeune, disostosis acrofacial de Weyers.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El gen cuya mutación en homocigosis produce este síndrome se sitúa en la región 4p16. Existe cierta controversia en cuanto a si algunos individuos heterocigotos para la mutación pueden presentar ciertos rasgos del síndrome. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible la detección prenatal por ecografía.

Pronóstico y tratamiento: La presencia de cardiopatía compromete gravemente su supervivencia. Algunas cardiopatías pueden ser operadas, así como los dedos extra y el genu valgo. Los pacientes sin cardiopatía pueden llegar a la edad adulta, aunque presentan problemas respiratorios. Las anomalías oculares no son frecuentes.

Epidemiología: Existe consanguinidad entre los padres en el 30% de los casos. Este síndrome representa el tipo más frecuente de enanismo entre los Amish del condado de Lancaster (Pennsylvania). La prevalencia al nacimiento se estima en 7/1.000.000 (en la población Amish mencionada es mucho más elevada).

Comentarios: La mayoría de los pacientes no pueden formar el puño al cerrar la mano. La similitud entre este síndrome y el de Jeune es extrema en algunos casos. Parece claro, sin embargo, que se trata de alteraciones en dos genes distintos. No está tan claro que la disostosis acrofacial de Weyers no sea una forma alélica o la expresión de la forma heterocigótica de la misma mutación que causa este síndrome.

EMBRIOFETOPATÍA POR ÁCIDO RETINOICO (ISOTRETINOINA, ETRETINATO)

Sinónimos: Embriofetopatía por isotretinoína, embriofetopatía por etretinato.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Microtia, ausencia de canal auditivo externo, micrognatia, hidrocefalia, microcefalia, interrupción o hipoplasia de arco aórtico, tronco arterioso común, hipoplasia, aplasia o ectopia de timo, parálisis facial, microsomía hemifacial, ceguera, orejas de implantación baja, foseas auriculares, apéndices auriculares, raíz nasal aplanada, hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, quiste de fosa posterior, hipoplasia de cerebelo, CIV, transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, hipoplasia de ventrículo izquierdo, subclavia derecha retroesofágica, ventrículo derecho con doble salida, hidrouréter, hipoplasia renal, paladar hendido, labio leporino, microftalmia, cataratas, holoprosencefalia, agiria, sirenomelia, espina bífida, fístula traqueoesofágica, atresia de esófago, dermoides epibulbares, pterigium colli, hemivértebras, hipoplasia suprarrenal, deformidades de los pies, reducciones radiales de miembros, sindactilia, anomalías hepáticas, hernia inguinal, craneosinostosis, muerte súbita.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Bixler.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina (y quizás preconcepcional en el caso del etretinato) a isotretinoína o etretinato durante las primeras 18 semanas de gestación. El período de máxima susceptibilidad parece situarse entre la 2ª y la 5ª semanas de gestación. El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición. En principio, es posible que exista un cierto riesgo de repetición en el caso de que se produzca un embarazo tras un afectado por exposición a etretinato, siempre que este embarazo posterior se produzca dentro del período de seguridad aconsejado para la exposición preconcepcional a etretinato.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías más comunes de este cuadro son detectables prenatalmente mediante ecografía (hidrocefalia, microcefalia, defectos cardiovasculares).

Pronóstico y tratamiento: La ingesta de estos fármacos durante el primer trimestre de la gestación incrementa el riesgo de aborto espontáneo y de muerte intrauterina. La mayoría de los pacientes que llegan a nacer vivos mueren durante el primer mes de vida. Las causas de muerte son, por este orden, las complicaciones cardiovasculares, las anomalías cerebrales y las infecciones recurrentes. Los individuos que logran sobrevivir presentan retraso mental grave y, frecuentemente, ceguera y sordera.

Epidemiología: El riesgo de que un embrión expuesto a isotretinoína durante un período susceptible desarrolle la embriofetopatía es del 23-38% (según distintos autores). Se trata, si no del más potente, sí de uno de los más potentes teratógenos humanos conocidos.

Comentarios: La teratogenicidad de algunos derivados de la vitamina A y de altas dosis de ésta en modelos animales era conocida varias décadas antes de la constatación de esta embriofetopatía en humanos. Aunque no existen estudios epidemiológicos que demuestren que altas dosis de Retinol (Vitamina A) puedan ser teratogénicas para el embrión, se especula con esta posibilidad desde que se conoce la elevada teratogenicidad del ácido retinoico para el embrión humano. Por este motivo, la Teratology Society de EE.UU. recomendó no sobrepasar la cifra de 8.000 UI/día en mujeres embarazadas (cantidad más que suficiente para cubrir las necesidades de esta vitamina). Recientemente la FDA de EE.UU. ha rebajado esta cifra a 2.700 UI/día. Dada la elevada teratogenicidad de estos fármacos, se recomienda asegurar la anticoncepción durante el tratamiento oral o suspender éste (la isotretinoína se utiliza para el tratamiento del acné noduloquístico y el etretinato para la psoriasis). Se han comunicado casos de esta embriofetopatía en niños cuyas madres habían cesado el tratamiento con etretinato hasta 20 meses antes de la gestación (la vida media del etretinato en suero es muy superior a la de la isotretinoína). El período mínimo de seguridad recomendado entre la cesación del tratamiento y el embarazo es de un mes para la isotretinoína y 24 meses para el etretinato. No parece que exista riesgo de teratogenicidad del uso tópico de preparados que contengan estos fármacos. Los defectos de la oreja y el canal auditivo son similares a los que se observan en la embriofetopatía por talidomida. Parte del cuadro consiste en la denominada anomalía de DiGeorge (defectos cardiovasculares, tímicos y faciales). Basándose en modelos de experimentación animal, varios autores han llegado a la conclusión de que el defecto básico es una cristopatía (alteración de la proliferación y la migración de las células de la cresta neural, probablemente debida a una intensidad excesiva del proceso de muerte celular programada). Este mismo mecanismo patogénico ha sido sugerido para el denominado espectro facio-aurículo-vertebral, entidad en la que, desde el punto de vista de expresión clínica, podrían ser incluidos muchos de los individuos afectados por esta embriofetopatía.

EMBRIOFETOPATÍA POR ANTICOAGULANTES CUMARÍNICOS

Sinónimos: Embriofetopatía por Warfarina.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Hipoplasia nasal, puente nasal deprimido, hipoplasia medifacial, epíffis punteadas, uñas hipoplásicas, hipoplasia de falanges, estenosis de coanas, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, microcefalia, atrofia óptica, cataratas, opacidad corneal, escoliosis, hidrocefalia, anomalía de Dandy-Walker, agenesia de cuerpo caloso, agenesia cerebral, encefalocele occipital, microftalmia, anomalía de Peter, persistencia del ductus, estenosis de la pulmonar, transposición de grandes vasos, retorno venoso pulmonar anómalo, convulsiones, sordera, mamilas separadas, estatura corta.

Diagnóstico diferencial: Condrodisplasias con calcificaciones puntiformes (por ejemplo el síndrome de Conradi-Hünemann), síndrome de Zellweger, hipotiroidismo, defectos genéticos del metabolismo de la vitamina K.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a cumarínicos durante el primer trimestre de gestación. Parece que el cuadro más florido se produce con exposiciones entre la 6ª y la 9ª semanas de gestación, si bien la exposición entre la 8ª y la 12ª semanas (y quizás también durante el 2º y 3º trimestre) se asocia a anomalías del SNC. El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición.

Procedimientos diagnósticos: Anomalías como miembros cortos, hipoplasia nasal, calcificaciones o algunos defectos del SNC pueden ser detectadas por ecografía prenatal.

Pronóstico y tratamiento: Aproximadamente una cuarta parte de los recién nacidos afectados mueren en el período neonatal (algunos por problemas respiratorios derivados de la obstrucción de vías aéreas). De los supervivientes, un 20% presentan retraso mental. El resto evolucionan bastante bien. Si la gestante continúa tomando anticoagulantes hasta el parto, el recién nacido puede presentar hemorragias.

Epidemiología: El riesgo de que un embrión expuesto a cumarínicos durante un período susceptible aborte es del 15% aproximadamente. El riesgo de que desarrolle la embriofetopatía es del 5-15%.

Comentarios: La acción teratogénica de los cumarínicos se origina como resultado de sus propiedades anticoagulantes, que se ejercen a través de antagonismo con la vitamina K. Ha sido descrito un cuadro similar en individuos con un defecto genético del metabolismo de la vitamina K.

EMBRIOFETOPATÍA POR ALCOHOL ETÍLICO

Sinónimos: Síndrome alcohólico fetal.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, microcefalia, blefarofimosis, hipoplasia de filtrum, hipoplasia medifacial, labio superior fino, retrognatia, defectos de coordinación, anomalías del comportamiento, heterotopias neurogliales, polimicrogiria, paquigiria, anomalías del cuerpo calloso, hipoplasia del nervio óptico, hipotonía, hiperactividad, anomalías del sistema límbico, hipoplasia cerebelar, narinas antevertidas, hipoplasia de nariz, micrognatia, prognatismo, microftalmia, ptosis palpebral, estrabismo, epicantus, orejas displásicas, orejas rotadas posteriormente, crestas palatinas prominentes, paladar hendido, CIV, CIA, tetralogía de Fallot, persistencia del ductus, hipoplasia renal, hipoplasia de labios genitales, hemangiomas, anomalías de los dermatoglifos, pectus excavatum, contracturas articulares, hipoplasia de uñas, miopía, sordera, labio leporino, hipoplasia de esmalte dental, maloclusión dental, estenosis de la pulmonar, estenosis subaórtica, canal A-V, dextrocardia, doble salida del ventrículo derecho, coartación de aorta, cardiomiopatía, persistencia de vena cava superior izquierda, foramen oval persistente, hipospadias, hidronefrosis, hirsutismo, polidactilia, sinostosis radio-cubital, clinodactilia, camptodactilia, pectus carinatum, hidrocefalia, hipoplasia de falanges distales, defectos por reducción de miembros, anencefalia, espina bífida, holoprosencefalia, anomalía de Klippel-Feil, otras anomalías vertebrales, escoliosis, cuello corto, anomalías costales, hernia diafragmática, hernia umbilical, hernia inguinal, diastasis de rectos, meduloblastoma, neuroblastoma.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de de Lange, síndrome de Noonan, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, trisomía 18, síndrome de blefarofimosis, embriofetopatía por hidantoínas, embriofetopatía por fenilcetonuria materna.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a alcohol etílico ingerido por la gestante. El riesgo de repetición depende del consumo de alcohol por la madre en embarazos sucesivos.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías presentes en los casos gravemente afectados pueden detectarse por ecografía (retraso del crecimiento, microcefalia, hidrocefalia, algunas cardiopatías).

Pronóstico y tratamiento: El retraso mental puede ser de intensidad muy variable. La mayoría de los niños en los que se detectan anomalías neonatales presentan algún grado de retraso mental con dificultades en el aprendizaje, descoordinación de movimientos y un amplio espectro de anomalías derivadas de alteraciones de la función encefálica. La esperanza de vida está disminuida.

Epidemiología: Algunos estudios realizados sobre la población de gestantes de EE.UU. llegan a cifrar el número de mujeres embarazadas que ingieren alcohol de forma no moderada en 1 de cada 30. Entre 1 de cada 100 y 1 de cada 500 RN

presentaría la forma clínica grave de la embriofetopatía, lo que significa que ésta sería la primera causa de retraso mental en el mundo occidental, por delante de patologías como el síndrome de Down, el síndrome del X frágil, los defectos del tubo neural o la parálisis cerebral. El alcohol etílico es, sin duda, el teratógeno conocido al que un mayor número de embriones están expuestos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol que podríamos considerar "segura" durante la gestación. Es posible que cantidades más pequeñas no produzcan el espectro más florido de la embriofetopatía, pero no podemos asegurar que sean inócuas. Sin embargo, parece que nunca se ha comunicado un caso de embriofetopatía en gestantes no bebedoras crónicas. El riesgo de afectación fetal grave en gestantes con alcoholismo crónico se sitúa entre el 30 y el 50%. El efecto del alcohol sobre el SNC del feto hace a éste susceptible durante prácticamente toda la gestación.

Comentarios: En realidad el término embriofetopatía engloba un espectro más amplio de afectación que el que se incluye en el denominado síndrome alcohólico fetal. Este último término se reservaría para el extremo más grave de afectación, de relativamente fácil diagnóstico clínico, mientras que la embriofetopatía incluiría cualquier afectación en el niño que pudiese ser atribuida al alcohol ingerido por su madre durante la gestación. En la literatura anglosajona se hace una distinción entre lo que se denomina síndrome alcohólico fetal y "efectos del alcohol sobre el feto". En este último término se incluyen cuadros de afectación más leve y no malformativa, como alteraciones neurológicas o del comportamiento. El mecanismo patogénico de la acción del alcohol sobre el embrión y el feto no se conoce, aunque sí se sabe que los efectos del alcohol sobre el metabolismo celular son múltiples y variados. En el embrión estos efectos son mucho más acusados debido a la ausencia de enzimas implicados en la biotransformación del alcohol. Está en discusión si el efecto se produce directamente debido al alcohol etílico o a alguno de sus metabolitos, como el acetaldehído. Tampoco se ha podido dilucidar hasta la fecha la contribución a la producción de la embriofetopatía que tienen factores asociados con frecuencia a la ingesta más o menos crónica de alcohol, como la malnutrición en general o la deficiencia de folato o de zinc. La mayoría de los defectos cerebrales se producen como consecuencia de una anomalía de la migración neuronal.

EMBRIOFETOPATÍA POR CITOMEGALOVIRUS

Sinónimos: Enfermedad de inclusión citomegálica congénita.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Sordera, petequias, púrpura, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, calcificaciones cerebrales, retraso mental, convulsiones, hidrocefalia, corioretinitis, coloboma, calcificaciones en órganos internos, atresia biliar, trombocitopenia, anemia, hematopoyesis extramedular, anomalías del esmalte dental, atrofia óptica, estrabismo, microftalmia, cataratas, hernia inguinal, microgiria, porencefalia, hidranencefalia, hipoplasia cerebelosa, ausencia de bulbos olfatorios, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la válvula mitral, CIA, hidrops fetal.

Diagnóstico diferencial: Otras infecciones intrauterinas.

Etiología y riesgo de repetición: Infección intrauterina por Citomegalovirus (es un ADN-virus que pertenece al género de los Herpesvirus). A diferencia de lo que ocurre con otras infecciones prenatales, existe un cierto riesgo de repetición de la afectación intrauterina debida a CMV (la cifra exacta no se conoce), debido a la mayor susceptibilidad de infección durante el embarazo y a la posibilidad de recurrencia (por reactivación o por reinfección).

Procedimientos diagnósticos: Hasta hace poco se utilizaban únicamente pruebas serológicas materno-fetales para tratar de objetivar la infección intrauterina. La presencia de IgM específica en sangre fetal era considerada una prueba de la presencia de infección. Sin embargo, el escaso conocimiento de la biología de esta virusis provoca resultados contradictorios en muchas ocasiones (alrededor de un 5% de falsos positivos y entre un 50% y un 80% de falsos negativos). La detección de signos ecográficos prenatales (hidramnios, hepatomegalia, hidrops, calcificaciones hepáticas, etc.) tampoco supone una gran ayuda debido a que ninguno de ellos resulta patognomónico de esta infección y a que la mayoría de anomalías se visualizan en el tercer trimestre o pasan desapercibidas incluso en el examen neonatal. No obstante, la combinación de ambas observaciones (pruebas serológicas y signos ecográficos) ofrece un acercamiento algo más satisfactorio al diagnóstico. En la actualidad, ante la sospecha clínica, ecográfica o serológica materna (elevación de IgG e IgM o seroconversión) se procede al cultivo de fibroblastos (técnica de "shell vials") en líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Si el examen (36-48 h.) resulta positivo está justificada la funiculocentesis, no sólo para determinar IgM, sino especialmente para evaluar el posible síndrome biológico de infección fetal (IgM totales, elevación de LDH, CGT, trombocitopenia, etc.) A principios de la década de los 90 se comenzaron a desarrollar pruebas diagnósticas de infección por CMV utilizando métodos basados en el análisis del ADN del virus en cultivos obtenidos a partir de pruebas invasivas. Aunque la efectividad de estos métodos aún no ha sido suficientemente evaluada, los resultados obtenidos hasta la fecha muestran una evidente mayor eficacia diagnóstica que la que presentan las pruebas serológicas.

Pronóstico y tratamiento: Las anomalías sanguíneas acostumbran a resolverse durante el primer año de vida. La muerte durante el primer año de vida se produce generalmente por la afectación hepática progresiva. Después del primer año, los niños que mueren son del grupo de los muy afectados neurológicamente y la muerte se debe a malnutrición, aspiraciones o infecciones. Las anomalías oculares pueden producir ceguera.

Epidemiología: El CMV es la causa más frecuente de infección vírica intrauterina en países desarrollados. Es evidente una relación inversa entre la proporción de individuos adultos susceptibles (no inmunes) y el nivel socioeconómico. Entre el 30% y el 40% de las gestantes infectadas por primera vez transmiten el virus al feto, así como un porcentaje inferior (probablemente no superior al 2%) de las gestantes con infecciones recurrentes. Alrededor del 1% de los recién nacidos vivos están infectados y, de estos, un 10% presentan defectos estructurales evidentes. Del 90% restante, entre un 10% y un 20% presentan retraso mental y/o sordera.

Comentarios: A diferencia de otras infecciones intrauterinas (toxoplasma, rubéola, varicela), no existe una relación clara entre el momento en el que se produce la infección por CMV y la afectación fetal, aunque sí parece claro que la gravedad del cuadro aumenta a medida que retrocedemos en el período gestacional. Los estudios que tratan el tema de la infección intrauterina por CMV se ven dificultados por el hecho de que ésta es frecuentemente asintomática en adultos. La infección intrauterina por citomegalovirus (CMV) es crónica (y se mantiene durante largos períodos de la vida postnatal) y puede afectar a prácticamente todos los órganos fetales. Las células infectadas y sus núcleos son más grandes de lo normal (citomegalia) y presentan inclusiones. Uno de los mecanismos patogénicos sugeridos incluye fenómenos isquémicos derivados de vasculitis. Otros mecanismos implican reacciones autoinmunes contra células portadoras de ADN vírico, imposibilidad de producir interferón por parte de los linfocitos.

EMBRIOFETOPATÍA POR COCAÍNA

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino, anomalías del sistema genitourinario, hidrocefalia, anomalías cardiovasculares, anomalías oculares, hidrops, "prune belly", hidronefrosis, criptorquidia, desprendimiento de placenta, prematuridad, síndrome de abstinencia, convulsiones, hemorragia intracraneal, microcefalia, anomalías neurológicas y del comportamiento, anencefalia, encefalocele, porencefalia, hidranencefalia, hipoplasia de cuerpo calloso, atrofia de nervio óptico, anomalía del parietal, artrogriposis, atresia intestinal, hipospadias, pseudohermafroditismo, genitales ambiguos, atresia anal, oligodactilia, transposición de grandes vasos, hipoplasia de corazón izquierdo, CIA, CIV, hernia inguinal, atresia de esófago, paladar hendido, labio leporino, polidactilia, reducción de miembros, anomalía de Poland (hipoplasia de músculo pectoral y reducción de extremidad superior), micrognatia, hipotelorismo, aplasia cutis, apéndices dérmicos.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a cocaína durante el primer trimestre de gestación. El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición.

Procedimientos diagnósticos: Varios de los defectos producidos por esta droga son detectables ecográficamente (anomalías graves del SNC, hidronefrosis).

Pronóstico y tratamiento: El desprendimiento de la placenta es la principal causa del incremento en la frecuencia de abortos y muertes fetales. En aquellos casos afectados que sobreviven el pronóstico suele ser pesimista, sobre todo debido a la elevada frecuencia de anomalías del SNC.

Epidemiología: Desde el punto de vista metodológico, es complicado aislar el efecto que puede tener una droga sobre el desarrollo embrionario (ocurre también, aunque en menor medida, con el alcohol). La existencia de otros factores que suelen presentarse asociados a la drogadicción (uso de otras drogas, deficiencias en la alimentación, etc.) y que, a su vez, podrían estar relacionados con el efecto adverso que observamos (factores de confusión), hace difícil el estudio específico del agente en cuestión (la cocaína en este caso). En este sentido, una revisión relativamente reciente (1991) en la que se analizan (mediante meta-análisis) la mayoría de artículos que relacionan el uso prenatal de cocaína con defectos congénitos, revela que gran parte de las anomalías incluidas en el cuadro de la embriofetopatía podrían no estar producidas específicamente por esta droga. Utilizando como grupo de comparación una serie de gestantes consumidoras de drogas distintas de la cocaína, únicamente los defectos del sistema genitourinario continúan asociándose consistentemente al consumo de cocaína. Sea como fuere, la extensión del uso de cocaína entre la población de mujeres en edad reproductiva (eventualmente gestantes), convierte a esta droga en uno de los agentes teratogénicos (junto al alcohol) más potentes en

términos absolutos. Algunos estudios estiman que sólo en EE.UU cada año nacen alrededor de 375.000 niños de madres que consumieron cocaína durante su embarazo. No se conoce el riesgo de que un embrión expuesto a cocaína durante un período susceptible desarrolle la embriofetopatía; algunos autores lo cifran en el 15-20%, pero pensamos que se trata de una sobreestimación.

Comentarios: Es más que probable que la teratogenicidad de la cocaína se produzca como resultado de su conocida propiedad vasoconstrictora actuando sobre la circulación placentaria y provocando interrupciones más o menos prolongadas del aporte sanguíneo a los tejidos embrionarios. A favor de este mecanismo patogénico se presenta el hecho de que algunas de las anomalías asociadas al uso de cocaína tienen una conocida patogenia vascular (porencefalia, hidranencefalia, atresias intestinales, anomalía de Poland, reducción de miembros, aplasia cutis). La cocaína puede inyectarse, inhalarse o fumarse ("crack"). No existen estudios que permitan discernir una hipotética teratogenicidad diferencial según la vía de administración.

EMBRIOFETOPATÍA POR DIABETES MELLITUS

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Macrosomía, visceromegalia, regresión caudal, anomalías costo-vertebrales, anencefalia, microcefalia, hidrocefalia, transposición de grandes vasos, CIV, CIA, coartación de aorta, arteria umbilical única, hidronefrosis, agenesia renal, duplicación ureteral, displasia renal multiquística, atresia duodenal, atresia anorectal, hipospadias, criptorquidia, genitales hipoplásicos, quistes de ovario, labio leporino, paladar hendido, microtia, orejas de implantación baja, orejas displásicas, macrotia, cataratas, coloboma de iris, hipoplasia de nervio óptico, trombosis múltiple, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, hiperuricemia, polidactilia preaxial, sindactilia, clinodactilia, encefalocele, holoprosencefalia, tetralogía de Fallot, hipoplasia de corazón izquierdo, ventrículo único, estenosis de válvula pulmonar, atresia de la mitral, malrotación intestinal, situs inversus, onfalocele, gastrosquisis, atresia de coanas, hipoplasia de músculo depresor del ángulo de la boca (MDAO).

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Diabetes materna. El riesgo de repetición es el mismo que el de ocurrencia (6-7%), variando según el tipo de diabetes y el control preconcepcional y gestacional de la misma. Algunos autores sostienen la idea de que si el control de la glicemia es correcto, puede evitarse la aparición de la embriofetopatía en prácticamente el 100% de las ocasiones.

Procedimientos diagnósticos: Muchos de los defectos incluidos en el cuadro de la embriofetopatía son detectables ecográficamente, sobre todo teniendo en cuenta que suele tratarse de gestaciones para las que se conoce el riesgo previamente y, por lo tanto, pueden ser más estrechamente controladas.

Pronóstico y tratamiento: La incidencia de abortos, prematuridad y muerte fetal está incrementada. Entre los supervivientes, la embriofetopatía suele ser muy grave y muchos de los afectados mueren en el período neonatal o infantil. Debido fundamentalmente a la macrosomía, el riesgo de anomalías provocadas en el parto es elevada (fracturas, parálisis, hemorragias, etc.). Los hijos de madres diabéticas tienen un riesgo aumentado de padecer diabetes mellitus.

Epidemiología: La prevalencia de defectos congénitos en hijos de madres diabéticas es 2-3 veces más elevada que en hijos de madres no diabéticas. El riesgo de que un embrión expuesto desarrolle la embriofetopatía es de 6-7%, aunque este riesgo varía dependiendo del tipo de diabetes, del tiempo desde su debut y, sobre todo, del control de la misma. En este sentido es útil la denominada determinación de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}): La incidencia de malformaciones es la habitual en la población general cuando la HbA_{1c} es inferior al 8%, sube al 8-9% cuando la HbA_{1c} se sitúa entre el 8% y el 10%, y supera el 30% cuando la HbA_{1c} sobrepasa el 10%.

Comentarios: La hipótesis más generalmente aceptada sugiere que la embriofetopatía se origina antes de la 7ª semana de gestación como consecuencia del tándem hiperglicemia materna-hiperinsulinismo fetal. Probablemente se altera el fenómeno de blastogénesis, afectando de forma predominante a la región caudal del organismo. Recientemente algunos autores han sugerido que la denominada diabetes gestacional puede provocar una embriofetopatía similar a la producida por la diabetes crónica.

EMBRIOFETOPATÍA POR RADIACIONES IONIZANTES

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso mental, leucemia, microftalmia.

Diagnóstico diferencial: Embriofetopatía por alcohol etílico.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a dosis de radiación ionizante superiores a 50 rads. Dosis entre 10 y 50 rads. podrían suponer un riesgo, pero no existen pruebas definitivas. Por debajo de 10 rads. el riesgo, si existe, es ínfimo. El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición. Si la radiación ha provocado efectos mutagénicos es posible que estos se muestren en gestaciones posteriores, aunque en este caso no debemos hablar de embriofetopatía.

Procedimientos diagnósticos: Tanto el retraso del crecimiento intrauterino como la microcefalia pueden ser detectados mediante ecografía prenatal.

Pronóstico y tratamiento: Depende del grado de afectación y, a su vez, éste depende directamente de la dosis de radiación recibida y del momento de la gestación. A niveles elevados y durante los dos primeros meses del embarazo puede producirse la muerte del embrión, entre la 2ª y la 15ª semanas el riesgo de teratogénesis es máximo, si bien el riesgo de afectación del SNC permanece durante todo el embarazo.

Epidemiología: Existe una clara relación dosis-efecto en la producción de alteraciones por las radiaciones ionizantes. Es difícil calcular riesgos de afectación debido a la escasez de casos (la única fuente suficientemente numerosa de casos son los afectados por las grandes explosiones atómicas) y a la dificultad para establecer niveles de exposición.

Comentarios: Las radiaciones ionizantes, junto a la hipertermia y a las fuerzas mecánicas, se incluyen en el grupo de factores teratogénicos físicos. Hay que señalar que las radiaciones con potencial teratogénico son las ionizantes (partículas alfa y beta, neutrones y rayos X y gamma). Las radiaciones no ionizantes (radar, microondas, ultrasonidos, diatermia, ondas de radio) no son teratogénicas. Históricamente han existido dos epidemias de embriofetopatías originadas por radiación ionizante: A principios de siglo, cuando se utilizó como método abortivo, y la ocasionada por las explosiones nucleares de Hiroshima y Nagasaki. Las pruebas diagnósticas que utilizan radiación ionizante (generalmente rayos X) difícilmente superan los 5 rads., por lo que no suponen un riesgo significativo durante la gestación, a no ser que sean profusamente utilizadas sobre la misma paciente gestante. De todas formas, se deben tomar todas las precauciones para evitar exposiciones innecesarias. La radiación ionizante es potencialmente carcinogénica y mutagénica, además de teratogénica. Estos efectos se producen, probablemente, a través de un mismo mecanismo actuando en diferentes momentos. Este mecanismo no se conoce, aunque

se ha especulado con varias posibilidades: Muerte celular anormal, retraso en la división celular, anomalías de la migración celular, etc.

EMBRIOFETOPATÍA POR RUBÉOLA

Sinónimos: Síndrome de rubéola congénita.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, hipoplasia de la válvula y la arteria pulmonar, persistencia del ductus, sordera, cataratas, retinopatía, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, púrpura, anemia hemolítica, adenopatías, neumonía, fontanela anterior amplia, miositis, miocarditis, microftalmia, lesiones óseas, meningoencefalitis, micrognatia, coartación de aorta, criptorquidia, retraso psicomotor, diabetes mellitus, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deficiencia de hormona del crecimiento, enfermedad de Addison, pubertad precoz), hepatitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, CIA, CIV, estenosis de válvula aórtica, tetralogía de Fallot, opacidad corneal, glaucoma, poliquistosis renal, duplicidad de sistema colector renal, hipospadias, agenesia renal unilateral, estenosis de arteria renal, hidrouréter, hidronefrosis, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, anencefalia, encefalocele, espina bífida, paladar hendido, paladar ojival, hernia inguinal, asplenia, nefritis, deformidades de los pies, clinodactilia, braquidactilia, sindactilia, autismo, convulsiones, ataxia, anomalías dentales.

Diagnóstico diferencial: Otras infecciones intrauterinas.

Etiología y riesgo de repetición: Infección intrauterina por el virus de la rubéola (es un RNA-virus que pertenece al género de los Rubivirus, de la familia de los Togavirus). El riesgo de repetición es prácticamente nulo.

Procedimientos diagnósticos: Ante el diagnóstico clínico y/o serológico de infección materna existen diversos procedimientos para confirmar la infección fetal. Antes de la 14ª semana de gestación puede recurrirse a la biopsia corial (cultivo directo del virus, hibridación del RNA vírico, etc.) o al aislamiento del virus del líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Sin embargo, se trata de procedimientos lentos, poco asequibles y no siempre fiables. Después de la 14ª semana puede practicarse una funiculocentesis para identificar IgM específicas (si es posible mediante inmunocaptura), IgM totales y el síndrome biológico fetal. Desde el punto de vista ecográfico, es difícil detectar la mayoría de las anomalías, suponiendo que estén presentes en el período prenatal. Sin embargo, y debido a la elevada cifra de riesgo de afectación tras infección materna, la constatación de ésta durante el primer trimestre o, mejor, la demostración de infección fetal, permiten predecir la presencia del síndrome en la mayoría de los casos.

Pronóstico y tratamiento: Dependiendo de la gravedad de la afectación pueden producirse abortos, muertes prenatales, muertes neonatales y diversos grados de afectación en los supervivientes. Se trata de un síndrome de afectación progresiva. Un número apreciable de anomalías se detectan a partir del 2º año de vida. Estas incluyen defectos del SNC, visuales, otológicas, dentales y endocrinas.

Epidemiología: La embriofetopatía por rubéola es el más claro exponente de la aportación de la epidemiología a la constatación y descripción de un síndrome dismorfogénico congénito. De hecho, es el único ejemplo existente hasta la fecha en el que la demostración de la existencia de patología prenatal surgió de la correlación directa entre una epidemia de la causa seguida por una epidemia del efecto: A principios de los años 40 un oftalmólogo Australiano (Gregg) describió una epidemia de catarata y cardiopatía congénitas tras una epidemia de rubéola. La pandemia mundial de rubéola de los años 1962-1964 produjo, sólo en EE.UU., 12,5 millones de individuos infectados, 11.000 muertes fetales y 20.000 recién nacidos con la embriofetopatía, de los cuales 2.100 murieron en el período perinatal, con un coste global de alrededor de 2.000 millones de dólares. Gracias a las campañas de vacunación, en la actualidad la frecuencia de este síndrome en países desarrollados es ínfima. El riesgo de afectación fetal tras la infección materna durante el primer trimestre de la gestación (hasta las 16-18 semanas) sobrepasa el 60%. Si consideramos únicamente los fetos infectados, la cifra sobrepasa el 80%. Estas cifras son, sin duda, las más elevadas de todas las cifras de riesgo teratogénico que se derivan de la exposición prenatal a agentes etiológicos ambientales. El riesgo de afectación fetal presenta una progresión descendente a medida que avanza la gestación. El síndrome polimalformativo afectando a varios órganos se produce sólo cuando la infección del embrión se produce antes de la 12ª semana de gestación. Después de ese momento las alteraciones se limitan al SNC (sordera, afectación cerebral). A pesar de que la vacuna o la primoinfección suelen conferir inmunidad permanente, se han dado casos de reinfecciones subclínicas y, aunque éstas no acostumbran a suponer un riesgo para el feto, se han comunicado unos pocos casos de afectación fetal tras reinfección materna.

Comentarios: Se recomienda evitar el embarazo durante los 3 meses posteriores a la vacunación, si bien el número de embriofetopatías por vacunación es insignificante. El hombre parece ser el único huésped natural del virus de la rubéola, así como la única especie donde se producen el cuadro infeccioso y el síndrome congénito en la forma en que los conocemos. Para situar en su contexto los mecanismos patogénicos de la afectación prenatal por el virus de la rubéola, hay que tener en cuenta que, a diferencia de lo que ocurre en la infección postnatal, la infección intrauterina es crónica (y se mantiene durante largos períodos de la vida postnatal) y puede afectar a prácticamente todos los órganos fetales. Al menos parte de las anomalías son el resultado de fenómenos de autoinmunidad secundarios a la infección. No parece que el virus de la rubéola (a diferencia de otras infecciones víricas prenatales) sea citoclástico ni produzca fenómenos inflamatorios secundarios. La insuficiencia vascular ha sido sugerida como uno de los mecanismos patogénicos básicos a nivel tisular. Otros mecanismos sugeridos son la inducción de roturas cromosómicas, el acortamiento del ciclo celular o la alteración de la división celular.

EMBRIOFETOPATÍA POR TALIDOMIDA

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Reducciones de miembros superiores (desde ausencia de un dedo a amelia), amelia de miembros inferiores, hemangioma facial, atresia o estenosis anal, atresia o estenosis duodenal, coloboma, microtia, anotia, afectación del conducto auditivo, polidactilia, trifalanga del pulgar, sindactilia, hidrocefalia, espina bífida, espina bífida oculta, parálisis cerebral, microftalmia, anoftalmia, cataratas, anomalías de la pupila, anomalías del oído interno, nariz hipoplásica, puente nasal deprimido, tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, CIV, atresia de esófago, atresia de vesícula biliar, malrotación intestinal, fístula recto-vaginal, agenesia renal, ectopia renal, riñón en herradura, hidronefrosis, uréter doble, atresia de vagina, útero bicorne, hipoplasia dental, hipodoncia, espondilosis, escoliosis, fusiones vertebrales, acortamiento de tronco, atresia de coanas, paladar hendido, pulmón derecho bilobulado, duplicación de vagina, aplasia de útero, asplenia.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de de Lange, síndrome de Holt-Oram, síndrome lácrimo-dento-digital, síndrome de Fanconi, síndrome de Roberts, síndrome TAR, trisomía 18.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a talidomida (al menos 50-100 mg) durante el primer trimestre de la gestación. El período más susceptible se sitúa entre los días 34 y 50 después de la última menstruación (días 21-36 de gestación). El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición.

Procedimientos diagnósticos: Muchos de los defectos que componen esta embriofetopatía pueden ser detectados por ecografía prenatal, sobre todo las reducciones de miembros, el defecto más frecuente, característico y evidente del cuadro.

Pronóstico y tratamiento: Depende de la afectación de órganos internos. La tasa de mortalidad entre los afectados es del 45%. Aquellos individuos que alcanzan la adolescencia tienen una esperanza de vida prácticamente normal.

Epidemiología: La talidomida es el teratógeno químico que ha producido la mayor epidemia conocida de defectos congénitos de la historia de la humanidad (sólo la supera en número de afectados la epidemia de embriofetopatía por rubéola que siguió a la pandemia de los años 1962-64). Entre los años 1958 y 1963 se produjeron entre 8.000 y 10.000 afectados en todo el mundo (Alemania, Gran Bretaña, Australia y Japón fueron los lugares más afectados). Esta epidemia justificó la creación de sistemas de información que permitan, mediante la utilización de métodos de vigilancia y análisis epidemiológico, las acciones necesarias para que un suceso tan trágico como este no se vuelva a repetir. Actualmente existen diferentes sistemas de control de este tipo de epidemias en la mayoría de países desarrollados o en vías de desarrollo. El riesgo de afectación fetal tras la exposición durante el período

susceptible se sitúa entre el 10 y el 50% (este amplio rango se debe a la ausencia de estudios epidemiológicos controlados). La afectación de miembros inferiores sin afectación de miembros superiores es extremadamente rara, no así al contrario.

Comentarios: La constatación de que la exposición intrauterina a talidomida podía producir defectos congénitos introdujo algunos de los más importantes principios de la teratología: (1) La placenta no protege al embrión de los agentes externos (es un órgano de relación, no de protección), y (2) El embrión puede ser afectado por factores ambientales inócuos para el individuo desarrollado. Probablemente debido al enorme impacto que produjo la epidemia, la embriofetopatía por talidomida es el síndrome más profusamente estudiado, sobre todo desde su vertiente patogénica. Actualmente no existe una teoría unitaria universalmente aceptada sobre su mecanismo patogénico, aunque sí existen múltiples teorías parciales no confirmadas que exceden con mucho el ámbito de este Catálogo. Sólo por citar el enunciado de alguna de ellas, podemos decir que se ha sugerido que la talidomida actúa alterando el metabolismo del ácido fólico, del ácido glutámico, de los ácidos nucleicos, interfiriendo en el rechazo inmune de fetos malformados, alterando la fosforilación oxidativa, mediante la formación de compuestos arene óxido, interfiriendo en el desarrollo del sistema nervioso periférico, afectando el normal desarrollo de la cresta neural, etc. La talidomida no ha sido retirada del mercado farmacológico; es utilizada para el tratamiento de la lepra, de alteraciones cutáneas y para algunas afecciones acompañantes del SIDA. Siempre que se utilice, bajo estricto control médico, debe asegurarse la anticoncepción.

EMBRIOFETOPATÍA POR TOXOPLASMOSIS

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Corioretinitis, calcificaciones intracraneales, retraso mental, hidrocefalia, microcefalia, pencefalia, linfadenopatía, convulsiones, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, sordera, microftalmia, nistagmus, estrabismo, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, hipotermia, trombocitopenia, parálisis cerebral, hidranencefalia, glaucoma, atrofia óptica, cataratas, estrabismo, hidrops fetalis, calcificaciones óseas, calcificaciones hepáticas.

Diagnóstico diferencial: Otras infecciones intrauterinas.

Etiología y riesgo de repetición: Infección intrauterina por Toxoplasma gondii (es un protozoo). El período de máxima susceptibilidad se sitúa entre las semanas 10 y 24 de la gestación, aunque existe riesgo (inferior) de desarrollar la embriofetopatía cuando la infección materna se produce después de la semana 24, cuando se produce antes de la semana 10 e incluso se han comunicado unos pocos casos como consecuencia de infecciones producidas inmediatamente antes de la concepción. La forma de infección crónica o latente (rara) supone un riesgo mínimo (si no nulo) para el feto. El riesgo de repetición es prácticamente nulo.

Procedimientos diagnósticos: El diagnóstico serológico de la infección materna presenta algunos problemas debidos fundamentalmente a la dificultad de identificar qué anticuerpos son realmente exponente de una fase aguda, ya que sólo en este caso estaría justificado realizar una funiculocentesis para evaluar la situación inmunitaria fetal. Aunque tradicionalmente se ha considerado que la elevación de IgG (seroconversión) y la presencia de IgM específicas certificaba la infección aguda, en la actualidad se considera que sólo estaría indicada la funiculocentesis cuando se detectan también IgA (con inmunoglobulina anti P-30), IgE específicas, o cuando un test de "IgG avidity" muestra anticuerpos de baja afinidad. En el feto, el diagnóstico de infección puede hacerse por aislamiento del toxoplasma (inoculación al ratón) en sangre o líquido amniótico, por cultivo de fibroblastos humanos (MRC5) en líquido amniótico, o mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), serología específica (IgM) o identificación del síndrome biológico fetal en sangre obtenida por funiculocentesis. Es difícil detectar prenatalmente por ecografía la mayoría de las anomalías, suponiendo que estén presentes. La ventriculomegalia es el signo ecográfico más frecuentemente observado.

Pronóstico y tratamiento: El tratamiento de la infección materna y eventualmente fetal (con espiramicina o con pirimetamina y sulfadiacina) disminuye el riesgo y la gravedad de la embriofetopatía (el tratamiento con pirimetamina debe ser cuidadosamente evaluado debido a la posibilidad de teratogénesis derivada de su efecto antagonista del ácido fólico, efecto que puede ser minimizado administrando ácido fólico). Algunas de las anomalías (sobre todo las oculares y las del SNC) pueden ser detectadas transcurridos meses desde el nacimiento, por lo que es

conveniente efectuar un cuidadoso seguimiento de aquellos niños expuestos durante la gestación, aunque no presenten signos neonatales de embriofetopatía. Aunque el riesgo y la gravedad de la embriofetopatía son mayores cuando la infección fetal es evidente, la infección fetal subclínica supone un riesgo apreciable de desarrollar la embriofetopatía. Las anomalías oculares pueden ocasionar ceguera. El grado de retraso mental es extremadamente variable y se presenta en el 80% de los pacientes. Los problemas de alimentación son frecuentes, así como los vómitos y la diarrea. También pueden presentarse problemas respiratorios y miocarditis.

Epidemiología: En EE.UU. alrededor de 1 de cada 1000 recién nacidos está infectado. Se ha calculado que el coste mínimo de los servicios especiales utilizados por los niños infectados que nacen cada año supera los 200 millones de dólares. Aproximadamente el 30-40% de las infecciones maternas acaban finalmente infectando al feto. De los fetos infectados, alrededor del 10-15% desarrollan la embriofetopatía o abortan. Este porcentaje disminuye si se trata la enfermedad. La transmisión materno-fetal de la infección es más frecuente a medida que avanzamos en la gestación (14% en el primer trimestre, 29% en el segundo y 59% en el tercero), aunque la posibilidad de desarrollar la embriofetopatía disminuye (12%, 9% y 0% respectivamente). De todos estos porcentajes se deduce que alrededor de un 5-10% de los fetos de gestantes infectadas durante los dos primeros trimestres de la gestación presentan la embriofetopatía.

Comentarios: La mayoría de alteraciones de esta embriofetopatía se originan a partir de fenómenos de necrosis localizada producidos por la destrucción de las células infectadas. La hidrocefalia es del tipo obstructivo y se produce como consecuencia de la inflamación y estenosis del acueducto de Silvio. Los estudios que tratan el tema de la infección intrauterina por toxoplasmosis se ven dificultados por el hecho de que ésta es frecuentemente asintomática en adultos. Además, el período de tiempo transcurrido entre la infección materna y la fetal puede ser de más de 16 semanas. El huésped natural del *Toxoplasma* es el gato. Muchas otras especies de mamíferos, aves y quizás reptiles pueden ser huéspedes ocasionales. Las vías más frecuente de infección es la ingestión de carne contaminada no bien cocinada y el contacto con heces de animales contaminados, aunque también se puede transmitir a través de ingestión de huevos o leche contaminados o mediante transfusión sanguínea.

EMBRIOFETOPATÍA POR TRIMETADIONA

Sinónimos: Embriofetopatía por Oxazolidinedionas (incluye parametadiona).

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Hipoplasia mediofacial, sinofridia cejas en V invertida, retraso del crecimiento intrauterino, nariz corta, narinas antevertidas, epicantus, ptosis palpebral, estrabismo, miopía, orejas displásicas, labio leporino, paladar hendido, paladar ojival, maloclusión dental, micrognatia, subclavia derecha anómala, persistencia del ductus, transposición de grandes vasos, hipoplasia de corazón izquierdo, atresia valvular, tetralogía de Fallot, CIA, CIV, coartación de aorta, canal A-V, agenesia renal, agenesia ureteral, lobulación renal fetal, hipospadias, hernia inguinal, retraso mental, retraso del crecimiento postnatal, anomalías de los dermatoglifos, angiomas faciales, onfalocele, estenosis de píloro, genitales ambiguos, hipertrofia de clítoris, imperforación anal, pterigium colli, escoliosis, luxación de cadera, microcefalia, microftalmia, coloboma, espina bífida, anencefalia, anomalías de la tráquea, anomalías de la laringe, atresia de esófago, polidactilia, oligodactilia, sordera.

Diagnóstico diferencial: Embriofetopatías por otros fármacos anticonvulsivantes, síndrome de de Lange.

Etiología y riesgo de repetición: Exposición intrauterina a trimetadiona o parametadiona durante el primer trimestre de la gestación. El riesgo de repetición es nulo si no existe exposición.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías podrían ser detectadas prenatalmente por ecografía (microcefalia, algunas cardiopatías, retraso del crecimiento intrauterino).

Pronóstico y tratamiento: Alrededor del 50% de los afectados mueren pre o postnatalmente. El pronóstico entre los supervivientes depende de la presencia o no de cardiopatía y/o retraso mental y de su gravedad. Aproximadamente un 50% presentan retraso mental.

Epidemiología: El riesgo de que un embrión expuesto a trimetadiona durante un período susceptible desarrolle la embriofetopatía o aborte es del 85%. Entre los recién nacidos vivos, el riesgo de embriofetopatía es del 80% (estas cifras podrían estar sobreestimadas ya que se basan en comunicaciones de casos familiares aislados y no se ha efectuado ningún estudio epidemiológico controlado).

Comentarios: El tratamiento anticonvulsivante es imprescindible durante la gestación. Desafortunadamente, la mayoría de los fármacos antiepilépticos presentan un riesgo teratogénico para el embrión. Sea cual sea el fármaco o la combinación de éstos elegida, es aconsejable controlar cuidadosamente los niveles séricos (desde antes de la gestación) para asegurar una dosis mínima efectiva al menos durante el primer trimestre del embarazo. Es posible que la suplementación con ácido fólico disminuya el riesgo de afectación fetal, sin embargo, la acción de este fármaco se produce

disminuyendo la acción del anticonvulsivante, por lo que sí se consiguen niveles séricos mínimos efectivos y se efectúa un seguimiento apropiado de éstos, el tratamiento con ácido fólico podría situar a la gestante (y al embrión) en una situación de riesgo de sufrir alguna crisis convulsiva, circunstancia que puede comprometer la supervivencia fetal. Algunos autores sugieren que la utilización de combinaciones de fármacos anticonvulsivantes podría incrementar el riesgo de desarrollar una embriofetopatía, por lo que es aconsejable utilizar monoterapia en el tratamiento de las convulsiones durante el embarazo. Las oxazolidinedionas prácticamente no se utilizan en la actualidad. Tras la comunicación de los primeros casos de esta embriofetopatía apenas si se han comunicado más afectados.

EMBRIOFETOPATÍA POR VARICELA-ZOSTER

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Lesiones cicatriciales de la piel, corioretinitis, microftalmia, nistagmus, cataratas, anomalía de Horner, reducciones de miembros, atrofia muscular, atrofia cerebral cortical, dilatación de ventrículos cerebrales, microcefalia, retraso mental, retraso del crecimiento intrauterino, deformidades de los pies, aplasia cerebelosa, atrofia óptica, orejas grandes, tortícolis, asimetría facial, microtia, quiste del conducto tirogloso, micrognatia, microstomía, paladar hendido, insuficiencia de esfínteres, hipoplasia de colon, obstrucción ileal, calcificaciones intracraneales, calcificaciones en otros órganos internos, hidronefrosis, agenesia renal, duplicación de uréter, criptorquidia, hernia inguinal, hipoplasia de timo, escoliosis, hipoplasia de clavícula, seno pilonidal.

Diagnóstico diferencial: Otras infecciones intrauterinas.

Etiología y riesgo de repetición: Infección intrauterina por el virus de la varicela (es un ADN-virus que pertenece al género de los Herpesvirus) durante la primera mitad del embarazo. El período de susceptibilidad se sitúa entre las semanas 7ª y 20ª de la gestación. Se han comunicado 2 casos que presentaban formas mínimas de la embriofetopatía cuyas madres pasaron la varicela después de la 20ª semana (concretamente en la 23ª y la 28ª). La mayoría de casos comunicados son embriofetopatías originadas por primoinfección (varicela), aunque existen unos pocos casos resultado de reactivaciones (zoster). El riesgo de repetición es mínimo. El correspondiente (sí existe) al riesgo de embriofetopatía resultante de la reactivación en zoster durante el embarazo.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía (reducciones de miembros, ventriculomegalia, retraso del crecimiento intrauterino, etc.), aunque pueden hacerse evidentes sólo a partir de la segunda mitad del embarazo. Tras infección durante la primera mitad del embarazo se recomienda un estricto control ecográfico. Es posible que los valores de alfa-fetoproteína se encuentren elevados en líquido amniótico (quizás también en suero materno) debido a las lesiones cutáneas. La identificación del virus en líquido amniótico es difícil y poco útil. La funiculocentesis puede ayudar a decidir si existe infección fetal mediante cultivo del virus (difícil ya que la viremia es muy breve), hibridación del ADN, cuantificación de IgM totales e identificación de IgM específicas.

Pronóstico y tratamiento: No parece que el virus de la varicela suponga riesgo de aborto para el embrión infectado. Los fetos que desarrollan la embriofetopatía suelen presentar graves alteraciones oculares y/o encefálicas. Alrededor del 50% mueren en el período neonatal o infantil. Por otra parte, la infección materna padecida en las 3 semanas previas al parto puede ocasionar una varicela congénita especialmente grave en el recién nacido (15-30% de mortalidad neonatal) si se origina durante los 5 días anteriores al nacimiento.

Epidemiología: El riesgo de que un embrión expuesto al virus durante un período susceptible desarrolle la embriofetopatía es del 1-3%. Alrededor de una cuarta parte de las infecciones maternas pasan al feto. La relación de sexos observada es M1:F4 (no existe una explicación para esta mayor susceptibilidad de los fetos femeninos).

Comentarios: La disrupción de tejido producida por la necrosis de células infectadas parece ser uno de los mecanismos patogénicos subyacentes en esta embriofetopatía. El hombre es el único huésped natural conocido del virus de la varicela. La vacuna de la varicela es ya una realidad. La inmunización sistemática de las mujeres susceptibles antes del inicio de su vida reproductiva reduciría enormemente la prevalencia de esta embriofetopatía. La vacuna está compuesta por virus atenuados, por lo que no debe ser utilizada durante la gestación (se recomienda inmunización pasiva con inmunoglobulina específica en gestantes con riesgo de haber contraído la infección).

SÍNDROME FG

Sinónimos: Síndrome de Opitz-Kaveggia, síndrome de Keller.

Nº Catálogo McKusick: 305450.

Descripción: Ano imperforado, retraso mental, hipotonía, cara característica, macrocefalia y plagiocefalia (postnatal), contracturas articulares, pelo escaso, remolinos del cabello, frente prominente, fontanela anterior amplia, fisuras palpebrales mongoloides o antimongoloides, hipertelorismo, estrabismo divergente, ojos hundidos, epicantus, megalocórnea, filtrum largo, labio superior fino, labio inferior prominente, boca abierta (hipotonía facial), malposición de dientes, anomalías de la oreja, sordera, hipoplasia o ausencia de cuerpo calloso, clinodactilia del quinto dedo de la mano, sindactilia, pies planos, malposición de los dedos del pie, genu recurvatum, estenosis anal, ano anterior, apéndices cutáneos perianales, foqueta sacra, malrotación intestinal, atresia de intestino delgado, megacolon, ausencia de mesenterio, estreñimiento, estenosis pilórica, criptorquidia, hipospadias, hernia inguinal, hernia umbilical, pulgares y primer dedo de los pies anchos, estatura corta, pectus excavatum, pliegue simiesco, craneosinostosis, micrognatia, paladar ojival, paladar hendido, hipoplasia de corazón izquierdo, CIV, convulsiones, hipo o hiperpigmentación cutánea, dilatación de conductos urinarios, otras anomalías cerebrales.

Diagnóstico diferencial. Síndrome de Townes-Brocks, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, síndrome neuro-facio-dígito-renal.

Etiología y riesgo de repetición: Génica XR. El gen parece estar situado en la región Xq12-q21.31. En ocasiones la madre (y hermanas) del afectado presenta algunos rasgos del síndrome (de hecho un 30% de las portadoras presentan algunas anomalías, pero nunca retraso mental). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos (varones) de una portadora y 0% para sus hijas. Un 50% de éstas serán portadoras. Los hombres afectados no transmiten el síndrome (a no ser que su pareja sea portadora), aunque el 100% de sus hijas serán portadoras.

Procedimientos diagnósticos: Las atresias intestinales y las alteraciones del cuerpo calloso podrían ser detectadas prenatalmente por ecografía, aunque la mayoría de los casos tienden a pasar desapercibidos o se trata de diagnósticos tardíos.

Pronóstico y tratamiento: Acostumbran a presentar episodios recurrentes de estreñimiento y neumonía debidos a la hipotonía. Son individuos hiperactivos y afables. Los defectos ano-rectales pueden ser corregidos con cirugía. Casi tres cuartas partes de los pacientes con este síndrome han muerto antes de los 5 meses de vida.

Epidemiología: --

Comentarios: Algunos estudios histológicos de la piel han demostrado una reducción de las fibras de colágeno y un incremento de las fibras elásticas, lo que puede explicar la hiperlaxitud, así como contribuir a la hipotonía. Muchas de las alteraciones presentes en este síndrome afectan a estructuras de la línea media. Con frecuencia

presentan una presentación podálica al parto. Las letras FG del nombre de este síndrome corresponden a las iniciales de los apellidos de dos de los primeros pacientes descritos.

SÍNDROME DE FRASER

Sinónimos: Síndrome de criptoftalmos, síndrome de criptoftalmos-sindactilia.

Nº Catálogo McKusick: 219000.

Descripción: Criptoftalmos, anomalías de las orejas, atresia de vagina, hipospadias, sindactilia en manos y pies, microftalmia, anoftalmia, coloboma de párpado, dermoides epibulbares, ausencia total o parcial de cejas, cejas supernumerarias, anomalías del conducto lagrimal, narinas hipoplásicas, nariz ancha, pliegue cutáneo nasal, puente nasal deprimido, coloboma nasal, orejas de implantación baja, estenosis del canal auditivo externo, sordera, anomalías de los huesos de la cara, retraso mental, útero bicorne, hipoplasia de útero, hipoplasia de pene, hipertrofia de clítoris, hipertrofia de labios mayores, genitales ambiguos, atresia o estenosis de laringe, agenesia renal unilateral o bilateral, anomalías del uréter, anomalías de la vejiga, anomalías obstructivas de vías urinarias, hernia umbilical, anomalías de implantación del cabello, separación de sínfisis pubiana, labio leporino, paladar hendido, anquiloglosia, hipoplasia de dientes, maloclusión dental, asimetría facial, hipertelorismo, microtia, criptorquidia, disgenesia gonadal, gonadoblastoma, displasia renal, encefalocele, anomalía de Dandy-Walker, ausencia de ventrículo cerebral, polimicrogiria, onfalocele, cardiopatías, atresia de ano, anomalía umbilical, aplasia o hipoplasia de timo, ausencia parcial de esternón, ausencia de falanges, otras anomalías esqueléticas, mamilas separadas.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Bowen.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Muchos de los defectos que suelen presentar los individuos afectados son detectables prenatalmente por ecografía (sobre todo los renales). Si ya hay un hermano afectado, el diagnóstico prenatal no debe ofrecer complicaciones. Los niveles de alfa-fetoproteína suelen estar elevados.

Pronóstico y tratamiento: Alrededor de la mitad de los casos sobreviven al primer año de vida, el 25% son RN muertos y un 20% mueren durante el primer año de vida. La muerte acostumbra a producirse debido a la agenesia renal o a la estenosis laríngea. Un 80% tienen retraso mental. El criptoftalmos produce ceguera sin posibilidades quirúrgicas (casi siempre va acompañado de an/microftalmia). Los defectos genitales, digitales y laríngeos son susceptibles de corrección quirúrgica.

Epidemiología: Un 85% de los casos presentan criptoftalmos y, de éstos, en un 72% es bilateral.

Comentarios: Se ha sugerido que algunos de los defectos que presenta este síndrome se producen en estructuras que permanecen fusionadas prenatalmente (párpados, vagina, dedos) y que necesitan de un proceso de muerte celular programada para dar lugar a la estructura correcta. Un error en este proceso de

necrosis podría explicar al menos parte del síndrome. Los mismos autores que sugieren este mecanismo patogénico apuntan la posibilidad de que el mecanismo bioquímico subyacente esté relacionado con el metabolismo de los retinoides. La denominación de síndrome de criptoftalmos no es apropiada ya que no todos los casos presentan este defecto. El criptoftalmos aislado puede presentar, además, un modo de herencia AD.

SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON

Sinónimos: Displasia cráneo-carpo-tarsal, síndrome de la cara silbante, síndrome de los dedos en aspa de molino.

Nº Catálogo McKusick: 193700 (277720).

Descripción: Microstomía, cara aplanada, mejillas prominentes, pies equinovaros, desviación cubital y contracturas de los dedos de la mano, nariz pequeña, surcos en la barbilla (en forma de H o de V), filtrum largo, puente nasal ancho, narinas hipoplásicas, arcos superciliares pronunciados, ojos hundidos, micrognatia, hipoplasia de lengua, paladar ojival, longitud anteroposterior del cráneo y de la base del cráneo corta, cuello ancho y corto, estrabismo, epicantus, hipertelorismo, ptosis palpebral, blefarofimosis, fisuras palpebrales antimongoloides, retraso del crecimiento, cifosis, escoliosis, atrofia de los músculos del antebrazo y las piernas, contractura de cadera, hipotonía, hernia inguinal, criptorquidia, espina bífida oculta, costillas anchas, contractura de codo, luxación de la cabeza del radio, pterigium colli, pterigium axilar, retraso mental.

Diagnóstico diferencial: Síndromes con artrogriposis, síndrome de Schwartz-Jampel, síndrome de Burton, síndrome de Hecht.

Etiología y riesgo de repetición: Génica heterogénea, con casos que presentan herencia AD (la mayoría) y otros con herencia AR. En estos últimos casos no puede descartarse totalmente la existencia de mosaicismos gonadales, sin embargo, la frecuencia con la que se han comunicado casos con padres sanos y consanguinidad entre los mismos, hacen poco probable que este tipo de mecanismo explique todos estos casos con herencia aparentemente AR. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado. Si ambos padres son sanos, el riesgo para los hermanos de un afectado es probablemente mínimo, pero no puede descartarse un riesgo de un 25% (si se trata de la forma recesiva). Si ambos padres son sanos y existen dos hermanos afectados, el riesgo para futuros hermanos sería del 25% (se confirma la forma recesiva).

Procedimientos diagnósticos: Algunas anomalías esqueléticas pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía (pies equinovaros, camptodactilia). El diagnóstico ecográfico es virtualmente imposible sin la existencia de algún familiar de primer grado (padres o hermanos) afectado.

Pronóstico y tratamiento: Acostumbran a tener dificultades para caminar y para alimentarse. La cirugía ortopédica corrige los pies equinovaros y ayuda en los problemas de deambulación. A veces es necesario un tratamiento quirúrgico de la microstomía. Algunos casos presentan neumonía por aspiración que puede ocasionarles la muerte. Las anomalías oculares no producen ceguera.

Epidemiología: --

Comentarios: Con frecuencia se presentan en posición podálica al parto. Por electromiografía se han detectado anomalías de algunos músculos. Algún autor ha sugerido que este síndrome es un tipo de miopatía generalizada.

SÍNDROME DE FRYNS

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 229850.

Descripción: Hernia diafragmática, macrostomía, hipoplasia de falanges (braquitelefangia), hipoplasia pulmonar, paladar hendido, labio leporino, blefarofimosis, puente nasal ancho, nariz grande con narinas antevertidas, orejas grandes y displásicas, lóbulo pequeño, labio superior corto, microretrognatia, cuello corto y ancho, pliegues nucales, opacidad corneal, tórax estrecho, osteocondrodisplasia, mamilas hipoplásicas y separadas, malrotación intestinal, anomalías de fijación intestinal, onfalocele, atresia de duodeno, atresia de otras partes del intestino, hiperplasia de píloro, anomalías de la lobulación pulmonar, atresia o estenosis de ano, ano anterior, agenesia renal, displasia renal, hidronefrosis, megauréter, atresia ureteral, duplicación de sistema colector, útero bicorne, hipoplasia de vagina, ovarios hipoplásicos, criptorquidia, escroto en bufanda, CIA, CIV, anomalías de la aorta, hipoplasia o ausencia de uñas, dedos engrosados, camptodactilia del quinto dedo de la mano, desviación de dedos, pliegue simiesco, deformidades de los pies, polihidramnios, retraso mental, anomalía de Dandy-Walker, agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia, arrinencefalia, displasia de retina, microftalmia, fisuras palpebrales mongoloides, eventración diafragmática, agangliosis intestinal, agangliosis vesical, tetralogía de Fallot, hidrops fetalis, escoliosis, vértebras y costillas supernumerarias.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Lowry-MacLean, trisomía 18, síndrome de Zellweger, síndrome de Rüdiger, síndrome de Pallister-Killian (isocromosoma 12p).

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: La hernia diafragmática, el labio leporino y algunas otras de las anomalías descritas pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía. Se han descrito casos diagnosticados intraútero. Los niveles de alfa-fetoproteína acostumbran a estar elevados cuando existen anomalías renales.

Pronóstico y tratamiento: Letal en la mayoría de los casos. La muerte acostumbra a producirse alrededor de la semana 30 de gestación. Un 14%, con anomalías diafragmáticas y pulmonares no tan graves, sobreviven al período neonatal presentando un grave retraso mental.

Epidemiología: Su prevalencia se ha estimado en 0,7/10.000 nacimientos. En una serie de 900 autopsias perinatales se encontraron 3 casos (3,3/1000). En el 85% de los casos la hernia diafragmática es unilateral y en el 70% izquierda.

Comentarios: Debido a que existe cierto solapamiento de los rasgos de este síndrome con los de algunas anomalías cromosómicas, es recomendable practicar un cariotipo en estos pacientes. Se ha sugerido que el defecto del diafragma es secundario a un defecto en el desarrollo de los pulmones. Las anomalías digestivas son secundarias a la herniación. Si los defectos renales impiden la micción fetal se produce oligoamnios y la secuencia correspondiente, que explicaría defectos producidos por compresión (como la deformidad de los pies y la retrognatia).

SÍNDROME DE GOLTZ-GORLIN

Sinónimos: Síndrome de Goltz, hipoplasia dérmica focal, displasia dérmica focal, displasia mesoectodérmica, displasia focal dérmico-falángica.

Nº Catálogo McKusick: 305600.

Descripción: Atrofia dérmica, asimetría de cara, tronco y extremidades, telangiectasia, hiperpigmentación lineal de la piel, depósitos cutáneos de grasa (herniación a través de los defectos cutáneos), osteopatía estriata, sindactilia, papilomas múltiples en mucosas, papilomas en axilas y zona periumbilical, hipotricosis en pubis, ausencia o hipoplasia de uñas, displasia de uñas, hipodoncia, displasia de esmalte dental, hipoplasia de dientes, erupción dental retrasada, coloboma de iris, coloboma de coroides, papilomas en labios, encías y lengua, coloboma de retina, coloboma de nervio óptico, microftalmia, estrabismo, microcefalia leve, cabello escaso, alas nasales hipoplásicas, orejas grandes y mal modeladas, orejas asimétricas, estenosis de canal auditivo, hipopigmentación de la piel, prognatismo, mamilas supernumerarias, retraso mental, estatura corta, hipoplasia de falanges, hipoplasia de metacarpianos, hipoplasia de metatarsianos, ausencia de dedos (oligodactilia), hipoplasia de clavícula, escoliosis, cifosis, fusión de vértebras, hernia umbilical, onfalocele, sordera, mielomeningocele, hidrocefalia, anomalía de Arnold-Chiari, espina bífida oculta, micrognatia, anoftalmia unilateral, obstrucción de conducto lagrimal, ectopia lentis, atrofia óptica, aniridia, heterocromía del iris, escleróticas azules, subluxación de cristalino, opacidad corneal, opacidad del vítreo, ectropion, ptosis palpebral, nistagmus, papilomas de la conjuntiva, paladar hendido, paladar ojival, labio leporino, lengua bífida, doble frenillo lingual, hemihipoplasia de lengua, papilomas en esófago, polidactilia, clinodactilia, camptodactilia, hemimelia, mano en pinza de langosta (ectrodactilia), fusión de falanges (sinfalangia), luxación congénita de cadera, esternón bífido, cola rudimentaria, osteoporosis, hidrocistomas, nevus apocrinos, hidronefrosis, uréter bífido, pelvis renal doble, riñón en herradura, hipoplasia de clítoris, hipoplasia de labios mayores, criptorquidia, hernia diafragmática, diastasis de rectos, ano anterior, dientes supernumerarios, hipohidrosis, hiperhidrosis, CIA, anomalía de la aorta, convulsiones.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Rothmund-Thomson, incontinentia pigmenti, síndrome EEC.

Etiología y riesgo de repetición: Génica XD, letal en varones hemicigotos y con fertilidad reducida en hembras. La existencia de varones afectados (siempre de madres sanas) podría ser explicada por mutaciones producidas durante el desarrollo que afectan únicamente a una de las cromátides. El riesgo de repetición es del 50% para las hijas de una mujer afectada (teóricamente los hijos varones tendrían el mismo riesgo, pero no llegan a nacer). Las mujeres heterocigotas portadoras suelen presentar una historia de múltiples abortos y recién nacidos muertos. En principio, los varones afectados podrían transmitir el síndrome a sus hijas si la mutación ocurrida durante la gestación (del padre) hubiese ocurrido lo suficientemente pronto como para que las gónadas se viesen afectadas por la mutación, pudiéndola así transmitir al contenerla el esperma. Si ocurre así, el riesgo para las hijas de un varón afectado sería del 100% y nulo para sus hijos (se conoce el caso de una transmisión padre-hija).

Procedimientos diagnósticos: La detección prenatal no es probable. Los defectos detectables ecográficamente son poco frecuentes (reducciones de miembros, anomalías renales y cardíacas). Siendo la mayoría de casos esporádicos, tanto la detección como el diagnóstico prenatal son hoy día prácticamente imposibles.

Pronóstico y tratamiento: El retraso mental, cuando existe, acostumbra a ser leve. Las afectaciones esqueléticas y cosméticas pueden ser muy graves. Los defectos de la audición y de la visión son frecuentes. La esperanza de vida es normal, a no ser que se presenten anomalías renales y/o cardíacas que, por otra parte, no son frecuentes.

Epidemiología: La relación de sexos es M1:F14. La hipoplasia de clavícula afecta al lado derecho en el 90% de los casos.

Comentarios: Las células gigantes de los huesos largos presentan múltiples lesiones. Las lesiones lineales de la piel y los huesos podrían ser debidas a fenómenos de mosaicismo o de lionización. En dos casos con este síndrome se han encontrado anomalías cromosómicas, deleciones en ambos casos: Xp22.31-pter y 9q32-qter. Existe el síndrome de Gorlin-Goltz o síndrome del carcinoma nevoide de células basales, que no debe ser confundido con el síndrome de Goltz-Gorlin.

SÍNDROME DE GORLIN-CHAUDHRY-MOSS

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 233500.

Descripción: Craneosinostosis (de la sutura coronal), hipertriosis, imposibilidad de abrir y cerrar completamente los ojos, hipodoncia, hipoplasia mediofacial, estatura corta, retraso mental leve, arcos superciliares deprimidos, fisuras palpebrales antimongoloides, coloboma de párpado, microftalmia, sordera, maloclusión dental, paladar ojival, malformaciones dentales, ductus persistente, hipoplasia de labios mayores, hernia umbilical, braquicefalia, hipoplasia de falanges distales, hipoplasia de metacarpianos, hipoplasia maxilar, hipoplasia de huesos nasales, hipertelorismo, otras anomalías de los huesos del cráneo.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Crouzon, síndrome de Saethre-Chotzen.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR (probablemente). El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es difícil detectar las anomalías prenatalmente. El diagnóstico ha sido siempre postnatal.

Pronóstico y tratamiento: Existen unas pocas referencias a pacientes de edad avanzada. La esperanza de vida podría no estar disminuida.

Epidemiología: --

Comentarios: --

SÍNDROME DE HALLERMANN-STREIFF

Sinónimos: Síndrome de Hallermann-Streiff-François, síndrome óculo-mandíbulo-facial (y sus combinaciones), síndrome de discefalia de François, discefalia óculo-mandibular.

Nº Catálogo McKusick: 234100.

Descripción: Discefalia con hipoplasia mandibular (más acentuada en las ramas) y del cartílago nasal, nariz de pájaro, cataratas, microftalmia, anomalías dentales (dientes neonatales, dientes supernumerarios, caries, hipodoncia, displasia de esmalte dental, maloclusión), hipotricosis, estatura corta, microcefalia, braquicefalia, dehiscencia de suturas, abombamiento de parietales y occipital, hipoplasia de malares, hipoplasia de clavículas, hipoplasia de costillas, fisura o muesca central en la barbilla, senos paranasales pequeños, atrofia dérmica, telangiectasia nasal, paladar ojival, microglosia, macroglosia, microstomía, nistagmus, estrabismo, escleróticas azules, anomalías del fundus, anomalías de la conjuntiva, anomalías de la córnea, atrofia del iris, fisuras palpebrales antimongoloides, retraso mental, hipogenitalismo, vitíligo, nevus, ictiosis, glaucoma, degeneración del vítreo, anomalías de los párpados, coloboma de iris, enoftalmos, hipotelorismo, epicantus, coloboma de disco, coloboma de coroides, ptosis palpebral, sordera, convulsiones, criptorquidia, hipospadias, hipertrofia de clítoris, asimetría de mamas, atrofia mamaria, estenosis de la pulmonar, CIA, CIV, persistencia del ductus, tetralogía de Fallot, inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, osteoporosis, sindactilia, lordosis, escoliosis, espina bífida, pectus carinatum, pectus excavatum.

Diagnóstico diferencial: Progeria, disostosis mandibulofacial, síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, síndrome de Seckel, displasia óculo-dento-digital.

Etiología y riesgo de repetición: Génica desconocida. En algunas familias aparece como claramente AR, pero existen ejemplos de transmisión con un patrón AD. La mayoría de casos son esporádicos. A no ser que exista un claro patrón de herencia es difícil ofrecer un riesgo de repetición documentado. En ausencia de otros afectados en la familia (sólo tenemos un hijo o un padre afectado), el riesgo de repetición en hermanos (si es un hijo de una pareja sana el afectado) se sitúa entre un riesgo mínimo (el correspondiente a la población general y a un tipo de herencia AD) y el 25% (el correspondiente a un tipo de herencia AR). El riesgo de repetición en hijos (si es uno de los padres el afectado) se sitúa entre un riesgo mínimo (herencia AR) y el 50% (herencia AD). No es afinar mucho, pero es la única información válida que podemos ofrecer a la familia en el estado actual de conocimientos.

Procedimientos diagnósticos: No es probable que pueda ser detectado prenatalmente por ecografía.

Pronóstico y tratamiento: Durante la infancia son comunes las dificultades respiratorias, que alguna vez han requerido traqueotomía y pueden producir la muerte. Algún paciente ha muerto debido a infecciones respiratorias. También se presentan

dificultades en la alimentación. Las anomalías oculares pueden producir ceguera. El retraso mental se presenta en el 10% de los pacientes.

Epidemiología: --

Comentarios: Se ha descrito un defecto en la molécula de elastina, así como un fallo en el metabolismo de las glucoproteínas.

SÍNDROME DE HAY-WELLS

Sinónimos: Síndrome de anquilobléfaron-displasia ectodérmica-fisura facial, síndrome AEC (de las iniciales inglesas de las anomalías citadas en el sinónimo anterior).

Nº Catálogo McKusick: 106260.

Descripción: Anquilobléfaron filiforme aADNtum (puentes dérmicos entre los párpados), ausencia, hipoplasia o distrofia de uñas, pelo escaso, anomalías dentales (hipodoncia, displasia del esmalte), paladar hendido, hipoplasia maxilar, hipohidrosis, anomalías del conducto lagrimal, labio leporino, sindactilia, queratoderma palmar y plantar, estenosis del canal auditivo externo, deformidad de las orejas, puente nasal ancho, mamilas supernumerarias, tejido mamario ectópico, hiperpigmentación en miembros superiores, atresia de coanas, granuloma de cuerdas vocales, hipospadias, CIV, ductus persistente.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de pterigium poplíteo.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: No es probable que pueda detectarse prenatalmente por ecografía, a no ser que exista labio leporino o paladar hendido.

Pronóstico y tratamiento: Frecuentemente presentan blefaritis y fotofobia, así como infecciones del cuero cabelludo. El anquilobléfaron puede ser operado fácilmente. El tratamiento quirúrgico está indicado asimismo para corregir las fisuras faciales y la estenosis del canal auditivo. La esperanza de vida es normal.

Epidemiología: --

Comentarios: Se trata de una displasia ectodérmica. El anquilobléfaron filiforme se presenta aislado o en combinación con fisuras faciales sin displasia ectodérmica (estos últimos casos podrían ser expresiones mínimas del síndrome de pterigium poplíteo). También se ha descrito en unos pocos casos de trisomía 18.

SÍNDROME HIDROLETALUS

Sinónimos: Síndrome de Salonen-Herva-Norio.

Nº Catálogo McKusick: 236680.

Descripción: Hidrocefalia, polidactilia postaxial en manos, polidactilia preaxial en pies (primer dedo bífido), micrognatia severa, polihidramnios, ausencia de cuerpo calloso, ausencia de séptum pelúcidum, foramen mágnum en forma de cerradura, macrocefalia, microftalmia, anomalías de la nariz, orejas de implantación baja, deformidades de los pies, CIV, canal A-V, tronco arterioso común, doble arco aórtico, hipoplasia de corazón izquierdo, lobulación incompleta de los pulmones, estenosis de laringe, estenosis de tráquea, estenosis bronquial, hipoplasia proximal de tibia, hipoplasia del primer metatarsiano, hipoplasia de suprarrenales, anencefalia, ausencia de pituitaria, labio leporino (afectando al labio superior o al inferior), paladar hendido, criptorquidia, útero bicorne, útero doble, poliesplenia, rotación incompleta de intestino, hidronefrosis, riñones poliquísticos, aplasia de tibia, hernia diafragmática, onfalocele, ciclopia.

Diagnóstico diferencial: Trisomía 13, síndrome acrocallosal, síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo II, Síndrome de Meckel, síndrome Walker-Warburg.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El gen se ha asignado a la región 11q23-q25. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las alteraciones de la línea media cerebral pueden ser detectadas por ecografía prenatal desde la semana 11 de gestación aproximadamente. El polihidramnios puede ser detectado desde la semana 18. El crecimiento excesivo del diámetro biparietal comienza a hacerse evidente antes de la semana 20 de gestación.

Pronóstico y tratamiento: Casi todos los casos son producto de aborto o recién nacidos muertos. Existen dos casos que llegaron a los 5 meses y 7 meses; del resto, el máximo período de supervivencia ha sido de 2 días.

Epidemiología: La ocurrencia en Finlandia (donde parece ser especialmente frecuente) se ha estimado en 1/20.000 nacimientos.

Comentarios: Este síndrome se describió por primera vez en una serie de casos pertenecientes a 3 familias en Finlandia. Estos casos fueron descubiertos en un estudio retrospectivo sobre síndrome de Meckel que se estaba llevando a cabo en ese país, donde también es especialmente frecuente. La hipoplasia de suprarrenales se produce como consecuencia de la ausencia de la pituitaria. El síndrome denominado "pseudotrisomía 13" podría ser una variante de este síndrome.

SÍNDROME DE INCONTINENCIA PIGMENTI

Sinónimos: Síndrome de Bloch-Sulzberger, incontinencia pigmenti de Bloch-Siemens, incontinencia pigmenti tipo I, melanoblastosis cutis linearis, dermatosis pigmentaria tipo Siemens-Bloch.

Nº Catálogo McKusick: 308300, 308310.

Descripción: Lesiones vesiculares, verrucosas y pigmentarias de la piel (generalmente siguen las líneas de Blaschko), hipomelanosis de Ito, anomalías dentales, alopecia del vértex, estrabismo, cataratas, atrofia óptica, fibroplasia retrolental, desprendimiento de retina, microftalmia, telangiectasia de retina, ectasia de retina, hiperpigmentación irregular de conjuntiva, iris y retina, atrofia cerebral, microcefalia, hidrocefalia, convulsiones, retraso mental, displasia de dientes, oligodoncia, lesiones dérmicas unilaterales, distrofia de uñas, tumores subungueales, asimetría pectoral, aplasia mamaria, ausencia de glándulas sudoríparas en las manos, estatura corta, displasia de orejas, costillas supernumerarias, hemivértebras.

Diagnóstico diferencial. Sífilis congénita, epidermolisis bullosa, impétigo bulloso, dermatitis de contacto, dermatitis herpética, nevus verrugoso, síndrome de Naegli, displasia ectodérmica hipohidrótica, síndrome de Ellis-van Creveld.

Etiología y riesgo de repetición: Parecen existir dos formas de este síndrome. Una esporádica, que suele presentar alteraciones en Xp11 y algunos autores opinan que puede incluir la hipomelanosis de Ito, mientras que la segunda forma es familiar, mapea en Xq28 y presenta un típico modo de herencia XD, letal en varones hemicigotos. La existencia de varones afectados (2-3%) podría ser explicada por mutaciones producidas durante el desarrollo que afectan únicamente a una de las cromátides. Se ha comunicado la presencia de este síndrome en individuos con síndrome de Klinefelter, lo cual apoya un tipo de herencia XD letal en varones. El riesgo de repetición es del 50% para las hijas de una mujer afectada (teóricamente los hijos varones tendrían el mismo riesgo, pero no llegan a nacer). Los hombres (XY) afectados transmiten el síndrome al 100% de sus hijas y a ninguno de sus hijos.

Procedimientos diagnósticos: El diagnóstico es clínico postnatal. La existencia de anomalías citogenéticas que afecten a las regiones implicadas supone una gran ayuda diagnóstica.

Pronóstico y tratamiento: Las anomalías dérmicas siguen un patrón de tres fases que desaparece casi completamente antes de la tercera década. Estos pacientes suelen presentar infecciones inusuales recurrentes, aunque su esperanza de vida acostumbra a ser normal. Algunos pacientes presentan retraso mental y/o graves afectaciones motoras.

Epidemiología: --

Comentarios: Se ha sugerido que se trata de un fallo en la tolerancia inmunitaria. En algunos pacientes se han encontrado anomalías de una o varias inmunoglobulinas. Los defectos dérmicos contienen eosinófilos. En la tercera etapa se encuentran melanófagos entre grandes depósitos de melanina. Las anomalías dérmicas siguen un patrón compatible con la teoría de la lionización (inactivación de uno de los 2 cromosomas X). La evolución y desaparición de las anomalías dérmicas podría ser interpretadas como el proceso de muerte selectiva de las células en las que el cromosoma X activo es el portador de la mutación y su sustitución progresiva por células en las que el cromosoma X activo es el portador del gen normal. Se ha comunicado una frecuencia elevada de roturas cromosómicas, pero otros autores no las encuentran.

SÍNDROME DE KARTAGENER

Sinónimos: Síndrome de dextrocardia-broncoectasia-sinusitis (y sus combinaciones), síndrome de cilios inmóviles, síndrome de Siewert, disquinesia ciliar primaria.

Nº Catálogo McKusick: 244400.

Descripción: Situs inversus total o parcial, sinusitis, bronquioectasia, espermatozoides inmóviles, anosmia, cardiopatías, sordera, asplenia, defectos de lateralidad (asplenia/poliesplenia), artritis reumatoide, infertilidad en hembras, anomalía de la arteria subclavia, malformación de los vasos retinianos, turricefalia, anomalías renales, atresia biliar extrahepática.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Young, fibrosis quística.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para los hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: El situs inversus puede ser detectado prenatalmente por ecografía, sobre todo si va acompañado de cardiopatía. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que no todos los pacientes presentan situs inversus.

Pronóstico y tratamiento: La inmovilidad de los espermatozoides (por otra parte perfectamente normales) provoca esterilidad en varones, aunque es posible la fertilización in vitro. Las infecciones respiratorias, de oído y de senos paranasales son frecuentes.

Epidemiología: La frecuencia es de 1/16.000.

Comentarios: La mayoría de defectos y anomalías están relacionadas con alteraciones de los microtúbulos (brazos de dineína escasos o ausentes) de los cilios (presentes en el epitelio respiratorio, los senos paranasales, la trompa de Eustaquio y los espermatozoides).

SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER

Sinónimos: Síndrome de Parkes-Weber, síndrome de angio-osteohipertrofia, hipertrofia hemangiectásica.

Nº Catálogo McKusick: 149000.

Descripción: Angiomatosis cutánea (casi todas las partes del cuerpo pueden verse afectadas), hipertrofia ósea y de tejidos blandos, comunicaciones arterio-venosas, varices, flebectasia, anomalías arteriales, angiomas de órganos internos, visceromegalia, linfangiomas, nevus flameus, telangiectasia, cutis marmorata, sindactilia, macrodactilia, clinodactilia, braquidactilia, angiomatosis de Sturge-Weber, polidactilia, oligodactilia, macrocefalia, retraso mental, convulsiones, enofthalmos, telangiectasia de la conjuntiva, heterocromía del iris, coloboma de iris, glaucoma, estrabismo, nefroblastomatosis, lipodistrofia de miembros, escoliosis, paraplegia, hipospadias, hidrops fetal, persistencia del ductus, CIA, prolapso de la tricúspide, estenosis de la pulmonar.

Diagnóstico diferencial: Neurofibromatosis, síndrome de Wiedemann-Beckwith, síndrome de Maffucci, síndrome de hemihipertrofia, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de Proteus.

Etiología y riesgo de repetición: Desconocida. Algunos autores sugieren que la causa sería la aparición de mutaciones somáticas durante la vida embrionaria. La mayoría de los casos son esporádicos. El riesgo de repetición es mínimo.

Procedimientos diagnósticos: Es posible en algunos casos la detección intraútero por ecografía y Doppler cuando la afectación prenatal es suficientemente extensa.

Pronóstico y tratamiento: Los vasos anómalos pueden producir estasia, celulitis y úlceras varicosas secundarias que pueden infectarse. Estas úlceras pueden requerir tratamientos intensivos. Es recomendable el uso de medias elásticas para prevenir la formación de edemas en los miembros. Cuando las úlceras y las infecciones tienden a presentarse de forma muy recurrente, la amputación puede ser la única opción. Si el número de fístulas arterio-venosas es importante pueden producir fallos cardíacos. Algunas de estas fístulas pueden operarse. Los angiomas intestinales pueden sangrar. El pronóstico general depende del tipo y la extensión de las anomalías.

Epidemiología: La afectación de miembros puede ser unilateral o bilateral.

Comentarios: Un defecto mesodérmico que altere la angiogénesis podría explicar el cuadro. Esta alteración podría producir una persistencia de la circulación fetal. La mayoría de autores coinciden en considerar el síndrome de Sturge-Weber como la manifestación cráneo-facial de este síndrome. El retraso mental y las convulsiones sólo se presentan en aquellos individuos con afectación cráneo-facial (cerebral). Algunos autores sugieren que cuando existen fístulas arterio-venosas se trata de otra entidad distinta que debería denominarse síndrome de Parkes-Weber.

SÍNDROME DE LARSEN

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 150250/245600.

Descripción: Cara aplanada, múltiples dislocaciones articulares (generalmente de codos, caderas y rodillas), deformidades de los pies (equinovaros, equinovalgos, cavos), paladar hendido, abombamiento frontal, hipertelorismo, estatura corta, pliegues interfalángicos extra, dedos largos y cilíndricos, pulgar en espátula, escoliosis, hipoplasia de metacarpianos y metatarsianos, hipoplasia de falanges distales, hipoplasia de uñas, edad ósea retardada, huesos carpianos supernumerarios, hipoplasia de vértebras cervicales y torácicas, cifosis, centros de osificación extra en codo, calcáneo bífido, epífisis tibial proximal cónica, CIA, CIV, dilatación aórtica, anomalías de las válvulas cardíacas, retraso mental, sordera, laringotraqueomalacia, estenosis de laringe, hidrocefalia, sindactilia, catarata, criptorquidia, pliegue simiesco.

Diagnóstico diferencial: Síndrome oto-palato-digital, secuencias con hipoquinesia fetal, monosomía 21, síndromes de Ehlers-Danlos, síndrome COFS,

Etiología y riesgo de repetición: Génica desconocida. La mayoría de casos son esporádicos. Hay bastantes ejemplos de transmisión compatible con un tipo de herencia AD y unos cuantos ejemplos que podrían ajustarse a un modelo AR. Estos últimos han sido puestos en duda indicando que es posible que alguno de los padres de los afectados presente rasgos del síndrome no detectados. La ausencia de consanguinidad entre los padres de todos los casos con propuesto tipo de herencia AR apoya esta teoría. Se trataría entonces de un síndrome génico AD con enorme variabilidad de afectación. El gen podría situarse en la región 3p21.1-p14.1. Recientemente se han descrito dos hermanos afectados de este síndrome con padres sanos, lo que hizo pensar en la forma recesiva; sin embargo, la hermana afectada tuvo una hija también afectada, hecho que apoya una herencia AD con un posible mosaicismo gonadal que explicaría la afectación de los dos hermanos. Si aceptamos un tipo de herencia AD, el riesgo de repetición sería de un 50% para los hijos de los afectados. Es aconsejable asegurarse de que los padres de un afectado no presentan pequeñas manifestaciones. Dependiendo de la presencia o ausencia del síndrome en alguno de los padres, el riesgo de repetición en hermanos puede variar entre un 50% y un riesgo prácticamente nulo (el de la población general) o de un 25% si aceptamos un tipo de herencia AR.

Procedimientos diagnósticos: Las deformidades de los pies, el puente nasal deprimido, las anomalías articulares y algunas de las cardiopatías pueden ser detectadas por ecografía prenatal. El diagnóstico prenatal es difícil sin la presencia de un caso previo.

Pronóstico y tratamiento: Sólo un 15% de los pacientes presentan retraso mental. Los cartílagos laríngeos pueden colapsarse y producir la muerte. Las anomalías vertebrales cervicales pueden ocasionar tetraplejía y, a veces, la muerte. El déficit

físico es acentuado, pero la cirugía ortopédica precoz puede ayudar a mejorar el pronóstico en la mayoría de los casos. Las anomalías oculares no son frecuentes.

Epidemiología: En la isla de Reunión la incidencia de este síndrome es muy superior (1/1500 RN) a otras zonas (1/100.000 RN).

Comentarios: Podría tratarse de un defecto del tejido conectivo mesenquimático. En ocasiones se han encontrado anomalías en moléculas de colágeno. Se ha sugerido la existencia de un síndrome de Larsen tipo letal como entidad separada. Nosotros, como otros autores, consideramos que se trata tan solo de casos graves del mismo síndrome.

SÍNDROME DE LENZ

Sinónimos: Síndrome de microftalmia de Lenz, displasia de Lenz.

Nº Catálogo McKusick: 309800.

Descripción: Microftalmia (generalmente bilateral y asimétrica), retraso mental, orejas displásicas, anoftalmia, fisuras palpebrales mongoloides, microcórnea, colobomas, estrabismo, nistagmus, epicantus, ptosis palpebral, orejas asimétricas, orejas protuberantes, microcefalia, clinodactilia, camptodactilia, pulgar hipoplásico, sindactilia de los dedos de los pies, pies planos, pies calcaneoalvos o varos, estatura corta, defectos de las clavículas, hombros estrechos, anomalías vertebrales, cifoscoliosis, cúbito valgo, genu valgo, agenesia renal, displasia renal, hidrouréter, criptorquidia, paladar hendido, paladar ojival, agenesia de los incisivos maxilares, micrognatia, cifosis, cardiopatías, atresia ileal, hernia umbilical, anomalías de los dermatoglifos, polidactilia preaxial, hipospadias, ano imperforado, sordera, foseta sacra, pterigium colli, lordosis.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Nance-Horam, síndrome de microftalmia-hipospadias, dup(10q).

Etiología y riesgo de repetición: Génica XR (probablemente). Algunas mujeres portadoras pueden presentar pequeños rasgos (anomalías digitales, estatura ligeramente corta, microcefalia leve). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos (hombres) de una portadora y 0% para sus hijas. Un 50% de éstas serán portadoras. Los hombres afectados no transmiten el síndrome (a no ser que su pareja sea portadora), aunque el 100% de sus hijas serán portadoras.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar alguno de los defectos por ecografía prenatal (esqueléticos, renales, oculares). Si existe un afectado es posible el diagnóstico en fetos varones que presenten algún rasgo ecográfico.

Pronóstico y tratamiento: El retraso mental se presenta en el 90% de los pacientes, aunque a veces es sólo moderado. La visión acostumbra a estar muy afectada. La esperanza de vida es normal siempre que no existan anomalías internas graves (cardiopatías, defectos renales). La cirugía está aconsejada en la reparación de algunos de los defectos.

Epidemiología: --

Comentarios: --

SÍNDROME LEOPARD

Sinónimos: Lentiginosis cardiomiopática, síndrome cardiocutáneo, síndrome de lentiginosis múltiple, lentiginosis cardiomiopática progresiva.

Nº Catálogo McKusick: 151100.

Descripción: Lentiginosis (numerosas pequeñas máculas oscuras de 1 a 5 mm. distribuidas por toda la piel), hipertelorismo, anomalías electrocardiográficas, estenosis de la válvula pulmonar, hipospadias, retraso del crecimiento, facies triangular, ptosis palpebral, epicantus, orejas de implantación baja, estrabismo, pterigium colli leve, manchas café con leche, schwannomas granulares, bloqueo cardiaco, CIA, cardiomiopatía hipertrófica del septo interventricular (estenosis subaórtica y subpulmonar), estenosis de la mitral, hipertrofia del ventrículo derecho, hipertrofia del ventrículo izquierdo, criptorquidia, hipoplasia de pene, sordera, retraso mental leve (encefalopatía difusa), prognatismo, estenosis pulmonar infundibular o supravalvular, ausencia o hipoplasia unilateral de ovario, pubertad retrasada, dentición primaria retrasada, pectus carinatum o excavatum, escápulas aladas, escoliosis, cifosis, espina bífida oculta, ausencia de costillas, cúbito valgo, limitación de la articulación del codo, retraso de la maduración ósea, querubismo, hiposmia.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Noonan, síndrome Noonan-like, síndrome de Aarskog, síndrome de Turner, síndrome de Kallman, neurofibromatosis.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD, con elevada penetrancia y expresividad variable. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: Muy difícil en ausencia de un progenitor afectado, aunque algunas de las anomalías podrían ser detectadas ecográficamente (retraso del crecimiento, hipertelorismo) y pueden facilitar el diagnóstico prenatal de casos subsecuentes en una familia.

Pronóstico y tratamiento: Depende de la gravedad de la cardiopatía. Muchos pacientes requieren cirugía en la edad adulta. El retraso mental, presente en el 30% de los casos, acostumbra a ser leve. Las dificultades en el habla son principalmente debidas a la sordera. Se han comunicado casos de muerte por insuficiencia respiratoria debida a las deformidades torácicas. Las anomalías genitales pueden provocar esterilidad, aunque la criptorquidia puede ser operada. El hipogonadismo puede deberse a hipogonadotropismo, por lo que algunos de estos pacientes serían susceptibles de tratamiento con hormonas sexuales en la adolescencia.

Epidemiología: --

Comentarios: El nombre de este síndrome es un acrónimo formado por las iniciales inglesas de las principales anomalías incluídas en el cuadro: **L**entigo, anomalías **E**lectrocardiográficas de la conducción, hipertelorismo **O**cular, estenosis de la **P**ulmonar, **A**nomalías genitales, **R**etraso del crecimiento y sordera ("**D**eafness"). El cuadro podría deberse a un defecto en la cresta neural (neurocristopatía).

SÍNDROME DE MARDEN-WALKER

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 248700.

Descripción: Blefarofimosis, orejas de implantación baja, contracturas articulares (sobre todo entre falanges, codos, caderas y rodillas), retraso mental, inmovilidad facial, hipoplasia cerebelosa, hipoplasia de tronco cerebral, hipotonía, ptosis palpebral, estrabismo, orejas dismórficas, hipertelorismo, micrognatia, microstomía, puente nasal deprimido, aracnodactilia, pies equinovaros, reducción de masa muscular, pectus excavatum, pectus carinatum, cifoscoliosis, osteoporosis, cardiopatías, microcefalia, reflejos tendinosos disminuidos, paladar hendido, paladar ojival, retraso del crecimiento postnatal, macrocefalia, apéndices preauriculares, cuello corto, microftalmia, anomalías de las pestañas, hipertriosis frontal, estenosis pilórica, insuficiencia pancreática, displasia renal microquística, hipoplasia del cuerpo calloso, anomalía de Dandy-Walker, hidrocefalia, anomalías vertebrales.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Schwartz-Jampel.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible (aunque difícil) detectar algunas anomalías, como las cerebrales y las renales, por ecografía, aunque el diagnóstico sólo será posible cuando exista un caso previo.

Pronóstico y tratamiento: Las contracturas tienden a resolverse durante el primer año de vida. El retraso psicomotor y de crecimiento son graves. Pueden desarrollar hiperactividad y agresividad durante la adolescencia.

Epidemiología: La relación observada de sexos es M4:F1.

Comentarios: Las anomalías musculares pueden ser secundarias a la alteración del SNC. La biopsia muscular muestra una reducción en el tamaño de las fibras tipo I y II. Algún autor sugiere que la patogenia de este síndrome podría estar relacionada con una secuencia de a(hipo)quinesia fetal.

SÍNDROME DE MARFAN

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 154700.

Descripción: Crecimiento esquelético desproporcionado, aracnodactilia, ectopia lentis (subluxación del cristalino), dilatación de la aorta, dolicostenomelia (miembros largos y delgados; relación segmento superior/segmento inferior por debajo del percentil 2), estatura por encima del percentil 95, pectus excavatum o carinatum, escoliosis, cifosis, lordosis, pies planos, hiperlaxitud articular, contracturas articulares, hipotonía, hipoplasia muscular, miopía, aumento del globo ocular, prolapso de la válvula mitral, hipertrofia de aurícula izquierda, aneurismas de la aorta ascendente, hernia inguinal, dolicocefalia, arcos superciliares prominentes, abombamiento frontal, enoftalmos, paladar ojival, dientes largos y estrechos, maloclusión dental, prognatismo, ectasia de la dura, vértebras grandes con canal espinal ancho, hemivértebras, quistes aracnoideos espinales, hernia diafragmática, desprendimiento de retina, hipopigmentación de iris, coloboma de iris, anomalía de Rieger, aneurismas de la aorta descendente, paladar hendido, úvula bífida, estrías cutáneas, meningocele sacro, cisterna magna dilatada, rotación incompleta de colon.

Diagnóstico diferencial: Homocistinuria, síndrome de Beals (aracnodactilia contractural), síndrome de Klinefelter, adenomatosis endocrina múltiple tipo IIb, síndrome de Stickler, síndrome de Shprintzen-Goldberg, trisomía 8 en mosaico. Muchas de las anomalías presentes en el síndrome de Marfan se han descrito en multitud de cuadros polimalformativos todavía sin etiquetar.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome presenta un alto grado de penetrancia y una expresividad bastante variable. El estado homocigótico es letal. El gen mutado es el de la fibrilina 1 (locus FBN1) y se sitúa en la región 15q21.1. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado. Se han comunicado casos de heterocigotos compuestos.

Procedimientos diagnósticos: Es posible ecográficamente (aunque difícil en ausencia de familiares afectados) durante el tercer trimestre mediante el análisis de la longitud de los miembros o si existen anomalías cardíacas. Es posible detectar la anomalía génica (se han comunicado 29 mutaciones diferentes) mediante análisis del ADN.

Pronóstico y tratamiento: Se producen frecuentes dislocaciones articulares, sobre todo en caderas, rótulas y clavículas. La principal causa de muerte en estos individuos es la rotura de los aneurismas aórticos. Algún autor recomienda la corrección quirúrgica preventiva de las anomalías aórticas. La dilatación aórtica parece retrasarse con el tratamiento con beta-bloqueantes como el atenolol o el propranolol. Como en todos los pacientes con enfermedades vasculares, estos individuos tienen un riesgo incrementado de padecer endocarditis bacterianas. También tienen un mayor riesgo de presentar neumotórax, así como infecciones pulmonares. Está indicado el tratamiento antibiótico preventivo. Pueden presentar apnea obstructiva durante el

sueño. Aunque no se han comunicado casos con retraso mental, pueden presentarse problemas de aprendizaje y atención. Los problemas oculares también pueden llegar a ser graves si no se corrigen prematuramente. La escoliosis puede ser asimismo atenuada con medidas preventivas. La inducción de la pubertad con estrógenos puede prevenir una estatura excesiva y la escoliosis en mujeres. La actividad física debe ser restringida. La esperanza de vida está reducida en un 40% y es superior en mujeres que en hombres. Existe una forma neonatal grave que suele producir la muerte de los afectados.

Epidemiología: Un 85% de los casos son familiares y el 15% restante representan nuevas mutaciones. Existe una clara relación de estos casos de mutaciones de novo con una edad paterna avanzada. La prevalencia estimada varía entre 1,5 y 10/100.000 según distintos autores.

Comentarios: El paciente originalmente descrito por Marfan y que dio lugar a la denominación de este síndrome, en realidad tenía un síndrome de Beals. Los casos producidos por mutaciones de novo tienden a ser más graves que los casos familiares y a ser, por lo tanto, detectados antes durante la infancia. El defecto básico se sitúa en una proteína del tejido conectivo: la fibrilina, una glucoproteína del componente microfibrilar del sistema de fibras elásticas. Los errores en el metabolismo de la fibrilina pueden situarse en su síntesis, en su secreción, o en su incorporación a la matriz extracelular. Los aneurismas aórticos se originan como consecuencia de una necrosis quística de la lámina media vascular que produce una dilatación progresiva de la aorta ascendente. La subluxación del cristalino se debe a una anomalía del ligamento suspensor del mismo. Se ha descrito el caso de un paciente con síndrome de Marfan en sólo un lado del cuerpo. Un fenómeno de mosaicismo que explique este caso puede haberse producido por una mutación somática inmediatamente postcigótica o por una mutación que afectase únicamente a una de las cromátides hermanas en el cigoto. Al menos 2 personajes históricos podrían haber tenido este síndrome: Abraham Lincoln y Paganini.

SÍNDROME DE MARSHALL-SMITH

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 602535

Descripción: Maduración ósea acelerada, retraso físico y mental, frente prominente, narinas antevertidas, problemas de crecimiento, 1ª y 2ª falanges de las manos anchas, 3ª falange de las manos hipoplásica, metacarpianos anchos, huesos largos finos, cara pequeña, ojos prominentes, megalocórnea, sinofridia, escleróticas azules, puente nasal plano, nariz pequeña, anomalías de las orejas, micrognatia, microstomía, paladar ojival, atresia o estenosis de coanas, laringomalacia, malposición de laringe, hipertrichosis, hernia umbilical, onfalocele, hipotonía, escoliosis, paquigiria en área occipital y temporal, persistencia del ductus, CIA, hipertrofia de arterias pulmonares, crecimiento estatural acelerado, craneosinostosis, hidrocefalia, macrogria, atrofia cerebral, agenesia de cuerpo caloso, hipotelorismo, hipertelorismo, esternón corto, camptodactilia, clinodactilia, criptorquidia, hidronefrosis, hipoplasia de timo, inmunodeficiencia.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Desconocida. Todos los casos comunicados hasta ahora han sido esporádicos. El riesgo empírico de repetición es bajo. El riesgo teórico no se conoce.

Procedimientos diagnósticos: La detección prenatal por ecografía de la edad ósea avanzada es teóricamente posible, aunque no se ha comunicado ningún caso.

Pronóstico y tratamiento: Presentan frecuentes episodios de distress respiratorio producido por las anomalías de la laringe, las coanas y la mandíbula. Como mecanismo compensatorio acostumbran a adoptar una postura con hiperextensión del cuello. Acostumbran a morir antes de los 20 meses de vida de alguna infección respiratoria. La traqueostomía y otros intentos de mantener una vía aérea abierta han fracasado en la mayoría de los casos. Se han comunicado pacientes sin problemas respiratorios que han alcanzado una edad avanzada.

Epidemiología: La edad paterna no es significativamente avanzada (media: 30 años).

Comentarios: Estos niños presentan frecuentemente una edad ósea al nacimiento correspondiente a 2 años de vida.

SÍNDROME DE MECKEL

Sinónimos: Síndrome de Meckel-Gruber, síndrome de Gruber, disencefalia esplacnoquística.

Nº Catálogo McKusick: 249000.

Descripción: Encefalocele occipital, polidactilia postaxial, riñones hiperplásicos poliquísticos, fibrosis hepática portal con dilatación de conductos biliares, oligoamnios, retraso del crecimiento intrauterino, tórax corto (forma de campana), hiperplasia placentaria, "cara de luna", hipertelorismo, hipotelorismo, fisuras palpebrales mongoloides, puente nasal ancho y deprimido, orejas dismórficas, grandes y de implantación baja, macrostomía, micrognatia, cuello corto, labio leporino, paladar hendido, ojos hundidos, microftalmia, anoftalmia, coloboma de iris, displasia de retina, hipoplasia de nervio óptico, microcefalia, anencefalia, ausencia de bulbos olfatorios (arrinencefalia), encefalocele cerebelar, microgiria, poligiria, heterotopias, fusión de lóbulos frontales, agenesia de cuerpo caloso, agenesia de séptum pelúcidum, agenesia de cerebelo, agenesia de tronco cerebral, hidrocefalia, hipoplasia de pelvis renales, cálices, uréteres, hipoplasia de vejiga, quistes hepáticos, hepatomegalia, fibrosis pancreática, hipoplasia pulmonar, metacarpiano extra o bífido, pies equinovaros, tibias cortas e incurvadas, fémur corto, incurvamiento de huesos largos, sindactilia, hipoplasia de pene, criptorquidia, vagina septada, útero bicorne, útero hipoplásico, malrotación intestinal, situs inversus, CIA, CIV, aurícula única, ausencia de válvula mitral, coartación preductal de aorta, persistencia de vena cava superior izquierda, hipoplasia de laringe, raquisquisis cervical, craneosinostosis, anomalía de Dandy-Walker, genitales ambiguos, anquiloglosia, lengua bífida, hamartomas linguales, cataratas, labio leporino medial, ausencia de filtrum, dientes neonatales, onfalocele, hipoplasia suprarenal, esplenomegalia, poliesplenía, asplenia, ano imperforado, obstrucción uretral, ausencia de uretra, ausencia de vesícula biliar, polidactilia preaxial.

Diagnóstico diferencial: Trisomía 13, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome C, síndrome hidroletalus

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El locus se ha mapeado en el cromosoma 17q22-q23. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados. La cantidad de familias estudiadas ha permitido calcular el riesgo empírico de repetición en hermanos, que resultó ser (como se esperaba) muy próximo al riesgo teórico, concretamente el 26,1%. Se ha descrito un segundo locus en 11q13 que produce un fenotipo muy parecido, denominado síndrome de Meckel tipo 2. Parece demostrado que el síndrome de Meckel presenta cierta heterogeneidad clínica y etiológica.

Procedimientos diagnósticos: Muchos de los defectos que componen el cuadro clínico de este síndrome son detectables por ecografía (encefalocele, anencefalia, riñones poliquísticos, polidactilia, oligoamnios, microcefalia, reducción de miembros, etc.). El diagnóstico ecográfico puede intentarse en un primer caso y es obvio cuando existe un hermano afectado. Los niveles de alfa-fetoproteína están elevados en el 70%

de los casos. Existen otra serie de parámetros modificados, sobre todo en líquido amniótico, durante la gestación de un caso con este síndrome. Así por ejemplo, los niveles de acetilcolinesterasa, gonadotropina coriónica y fosfatasa alcalina están elevados.

Pronóstico y tratamiento: Letal. La muerte se produce en el período neonatal.

Epidemiología: Se ha comunicado consanguinidad entre los padres en el 30% de los casos. La frecuencia varía entre 1/3.000 y 1/50.000 nacimientos. Parece especialmente frecuente en Finlandia, entre los tártaros y entre los indios Gujarati. El síndrome de Meckel supone el 5% de los casos con defectos del tubo neural. La triada de encefalocele occipital, polidactilia postaxial y riñones poliquísticos está presente en el 60-70% de los casos. En el 15% de los casos existe combinación de riñones poliquísticos con alguno de los otros dos defectos de la triada y, entre el resto, sólo uno de los 3 defectos está presente. Parece, por lo tanto, que ningún defecto tiene que estar invariablemente presente para hacer un diagnóstico de este síndrome, si bien los riñones poliquísticos lo están en la inmensa mayoría de los casos. Se ha sugerido que sí existe un defecto que está siempre presente, aunque es un hallazgo anatomopatológico: se trata de un fallo en el desarrollo del sistema biliar intrahepático, que se detiene en el estado de cilindros biliares y presenta varios grados de proliferación y dilatación de conductos, fibrosis portal y estenosis vascular.

Comentarios: Alrededor de la mitad de los casos tienen presentación podálica al parto. Los partos por cesárea no son infrecuentes (hidrocefalia, gran encefalocele). Muchas de las anomalías presentes en este síndrome son secundarias a otras (secuencias). Así, algunas de las anomalías faciales se producen como consecuencia de los defectos cerebrales (encefalocele, holoprosencefalia) y otras anomalías constituyen lo que se denomina secuencia de Potter y son producidas por la compresión interna (hiperplasia renal) y externa (oligoamnios).

SÍNDROME DE MILLER

Sinónimos: Disostosis acrofacial postaxial, síndrome de Wildervank-Smith, síndrome de Genée-Wiedemann.

Nº Catálogo McKusick: 263750.

Descripción: Hipoplasia malar, ectropion de los párpados inferiores, agenesia de dedos postaxiales, agenesia de metacarpianos, fisuras palpebrales antimongoloides, blefarofimosis, coloboma de párpado, micrognatia, labio leporino, paladar hendido, orejas displásicas, sindactilia, anomalías del pulgar, agenesia de metatarsianos, radio y cúbito cortos, dientes cónicos, sinostosis radio-cubital, ausencia de peroné, tibia corta, sordera, mamilas supernumerarias, persistencia del ductus, CIV, canal A-V, micropene, criptorquidia, anomalías renales, malrotación intestinal, anencefalia.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Treacher Collins, síndrome de Nager.

Etiología y riesgo de repetición: Génica, probablemente AR, aunque existen ejemplos que recrean un tipo de herencia AD. El riesgo de repetición que utilizaremos es del 25% para hermanos de los afectados, a no ser que en la familia en cuestión se demuestre un tipo de herencia AD (al menos un progenitor y un hijo afectados), en cuyo caso se ofrecerá un riesgo de repetición del 50%.

Procedimientos diagnósticos: En ausencia de algún afectado en la familia, el diagnóstico ecográfico prenatal es prácticamente imposible, aunque la detección de los defectos de miembros y de algunos de los defectos faciales (micrognatia) es posible.

Pronóstico y tratamiento: Estos pacientes acostumbran a presentar distress respiratorio y dificultades en la alimentación debido a la secuencia de Pierre-Robin (micrognatia, paladar hendido, glosoptosis). Las anomalías oculares pueden desencadenar infecciones. La cirugía puede ser útil en la reparación de las fisuras faciales, los defectos de miembros y las anomalías oculares. La esperanza de vida no está reducida.

Epidemiología: La relación de sexos observada es M3:F2.

Comentarios: La alteración craneofacial (disostosis) presente en este síndrome es muy similar a la que presentan los síndromes de Treacher Collins y Nager. Se ha sugerido que parte de los defectos podrían derivarse de una anomalía en la cresta ectodérmica apical de los primordios de los miembros. Este síndrome, junto con otros síndromes y entidades polimalformativas, abundan en la idea de la existencia de una "zona" embrionaria acro-facial.

SÍNDROME DE MILLER-DIEKER

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: 247200.

Descripción: Lisencefalia tipo I, microcefalia, hundimiento de los temporales, filtrum largo, labio superior protuberante, vermilion fino, narinas antevertidas, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, micrognatia, orejas displásicas, polihidramnios, hipotonía, hipertonia, convulsiones, ventrículos cerebrales dilatados, córtex cerebral engrosado con escasez de materia blanca, ausencia o hipoplasia de cuerpo calloso, calcificaciones en la línea media cerebral, agiria, paquigiria, heterotopias, occipital prominente, fontanela anterior grande, nariz pequeña, puente nasal ancho, telecantus, epicantus, ptosis palpebral, orejas de implantación baja, orejas rotadas, orejas displásicas, anomalías del iris, erupción dental retrasada, persistencia del ductus, CIV, criptorquidia, seno pilonidal, hernia inguinal, clinodactilia, camptodactilia, anomalías de los dermatoglifos, hipoplasia cerebelar, crestas palatinas prominentes, paladar hendido, agenesia renal, hidronefrosis, polidactilia, cola sacra, atresia de duodeno, CIA.

Diagnóstico diferencial: Secuencia de lisencefalia (con aquinesia fetal), síndrome de Norman-Roberts, síndrome de Walker-Warburg, síndrome de Zellweger, embriofetopatía por alcohol, embriofetopatía por isotretinoína.

Etiología y riesgo de repetición: La mayoría de los afectados presentan microdeleciones que afectan a la región 17p13.3. Mutaciones o deleciones del gen LIS1 de esa región son la causa de la lisencefalia, mientras que el resto de anomalías estarían provocadas por deleciones de otros genes situados distalmente al gen LIS1 en esa misma región. Estas microdeleciones se originan directamente (deleciones "de novo"), o se producen como consecuencia de desbalances a partir de translocaciones o de inversiones. Si la deleción o la translocación son "de novo", el riesgo de repetición en hermanos de un afectado es muy bajo. El riesgo empírico de que un progenitor portador de una de estas anomalías balanceada tenga un hijo con el síndrome es del 33%.

Procedimientos diagnósticos: La detección prenatal de un primer caso es difícil. Si existe un caso previo, la monosomía de la región 17p13.3. puede ser detectada prenatalmente mediante el estudio del cariotipo (si se trata de un caso con una microdeleción "visible") o mediante la utilización de sondas de ADN (biopsia de corion). Algunas de las anomalías descritas pueden ser detectadas ecográficamente y resultar útiles para sospechar el síndrome cuando existen antecedentes.

Pronóstico y tratamiento: La mitad de los pacientes han muerto antes de los seis meses de vida y la mayoría antes de los cinco años. El retraso mental es siempre profundo.

Epidemiología: La proporción de sexos observada es M1:F2. El 90% de los casos estudiados presentan una monosomía en la región 17p13.3 (producida por una deleción "visible" o por una microdeleción).

Comentarios: La lisencefalia, resultado de un error en la migración neuronal, es la responsable de la aparición de otros defectos (retraso mental, hipotonía, hipertonia, convulsiones, microcefalia, hundimiento bitemporal, occipital prominente, hipoplasia cerebelar, hipoplasia de cuerpo caloso), así como de los producidos por la secuencia con aquinesia fetal que también desencadena (micrognatia, polihidramnios, contracturas, etc.).

SÍNDROME DE NEU-LAXOVA

Sinónimos: Síndrome de Neu.

Nº Catálogo McKusick: 256520.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, ictiosis, exoftalmos, edema generalizado, polihidramnios, placenta pequeña, cordón umbilical corto, arteria umbilical única, craneosinostosis, nariz plana, puente nasal ancho, narinas hipoplásicas, hipoplasia de párpados con ectropion, hipertelorismo, ausencia de pestañas, cataratas, ausencia de cabello, displasia de orejas, orejas de implantación baja, micrognatia, labios gruesos, cuello muy corto (la cabeza parece descansar directamente sobre los hombros), contracturas, pterigium múltiple, hipoplasia de dedos, dedos acabalgados, hipoplasia o ausencia de uñas, pies en mecedora, sindactilia, defectos en la osificación (osteopenia) de los huesos largos, los huesos de manos y pies, el sacro, el coxis y los ilíacos, atrofia cerebral, agenesia de cuerpo calloso, lisencefalia, hidrocefalia, holoprosencefalia, agenesia de vermis, hipoplasia cerebelar, polimicrogiria, agenesia renal unilateral, hipoplasia de genitales externos, CIA, CIV, persistencia del ductus, transposición de grandes vasos, hipoplasia pulmonar, atrofia muscular, hipertrofia de tejido adiposo subcutáneo, ausencia de narinas, microftalmia, labio leporino, paladar hendido, hidranencefalia, espina bífida oculta, quistes de plexos coroideos, anomalía de Dandy-Walker.

Diagnóstico diferencial: Síndrome COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético o Pena-Shokeir II), síndrome de pterigium múltiple letal, ictiosis congénita, bebé colodion, feto arlequín, dermatopatía restrictiva, enanismos esenciales.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible hacer el diagnóstico prenatal por ecografía, aunque en un primer caso siempre es difícil.

Pronóstico y tratamiento: Letal. La mayoría nacen muertos o mueren durante las primeras horas de vida. Se ha comunicado una supervivencia máxima de 6 semanas.

Epidemiología: Parece ser un síndrome especialmente frecuente entre paquistaníes. El peso a término suele ser de entre 850 y 1500 g.

Comentarios: Las familias con hijos diagnosticados de este síndrome acostumbran a tener una historia de abortos múltiples. Este síndrome posee un curioso récord: un caso poseía el cerebro más pequeño registrado en un feto de 39 semanas de gestación: 19,8 g. Se ha sugerido que existen dos grupos de casos con este síndrome, dependiendo de la gravedad de cuadro y de la presencia o no de anomalías cutáneas. Esta división es puramente clínica y no tiene (por ahora) una base etiopatogénica sólida. Se ha sugerido que el defecto básico sería una displasia del tubo y la cresta neurales. Muchos de los defectos (polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, edema, osteopenia, etc.) pueden ser explicados por la pérdida de proteínas a través

de las fisuras dérmicas. Otros defectos observados (contracturas, pterigium, hipoplasia pulmonar, micrognatia, etc.) pueden ser explicados por la falta de movimiento intrauterino (secuencia con aquinesia fetal) producida por los defectos del SNC.

SÍNDROME DE NEVUS SEBÁCEO DE JADASSOHN

Sinónimos: Síndrome de nevus epidérmico, síndrome de nevus sebáceo lineal, síndrome de Feuerstein-Mims, síndrome de Schimmelpenning-Feuerstein, síndrome de Solomon, síndrome de nevus sebáceo, facomatosis de nevus de Jadassohn.

Nº Catálogo McKusick: 163200.

Descripción: Nevus epidérmicos (que pueden no ser lineales ni sebáceos), hemangiomas, escoliosis, hipopigmentación, hiperpigmentación, manchas café con leche, nevus melanocíticos, hiperqueratosis, alopecia, cifosis, deformidades de pies, hemihipertrofia, miembros cortos, deformidades de dedos, deformidades craneofaciales, defectos vertebrales, camptodactilia, clinodactilia, braquidactilia, hipoplasia de isquion y pubis, anomalías costales, anomalías de las clavículas, retraso mental, convulsiones, hemiparesis, lipodermoides, atrofia cortical, hidrocefalia, hemimegalencefalia, porencefalia, dientes hipoplásicos o displásicos, epiteloma de células basales, siringocistadenoma papilífero, queratoacantoma, hipotonía, genu valgo, peroné doble, raquitismo resistente a la vitamina D, afectación de los nervios craneales, nistagmus, coloboma de párpados, iris y coroides, opacidad corneal, ceguera cortical, angiomas cerebrales, paladar hendido, úvula bífida, paladar ojival, coartación de aorta, persistencia del ductus, CIV, estenosis de la pulmonar, hipoplasia de corazón izquierdo, riñón en herradura, adenomas biliares intrahepáticos, hamartoma renal, nefroblastoma, rhabdomyosarcoma, adenocarcinoma de glándula salivar, carcinoma de esófago y estómago, adenocarcinoma de mama, carcinoma de células escamosas, ameloblastoma, astrocitoma, xantoma verrucoso.

Diagnóstico diferencial. Nevus epidérmicos aislados (no sindrómicos), neurofibromatosis, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Jaffe-Campanacci, lipomatosis encéfalo-cráneo-cutánea, síndrome de Thanos, síndrome de Proteus.

Etiología y riesgo de repetición: Desconocida. Unos pocos casos presentan repetición en familiares, generalmente con transmisión vertical (de padres a hijos), lo que sugiere un tipo de herencia génica AD. El riesgo teórico de repetición es desconocido. El riesgo de repetición empírico se ha estimado en el 1%.

Procedimientos diagnósticos: No.

Pronóstico y tratamiento: Las pequeñas lesiones epidérmicas pueden ser extraídas quirúrgicamente, pero no así las que afectan a grandes extensiones de la piel. Algunos tratamientos tópicos (con ácido retinoico, por ejemplo) pueden aliviar los síntomas. La esperanza de vida está disminuida solo en aquellos casos que desarrollan cáncer.

Epidemiología: En uno de los trabajos más extensos sobre este síndrome se comenta que seis de las madres de los casos eran enfermeras y dos técnicos de radiología, pero no se ha llevado a cabo ningún estudio epidemiológico para evaluar esta sugerida asociación. Este síndrome se ha presentado en blancos, negros, indios americanos y orientales

Comentarios: --

SÍNDROME ÓCULO-CEREBRO-RENAL

Sinónimos: Síndrome de Lowe, síndrome cerebro-óculo.renal (y sus combinaciones).

Nº Catálogo McKusick: 309000.

Descripción: Cataratas, retraso físico y mental, hipotonía, disfunción renal tubular, glaucoma, buftalmos, enofthalmos, acidosis metabólica, hiperaminoaciduria generalizada, proteinuria, raquitismo hipofosfatémico, osteoporosis, criptorquidia, contracturas, convulsiones, pectus excavatum, craneosinostosis, quistes dentales.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Génica XR. En muchas ocasiones la madre del afectado presenta algunos rasgos del síndrome (opacidades lenticulares o cataratas). Las portadoras pueden ser detectadas mediante el examen del cristalino: presentan más de 100 opacidades en la región ecuatorial. El gen alterado (OCRL) se encuentra en la región Xq26.1 y parece estar implicado en el metabolismo del inositol. Se han descrito 13 mutaciones diferentes de este gen que dan lugar a este síndrome. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos (varones) de una portadora y 0% para sus hijas. Un 50% de éstas serán portadoras. Los hombres afectados no transmiten el síndrome (a no ser que su pareja sea portadora), aunque el 100% de sus hijas serán portadoras.

Procedimientos diagnósticos: La detección ecográfica prenatal es poco factible y el diagnóstico imposible en ausencia de un caso previo. Debido a la heterogeneidad alélica de este síndrome, el diagnóstico prenatal molecular sólo puede hacerse en las familias que presentan una mutación conocida o ligamiento con un marcador conocido. Existe un procedimiento bioquímico consistente en medir la actividad de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 5-fosfatasa en cultivo de amniocitos.

Pronóstico y tratamiento: La disfunción renal se agrava con la edad. Todos los pacientes presentan ceguera. La esperanza de vida está reducida. Sin tratamiento, todos los pacientes mueren durante la primera década de vida. El diagnóstico precoz y el tratamiento sintomático permiten alargar considerablemente la supervivencia. Más del 80% de los pacientes presentan alteraciones del comportamiento, aunque sólo el 75% tienen algún grado de retraso mental.

Epidemiología: --

Comentarios: Algunos autores sugieren que este síndrome puede transmitirse de una forma génica AR en algunas ocasiones (se ha descrito alguna mujer afectada).

SÍNDROME ÓCULO-DENTO-DIGITAL

Sinónimos: Displasia óculo-dento-ósea, DODO (y sus combinaciones), displasia óculo-dento-digital, síndrome ODD.

Nº Catálogo McKusick: 164200, 257850.

Descripción: Nariz estrecha con hipoplasia de alas nasales, microcórnea, sindactilia y/o camptodactilia postaxial, hipoplasia o aplasia de la falange media del quinto dedo de manos y pies, hipoplasia de esmalte dental, blefarofimosis, epicantus, puente nasal prominente, hiperostosis craneal, anomalías del iris y la pupila, estrabismo, glaucoma, hipotelorismo, microcefalia leve, anomalías de la sustancia blanca, cabello seco, fino y escaso, orejas deformadas, sordera, ensanchamiento metafisario de los huesos largos, ausencia de la falange media de los dedos (2^o-5^o) de los pies, labio leporino, paladar hendido, microdoncia, hiperplasia mandibular, hipertelorismo, microftalmia, cataratas, polidactilia postaxial en pies, polidactilia preaxial en manos.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. El gen (por ahora desconocido) podría estar situado en la región 6q22-q24. Algún autor sugiere que existe una forma AR de este síndrome, que presenta como rasgo diferente un vítreo primario persistente e hiperplásico y una afectación más severa. La etiología podría ser génica heterogénea. Si aceptamos la etiología AD, el riesgo de repetición sería del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: La detección prenatal de las anomalías en manos y pies es teóricamente posible, aunque siempre difícil. El diagnóstico es imposible en ausencia de un caso previo.

Pronóstico y tratamiento: Pueden presentar otitis media recurrente que puede ocasionarles sordera. Algunas veces se presenta ceguera. Las anomalías cerebrales pueden ocasionarles parestias espásticas. No se ha descrito retraso mental ni reducción en la esperanza de vida.

Epidemiología: Aproximadamente el 50% de los casos AD representan mutaciones nuevas. En éstas se observa una edad paterna elevada.

Comentarios: --

SÍNDROME ÓCULO-OTO-RADIAL

Sinónimos: Síndrome IVIC (de Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, donde trabajan los autores que describieron el síndrome por primera vez).

Nº Catálogo McKusick: 147750.

Descripción: Hipoplasia de la zona radial de los huesos de miembros superiores, sordera, estrabismo, trifalangea del pulgar, anomalías (hipoplasia, ausencia o hiperplasia) del primer metacarpiano, crecimiento retardado de fémur, hipoplasia y/o fusión de carpianos, sinostosis radio-cubital proximal, debilidad de músculos extraoculares, trombocitopenia, leucocitosis, ano imperforado, hipoplasia de incisivos laterales, opacidad corneal, ectopia renal unilateral.

Diagnóstico diferencial: Síndrome TAR, síndrome de Aase-Smith II, síndrome de Fanconi, síndrome lácrimo-aurículo-dento-digital, síndrome radial-renal-ocular

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome presenta una penetrancia completa y una amplia variabilidad de presentación. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: Es posible por ecografía si las anomalías por reducción de miembros superiores son graves. El diagnóstico en ausencia de un caso previo es prácticamente imposible.

Pronóstico y tratamiento: El crecimiento, el desarrollo intelectual y la esperanza de vida no están afectados (un paciente murió a la edad de 110 años), aunque un paciente murió a los 3 años.

Epidemiología: --

Comentarios: Se ha sugerido que una anomalía en el mesénquima podría ser el defecto básico. Los primeros afectados descritos con este síndrome eran descendientes de una familia que vivía en las islas Canarias y que emigraron a Venezuela a principios del siglo XIX.

SÍNDROME ORO-FACIO-DIGITAL II

Sinónimos: Síndrome de Mohr, síndrome OFD-II.

Nº Catálogo McKusick: 252100.

Descripción: Lengua lobulada, labio leporino central, polidactilia postaxial en manos, polisindactilia bilateral preaxial en pies, hipertelorismo, micrognatia, orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, hamartomas de lengua, hipodoncia, polidactilia preaxial en manos, sindactilia en manos, retraso mental, microcefalia, porencefalia, hidrocefalia, anomalías del cerebelo, suturas craneales supernumerarias, sordera, coloboma de coroides, hipotonía, criptorquidia, hernia inguinal, taquipnea, paladar hendido, paladar ojival, frenillos múltiples.

Diagnóstico diferencial: Otros síndromes OFD.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar algunos de los defectos (extremidades), pero el diagnóstico en un primer caso es prácticamente imposible. Si existe un hermano afectado, es posible diagnosticarlo en un embarazo posterior.

Pronóstico y tratamiento: Los pacientes con este síndrome suelen presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias, lo que a veces les ha causado la muerte. La cirugía puede resolver o aliviar muchos de los defectos.

Epidemiología: La incidencia se sitúa alrededor de 1/300.000 recién nacidos vivos.

Comentarios: La clasificación de los síndromes OFD (existen 8 en la actualidad) es tentativa. En el estado actual de conocimientos no podemos decidir si cada una de las 8 entidades formadas es homogénea o heterogénea, o si varias de ellas constituyen en realidad una sola entidad, o si subconjuntos de casos determinados de algunas de las entidades sugeridas constituyen en realidad una entidad independiente, o si algunas de las entidades son alélicas. Los casos comunicados de varones con síndrome OFD-I están probablemente afectados del síndrome OFD-II. Algún autor ha sugerido que el síndrome de Mohr y el de Majewski representan los dos extremos de afectación del mismo síndrome, siendo el de Mohr el extremo más leve.

SÍNDROME ORO-FACIO-DIGITAL VI

Sinónimos: Síndrome de Váradi, síndrome OFD-VI, síndrome de Váradi-Papp.

Nº Catálogo McKusick: 277170.

Descripción: Hipertelorismo, polidactilia postaxial en manos, polidactilia preaxial en pies, metacarpiano central bífido (en Y), polidactilia central en manos, ausencia o hipoplasia de vermis cerebeloso, anomalía de Dandy-Walker, epicantus, punta nasal ancha, labio leporino, nistagmus, esotropía, orejas rotadas posteriormente, orejas de implantación baja, frenillos orales, tumores linguales, paladar hendido, paladar ojival, clinodactilia, sindactilia, polidactilia postaxial en pies, otras anomalías cerebelares, retraso mental, retraso del crecimiento postnatal, hipotonía, sordera, labio leporino central, microftalmia, coloboma ocular, hipoplasia de esmalte dental, incisivos supernumerarios, polidactilia preaxial de manos, estenosis aórtica, canal A-V, agenesia renal unilateral, micropene (hipogonadismo hipogonadotrófico), pubertad precoz en varones, criptorquidia, hernia inguinal, arrinencefalia, hamartoma hipotalámico, hipoplasia de cuerpo calloso.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Joubert-Boltshauser, otros síndromes OFD, síndrome acrocallosal, trisomía 13, síndrome de Pallister-Hall.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar prenatalmente por ecografía algunos de los defectos (extremidades, defectos del cerebelo), pero el diagnóstico en un primer caso es prácticamente imposible. Si existe un hermano afectado, es posible diagnosticarlo en un embarazo posterior.

Pronóstico y tratamiento: Estos pacientes presentan episodios recurrentes de taquipnea e hiperapnea. Algunos pacientes han muerto en la infancia. La cirugía puede resolver o aliviar muchos de los defectos. El retraso mental puede ser profundo.

Epidemiología: --

Comentarios: La clasificación de los síndromes OFD (existen 8 en la actualidad) es tentativa. En el estado actual de conocimientos no podemos decidir si cada una de las 8 entidades formadas es homogénea o heterogénea, o si varias de ellas constituyen en realidad una sola entidad, o si subconjuntos de casos determinados de algunas de las entidades sugeridas constituyen en realidad una entidad independiente, o si algunas de las entidades son alélicas.

SÍNDROME DE PALLISTER-HALL

Sinónimos: Síndrome del hamartoblastoma hipotalámico.

Nº Catálogo McKusick: 146510.

Descripción: Hamartoma o hamartoblastoma hipotalámico, polidactilia postaxial, oligodactilia postaxial, nariz corta, puente nasal deprimido, hipoplasia o displasia suprarrenal, aplasia o displasia de la pituitaria, miembros cortos, displasia de orejas, orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, microglosia, micrognatia, frenillos orales, dientes neonatales, quistes gingivales, epiglotis bífida, aplasia o hipoplasia de epiglotis, laringe hendida, displasia de cartílagos traqueales, ausencia o hipoplasia pulmonar, anomalías de la segmentación pulmonar, narinas antevertidas, fontanelas amplias, hipoplasia o displasia de uñas, sindactilia, fusión de metacarpianos, hipoplasia de metacarpianos, ausencia o hipoplasia de falanges, fusión de falanges, subluxación de la cabeza del radio, ectopia renal, displasia renal, hipoplasia renal, ano imperforado, ano anterior, criptorquidia, hipoplasia testicular, micropene, aplasia o displasia de tiroides, persistencia del ductus, CIV, canal A-V, defectos de las válvulas aórtica y mitral, coartación de aorta, retraso del crecimiento intrauterino, hidrocefalia, holoprosencefalia, paladar hendido, labio leporino, úvula bífida, microftalmia, coloboma, hemivértebras, vértebras cervicales estrechas, hipoplasia de páncreas, luxación de cadera, luxación de rodilla, pliegue simiesco, hidronefrosis, hidrouréter, agenesia renal unilateral, hipospadias, atresia de coanas, onfalocele.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome C, síndrome de Kaufman-McKusick, hamartoma hipotalámico aislado, síndrome de Smith-Lemli-Opitz tipo II, síndrome OFD-IV, síndrome OFD-VI, pseudotrisomía 13, síndrome hidroletalus.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Está causado por mutaciones (se han descrito hasta 6 diferentes), la mayoría de las cuales afectan al marco de transcripción del gen GLI3 (de la familia de genes GLI, oncogenes asociados a gliomas) produciendo la detención de la traducción y, por lo tanto, productos proteicos cortos no funcionantes. El gen se sitúa en la región 7p13. La expresividad de este síndrome es muy variable, por lo que hay que descartar formas menores en los progenitores. El riesgo de repetición es del 50% para hijos de afectados y muy bajo si los progenitores no presentan rasgos (el correspondiente al riesgo de que exista mosaicismo gonadal).

Procedimientos diagnósticos: El diagnóstico clínico prenatal es muy difícil, dada la dificultad de detección del tumor hipotalámico. En casos en los que exista sospecha puede intentarse mediante resonancia magnética. La detección de las anomalías renales, suprarrenales y de miembros es posible por ecografía prenatal. La hipoplasia suprarrenal fetal produce bajos niveles de estríol en la madre, que pueden ser medidos, así como el descenso de los niveles de disacaridasas en líquido amniótico como consecuencia de la imperforación anal. Algunas veces la TAC no detecta el tumor, por lo que se recomienda utilizar RNM. Mediante procedimientos de ligamiento puede intentarse el diagnóstico molecular, siempre que existan varios afectados en la familia.

Pronóstico y tratamiento: Las anomalías de glándulas endocrinas originan hipoadrenalismo (que puede causar la muerte), panhipopituitarismo (que también puede ocasionar la muerte), hipotiroidismo e hipoglucemia. Si la detección es precoz se puede intentar el tratamiento hormonal múltiple. La supervivencia depende de las anomalías presentes (el cuadro presenta una expresividad muy variable). Son frecuentes la hidrocefalia y las convulsiones. En algunos casos se puede tratar de extirpar el tumor hipotalámico.

Epidemiología: La relación de sexos observada es M2:F1. Antes de conocerse su etiología génica, algunos datos "epidemiológicos" habían hecho pensar en la posibilidad de que un teratógeno fuese el responsable de este síndrome. Estos datos incluían el hecho de que no se hubiesen comunicado casos antes de febrero de 1978 y una asociación sugerida con pesticidas o herbicidas (por la hipotética existencia de *clusters* o acúmulos temporales -primavera- y espaciales -áreas rurales-). Sin embargo, ninguna de estas teorías había podido ser convenientemente probada utilizando metodología epidemiológica apropiada, por lo que en realidad no era correcto especular con la existencia de un agente ambiental en el origen de este síndrome más de lo que lo podríamos hacer con cualquier cuadro clínico esporádico de etiología desconocida.

Comentarios: Un autor opina que este síndrome y el de Smith-Lemli-Opitz tipo II son la misma entidad. Sin embargo, los individuos con síndrome de Pallister-Hall no presentan las alteraciones del metabolismo del colesterol, que siempre están presentes en los síndromes de Smith-Lemli-Opitz (I y II). Las anomalías craneofaciales parecen estar relacionadas con el tumor cerebral. Éste origina una disrupción de la relación normal entre la glándula pituitaria y el hipotálamo.

SÍNDROME DE PATAU

Sinónimos: Trisomía 13.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, microcefalia, holoprosencefalia, frente inclinada, raíz nasal prominente, anomalías del cuero cabelludo (vértex), microftalmia, labio leporino, paladar hendido, persistencia del ductus, CIV, CIA, cuello corto, polidactilia postaxial, criptorquidia, fontanelas y sutura metópica amplias, hipotonía, hipertonía, hidrocefalia, defectos del oído interno, hemangiomas, hipotelorismo, hipertelorismo, ausencia de filtrum, coloboma de iris, epicantus, displasia de retina, micrognatía, paladar ojival, orejas displásicas, orejas de implantación baja, piel redundante en nuca, hipoplasia de mamilas, vena cava superior izquierda, dextrocardia, displasia renal, hidronefrosis, hiperlobulación renal, anomalías escrotales, útero bicorne, hernia inguinal, hernia umbilical, costillas finas, pelvis hipoplásica, pies equinovaros, displasia de páncreas, dedos flexionados, dedos montados, uñas hiperconvexas, anomalías musculares, pliegue simiesco, otras anomalías de los dermatoglifos, arteria umbilical única, hipoplasia cerebelar, espina bífida, etmocefalia, ciclopía, anofthalmia, ausencia de cejas, lengua bífida, calcáneo prominente, válvula aórtica bicúspide, válvula pulmonar bicúspide, hipoplasia del tronco pulmonar, hipoplasia de aurícula derecha, hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación de aorta, onfalocele, hidrouréter, doble uréter, riñón en herradura, divertículo de Meckel, poliesplenía, hipertrofia de clítoris, vagina doble, hipoplasia de ovarios, disgenesia gonadal, hipospadias, anomalías del diafragma, aplasia de radio, leucemia, neuroblastoma.

Diagnóstico diferencial: Pseudotrisomía 13, síndrome de Meckel, trisomía 18, síndrome de Pallister-Hall.

Etiología y riesgo de repetición: Trisomía de todo o parte del cromosoma 13. A diferencia de las trisomías 18 y 21, no parece que este síndrome se deba a la trisomía de una banda específica del cromosoma 13. La trisomía puede ser heredada (translocación o mosaicismo gonadal) o "de novo", y puede afectar a todas las células del individuo o presentarse sólo en un porcentaje de ellas (mosaicismo). La mayoría de los casos son debidos a fenómenos de no-disyunción meiótica "de novo", que pueden producirse tanto en la meiosis materna como en la paterna. Se acepta un riesgo empírico de repetición de trisomías libres "de novo" inferior al 1% para hermanos de un afectado. Si la trisomía 13 es heredada por translocación de uno de los progenitores, el riesgo de repetición es del 5% más un 20% de riesgo de aborto espontáneo. Si la translocación se produce entre dos cromosomas 13 (13q;13q) el riesgo de recurrencia o aborto es del 100%.

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). Muchas de las anomalías del cuadro clínico son detectables ecográficamente (retraso del crecimiento intrauterino, holoprosencefalia, polidactilia,

labio leporino, cardiopatías, anomalías renales, etc.), razón por la cual muchos de estos casos son identificados prenatalmente con el solo concurso de la ecografía.

Pronóstico y tratamiento: El 45% de los casos mueren durante el primer mes de vida, el 70% durante los primeros 6 meses y el 86% antes del año. Aunque la supervivencia después de 3 años es excepcional, se conocen casos que han llegado a los 11 y 19 años, respectivamente (ambos en individuos de raza negra). Los individuos que sobreviven presentan episodios de apnea, convulsiones, problemas de desarrollo y de alimentación.

Epidemiología: La prevalencia al nacimiento es de 1/8.000-12.000. La tasa entre los productos de aborto espontáneo es 100 veces superior a la de recién nacidos. Alrededor del 1% de los abortos espontáneos reconocidos tienen una trisomía 13. La relación de sexos está ligeramente decantada hacia el sexo femenino. El 75% de los casos son trisomías libres. Entre estas, la media de edad materna es superior a la de la población general. La tasa de no-disyunción de origen materno es superior a la de origen paterno (14:3). Entre la de origen materno, la producida durante la primera división meiótica es más frecuente que la producida durante la segunda (9:4). Aproximadamente el 20% de los casos se originan por translocación (la más frecuente es la que implica al cromosoma 14) y, de éstos, el 95% se producen "de novo" (únicamente el 5% son transmitidas por un progenitor). Alrededor del 5% de los casos presentan mosaicismo. La media del peso al nacer es de 2600 g.

Comentarios: La primera referencia escrita a este síndrome podría remontarse al año 1657. Las anomalías faciales, oculares y cerebrales que frecuentemente presentan los afectados por este síndrome se deben probablemente a un único defecto en el desarrollo del mesodermo precordial, hacia la tercera semana de gestación, que resultará en lo que se denomina holoprosencefalia.

SÍNDROME DE PFEIFFER

Sinónimos: Acrocefalosindactilia de Pfeiffer, o tipo V, síndrome de Noack.

Nº Catálogo McKusick: 101600.

Descripción: Craneosinostosis, exoftalmos, pulgares anchos, braquidactilia, sindactilia, turribraquicefalia, asimetría craneofacial, hipoplasia maxilar, puente nasal deprimido, hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, ptosis, estrabismo, paladar ojival, crestas alveolares anchas, malposición dental, hipoplasia o aplasia de falanges medias (braquimesofalanga), falange proximal del pulgar triangular o trapezoidal, falange distal del primer dedo del pie ancha, primer metatarsiano ancho, primer metatarsiano corto, retraso mental, hidrocefalia, anomalía de Arnold-Chiari, convulsiones, cráneo en trébol, clinodactilia, duplicación parcial del primer dedo del pie, primer metatarsiano duplicado, sinfalangismo, fusión metatarso o metacarpo-falángica, metatarsianos con epífisis accesorias, fusión de vértebras, húmero corto, cúbito valgo, sinostosis radio-humeral, sinostosis radio-cubital, coxa valga, pies calcaneovaros, estenosis pilórica, hernia umbilical, malrotación intestinal, *prune belly*, ano anterior, escroto bífido, mamilas separadas, esclerocórnea, hipoplasia de nervio óptico, atresia de coanas, apéndices preauriculares, ausencia de canal auditivo externo, úvula bífida, dientes supernumerarios, hipertrofia gingival.

Diagnóstico diferencial. Síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Saethre-Chatzen, síndrome de Jackson-Weiss.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Este síndrome tiene en realidad una etiología heterogénea. Se han descrito 5 mutaciones específicas en dos genes que pueden causarlo. Una de las mutaciones afecta al gen FGFR1 (el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 1) situado en la región 8p11.2-p11.1 y las 4 mutaciones restantes afectan al gen FGFR2 (el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2) situado en la región 10q26. Existen algunas familias con afectados en las que no se ha podido establecer ligamiento con ninguno de estos dos genes. La genética de este síndrome es muy compleja. Se han descrito otras mutaciones que afectan a estos dos genes que producen otros síndromes. Incluso se han descrito mutaciones idénticas a las que producen este síndrome que pueden ocasionar síndromes diferentes (el síndrome de Crouzon, por ejemplo). La primera de estas situaciones puede explicarse fácilmente teniendo en cuenta las diferencias en los productos génicos que pueden producir dos mutaciones diferentes del mismo gen. La segunda situación no tiene todavía ninguna explicación demostrada y se alude a diferencias en factores de regulación génica y factores ambientales para intentar explicarla. La penetrancia es completa y la expresividad muy variable. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado. Hay que descartar rasgos mínimos en los padres de un afectado antes de decidir que se trata de una mutación nueva, en cuyo caso el riesgo de repetición sería muy bajo (el correspondiente al riesgo de que exista mosaicismo gonadal).

Procedimientos diagnósticos: Algunas anomalías esporádicas pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía (hidrocefalia, cráneo en trébol, por ejemplo).

El diagnóstico de un primer caso en una familia es difícil. Es muy importante descartar pequeñas alteraciones en los progenitores. Si alguno de los padres está afectado se facilita la detección y el diagnóstico prenatal, aunque sigue siendo complicado. Si se conoce la mutación en algún familiar afectado, puede intentarse el diagnóstico molecular.

Pronóstico y tratamiento: La cirugía puede corregir las deformaciones producidas por la craneosinostosis, aunque a veces se han comunicado resultados muy pobres. También pueden operarse las anomalías de los miembros.

Epidemiología: La mayoría de los casos son familiares.

Comentarios: Se ha sugerido la posibilidad de que este síndrome represente una variante de alguna otra acrocefalosindactilia (Apert, Saethre-Chotzen). Esta posibilidad parece totalmente descartada en la actualidad. Este síndrome debe ser considerado una acrocefalopolisindactilia, ya que la duplicación de los primeros dedos (presente en muchas ocasiones) puede ser considerada una polidactilia preaxial. Se ha sugerido que existen tres subtipos clínicos de este síndrome.

SÍNDROME DE PTERIGIUM POPLÍTEO

Sinónimos: Síndrome facio-génito-poplíteo.

Nº Catálogo McKusick: 119500.

Descripción: Pterigium poplíteo (generalmente bilateral), paladar hendido, criptorquidia, ausencia, hipoplasia o desplazamiento de labios mayores, piel sobre el primer dedo de los pies en forma piramidal, labio leporino, adhesiones filiformes interpalpebrales (anquiloblefaron), hipoplasia o aplasia de dedos, uñas de los pies hipoplásicas y triangulares, pies varos o valgus, sindactilia, espina bífida oculta, escoliosis, lordosis, hernia inguinal, ausencia de escroto, escroto bífido, hiperplasia de clítoris, depresiones o senos en labio inferior, membranas mucosas entre mandíbula y maxila (singnata), pterigium entre los muslos, ectrodactilia (manos o pies en pinza de langosta), ausencia de rótula, rótula bífida, hipoplasia de útero, hipoplasia de vagina, micropene.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Hay-Wells, síndrome de pterigium múltiple, síndrome de pterigium poplíteo letal (síndrome de Bartsocas-Papas), síndrome de Noonan.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. La expresividad es variable. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: Algunas anomalías pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía (labio leporino, alteraciones digitales, deformidades de los pies, etc.). Sin embargo, el diagnóstico es complicado a no ser que algún miembro de la familia esté afectado.

Pronóstico y tratamiento: El pterigium poplíteo limita los movimientos de las piernas. El nervio ciático puede estar incluido en el pterigium, por lo que hay que tener cuidado al reparar quirúrgicamente éste. Esta reparación ayuda a recuperar gran parte de los movimientos. La cirugía está asimismo indicada para reparar las fisuras faciales y las adhesiones cutáneas.

Epidemiología: La prevalencia es de 1/300.000 nacimientos.

Comentarios: Algún autor sugiere que la formación cutánea en forma de pirámide en el primer dedo de los pies es un signo patognomónico (aunque no se presenta en todos los casos, cuando está presente nos debe indicar el diagnóstico, incluso en ausencia del pterigium poplíteo). Otro autor postula que este síndrome y el de Van der Woude son variantes alélicas del mismo gen.

SÍNDROME DE ROBERTS

Sinónimos: Síndrome pseudotalidomídico, síndrome SC, síndrome SC-focomelia.

Nº Catálogo McKusick: 268300.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, labio leporino, paladar hendido, reducción de miembros, microbraquicefalia, retraso mental, hipertelorismo, exoftalmos, micrognatia, nariz aplanada, narinas hipoplásicas, orejas displásicas, de implantación baja y rotadas posteriormente, lóbulo de la oreja hipoplásico, cabello escaso, hemangiomas capilares faciales, cataratas, opacidad corneal, desviación radial de las manos, pliegue simiesco, clinodactilia del dedo índice, contracturas articulares (especialmente de codos y rodillas), deformidades de los pies, sindactilia, sinostosis húmero-radial, sinostosis húmero-cubital, hiperplasia de pene, criptorquidia, hiperplasia de clítoris, CIV, persistencia del ductus, polidactilia en pies, sinostosis tibio-femoral, ausencia de costillas, hidrocefalia, calcificación de ganglios basales, convulsiones, encefalocele, ausencia de lóbulos olfatorios, parálisis de nervios craneales, microftalmia, espina bífida, genitales ambiguos, hipospadias, hiperplasia de labios menores, septo vaginal, útero bicorne, riñones poliquísticos, hidronefrosis, estenosis ureteral, riñón en herradura, CIA, trombocitopenia, melanoma.

Diagnóstico diferencial: Embriofetopatía por talidomida, síndrome de Holt-Oram, síndrome TAR, asociación VACTERL, síndrome de Fanconi, trisomía 18, síndrome de Nager.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. La expresividad es muy variable. Tanto que los extremos del espectro de este síndrome se creía que constituían dos síndromes distintos (de ahí las dos denominaciones de Roberts y pseudotalidomídico o SC). El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Entre un 50 y un 80% de los pacientes presentan alteraciones que afectan a la heterocromatina de las regiones pericentroméricas y NOR de la mayoría de los cromosomas. Estas regiones presentan un aspecto hinchado, probablemente como resultado de una repulsión entre las cromátides en esas zonas, lo cual se traduce en una separación prematura durante la profase y la metafase. Esta característica, cuando está presente, puede ser utilizada para el diagnóstico prenatal. Muchas de las alteraciones (las reducciones de miembros y el retraso del crecimiento, sobre todo) son detectables prenatalmente por ecografía. El diagnóstico ecográfico en presencia de algún hermano afectado es perfectamente posible.

Pronóstico y tratamiento: El 20% de los casos mueren intraútero y muchos durante el primer mes de vida. Entre los que sobreviven, el 50% presentan retraso mental. Las anomalías oculares pueden producir ceguera.

Epidemiología: Existe consanguinidad entre los padres en el 40% de los casos. El grado de reducción de las extremidades es tremendamente variable, pero casi siempre están más afectados los brazos. Generalmente están afectadas las cuatro extremidades y la afectación es más frecuente en la zona preaxial.

Comentarios: Se ha sugerido que este síndrome y el síndrome TAR podrían ser la misma entidad.

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

Sinónimos: Síndrome de los pulgares anchos, síndrome de Michail-Matsoukas-Theodorou-Rubinstein-Taybi, síndrome de Rubinstein, síndrome de Rubinstein-Taylor.

Nº Catálogo McKusick: 180849.

Descripción: Pulgares de manos y pies anchos, retraso del crecimiento, microcefalia, nariz en pico de loro (con el septo extendiéndose por debajo de las alas), retraso mental, frente amplia y prominente, fisuras palpebrales antimongoloides, epicantus, estrabismo, astigmatismo, puente nasal ancho, paladar ojival, micrognatia, pestañas largas, cejas gruesas y arqueadas, obstrucción del conducto nasolacrimal, ptosis palpebral, anomalías menores de la forma, posición y rotación de las orejas, sordera, hipertrofia del cíngulum en incisivos maxilares, falanges terminales de los dedos de las manos anchas, clinodactilia del quinto dedo, malposición de dedos, desviación de pulgares, anomalías de la forma de las falanges proximales y del primer metatarsiano, duplicación de la falange proximal y distal de los pulgares del pie, anomalías de los dermatoglifos, incluido el pliegue simiesco, edad ósea retardada, fontanela anterior amplia, foramen mágnum amplio, hipoplasia de cuerpo calloso, pectus excavatum, defectos costales, escoliosis, cifosis, lordosis, espina bífida, anomalías del íleon e isquion, hipotonía, laxitud articular, criptorquidia, duplicación renal, duplicación ureteral, agenesia renal, persistencia del ductus, CIA, CIV, hipoplasia de corazón izquierdo, lobulación pulmonar anómala, mamilas supernumerarias, nevus flameus, hirsutismo, obesidad (sobre todo de la parte inferior del tronco), polihidramnios, convulsiones, ausencia de cuerpo calloso, glaucoma, cataratas, coloboma de iris, megalocórnea, septo nasal desviado, úvula bífida, paladar hendido, lengua bífida, macroglosia, frenillo lingual corto, dientes neonatales, hipoplasia de esmalte dental, labio superior fino, filtrum amplio, coartación de aorta, estenosis de la pulmonar, hexadactilia del pie, sindactilia en pies, ausencia de falange distal del pulgar del pie, hipospadias, rhabdomiosarcoma, neurilemoma, meningioma, neuroblastoma, leucemia, feocromocitoma, queloides, hernia umbilical, hernia inguinal, hipoplasia de timo, diabetes, contracturas, ausencia de rótula, coxa valga, genu valgo, pies valgus, planos o equinovarus, mamilas separadas, cuello corto, atrofia subcortical, hidrocefalia, megacolon, telarquía, escroto en bufanda (rodea el pene), polisplenia.

Diagnóstico diferencial: El diagnóstico durante el período neonatal puede resultar complicado, pudiéndose confundir con los síndromes de Cornelia de Lange, trisomía 13, Apert, Pfeiffer y Saethre-Chotzen.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Se produce por mutaciones, incluidas microdeleciones, que afectan al gen CREBBP (coactivador transcripcional de la proteína de enlace de elementos de respuesta a los niveles de AMPc), situado en la región 16p13.3. La inmensa mayoría de los casos son esporádicos. Se han descrito microdeleciones que afectan a esa región en una cuarta parte de los pacientes. Algunos casos presentan parientes afectados (progenitores, hermanos). La variabilidad es muy elevada. El riesgo empírico de repetición se sitúa en el 0,1% para hermanos de un afectado. Si un progenitor está afectado el riesgo puede ser del 50% para cada uno de sus hijos.

Procedimientos diagnósticos: Aunque teóricamente algunas de las anomalías pueden ser detectadas prenatalmente por ecografía (pulgares anchos, retraso de crecimiento), también pueden pasar fácilmente desapercibidas. La existencia de un caso previo podría ayudar en la detección y el diagnóstico prenatal, pero esta situación no se acostumbra a presentar (los casos suelen ser esporádicos). Las microdeleciones pueden ser detectadas mediante técnicas citogenéticas de alta resolución o utilizando procedimientos moleculares de ligamiento (existe una sonda que hibrida con un marcador ligado al locus del gen).

Pronóstico y tratamiento: Estos pacientes pueden presentar problemas respiratorios, de alimentación, estreñimiento, infecciones del oído medio y del sistema urinario. El retraso mental y motor están presentes en la mayoría de los casos. Es conveniente que el tratamiento de estos pacientes sea efectuado por un equipo multidisciplinario que aborde sus problemas médicos, sociales, psicológicos y educativos. Alrededor del 10% de los pacientes han muerto por diversas causas. La supervivencia es muy diversa (algún paciente ha muerto con 1 día de vida y se conocen pacientes de hasta 62 años).

Epidemiología: Este síndrome ha sido descrito en individuos de raza blanca, negra y oriental (japoneses). Su frecuencia en instituciones para deficientes mentales se estima entre 1/300 y 1/720 individuos con más de 5 años de edad con retraso mental. En la población general su frecuencia se estima entre 1/300.000 y 1/720.000. La prevalencia neonatal se sitúa entre 1/275.000 y 1/300.000 en Holanda. La estatura, peso y diámetro biparietal neonatales están entre el percentil 25 y 50.

Comentarios: La mayoría de los pacientes tienen una mueca característica cuando sonríen. Su forma de caminar es rígida e inestable.

SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

Sinónimos: Síndrome de Golabi-Rosen, síndrome del Bulldog, síndrome de displasia-gigantismo, síndrome de dismorfia de Simpson.

Nº Catálogo McKusick: 312870.

Descripción: Sobrepeso neonatal y postnatal, macrosomía, boca ancha, retraso mental, hipotonía, pectus excavatum, estrabismo, nistagmus, hipertelorismo, macrocefalia, suturas craneales prominentes, deficiencia mediofacial, macroglosia, surco medial en la lengua, maloclusión dental, paladar ojival, nariz corta y ancha, narinas antevertidas, manos grandes y cuadradas, pulgares anchos, hexadactilia postaxial, sindactilia entre el segundo y tercer dedos de manos y pies, deformidades de los pies, uñas hipoplásicas (sobre todo la del quinto dedo de la mano), pliegue simiesco, fusión de vértebras cervicales, costillas cervicales, seis vértebras lumbares, fosea sacra, edad ósea avanzada, escoliosis, anomalías de la conducción cardíaca (arritmias), CIV, persistencia del ductus, riñones hipertróficos, riñones lobulados, riñones quísticos, duplicación de la pelvis renal, hidronefrosis leve, criptorquidia, malrotación intestinal, atresia de duodeno, anillo pilórico, divertículo de Meckel, mamilas supernumerarias, piel gruesa y marronácea, manchas pigmentadas en la zona perioral y palatal, hernia inguinal, hernia umbilical, policitemia, convulsiones, coloboma del disco óptico, cataratas, apéndices y foseas preauriculares, labio leporino, paladar hendido, labio inferior hendido, úvula bífida, hiperinsulinemia (número de islotes de Langerhans incrementado), onfalocelo, limitación a la extensión de codos y rodillas, hernia diafragmática, tumor de Wilms, quistes de colédoco, genitales ambiguos.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Wiedemann-Beckwith, síndrome de Weaver, síndrome de Perlman.

Etiología y riesgo de repetición: Génica XR. Existen 2 locus implicados, uno situado en Xq26 y otro en Xp22. El primero de ellos se sabe que corresponde al gen GPC3 que codifica el glicán 3, un proteoglicano implicado en la regulación del crecimiento embrionario. No todos los casos presentan mutaciones detectables en alguno de estos dos locus, lo que abunda en la idea de que se trata de un síndrome de etiología heterogénea. En ocasiones la madre del afectado presenta algunos rasgos del síndrome (sobre todo en la cara y las manos). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos (varones) de una portadora y 0% para sus hijas. Un 50% de éstas serán portadoras. Los hombres afectados no transmiten el síndrome (a no ser que su pareja sea portadora), aunque el 100% de sus hijas serán portadoras.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías son detectables prenatalmente por ecografía (por ejemplo, la macrosomía, algunas de los defectos renales, vertebrales, intestinales, etc.). En ausencia de un primer caso en la familia, el diagnóstico ecográfico prenatal es poco probable. Algunas familias podrían beneficiarse del análisis molecular del gen GPC3.

Pronóstico y tratamiento: Existe una amplia variabilidad en los casos afectados, con individuos que presentan una forma leve asociada a una supervivencia hasta la edad adulta y casos con múltiples anomalías, retraso mental grave y muerte prematura. El retraso mental, presente en menos de la mitad de los casos, puede variar de leve a grave. Los individuos que alcanzan la edad adulta suelen llegar a los 2 m. de altura. La tasa de mortalidad infantil es del 50% aproximadamente.

Epidemiología: Parece que los casos más severamente afectados corresponden a aquellos que presentan un peso no aumentado al nacer.

Comentarios: --

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ I

Sinónimos: Síndrome SLO tipo I, síndrome RSH (de las iniciales de 3 familias descritas).

Nº Catálogo McKusick: 270400.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia leve, hipospadias, sindactilia entre el segundo y el tercer dedos del pie, ptosis palpebral, estrabismo, epicantus, puente nasal amplio, hipertelorismo, narinas antevertidas, orejas de implantación baja, orejas rotadas posteriormente, orejas prominentes, micrognatia, cuello corto, hemangiomas capilares faciales, fotosensibilidad, dilatación ventricular, convulsiones, agenesia parcial de vermis cerebelar, hipoplasia de cuerpo calloso, hipoplasia de lóbulos frontales, retraso mental, reducción de la mielinización, hipotonía, hipertonía, polidactilia postaxial, pies equinovaros, metatarsus adductus, metatarsus varus, clinodactilia, pulgares de implantación proximal, genitales ambiguos, criptorquidia, micropene, persistencia del ductus, CIV, CIA, tetralogía de Fallot, canal A-V, subclavia aberrante, estenosis de píloro, hipoplasia renal, displasia renal, hidronefrosis, lobulación pulmonar incompleta, paladar hendido, crestas alveolares maxilares prominentes, hipertrichosis, paladar hendido, holoprosencefalia, microglosia, cataratas, hipolasia de nervio óptico.

Diagnóstico diferencial: Trisomía 13, síndrome de Meckel.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El síndrome está causado por mutaciones en el gen de la 7-dihidrocolesterol-reductasa (DHCR7), que está situado en la región 11q12-q13. Aunque se describe a continuación, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz II se produce como consecuencia de otras mutaciones en este mismo gen (alélicas). Los individuos afectados tienen niveles elevados de 7-dihidrocolesterol y niveles bajos de colesterol en suero. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados. Algunos autores sugieren que podría existir un segundo locus de este enzima en la región 7q32.

Procedimientos diagnósticos: Difícil por ecografía prenatal en ausencia de un caso previo. Algunas de las alteraciones cardíacas, el retraso del crecimiento intrauterino, la falta de movimientos fetales y las anomalías genitales podrían ser visualizadas ecográficamente. El defecto descrito en la síntesis de colesterol permite la detección prenatal (bioquímica) de este síndrome (medición de niveles de 7-dihidrocolesterol en líquido amniótico). Las gestantes de fetos con este síndrome presentan bajos niveles de estriol plasmático.

Pronóstico y tratamiento: Estos pacientes acostumbran a tener dificultades para alimentarse y para crecer, son irritables y pueden presentar agudos y prolongados episodios de llanto. La suplementación con colesterol suele dar muy buenos resultados. Antes de descubrirse el defecto básico en este síndrome, la supervivencia hasta la edad adulta es muy rara; aproximadamente un 25% de los pacientes morían durante los dos primeros años de vida. El retraso mental es un signo prácticamente

constante y la suplementación con colesterol mejora bastante las anomalías de origen encefálico. Las anomalías oculares son poco frecuentes, excepto la ptosis palpebral.

Epidemiología: La relación de sexos demuestra una preponderancia del sexo masculino que probablemente es debida a que el síndrome es más fácilmente diagnosticado en varones por las anomalías genitales (no presentes en hembras). El peso al nacer es inferior a 2.500 gr. en una tercera parte de los casos. El 25% son prematuros. La ocurrencia se estima en 1/20.000-30.000 en poblaciones norte y centroeuropeas.

Comentarios: Es muy probable que el síndrome de Smith-Lemli-Opitz II no sea más que una forma alélica diferente pero del mismo gen que el que está afectado en este síndrome. No es raro que estos pacientes se presenten al parto en posición podálica y que se refieran pocos movimientos fetales durante la gestación. Algún autor comenta que este síndrome es uno de los pocos síndromes malformativos metabólicos, ya que la mayoría de los cuadros con múltiples malformaciones no suelen ser trastornos del metabolismo intermediario, sino mutaciones que afectan a sistemas de señalización y de regulación de la transcripción (como los genes *homeobox*).

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ II

Sinónimos: Enanismo acro-disgenital letal, síndrome de Rutledge.

Nº Catálogo McKusick: 268670.

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, pseudohermafroditismo masculino, polidactilia postaxial, sindactilia entre el segundo y el tercer dedos del pie, puente nasal ancho, ptosis palpebral, epicantus, narinas antevertidas, nevus flameus, cuello corto, piel redundante en nuca, micrognatia, cataratas, hidrocefalia, agenesia de cuerpo calloso, hipoplasia del primer metacarpiano, pulgares cortos, cortedad rizomélica y mesomélica de miembros, hipoplasia del primer metatarsiano, pies valgus, contracturas articulares, luxación de cadera, pliegue simiesco, hiperplasia de islotes de Langerhans, hiperplasia suprarrenal, pulmones unilobulados, hipoplasia pulmonar, estenosis de píloro, enfermedad de Hirschsprung, displasia quística renal, hipoplasia renal, CIV, CIA, persistencia del ductus, genitales ambiguos, microglosia, tejido sublingual redundante, quistes linguales, crestas alveolares prominentes, paladar hendido, retraso mental, oligoamnios, genitales femeninos normales o anormales (hipoplasia de útero y vagina) en individuos cromosómicamente masculinos (XY), agenesia renal bilateral, fontanelas prematuramente cerradas, hipoplasia de cerebelo, hipoplasia de laringe, mamilas separadas, hipoplasia de vesícula biliar.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Meckel, trisomía 13, síndrome Pallister-Hall, síndrome hidroletalus, síndrome Ullrich-Feichtiger, síndrome génito-palato-cardíaco, síndrome de Gardner-Silengo-Wachtel.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El síndrome está causado por mutaciones en el gen de la 7-dihidrocolesterol-reductasa (DHCR7), que está situado en la región 11q12-q13. Aunque se ha descrito previamente, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz I se produce como consecuencia de otras mutaciones en este mismo gen (alélicas). Los individuos afectados tienen niveles elevados de 7-dihidrocolesterol y niveles bajos de colesterol en suero. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados. Algunos autores sugieren que podría existir un segundo locus de este enzima en la región 7q32.

Procedimientos diagnósticos: El defecto descrito en la síntesis de colesterol permite la detección prenatal (bioquímica) de este síndrome (medición de niveles de 7-dihidrocolesterol en líquido amniótico). Las gestantes de fetos con este síndrome presentan bajos niveles de estriol plasmático. Algunas de las alteraciones cardíacas, el retraso del crecimiento intrauterino, la falta de movimientos fetales, las anomalías genitales y renales pueden ser detectadas por ecografía. Si existe un caso previo es posible el diagnóstico tanto ecográfico como bioquímico.

Pronóstico y tratamiento: La mayoría de los casos han muerto en el período perinatal. Los restantes presentan un grave retraso mental, tienen graves dificultades para alimentarse y son irritables. El período máximo de supervivencia de uno de estos pacientes es de 19 meses. En principio, es posible que el tratamiento con colesterol

mejore alguno de los síntomas presentes en este síndrome, sin embargo, este tratamiento sólo puede plantearse en aquellos casos que no presenten anomalías letales.

Epidemiología: El peso al nacer no supera los 2.500 gr. Como en el síndrome SLO tipo I, la relación de sexos demuestra una clara preponderancia del sexo masculino, que también es debida a que el síndrome es más fácilmente diagnosticado en varones por las anomalías genitales.

Comentarios: No es raro que estos pacientes se presenten al parto en posición podálica y que se refieran pocos movimientos fetales durante la gestación. La mayoría de estos pacientes presentan algún tipo de secuencia con oligoamnios como consecuencia de las alteraciones renales (agenesia, hipoplasia, displasia).

SÍNDROME DE STICKLER

Sinónimos: Artro-oftalmopatía hereditaria progresiva, síndrome de Walden.

Nº Catálogo McKusick: 108300, 184840, 120140, 120280, 120290.

Descripción: Miopía (generalmente grave), desprendimiento de retina, articulaciones hiperextensibles, displasia espondiloepifisaria leve, paladar hendido, micrognatia (secuencia de Pierre Robin), hipoplasia maxilar, puente nasal deprimido, exoftalmos, epicantus, filtrum amplio, cataratas, degeneración del vítreo y corioretiniana, cara aplanada, sordera, pies equinovaros, acortamiento rizomélico de miembros, metáfisis ensanchadas, fisuras coronales de las vértebras, hipoplasia de huesos pélvicos, hipotonía, prolapso de la válvula mitral, escoliosis, glaucoma, úvula bífida, retraso mental, acortamiento del 5º metacarpiano, *pectus carinatum*, *pectus excavatum*.

Diagnóstico diferencial: Displasia de Kniest, secuencia de Robin (aislada), displasia espondiloepifisaria, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Wagner, síndrome de Marshall.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Se han implicado mutaciones dominantes en hasta 3 genes que codifican para diferentes moléculas de colágeno. Se trata de los genes COL2A1 (7 mutaciones) y COL11A1 (3 mutaciones), situados en la región 1p21, y del gen COL11A2 (2 mutaciones), situado en la región 6p21.3. Debido a esta variabilidad etiológica, existe una expresividad interfamiliar muy variable y muy inferior a la variabilidad entre miembros afectados de una misma familia (intrafamiliar). El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado.

Procedimientos diagnósticos: El análisis de ADN permite el diagnóstico tanto prenatal como postnatal en aquellos casos que presentan mutaciones conocidas de los genes implicados. La detección prenatal ecográfica es complicada.

Pronóstico y tratamiento: Si las alteraciones oculares no son tratadas pueden ocasionar ceguera. Algunos pacientes tienen un hábito marfanoide. Las alteraciones articulares se acentúan con el tiempo. La esperanza de vida es normal.

Epidemiología: Se ha sugerido que alrededor del 30% de los pacientes con la secuencia de Robin (micrognatia-paladar hendido) presentan este síndrome. La incidencia en la población se estima en 1/20.000.

Comentarios: Otras mutaciones de los 3 genes implicados en este síndrome producen otros cuadros. Así, mutaciones en el gen COL2A1 producen displasia espondiloepifisaria, acondrogénesis-hipocondrogénesis tipo II, osteoartritis con condrodisplasia, displasia espondiloepifisaria tipo Namaqualand, hipocondrogénesis, síndrome de Kniest, síndrome de Wagner, displasia espondiloepifisaria tipo Strudwick, acondrogénesis tipo II, displasia espondiloperiférica, etc., mutaciones de COL11A1 producen síndrome de Marshall y mutaciones de COL11A2 producen displasia otespondilomegaepifisaria, síndrome de Weissenbacher-Zweymüller y sordera AD neurosensorial tipo 13. Existe una controversia abierta en relación con la enfermedad

que padecía Abraham Lincoln y su hijo: unos opinan que tenía un síndrome de Marfan, mientras que otros se inclinan por el síndrome de Stickler. Los casos descritos en la amplia familia estudiada por Stickler en la clínica Mayo y cuya publicación, en 1965, dio origen a la denominación del síndrome, eran descendientes de individuos estudiados por el propio Dr. Mayo (fundador de la famosa clínica que lleva su nombre) en el año 1897.

SÍNDROME TAR

Sinónimos: Síndrome de trombocitopenia con aplasia de radio.

Nº Catálogo McKusick: 274000.

Descripción: Trombocitopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3), ausencia o hipoplasia de radio bilateral, desviación radial de las manos, hipoplasia de huesos carpianos, metacarpianos y falanges, aplasia o hipoplasia de cúbito, acortamiento de húmero, luxación de cadera, torsión tibial, subluxación de rodillas, luxación de rótula, anomalías de vértebras y costillas, hipoplasia maxilar, micrognatia, tetralogía de Fallot, CIA, anomalías de los dermatoglifos, aplasia de húmero, hipoplasia de huesos largos de extremidades inferiores, tetrafocomelia, glaucoma, retraso mental (con hemorragias cerebrales), nevus flameus, estrabismo, sindactilia, anomalías renales, paladar hendido, atresia de duodeno.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Roberts, trisomía 18, embriofetopatía por talidomida, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Fanconi, síndrome SC-focomelia.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. Unos pocos casos muestran un patrón de herencia vertical no muy claro (padre-hijo, tío-sobrino). El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible detectar prenatalmente las anomalías de reducción de miembros por ecografía. La trombocitopenia y la anemia pueden ser detectadas mediante una funiculocentesis. El diagnóstico es complicado en un primer caso y bastante evidente en casos sucesivos.

Pronóstico y tratamiento: La trombocitopenia es muy intensa durante el primer año de vida (niveles de 15.000 a 30.000 plaquetas/ mm^3 son frecuentes) y tiende a normalizarse al llegar a la edad adulta. Produce episodios de púrpura, eosinofilia, anemia, hematemesis, alergia a la leche de vaca, hemolisis, diarrea, etc. Entre el 35 y el 40% de los pacientes mueren durante el primer año de vida debido a hemorragias intracraneales. Es necesario evitar operaciones, infecciones y estrés durante la primera infancia. Suelen ser necesarias transfusiones frecuentes. Si el paciente supera los primeros años de vida, el pronóstico acostumbra a ser bueno.

Epidemiología: La relación de sexos es M5:F7. Se ha comunicado un solo caso con consanguinidad entre los padres (lo cual resulta sorprendente para un síndrome con teórica herencia AR y más de 100 casos descritos).

Comentarios: Algún autor ha sugerido que este síndrome y el síndrome de Roberts podrían ser la misma entidad. Otros autores apuntan la posibilidad de que este síndrome sea una combinación genética de uno de los genes del síndrome de Fanconi y otro gen no definido que sería letal en forma homocigótica (esto explicaría que solo se haya descrito un caso en el que exista consanguinidad entre los padres). Esta teoría está apoyada por la publicación de un paciente con un posible síndrome TAR que tuvo un hijo con un síndrome de Fanconi. El síndrome TAR podría ser letal en algunos embriones varones, ya que existe un pequeño exceso de hembras afectadas entre los casos comunicados (ver epidemiología).

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

Sinónimos: Disostosis mandíbulo-facial, síndrome de Franceschetti, síndrome de Franceschetti-Zwahlen-Klein, síndrome de Franceschetti-Klein, síndrome de Treacher Collins-Franceschetti.

Nº Catálogo McKusick: 154500, 248390.

Descripción: Hipoplasia o aplasia malar, hipoplasia de arcos superciliares, fisuras palpebrales antimongoloides, microtia, micrognatia, cara estrecha, apéndices y fosetas preauriculares, macrostomía con comisuras hacia abajo, lengua de cabello que se extiende hacia la mejilla, hipoplasia de senos paranasales, hipertelorismo, blefarofimosis, coloboma de párpado inferior, ausencia parcial o total de pestañas en el párpado inferior, coloboma de iris, anomalías del conducto lagrimal, coloboma de nervio óptico, orejas bajas, ausencia de canal auditivo externo, defectos de los huesecillos del oído, sordera, narinas estrechas, hipoplasia de alas nasales, paladar hendido, otras anomalías del paladar, defecto en el músculo elevador del labio superior, hipoplasia o ausencia de glándulas salivares parotídeas, hipoplasia de faringe, cuello corto, retraso mental leve, labio leporino, atresia de coanas, microstomía, arrinia, anotia.

Diagnóstico diferencial: Espectro facio-aurículo-vertebral, síndrome de Nager, síndrome de Miller, disostosis maxilofacial.

Etiología y riesgo de repetición: Génica AD. Su expresividad es muy variable y la penetrancia es completa. El gen TCOF1 se encuentra en la región 5q32-q33.1 y se han descrito 35 mutaciones diferentes. No se ha descubierto todavía el papel de la proteína que codifica este gen. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado. Los padres deben ser cuidadosamente estudiados para descartar una expresión leve del síndrome.

Procedimientos diagnósticos: Es posible diagnosticar el síndrome mediante análisis de ADN, aunque las mutaciones conocidas del gen TCOF1 sólo explican el 60% de los casos (en el restante 40% no se han encontrado mutaciones). El diagnóstico prenatal ecográfico no es probable en un primer caso. Si uno de los padres está afectado, la detección y el diagnóstico consecuente son posibles por ecografía prenatal (microtia, micrognatia).

Pronóstico y tratamiento: Algún autor ha sugerido que el leve retraso mental presente en algunos de estos pacientes podría ser secundario a la sordera. La hipoplasia de faringe y la grave micrognatia pueden requerir traqueotomía temporal y explican algunos casos de muerte. Las anomalías faciales y auriculares pueden ser parcialmente corregidas con cirugía. El pronóstico suele ser bueno y la esperanza de vida normal.

Epidemiología: El 60% de los casos representan mutaciones nuevas. Entre estos, la edad paterna está incrementada con respecto a la de la población general. Las anomalías faciales acostumbra a ser bilaterales y usualmente simétricas. Algún autor ha comunicado que las mujeres afectadas tienen un exceso de hijos con este síndrome (más del 50% esperado), mientras que los hombres afectados tienen menos hijos afectados que el 50% que cabría esperar (un exceso de hijos sanos).

Comentarios: La alteración craneofacial (disostosis) presente en este síndrome es muy similar a la que presentan los síndromes de Miller y Nager. También se ha descrito en un síndrome con herencia AR descrito en Huteritas (a raíz de esta comunicación se habla del síndrome de Treacher Collins con herencia AR), aunque podría tratarse de casos con mosaicismo gonadal. Los defectos presentes en este síndrome afectan a estructuras que se derivan de los dos primeros arcos branquiales. Una fenocopia muy aproximada de este síndrome ha sido recreada en modelos animales (rata, hámster y ratón) utilizando un potente teratógeno: La isotretinoína (ácido retinoico). Las anomalías producidas en estas experimentaciones se derivaban de alteraciones no muy bien definidas de la cresta neural (cristopatía). Treacher y Collins son el segundo nombre y el primer apellido de un mismo autor (E. Treacher Collins), no son los dos primeros apellidos de dos autores (por lo tanto, separar con un guión las dos palabras del nombre de este síndrome no es correcto).

SÍNDROME TRICO-RINO-FALANGICO II

Sinónimos: Síndrome TRF tipo II, displasia trico-rino-falángica tipo II, síndrome de Langer-Giedion.

Nº Catálogo McKusick: 150230.

Descripción: Epífisis de los dedos cónicas, hipoplasia de falanges distales, pelo escaso y fino, exóstosis múltiples, retraso del crecimiento postnatal, retraso mental, alas nasales engrosadas, nariz bulbosa (en forma de pera), filtrum amplio, labio superior fino, protuberancia bajo el labio inferior, microcefalia leve, exotropía, ojos hundidos, hipertelorismo, ptosis palpebral, micrognatia, retrognatia, hipoplasia de la base del cráneo, orejas prominentes, cejas gruesas, distrofia de uñas, retraso de la edad ósea, costillas finas, articulaciones interfalángicas proximales hinchadas, clinobraquidactilia, laxitud articular, hipotonía, hipoplasia de metacarpianos, escoliosis, lordosis, escápulas aladas, cúbito corto, epífisis femorales proximales anómalas, pectus carinatum, piel redundante, múltiples nevus en cara y extremidades, sordera, incisivos centrales supernumerarios, hipodoncia, coloboma de iris, sindactilia, cardiopatías, anomalías renales, hidrometrocolpos, "prune belly", persistencia de cloaca, paladar hendido.

Diagnóstico diferencial: Síndrome trico-rino-falángico I (ver Comentarios), hipoplasia de cartílago-pelo, pseudohipoparatiroidismo, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Ellis-van Creveld, síndrome de Jeune, exóstosis múltiples (aisladas).

Etiología y riesgo de repetición: Se trata de un síndrome de genes contiguos, en concreto de los genes TRPS1 (un factor de transcripción) y EXT1 (una glucoproteína transmembranosa tipo II localizada en el retículo endoplasmático). Mutaciones en el primero de ellos producen el síndrome trico-rino-falángico I, mientras que las mutaciones en el segundo producen un cuadro de exóstosis múltiple. La mayoría de los casos etiquetados como síndrome TRF tipo II son la expresión fenotípica de la deleción de toda o una gran parte de la región 8q24.11-->q24.13, que afecta a ambos genes a la vez. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado (se acepta que el riesgo es similar exista o no la microdeleción cromosómica). La mayoría de casos son mutaciones *de novo*. Es conveniente efectuar un cariotipo de alta resolución a los padres del afectado para descartar alteraciones cromosómicas balanceadas.

Procedimientos diagnósticos: La detección ecográfica prenatal es poco probable. En un feto con riesgo (diagnóstico en la familia) se puede detectar o descartar por análisis cromosómico de alta resolución (pruebas invasivas).

Pronóstico y tratamiento: El retraso mental, que se presenta en el 75% de los pacientes, acostumbra a ser leve o moderado, aunque se ha comunicado algún caso grave. La mayoría de los pacientes presentan frecuentes infecciones respiratorias, así como problemas de alimentación durante la infancia, fracturas y dificultad para hablar. Las exóstosis se presentan entre el primer y el cuarto año de vida.

Epidemiología: La relación de sexos es M3:F1.

Comentarios: Gran parte del cuadro es una displasia condroectodérmica.

TRIPLOIDÍA

Sinónimos: --

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino, retraso mental, sindactilia entre el segundo y tercer dedos de la mano, polihidramnios, degeneración hidatidiforme de la placenta, asimetría corporal, hipotonía, sindactilia en pies, cortedad de los pulgares, pliegue simiesco, deformidades de los pies, camptodactilia, hidrocefalia, ausencia de cuerpo calloso, holoprosencefalia, dilatación de ventrículos cerebrales, anomalía de Arnold Chiari, espina bífida, hipospadias, criptorquidia, micropene, genitales ambiguos, escroto bífido, agenesia o hipoplasia de escroto, hiperplasia de células de Leydig, disgenesia gonadal (en hembras), displasia quística renal, hidronefrosis, glomeruloesclerosis, hipoplasia de suprarrenales, CIV, persistencia del ductus, CIA, onfalocele, gastrosquisis, hernia umbilical, diastasis de rectos, fontanela anterior pequeña, microftalmia, coloboma de iris, coloboma de coroides, epicantus, orejas displásicas, orejas de implantación baja, micrognatia, labio leporino, paladar hendido, asimetría craneal, hidrops, agenesia de vesícula biliar, macroglosia, asimetría oral, hipoplasia dental, atresia de coanas, heterocromía del iris, anoftalmia, hipoplasia de timo, hipoplasia de tiroides, hipoplasia de la pulmonar, hernia diafragmática, displasia pancreática, malrotación intestinal.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Russell-Silver.

Etiología y riesgo de repetición: La mayoría de triploidías tienen un origen paterno (diandria), ya sea por dispermia (fecundación de un óvulo por dos espermatozoides) o por un error en la división meiótica espermatogénica que da lugar a espermatozoides diploides. Una proporción pequeña de casos tienen su origen en un error en la división meiótica ovogénica que da lugar a óvulos diploides (diginia). Si existe un riesgo de repetición, éste es ínfimo.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las anomalías que presentan frecuentemente estos casos son detectables prenatalmente por ecografía (hidrops, polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, placenta grande).

Pronóstico y tratamiento: La inmensa mayoría de casos mueren durante los primeros días de vida. Algunos pocos (que presentan un mosaicismo) sobreviven incluso años.

Epidemiología: Su incidencia se estima en 1/2.500-10.000 nacimientos. Aproximadamente el 1-2% de las gestaciones reconocidas presentan una dotación cromosómica triploide, así como el 15-20% de los abortos reconocidos cromosómicamente anómalos. Un 60% tienen una fórmula 69,XXY, un 37-38% son 69,XXX, y el 2-3% restante son 69,XYY. Alrededor del 35% de los casos comunicados presentaban un mosaico con una línea celular normal (diploide). Un 65% de los casos se originan por dispermia, un 35% por espermatozoides diploides y el 10% restante

por óvulos diploides. El 70% de los que llegan a nacer pesan menos de 1900 g. La relación de sexos es M3:F2.

Comentarios: Muchas de las anomalías reseñadas en la descripción corresponden a la forma de triploidía completa. Las formas en mosaico presentan generalmente una afectación menos grave y florida. Muchas molas hidatídicas parciales son triploides. A diferencia de las molas completas, no presentan riesgo de producir un coriocarcinoma.

TRISOMÍA 8

Sinónimos: Síndrome de Warkany

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso mental moderado, frente amplia y prominente, cara alargada, labio inferior grueso y evertido, contracturas de dedos (camptodactilia), escafocefalia, cara alargada, orejas grandes y displásicas, hipertelorismo, estrabismo, opacidad corneal, base nasal ancha, punta nasal antevertida, micrognatia, paladar ojival, frenillo lingual hiperplásico, clinodactilia, metacarpianos y metatarsianos cortos, hipoplasia ungueal, artrogriposis evolutiva, escoliosis, tronco largo y estrecho, costillas toscas, costillas supernumerarias, espina bífida oculta, vértebras en mariposa, hemivértebras, pectus carinatum, coxa valga, ausencia o hipoplasia de rótula, CIV, persistencia del ductus, estenosis pulmonar, truncus arteriosus, hidronefrosis, hidrouréter, criptorquidia, pelvis estrecha, mamilas separadas, surcos palmares y plantares profundos, pliegue simiesco, otras anomalías de los dermatoglifos, paladar hendido, microftalmia, cataratas, heterocromía del iris, agenesia de cuerpo calloso, sordera, psicosis, autismo, pterigium colli, hernia diafragmática, atresia de esófago, ausencia de vesícula biliar, hidrocefalia, nefroblastoma, déficit de factor VII de coagulación.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Trisomía del cromosoma 8. Esta puede ser pura o completa o presentarse en mosaico con una línea celular normal. Algunos autores opinan que la trisomía pura es inviable y produciría el aborto de los embriones afectados, por lo que todos los casos detectados en niños serían mosaicos, al menos en algunos tejidos. En estos casos de mosaicismo, la línea celular trisómica tiende a desaparecer en linfocitos con el tiempo. El riesgo de repetición es desconocido; probablemente mínimo.

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). El cuadro clínico es difícilmente diagnosticable por ecografía.

Pronóstico y tratamiento: En ausencia de graves complicaciones renales o cardíacas, la esperanza de vida es normal. Pueden presentar problemas de alimentación ocasionados por la hiperplasia de frenillo lingual, que puede ser corregido quirúrgicamente. Muchos de estos pacientes han pasado desapercibidos hasta la edad adulta.

Epidemiología: La mayoría de los casos (85-100%) presentan un mosaicismo con una línea celular normal. Su frecuencia se sitúa en 1/25.000-50.000 nacimientos y en 1/2.200 concepciones. La trisomía 8 pura es probablemente la más frecuente de las trisomías del grupo C detectadas en abortos espontáneos de primer trimestre. La relación de sexos es M5:F1. Algún autor señala una edad paterna avanzada.

Comentarios: No parecen existir diferencias fenotípicas importantes entre los casos con trisomía pura y los mosaicos.

SÍNDROME DE TURNER

Sinónimos: Monosomía X0, monosomía X, síndrome de Ullrich-Turner.

Nº Catálogo McKusick: --

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, disgenesia ovárica (ovarios en cintilla), pterigium colli, cúbito valgo, tórax en escudo, uñas hipoplásicas, nevus pigmentados múltiples, cuello ancho y corto, pectus excavatum, coartación de aorta, dilatación aórtica, estenosis de válvula aórtica, válvula aórtica bicúspide, CIV, metacarpianos y metatarsianos cortos (más evidente el 4º), hipoplasia de vértebras cervicales, epífisis y metáfisis tibial irregular, escoliosis, costillas finas, osteoporosis, luxación de rótula, rótulas hipoplásicas, luxación de cadera, linfedema en manos y pies (por hipoplasia de canales linfáticos), epicantus, ptosis palpebral, miopía, estrabismo, displasia de orejas, orejas grandes, anomalías del oído, implantación baja del cabello, hirsutismo, micrognatia, paladar ojival, mamilas hipoplásicas, mamilas invertidas, riñón en herradura, duplicación ureteral, malrotación renal, erupción dental prematura, anomalías de los dermatoglifos, hipotiroidismo, displasia renal, hipoplasia renal, obstrucción uretral, vientre en "ciruela pasa" ("*prune belly*"), hipertelorismo, paladar hendido, cataratas, aneurisma aórtico, CIA, dextrocardia, corazón izquierdo hipoplásico, anomalías de la vascularización intestinal (telangiectasia, hemangiomas, linfangiectasia), enfermedad de Crohn, craneosinostosis, hipoplasia de falange media del quinto dedo de la mano, neoplasias (gonadoblastoma, tumores neurales, gastrointestinales, tiroideos, adrenales, leucemia), diabetes mellitus, espina bífida, leve retraso mental.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Noonan.

Etiología y riesgo de repetición: Monosomía de todo o parte de un cromosoma X. La monosomía puede ser heredada (translocación o mosaicismo gonadal) o *de novo*, y puede afectar a todas las células del individuo o presentarse sólo en un porcentaje de ellas (mosaicismo). La ausencia de parte del cromosoma X puede originarse de diversas formas (translocación, isocromosoma, delección, anillo). El fenotipo del síndrome se produce cuando falta al menos el brazo corto de un cromosoma X. La monosomía X puede resultar de un fenómeno de no-disyunción, que puede producirse en cualquiera de las dos divisiones meióticas del proceso de formación de los gametos, y que puede afectar tanto a la ovogénesis (producción del óvulo en la madre) como a la espermatogénesis (producción del espermatozoide en el padre). El riesgo de repetición es mínimo para hermanos de una afectada con una anomalía *de novo*. Si alguno de los progenitores es portador de una translocación, el riesgo es mucho más elevado. El 50% de los embarazos referidos de mujeres con este síndrome presentan algún tipo de anomalía (incluyendo abortos espontáneos).

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis). La presencia de un higroma quístico nucal en el feto es un marcador ecográfico de este síndrome.

Pronóstico y tratamiento: Aproximadamente un tercio de estos pacientes son diagnosticados al nacimiento, otro tercio durante la infancia y el tercio restante durante la pubertad, cuando presentan complicaciones (amenorrea, retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios). La fertilidad está seriamente comprometida, aunque se sabe de casos que han tenido hijos (probablemente todos estos casos presentan algún grado de mosaicismo). Los individuos con mosaicismo tienden a presentar cuadros menos graves que las monosomías puras. La inteligencia es normal en la mayoría de los pacientes, si bien pueden presentar algún que otro leve déficit. Presentan un riesgo ligeramente elevado de padecer anorexia nerviosa y depresión. El tratamiento con estrógenos, aunque parece acelerar el crecimiento, no modifica la estatura final. El tratamiento con hormona de crecimiento y oxandrolona sí parece modificar significativamente al alza la estatura final de estas pacientes. Algunos casos suelen presentar otitis recurrentes que pueden ocasionarles pérdida de audición. Los individuos con mosaicismo 45,X/46,XY tienen un riesgo incrementado de presentar gonadoblastoma. El linfedema acostumbra a desaparecer en la infancia. Estos pacientes suelen tener hipertensión, ya sea como consecuencia de las anomalías cardíacas, de las renales o idiopática. En ausencia de complicaciones cardíacas o tumorales graves, la esperanza de vida es normal.

Epidemiología: La prevalencia es 1/5000 nacimientos (1/2.500 niñas). El 98-99% de los fetos con este síndrome son espontáneamente abortados. Alrededor del 20% de todos los abortos espontáneos tienen este síndrome. Un 50-57% de los casos presentan una monosomía completa y pura (45,X), un 12-25% tienen un isocromosoma X o un anillo, y un 15-30% son mosaicos, entre los que las líneas no monosómicas más frecuentes son las normales (46,XX o 46,XY) y las trisomías del X (47,XXX). La media de longitud en neonatos es de 47 cm. y la de peso es de 2933 g. La estatura final oscila entre los 122 y los 152 cm. Entre los casos en los que se conoce la procedencia del cromosoma X ausente, es más frecuente la ausencia del cromosoma X de origen paterno que la del de origen materno. Por otra parte, no existe relación con las edades de los padres.

Comentarios: La primera referencia escrita a este síndrome podría remontarse al año 1922.

SÍNDROME VELO-CARDIO-FACIAL

Sinónimos: Síndrome de Shprintzen, síndrome de Sedlacková, hipoplasia velofacial.

Nº Catálogo McKusick: 192430.

Descripción: Nariz prominente, retrognatia, hiperplasia de ramas maxilares, cardiopatía, paladar hendido, anomalía de Pierre-Robin (secuencia de Robin), problemas de aprendizaje, retraso mental leve o moderado, hipotonía, platibasia, estatura corta, problemas de crecimiento postnatal, microcefalia, cabello abundante, hipoplasia malar, hipoplasia de alas nasales, estenosis de vías aéreas nasales, filtrum largo, labio superior fino, hipoplasia de adenoides, convulsiones, blefarofimosis, vasos retinianos tortuosos, desplazamiento medial de las carótidas internas, orejas pequeñas, sordera, CIV, arco aórtico derecho, tetralogía de Fallot, arteria subclavia izquierda aberrante, anomalía de la válvula aórtica, problemas de comportamiento, hernia inguinal, hernia umbilical, dedos de las manos delgados y afilados, manos estrechas, ausencia o hipoplasia de timo, hipocalcemia, inmunodeficiencia (ausencia o hipoplasia de tejido linfático), ausencia o hipoplasia de amígdalas, maloclusión dental, hipotonía de faringe, úvula bífida, escoliosis, hipospadias, holoprosencefalia, coloboma de retina, cataratas, microftalmia, escleróticas azules, agenesia renal, hipoplasia renal, riñones multiquisticos, diastasis de rectos, criptorquidia, psicosis, mielomeningocele, atrofia cerebelar.

Diagnóstico diferencial: Síndrome de Stickler, embriofetopatía por alcohol, síndromes trico-rino-falángicos, delección 4qter, delección 10p1.

Etiología y riesgo de repetición: Se trata de un síndrome de genes contiguos que se hereda de forma AD. El 90% de los pacientes presentan una delección (o microdelección) en la región 22q11, aunque no se conocen los genes implicados. Su expresividad es variable y depende de la extensión de la delección. El síndrome de DiGeorge es producido por mutaciones en los genes de esta misma región. El riesgo de repetición es del 50% para los hijos de un afectado. Es conveniente efectuar una cuidadosa revisión de los progenitores de los casos para descartar pequeñas anomalías que situarían la cifra de riesgo de repetición en un 50%, frente a un riesgo mínimo de repetición si los progenitores no presentan ningún rasgo ni una alteración cromosómica balanceada.

Procedimientos diagnósticos: Algunas de las cardiopatías son detectables por ecografía, sin embargo el diagnóstico en ausencia de un primer caso no es posible. La utilización de técnicas de genética molecular permite detectar o descartar la microdelección. Es conveniente descartar alteraciones cromosómicas de esa región en los progenitores. Un cuidadoso seguimiento ecográfico podría diagnosticar el síndrome prenatalmente, aunque tiende a pasar desapercibido.

Pronóstico y tratamientos: Las enfermedades de vías respiratorias son frecuentes. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan episodios de apnea obstructiva. La mayoría de afectados presentan algún grado de retraso mental. Un diagnóstico precoz de este síndrome ayuda a que los pacientes no presenten tantos problemas de

aprendizaje. La cirugía acostumbra a ser muy efectiva en la mayoría de anomalías que presentan estos pacientes, incluidas las reconstrucciones plásticas faciales. Si se superan los episodios de apnea de la infancia y los problemas cardíacos tienen solución quirúrgica, el pronóstico es relativamente bueno, aunque algunos de estos pacientes pueden presentar desequilibrios psiquiátricos.

Epidemiología: Los datos epidemiológicos más sólidos provienen de un estudio europeo que recogió 558 pacientes con deleciones de la zona 22q11. De los 285 en los que se había estudiado a los padres, en 204 (72%) los progenitores no tenían anomalías cromosómicas y 81 (28%) la habían heredado. De los casos heredados en los que se conocía el progenitor portador (en 2 no se sabía), 61 (77%) eran de origen materno y 18 (23%) paterno. 158 casos tenían alturas y/o pesos por debajo del 5º percentil, 57 de éstos por debajo del 3^{er} percentil. 44 pacientes habían muerto y en 29 de éstos se conocía la edad de la muerte: 25 habían muerto en los primeros 6 meses de vida (16 antes del mes de vida), todos a consecuencia de cardiopatías excepto uno que murió debido a una grave deficiencia inmunitaria. 22 de 252 niños y 11 de 61 adultos del estudio presentaban trastornos psiquiátricos. 409 de 545 pacientes tenían algún tipo de cardiopatía (75%), 242 de 496 tenían anomalías oto-palato-laríngeas (49%), 52 de 159 presentaban algún grado de sordera (33%), 49 de 136 tenían anomalías renales (36%), 203 de 340 tenían hipocalcemia (60%) y 39 de 548 tenían anomalías oculares (7%).

Comentarios: Estos pacientes tienen una característica voz nasal y aguda. Un pequeño porcentaje de casos con la denominada asociación CHARGE presentan deleciones en esta misma región. La mayoría de cardiopatías asociadas a este síndrome son del tipo conotruncales.

SÍNDROME DE WALKER-WARBURG

Sinónimos: Síndrome HARD+/-E (de Hidrocefalia, Agiria, Displasia de Retina y Encefalocele), síndrome HARD, síndrome de Warburg, lisencefalia tipo II, síndrome de Pagon, síndrome de Chemke, síndrome cerebro-óculo-muscular, disgénesis cerebro-ocular, síndrome de displasia cerebro-ocular con distrofia muscular (síndrome COD-MD).

Nº Catálogo McKusick: 236670.

Descripción: Lisencefalia (agiria), hidrocefalia, displasia de retina, distrofia muscular, microftalmia, encefalocele, hipertelorismo, micrognatia, arrinencefalia, polimicrogiria, ausencia o hipoplasia de cuerpo calloso y séptum pelúcidum, fusión de hemisferios, hipoplasia de vermis cerebelar, dilatación de ventrículos cerebrales, anomalía de Dandy-Walker, neuronas heterotópicas, mielinización escasa, proliferación glial y vascular, hipoplasia de iris, opacidad corneal, cataratas, persistencia de estructuras oculares embrionarias, desprendimiento de retina, hipoplasia de nervio óptico, convulsiones, contracturas articulares, retraso mental grave, labio leporino, paladar hendido, micropene, criptorquidia, hidronefrosis, retraso del crecimiento intrauterino, glaucoma, microtia.

Diagnóstico diferencial: Síndromes de Fukuyama, infecciones intrauterinas (toxoplasmosis, citomegalovirus, etc.).

Etiología y riesgo de repetición: Génica AR. El gen se sitúa en la región 9p31. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados.

Procedimientos diagnósticos: Es posible por ecografía prenatal (hidrocefalia, macrocefalia, anomalías de los hemisferios cerebrales, etc.).

Pronóstico y tratamiento: La mayoría de los pacientes mueren antes del primer año de vida. El 65% mueren antes de los tres meses. Unos pocos han sobrevivido durante años, presentando un grave retraso mental.

Epidemiología: La relación de sexos es M3:F4.

Comentarios: --

SÍNDROME DE WEILL-MARCHESANI

Sinónimos: Síndrome de esferofagia-braquimorfia, dismorfodistrofia mesodérmica congénita.

Nº Catálogo McKusick: 277600.

Descripción: Esferofagia, estatura corta (<percentil 3), braquicefalia, braquidactilia, ectopia lentis, puente nasal deprimido, miopía, limitación a la extensión de articulaciones, glaucoma pupilar agudo, estenosis aórtica fibromuscular subvalvular, osteoporosis prematura.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Génica, probablemente AR. Los heterocigotos portadores pueden presentar algunas anomalías del cuadro. También se han comunicado unos pocos ejemplos con herencia AD. El riesgo de repetición es del 25% para hermanos de los afectados (si la familia en cuestión presenta una herencia claramente AD el riesgo será de un 50% para los hijos de un afectado).

Procedimientos diagnósticos: Puramente clínicos y posnatales.

Pronóstico y tratamiento: La esperanza de vida y la inteligencia son normales. Presentan graves problemas oculares (precisan de un estricto control de la presión intraocular).

Epidemiología: La tasa de ocurrencia se estima en 1/100.000.

Comentarios: --

SÍNDROME DE WILLIAMS

Sinónimos: Síndrome de hipercalcemia idiopática-estenosis aórtica supravalvular, síndrome de "cara de duende", síndrome de Williams-Beuren.

Nº Catálogo McKusick: 194050, 130160, 601329.

Descripción: Cara característica, retraso mental, anomalías cardiovasculares, retraso del crecimiento pre y postnatal, microcefalia leve, hipoplasia mediofacial, puente nasal deprimido, narinas antevértidas, filtrum amplio, labios gruesos, macrostomía, esotropía, blefarofimosis, hipotelorismo, epicantus, estrabismo, anomalías en la pigmentación del iris, hipermetropía, orejas prominentes, hipertrofia maxilar, hipodoncia, microdoncia, hipoplasia de esmalte dental, maloclusión dental, micrognatia, frenillo labial hipertrófico o supernumerarios, hipercalcemia, estenosis aórtica supravalvular, estenosis de la arteria pulmonar, estenosis de la válvula aórtica, hipoplasia de aorta, estenosis de arterias coronarias, estenosis de arterias renales, estenosis de arterias periféricas (carótidas, subclavia, celíaca, mesentérica, etc.), CIA, CIV, retorno pulmonar venoso anómalo, fístula arterio-venosa, interrupción de arco aórtico, aplasia de vena portal, prolapso de válvula mitral, válvula aórtica bicúspide, micropene, riñones hipoplásicos, agenesia renal unilateral, displasia renal, divertículos de vejiga, reflujo vésico-ureteral, estenosis uretral, pectus excavatum, cifosis, escoliosis, lordosis, clinodactilia, sinostosis radio-cubital, hipoplasia de uñas, hernia inguinal, hernia umbilical, prolapso rectal, contracturas articulares, miotonía, encanecimiento prematuro, diabetes mellitus, obesidad, opacidad corneal, vasos retinianos tortuosos, ptosis palpebral, craneosinostosis, sinostosis radio-cubital, persistencia del ductus, adenoma ovárico.

Diagnóstico diferencial: --

Etiología y riesgo de repetición: Se trata de un síndrome de genes contiguos que se hereda de forma AD. El 90% de los pacientes presentan una delección (o microdelección) en la región 7q11.2. El principal gen implicado es el de la elastina y se conocen al menos otros dos (el LIM quinasa 1 y el RFC2). Precisamente las alteraciones del gen LIMC1 se han relacionado con las anomalías visuales descritas en este síndrome. La inmensa mayoría de casos son esporádicos. Existen unos pocos ejemplos de repetición en la misma familia. La variabilidad de este síndrome es muy elevada. El riesgo de repetición sería de un 50% para los hijos de un afectado. Sin embargo, este riesgo debe ser considerado como una estimación máxima, ya que el riesgo empírico real se sitúa bastante por debajo de esta cifra.

Procedimientos diagnósticos: Es posible la detección ecográfica prenatal de algunas de las anomalías, sobre todos las cardiovasculares. Cuando se sospecha una de éstas es útil utilizar la ecocardiografía con Doppler. Mediante procedimientos moleculares de análisis de ADN pueden identificarse microdelecciones de la zona afectada en 7q11.2.

Pronóstico y tratamiento: Estos pacientes presentan frecuentemente problemas para alimentarse y para desarrollarse, anorexia, vómitos, estreñimiento, cólicos y otitis

media crónica durante la infancia. El retraso mental, leve o moderado, se presenta en la mayoría de los individuos estudiados. Este es más importante en lo que respecta a funciones motoras y de aprendizaje que en funciones de memoria y verbales. Estos individuos tienen problemas para visualizar el conjunto y sólo ven las partes. Con frecuencia poseen un vocabulario extenso y florido que utilizan con profusión en sociedad, así como aptitudes musicales excepcionales, lo que puede enmascarar su retraso mental. Pocas veces se presenta deficiencia de hormona de crecimiento, que responde al tratamiento con hormona de crecimiento humana. Algunos pacientes desarrollan autismo. Un 60% de los pacientes desarrollan hipertensión en la 3ª década. La estenosis de arterias coronarias supone un grave riesgo de infarto. Se han descrito casos de muerte súbita. Algunos pacientes presentan insuficiencia renal y cálculos renales, así como incontinencia urinaria. La hipercalcemia acostumbra a desaparecer hacia el segundo año de vida. Si no es así, puede controlarse con una dieta pobre en calcio.

Epidemiología: La media de peso al nacimiento es de 2800 g. y la de la altura en adultos de 159 cm. para hombres y de 147 cm. para mujeres. Se ha estimado una incidencia de 1/10.000

Comentarios: Estos pacientes tienden a tener ojos azules.

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

Sinónimos: Deleción 4p, síndrome de Wolf.

Nº Catálogo McKusick: 194190

Descripción: Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso mental, hipotonía, microcefalia, agenesia de cuerpo caloso, asimetría craneofacial, frente amplia, puente nasal ancho, hipertelorismo, epicanthus, cejas arqueadas y escasas, ptosis palpebral, fisuras palpebrales antimongoloides, angiomas faciales, estrabismo, coloboma de iris, orejas displásicas, orejas de implantación baja, estrechez del canal auditivo externo, seno preauricular, filtrum corto, comisuras de la boca apuntando abajo, paladar hendido, labio leporino, micrognatia, CIA, CIV, isomerismo pulmonar, convulsiones, criptorquidia, hipospadias, ausencia de útero, disgenesia ovárica, foseta sacra, tronco largo, miembros delgados, pies equinovaros, osificación retardada de pelvis y carpo, pseudoepífisis en metacarpianos, anomalías de los dermatoglifos, uñas hiperconvexas, anomalías renales, anomalías del cuero cabelludo, exoftalmos, hipodoncia, sinostosis radio-cubital, fusión de vértebras, fusión de costillas, luxación de cadera, pubertad precoz, polidactilia, hernia diafragmática.

Diagnóstico diferencial: Trisomía 13.

Etiología y riesgo de repetición: Deleción (monosomía) de parte o toda la región 4p.. La mayoría de los casos presentan deleción de uno o dos tercios del brazo corto. La región crítica es la 4p16.3. La mayoría de casos se producen "de novo", aunque también existen casos derivados de una translocación recíproca en alguno de los progenitores. Estas anomalías en alguno de los progenitores pueden ser submicroscópicas y entonces hay que utilizar procedimientos moleculares de análisis de ADN para detectarlas. Si ninguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo de repetición es mínimo. Si alguno de los padres es portador de una translocación, el riesgo de repetición sería mucho más elevado (no conocemos la cifra exacta).

Procedimientos diagnósticos: La anomalía cromosómica se evidencia en células fetales (obtenidas mediante pruebas invasivas: Amniocentesis, biopsia de corion, funiculocentesis), aunque cuando la deleción es mínima es necesario efectuar técnicas citogenéticas de alta resolución (cromosomas "largos" o prometáfásicos) o técnicas moleculares. El cuadro clínico es difícilmente diagnosticable prenatalmente por ecografía, aunque alguna de las anomalías sí puede detectarse (CIR, cardiopatías).

Pronóstico y tratamiento: Al menos el 35% mueren durante los dos primeros años de vida. Algunos casos han sobrevivido hasta la edad adulta. Presentan un grave retraso mental, epilepsia e infecciones respiratorias recurrentes.

Epidemiología: La frecuencia es de 1/50.000 nacimientos. Un 85-90% se producen "de novo" y el 10-15% son el resultado del desbalance de una translocación en alguno de los progenitores. La relación de sexos es M1:F2. La media del peso al nacimiento es de unos 2 kg.

Comentarios: Las anomalías faciales, sobre todo las que afectan a la nariz, le dan a la cara de estos pacientes un aspecto de “casco frigio o griego”.

Listado de síndromes incluidos en el Catálogo

- Abléfaron-macrostromía
- Acro-anoftalmia
- Adams-Oliver
- Aicardi
- Apert
- Bardet-Biedl
- Bartsocas-Papas
- Beals
- Blefarofimosis-epicantus inversus
- Branquio-óculo-facial
- C
- Carpenter
- Cerebro-hepato-renal
- Cerebro-óculo-facio-esquelético
- Cérvico-óculo-acústico
- Cohen
- Cornelia de Lange
- Crouzon
- Deleción 11p13
- Deleción 13q
- Deleción 18p
- Displasia ósteo-ungueal
- Distrofia miotónica neonatal
- Down
- Dubowitz
- Ectrodactilia-displasia ectodérmica-fisura facial
- Edwards
- Ellis-van Creveld
- Embriofetopatía por ácido retinoico (isotretinoína, etretinato)
- Embriofetopatía por anticoagulantes cumarínicos
- Embriofetopatía por alcohol etílico
- Embriofetopatía por citomegalovirus
- Embriofetopatía por cocaína
- Embriofetopatía por diabetes mellitus
- Embriofetopatía por radiaciones ionizantes
- Embriofetopatía por rubéola
- Embriofetopatía por talidomida
- Embriofetopatía por toxoplasmosis
- Embriofetopatía por trimetadiona
- Embriofetopatía por varicela-zoster
- FG
- Fraser
- Freeman-Sheldon
- Fryns
- Goltz-Gorlin

- Gorlin-Chaudhry-Moss
- Hallermann-Streiff
- Hay-Wells
- Hidroletalus
- Incontinencia pigmenti
- Kartagener
- Klippel-Trenaunay-Weber
- Larsen
- Lenz
- Leopard
- Marden-Walker
- Marfan
- Marshall-Smith
- Meckel
- Miller
- Miller-Dieker
- Neu-Laxova
- Nevus sebáceo de Jadassohn
- Óculo-cerebro-renal
- Óculo-dento-digital
- Óculo-oto-radial
- Oro-facio-digital II
- Oro-facio-digital VI
- Pallister-hall
- Patau
- Pfeiffer
- Pterigium popliteo
- Roberts
- Rubinstein-Taybi
- Simpson-Golabi-Behmel
- Smith-Lemli-Opitz I
- Smith-Lemli-Opitz II
- Stickler
- TAR
- Treacher Collins
- Trico-rino-falangico II
- Triploidía
- Trisomía 8
- Turner
- Velo-cardio-facial
- Walker-Warburg
- Weill-marchesani
- Williams
- Wolf-Hirschhorn

Listado de síndromes congénitos con anomalías oculares

- 5-oxoprolinuria
- Aarskog
- Abetalipoproteinemia
- Abléfaron-ictiosis
- Abléfaron-macrostromía
- Abruzzo
- Acalvaria
- Acidemia pipecólica
- Acidosis láctica cerebral
- Aciduria 3-metilglutacónica severa (tipo III)
- Aciduria mevalónica
- Ackerman
- Acro-anoftalmia
- Acrocallosal
- Acrocefalosindactilia de Anyane-Yeboa
- Acrocefalosindactilia tipo Waardenburg
- Acrodermatitis enteropática
- Acrodisostosis
- Acroescifodisplasia metafisaria
- Acro-renal-ocular
- Acrorrenal (Dieker)
- Achard
- Adams
- Adams-Oliver
- Adenomatosis endocrina múltiple tipo 2B
- Adrenoleucodistrofia
- Adrenoleucodistrofia neonatal
- Adrenoleucodistrofia pseudoneonatal
- Agenesia de cuerpo calloso-colobomas-retraso mental
- Agenesia de lóbulo temporal
- Agnatia-holoprosencefalia
- Aguilar
- Aicardi
- Al Frayh
- Al Gazali
- Alagille
- Albers-Schonberg
- Albinismo ocular-sordera neurosensorial
- Albinismo oculocutáneo
- Albrechtsen
- Albright (pseuso y pseudo-pseudohipoparatiroidismo)
- Alcaptonuria
- Alfa-talasemia- retraso (delección 16p)
- Alfa-talasemia- retraso (sin delección)
- Al-Gazali

- Alopecia-onicodisplasia-hipohidrosis-sordera
- Alport
- Alsing
- Alstrom
- Alves
- Allanson
- Amaurosis de Leber
- Amaurosis de Leber-cardiomiopatía
- Amiloidosis tipo 5
- Ampola
- Andermann
- Andersen
- Aneurisma aórtico-glaucoma-sordera
- Angelman
- Angiomatosis leptomenígea
- Aniridia plus
- Aniridia-ausencia de rótula
- Aniridia-microcórnea-subluxación de cristalino
- Aniridia-microftalmia-microcefalia
- Aniridia-retraso mental
- Aniridia-sordera
- Aniridia-tumor de Wilms / síndrome WAGR
- Anoftalmia ligada al X
- Anoftalmia tipo Waardenburg
- Anoftalmia-defecto del tubo neural
- Anoftalmia-fístula traqueoesofágica
- Anoftalmia-fisuras-defectos del tubo neural
- Anoftalmia-microftalmia-trastornos hipotalámicos
- Anomalía de Duane
- Anomalía de Duane -malformación de Chiari
- Anomalía de Duane-CIA-microcefalia
- Anomalía de Duane-defectos radiales
- Anomalía de Peters
- Anomalía de Peters-cardiopatía
- Anomalía de Peters-colobomas corioretinianos-contracturas múltiples
- Anomalía de Peters-microftalmia-arrinia
- Anomalía de Rieger-lipodistrofia parcial
- Anomalías de cámara anterior-anomalías endocrinas-hipoplasia cerebelar
- Anomalías esqueléticas de Aughton
- Anomalías oculares-ausencia de senos frontales
- Anomalías renales, genitales y de oído medio
- Anophthalmia (autosómica recesiva)
- Ansell
- Antley-Bixler
- Anyane-Yeboa
- Apak
- APECED
- Apert
- Aplasia cutispliegues retinianos-anomalías cerebrales

- Aplasia de vermis cerebelar familiar
- Apraxia ocular motora-anomalías neurológicas
- Aprosencefalia - Atelencefalia
- Aprosencephaly
- Aracnodactilia-craneosinostosis-hernias
- AREDYLD
- Arens
- Armendares
- Arnold
- Artrogriposis distal
- Artrogriposis múltiple – defecto de migración neuronal
- Artrogriposis múltiple congénita-hipoplasia de raíces espinales posteriores
- Artrogriposis-oftalmoplegia
- Aspartilglucosaminuria
- Ataxia cerebelar congenita
- Ataxia cerebelar infantil con neuropatía y atrofia óptica
- Ataxia cerebelar-albinismo
- Ataxia cerebelar-hipogonadismo
- Ataxia espástica-miosis congénita
- Ataxia sin telangiectasia
- Ataxia-cardiomiopatía -sordera
- Ataxia-cataratas juveniles-miopatía -retraso mental
- Ataxia-deficiencia de vitamina E
- Ataxia-dificultades de aprendizaje-sordera-retinitis pigmentosa-ateroma prematuro
- Ataxia-encefalopatía mioclónica-degeneración macular
- Ataxia-sordera-anomalías musculares - tipo 1
- Ataxia-sordera-anomalías musculares - tipo 2
- Ataxia-sordera-atrofia óptica
- Ataxia-telangiectasia
- Atelosteogénesis tipo II
- Atelosteogénesis tipo III
- Atkin
- Atresia de esófago-coloboma-; clubfoot
- Atresia de lagrimal-nistagmus-pseudocoloboma de párpado inferior
- Atresia intestinal en piel de manzana congénita
- Atresia intestinal en piel de manzana-anomalías oculares-microcefalia
- Atrofia *girata* de coroides y retina
- Atrofia muscular espinal-hipoplasia pontocerebelar
- Aughton
- Ausencia de septum pellucidum-porencefalia
- Awan
- Ayazi
- Bachman
- Baden-Imber
- BADS
- Bagatelle-Cassidy
- Balci
- Baldellou
- Baller-Gerold

- Bamatter
- Bangstad
- Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- Baraitser-Winter
- Barakat
- Barber
- Barber-Say
- Bard
- Bardet-Biedl
- Bartalos
- Bartsocas-Papas
- Bassoe
- Bateman
- Bavinck
- Bawle
- Bazopoulou-Kyrkanidou
- BD
- Beals
- Beare-Stevenson
- Beasley-Cohen
- Beckwith-Wiedemann
- Beemer
- Beemer-Langer
- Beemer-Robinow
- Begeer
- Behr
- Beighton
- Bencze
- Bergia
- Berk-Tabatznik
- Bhaskar
- Biemond I
- Biemond II
- Bijlsma
- Bindewald
- Bitoun
- Bjork-Jahnberg
- Blefarofimosis-camptodactilia-retraso mental-sordera
- Blefarofimosis-canal A-Vdefectos radiales
- Blefarofimosis-displasia de orejas-pulgares mal implantados
- Blefarofimosis-pterigium colli-contracturas
- Blefarofimosis-retraso mental-sindactilia
- Blefaro-naso-facial
- Blomstrand
- Bloom
- Bodaghi
- Bolcs
- Bomelburg
- Bonnemann-Meinecke

- Borjeson-Forssman-Lehmann
- Bork
- Borrone
- Boscherini
- Bosma
- Bowen
- Bowen-Conradi
- BPES
- Bracero
- Braddock
- Braegger
- Branquio-oculo-facial
- Branquio-óculo-facial letal
- Branquio-Oto-Renal
- Braquicefalia-sordera-cataractas-retraso mental
- Braquidactilia tipo B
- Braquidactilia tipo D-retraso mental
- Braquidactilia-sinfalangismo
- Braquimesomelia-anomalía de Peters
- Braquimesomelia-displasia renal
- Braquitelefalangia-facies anormal
- Breathnach
- Bridas amnióticas
- Bronspiegel
- Brooks
- Brooks-Rieger
- Bruck
- Brumback
- Brunoni
- Buntinx
- Buntinx-Majewski
- Burck
- Burn
- Burton
- Burton
- Butler
- Buttiens
- C
- Calcificación cerebral-leucodistrofia-quistes parenquimatosos
- Calcificación de ganglios basales tipo Fahr
- Calcificación del SNC-atrofia óptica-sordera
- Calcificaciones ventriculares-espasticidad-retraso mental
- Camptodactilia tipo Guadalajara
- Camptodactilia tipo Tel Hashomer
- Camptodactilia-platiespondilia-sindactilia
- Camurati-Engelmann
- Canavan
- Cantu
- Cao

- Cara dismórfica-estatura corta-retraso mental
- Cara dismórfica-fosetas preauriculares-tetralogía de Fallot
- Cara peculiar-pectus carinatum-laxitud articular
- Cardio-Facio-Cutáneo
- Cardiomiopatía mitocondrial
- Cardiopatía-estenosis de coanas-estatura corta
- Carey-Fineman-Ziter
- Carnevale
- Carpenter
- Carpenter-Hunter
- Castro-Gago
- Cataractas ligadas al X
- Cataractas-espasticidad-retraso mental
- Cataractas-microcórnea (autosómico dominante)
- Cataractas-microcórnea (ligado al X)
- Cataractas-retraso mental-neuropatía
- Cataractas-sordera
- Cataractas-sordera-hipogonadismo-hipertriosis-estatura corta
- Catel-Manzke
- Ceballos-Quintal
- Cerebro-Óculo-Facio-Esquelético
- Cerebro-Óculo-Hepato-Renal
- Cerebro-Óculo-Muscular
- Cerebro-Óculo-Nasal
- Cérvico-óculo acústico
- Cistinosis
- Citopatía mitocondrial-diabetes mellitus-ataxia-anomalías renales tubulares
- Citrulinemia-pili torti
- Clouston
- Clunie
- Cockayne
- CODAS
- Coffin
- Coffin-Lowry
- Coffin-Siris
- COH
- Cohen
- Cole
- Coloboma de retina-queratocono-cataractas
- Coloboma-ataxia
- Colobomas oculares familiares
- Colobomas-braquidactilia tipo Sorsby
- Colobomas-fisuras-retraso mental
- Collins
- Combarros
- Condrodisplasia punctata (recesiva ligada al X)
- Condrodisplasia punctata de Conradi
- Condrodisplasia punctata no rizomélica
- Condrodisplasia punctata rizomélica

- Condrodisplasia punctata tipo tibia-metacarpo
- Condrodisplasia punctata-coloboma de iris
- Condrodisplasia-situs inversus-displasia pancreática quística
- Condrodisplasia-sordera-retinitis pigmentosa
- Condrodistrofia metafisaria-cataractas-retraso mental
- Contracturas-displasia ectodérmica-fisuras faciales-retraso del desarrollo
- Contracturas-pterigium colli
- Contractures-edema-hiperqueratosis-estatura corta
- Cooper-Jabs
- Copeland
- Córnea plana
- Cornel
- Cornelia de Lange
- Coroideremia-hipopituitarismo
- Cortada
- Costello
- Cotlier
- Cotsirilos
- Cowden
- Crane-Heise
- Cráneo en trebol-displasia esquelética
- Craneostenosis-aplasia de cúbito
- Craneorinia
- Craneosinostosis, familiar perniciosa
- Craneosinostosis, tipo Adelaida
- Craneosinostosis-braquidactilia
- Craneosinostosis-defectos faciales y de miembros
- Craneosinostosis-ectopia lentis-desprendimiento de retina
- Craneosinostosis-hipertiroidismo
- Crecimiento retrasado-onicodisplasia
- Crome
- Cromosoma X en anillo
- Cross
- Crouzon
- Curatolo
- Currarino
- Currarino-Friedman
- Curry-Jones
- Cutis laxa-malformación de Dandy-Walker-cardiopatía
- Cutis laxa-retraso mental y físico
- Cutis marmorata telangiectásica congénita
- Cutis verticis girata-acromegalia-leucoma
- Cutis verticis girata-retraso mental
- Czeizel-Brooser
- Czeizel-Lowry
- Chang
- Chapman
- Char
- CHARGE

- Chediak-Higashi
- Chenevix-Trench
- Chitayat - síndrome Smith-Lemli-Opitz-*like*
- Chuang
- Chudley
- Daentl
- Dahlberg
- Dandy-Walker-anomalías faciales
- Daras
- Da-Silva (1988)
- David
- Davis
- De Bary
- de Die-Smulders
- de Grouchy
- de Lange
- De Moor
- De Sanctis-Cacchione
- Debilidad muscular-inmunodeficiencia
- Defectos acrales-opacidad corneal-defectos diafragmáticos
- Defectos del cuero cabelludo-dermoides epibulbares-hiperpigmentación
- Deficiencia de aldolasa A
- Deficiencia de alfa-N-acetilgalactosaminidasa
- Deficiencia de anhidrasa carbónica II
- Deficiencia de beta-manosidasa
- Deficiencia de Cobre tipo no-Menkes
- Deficiencia de cofactor de molibdeno
- Deficiencia de colesterol aciltransferasa
- Deficiencia de complejo de piruvato deshidrogenasa (E1, E2, E3)
- Deficiencia de complejo mitocondrial I
- Deficiencia de crecimiento-fisuras-retardo mental
- Deficiencia de deshidrogenasa de cadena larga de 3-hidroxiacil-CoA
- Deficiencia de deshidrogenasa de cadena media de acil-CoA
- Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa
- Deficiencia de galactosiltransferasa
- Deficiencia de glucocorticoides-acalasia-deficiencia producción de lágrimas
- Deficiencia de piruvato carboxilasa
- Deficiencia de sulfito oxidasa
- Deficiencia de triosafosfato isomerasa
- Deficiencia múltiple de carboxilasa
- Deficiencia múltiple de sulfatasa
- Degeneración espinocerebelar-distrofia corneal
- Degeneración optico-cocleo-dental
- Degeneración tapetoretinal-laxitud articular-retraso mental-sordera
- Deleción 11p13
- Deleción 13q
- Deleción 18p
- Delozier-Blanchet
- Delleman

- Dennis
- Dercum
- Dereymaeker
- Dermatoleucodistrofia con esferoides neuroaxonales
- Dermoartritis histiocítica
- Dermoides corneales-estatura corta
- Dermoides craneales
- Dermopatía restrictiva
- Dermotricosis
- Desbuquois
- Devi
- Devriendt
- DIDMOAD
- DiGeorge
- Disección aórtica/aneurismas familiar
- Disgenesia tubular renal con dismorfia
- Disinostosis craneofacial
- Dismorfia facial de Buttiens
- Disomía materna del cromosoma 14
- Disomía materna del cromosoma 16
- Disomía materna del cromosoma 7
- Disomía paterna del cromosoma 11
- Disosteosclerosis
- Disostosis acra-diseritropoyesis
- Disostosis acrofacial (autosómica dominante)
- Disostosis acrofacial con defectos graves de extremidades
- Disostosis acrofacial con defectos postaxiales
- Disostosis acrofacial con defectos postaxiales y vertebrales
- Disostosis acrofacial tipo Rodríguez
- Disostosis acro-fronto-facio-nasal
- Disostosis cleidocranial
- Disostosis de Stanescu
- Disostosis escápulo-iliaca
- Disostosis hipomandibular faciocraneal
- Disostosis mandibulofacial-hexadactilia-linfedema
- Displasia acromélica frontonasal
- Displasia con esclerosis ósea-convulsiones-retraso mental
- Displasia craneodiafisaria
- Displasia craneoectodérmica
- Displasia craneofrontonasal
- Displasia craneometadiafisaria, tipo huesos wormianos
- Displasia craneometafisaria
- Displasia craneotelencefálica
- Displasia de foramina parietal-displasia cleidocraneal
- Displasia de iris-agenesia renal
- Displasia de iris-hipertelorismo-retraso mental
- Displasia de la epífisis femoral inferior
- Displasia de Temtamy
- Displasia del peroné en serpiente

- Displasia ectodérmica de Basan
- Displasia ectodérmica-degeneración olivopontocerebelar
- Displasia ectodérmica-hipotiroidismo-agenesia de cuerpo calloso
- Displasia ectodérmica-sindactilia
- Displasia ectodérmica hipohidrótica
- Displasia epifisaria múltiple-microcefalia-nistagmus
- Displasia epifisaria-limitación articular-ptosis
- Displasia epifisaria-sordera-miopía
- Displasia epimetafisaria-cataractas
- Displasia espondiloepifisaria
- Displasia espondiloepifisaria tarda-linfopenia-nefrosis
- Displasia espondiloepifisaria-anomalías de las fibras de colágeno
- Displasia espondiloepimetafisaria-laxitud articular
- Displasia espondiloepimetafisaria-miembros cortos-anomalías de calcificación
- Displasia espondiloepimetapisaria
- Displasia espondilometafisaria tipo argelina
- Displasia espondilometafisaria-laxitud articular-dentinogénesis imperfecta
- Displasia esquelética de Christian
- Displasia esquelética-estatura corta-anomalías craneofaciales
- Displasia faciocardiomélica
- Displasia fibrosa poiestótica-hiperostosis craneal
- Displasia fronto-facio-nasal
- Displasia fronto-facio-nasal-enfermedad de Hirschsprung-hipospadias
- Displasia frontonasal
- Displasia frontonasal-extrofia de cloaca
- Displasia gastro-cutánea
- Displasia mandibulo-acral
- Displasia maxilonasal-anomalías diafragmáticas y genitales
- Displasia megepifisaria-displasia metafisaria-homocistinuria
- Displasia mesodérmica axial
- Displasia metafisaria-atrofia óptica
- Displasia mucoepitelial
- Displasia neonatal letal de miembros cortos de Al Gazali
- Displasia odonto-onico-dérmica
- Displasia ósteo-ungueal
- Displasia oto-branquial
- Displasia oto-dental
- Displasia panostótica fibrosa
- Displasia pilodontoungular
- Displasia pseudodiastrófica
- Displasia renal-hepática-pancreática con quiste de Dandy-Walker
- Displasia retiniana ligada al X
- Displasia retiniana unilateral
- Displasia rizomélica familiar
- Displasia septo-óptica
- Disqueratosis congénita
- Disrupción cerebral fetal
- Distonia-blefaroespasmo-retinopatía pigmentaria
- Distonia-cataractas-encefalopatía progresiva-aciduria metilmalónica atípica

- Distrofia de conos y bastoncillos-amelogenesis imperfecta
- Distrofia de conos y bastoncillos-hipertricosis
- Distrofia de conos-enfermedad hepática-sordera-anomalías endocrinas
- Distrofia dermo-condro-corneal de Francois
- Distrofia facioescapulohumeral-sordera
- Distrofia macular bullosa-retraso mental-microcefalia
- Distrofia miotónica
- Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama
- Distrofia muscular óculo-gastro-intestinal
- Distrofia neuroaxonal-gangrena periférica
- Distrofia retiniana-miopía-retraso mental
- Distrofia retiniana-sordera de Beighton
- DOAD
- Donnai-Barrow
- DOOR
- dos Santos
- Down
- Drayer
- Dubowitz
- Duplicación oral
- Ectopia lentis
- Edad ósea retrasada-luxación de caderas-anomalías iridocorneales
- Edema corneal congénito hereditario
- Edwards
- EEC
- EEM
- Ehlers-Danlos con contracturas
- Ehlers-Danlos con neuropatía
- Ehlers-Danlos I y II
- Ehlers-Danlos IV
- Ehlers-Danlos variante de Hernández
- Ehlers-Danlos VI
- Ehlers-Danlos-osteogénesis imperfecta
- Elejalde
- Elmer
- Elshahy-Waters
- Elliott
- Ellis-van Creveld
- Embriofetopatía por ácido retinoico
- Embriofetopatía por ácido valproico
- Embriofetopatía por alcohol etílico
- Embriofetopatía por anticoagulantes cumarínicos
- Embriofetopatía por citomegalovirus
- Embriofetopatía por cocaína
- Embriofetopatía por diabetes mellitus
- Embriofetopatía por fenilcetonuria materna
- Embriofetopatía por hipertermia maternal
- Embriofetopatía por radiaciones ionizantes
- Embriofetopatía por rubéola

- Embriofetopatía por talidomida
- Embriofetopatía por toxoplasma
- Embriofetopatía por trimetadiona
- Embriofetopatía por varicela
- Enanismo acromesomérico
- Enanismo de Bitoun
- Enanismo de Montreal
- Enanismo de Mulibrey
- Enanismo de Teebi
- Enanismo neonatal de Beemer
- Enanismo óculo-palato-cerebral
- Enanismo osteodisplásico primordial tipo I
- Enanismo osteodisplásico primordial tipo III
- Enanismo osteoglofónico-craneoostenosis-anomalías esqueléticas
- Enanismo-cara dismórfica-huesos finos-fracturas
- Encefalocele anterior
- Encefalocele-anomalías radiales, cardíacas, gastrointestinales, anales y renales
- Encefalopatía infantil-calcificaciones cerebrales-leucodistrofia
- Encefalopatía-calcificaciones intracerebrales-deficiencia hormona de crecimiento
- Encondromatosis-anomalías vertebrales
- Enfermedad de Refsum
- Enfermedad de Alexander
- Enfermedad de almacenamiento de ácido siálico infantil grave
- Enfermedad de Caffey
- Enfermedad de Gaucher tipo
- Enfermedad de Gaucher tipo I
- Enfermedad de Gaucher tipo II
- Enfermedad de Gaucher tipo IIIC
- Enfermedad de Hirschsprung con rasgos de síndrome de Waardenburg
- Enfermedad de Hirschsprung-microcefalia-coloboma de iris
- Enfermedad de Hirschsprung-paladar hendido-retraso mental
- Enfermedad de Norrie
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
- Enfermedad de Seitelberger
- Enfermedad mitocondrial-retinitis pigmentaria-demencia-convulsiones-ataxia-neuropatía
- Enfermedad neuroectodérmica melanolisosomal
- Enfermedad peroxisomal con aumento de ácidos pipercolico y fitánico
- Epidermolisis bullosa-distrofia muscular
- Epífisis punteadas-hiperplasia osteoclástica
- Epstein
- Ermine
- Esclerosteosis
- Espina rígida
- Esquizofrenia-retraso mental-retinitis pigmentosa-sordera neurosensorial
- Estatura corta asimétrica de Jung
- Estatura corta-braquidactilia-camptodactilia
- Estatura corta-retraso mental-craneosinostosis-anomalía de Klippel-Feil
- Estatura corta-retraso mental-desprendimiento de retina

- Estenosis subaórtica-estatura corta
- Etanolaminosis
- Evans
- Exóstosis múltiple-foramina parietal-disostosis craneofacial
- Fabry
- Facio-cardiomélico
- Facio-cardio-renal
- Facio-digito-genital
- Facio-toraco-esquelético
- Farag
- Farber
- Feingold
- Feinstein
- Fenotipo Seckel-sensibilidad a la mitomicina C-pancitopenia
- Fenton
- FG
- Fibras nerviosas mielinizadas-vitreoretinopatía-manos y pies en pinza de langosta
- Fibrochondrogenesis
- Fibrosis congénita de los músculos extraoculares
- Figuera
- Fine
- Finlay-Marks
- Finucane
- Fisura de labio inferior-degeneración corioretiniana
- Fisuras esternales-telangiectasia-hemangiomas
- Fisuras faciales oblicuas-displasia frontonasal
- Fisuras faciales-exoftalmos-cardiopatía
- Fisuras-agenesia de premaxilar
- Fisuras-coloboma de coroides-retraso mental
- Fitzsimmons
- Floating-Harbor
- Flynn-Aird
- Fragilidad corneal-escleróticas azules-hiperextensibilidad articular
- Fragoso
- Franceschetti
- Francois
- Fraser
- Freeman-Sheldon
- Frenkel
- Frias
- Frydman
- Fryns
- Fryns-Delooz
- Fucosidosis
- Funderburk
- Furlong
- Furukawa
- Galactosialidosis
- Galton

- Game
- GAPO
- García-Cruz
- Gardner
- Gedeon
- Genoa
- German
- Ghose
- Gigantismo de Teebi
- Gillespie
- Gillessen-Kaesbach
- Gillum
- Girault
- Giroux
- Glastre
- Glaucoma-displasia de retina
- Glaucoma-hipertrichosis lanuginosa
- Glaucoma-retraso mental
- Glaucoma-retraso mental-cataplexia
- Glicoproteína deficiente en carbohidratos Tipo 1
- Gluszczyk
- GM1
- GMS
- Golabi
- Goldberg
- Goldblatt-Singer
- Goldblatt-Viljoen
- Goldenhar
- Goldstein
- Goltz
- GOMBO
- Goodman
- Gordon
- Gorlin
- Gorlin-Chaudhry-Moss
- Grant
- Greenfield
- Greig
- Groll-Hirschowitz
- Grubben
- Gurrieri
- Gustavson
- Haar-Dyken
- Habel
- Habsburg
- Hagemoser
- Hajdu-Cheney
- Halal
- Hallermann-Streiff

- Hallervorden-Spatz
- Hallgren
- Hamel
- Hanley
- Hanson
- Harbord
- Harboyan
- Hardikar
- Harper
- Harrod
- Hartfield
- Hartsfield
- Haspeslagh
- Hayden
- Hay-Wells
- Heide
- Hemangiomas diseminada
- Hemangiomas intracraneal múltiple con calcificaciones
- Hemihipoplasia-aplasia dérmica
- Hemimelia tibial-fisuras faciales
- Hennekam
- Hennekam-Renckens-Wennen
- Hermansky-Pudlak
- Hernández
- Hernias múltiples
- Herrick
- Herrmann-Pallister-Opitz
- Hersh
- Hess
- Hialinosis digestive y renal-calcificaciones intracerebrales
- Hialinosis infantil sistémica
- Hidrocefalia-VACTERL
- Hidroletalus
- Hillig
- Hiperactividad de fosforibosil-pirofosfato
- Hiperfalangismo-hallux valgus-broncomalacia
- Hiperfosfatasa-osteosclerosis (Hiperfosfatemia)
- Hiperfosfatasa-retraso mental
- Hiper-IgE con craneosinostosis
- Hiperostosis craneal interna
- Hiperostosis de Worth
- Hiperpigmentación progresiva
- Hiperplasia adrenal nodular
- Hipertelorismo-microtia-fisuras
- Hipertrofia universalis congénita
- Hipertrofia-obesidad-braquidactilia-retraso mental
- HIPO
- Hipofosfatemia-calcificaciones intracerebrales
- Hipomelanosis de Ito

- Hipoparatiroidismo-sordera
- Hipopigmentación oculocerebral
- Hipoplasia adrenal-retraso mental-distrofia muscular
- Hipoplasia cerebelar-degeneración retiniana
- Hipoplasia cerebelar-esclerosis endosteal
- Hipoplasia cerebelar-linfedema-defecto de la migración neuronal
- Hipoplasia de conductos renales y mullerianos-anomalías craneofaciales
- Hipoplasia de glándulas salivar mayor y lagrimal
- Hipoprebetalipoproteinemia-acantocitosis-retinitis pigmentaria-degeneración palidal
- Hirsutismo-displasia esquelética dysplasia-retraso mental
- Histidinuria
- Hittner
- Holmes
- Holmes-Schimke
- Holoprosencefalia
- Holoprosencefalia con anomalía de Rieger
- Holoprosencefalia-disgenesis endocrina
- Holoprosencefalia-hamartoblastoma hipotalámico
- Holt-Oram
- Holzgreve
- Homocistinuria
- Hooft
- Hoover
- Hornova-Dluhosova
- Howard-Young
- Hunter-Thompson
- Hurler
- Huson
- Hutteroth
- Hyams
- Ictiosis folicular-atriquia-fotofobia
- Ictiosis ligada al X
- Ictiosis-cataractas
- Ictiosis-enfermedad de almacenamiento lipídico
- Ictiosis-hipogonadismo-retraso mental
- Idaho I
- Idaho II
- Ieshima
- Iida
- Ilyina
- Imaizumi-Kuroki
- Incontinencia pigmenti
- Inmunodeficiencia combinada-deficiencia de hormona de crecimiento
- Inmunodeficiencia de Nijmegen
- Inmunodeficiencia-inestabilidad centromérica-anomalías facial
- Insley-Astley
- Intestino corto-malrotación-dismotilidad
- Iplikcioglu
- Ippel

- Ivemark
- MIC
- Jackson
- Jackson-Weiss
- Jansen
- Jarmas
- Jennings
- Jequier
- Jespers
- Jeune
- Job
- Johnson
- Jorgenson
- Joubert
- Juberg-Hayward
- Kabuki
- Kaler
- Kallmann
- Kaplan
- Kapur
- Kapur-Toriello
- Karandikar
- Kartagener
- Kassutto
- Katsantoni
- Kaufman
- Kaufman-McKusick
- Kawashima
- KBG
- Kearns-Sayre
- Kennerknecht
- Kenny-Caffey
- KID
- Killian-Pallister
- King-Denborough
- Kingston
- Kishore-Kumar
- Kivlin
- Klein-Waardenburg
- Klippel-Feil
- Klippel-Trenaunay-Weber
- Kniest
- Knobloch-Layer
- Knubley
- Kohlschutter
- Kopysc
- Kotzot
- Krabbe
- Krajewska-Walasek

- Krasnow
- Krauss
- Kroll
- Kuskokwim
- Kuster
- Lachiewicz
- LADD
- Lambotte
- Lammer
- Larsen
- Larsen, variante letal
- Lavin
- Laxitud articularpelo-pelo gris-retraso mental
- Le Marec
- Lehman
- Leiba
- Leigh
- Leiomiomatosis esofágica
- Lenz
- Lenz-Majewski
- LEOPARD
- Leprechaunism
- Leprechaunismo de Al-Gazali
- Lerman-Sagie
- Lerone
- Leung
- Levic
- Levin
- Levy-Knudtson
- Lewandowski
- Lindstrom
- Lin-Gettig
- Lipodistrofia-diabetes mellitus-retraso mental-dismorfia facial
- Lipomas nasopalpebrales-colobomas
- Lipomatosis encefalocraneocutánea
- Lipomatosis simétrica
- Lockwood
- Lohr
- López-Hernández
- Lorenz
- Lowe
- Lowry-MacLean
- Lubani
- Lubinsky
- Lundberg
- Luxación de caderas-dismorfia facial
- Lynch
- MacDermot
- Mackay

- MacLeod
- Macrocefalia-artromiodisplasia-hipoplasia de dedos
- Macrocefalia-Hirschsprung-braquidactilia-defectos espinales
- Macrocefalia-paraplegia espástica
- Macrocefalia-polidactilia preaxial en pies-defectos tibiales
- Macrosomía-microftalmia-paladar hendido
- Madokoro
- Magli
- Mainzer-Saldino
- Majewski
- Majoor-Krakauer
- Malformación de Dandy-Walker-hemangiomas faciales
- Malformaciones cavernosas del SNC y la retina
- Malpuech
- Manosidosis
- Marcus Gunn
- Marden-Walker
- Marfan
- Marinesco-Sjogren
- Marles
- Maroteaux-Lamy
- Marshall-Smith
- Martínez-Frías
- Martsolf
- Massa
- Mastroiacovo
- Mathias
- Matsoukas
- McCallum
- McCune-Albright
- McDonough
- McKusick
- McLain
- McPherson
- McPherson-Clemens
- MEB
- Meckel-Gruber
- Megalencefalia-retardo mental
- Megalocórnea ligada al X
- Megalocórnea-anomalías esqueléticas
- Megalocórnea-retraso mental
- Mehes
- Meier
- Meinecke-Peper
- Melnick-Needles
- Mendenhall
- Menger
- Meretoja
- Merghoub

- Merlob
- Meroanencefalia
- Metageria
- Miastenia congenital/infantil
- Microcefalia-calcificaciones intracraneales
- Microcefalia-cardiomiopatía
- Microcefalia-corioretinopatía
- Microcefalia-cutis verticis girata-edema
- Microcefalia-deficiencia de crecimiento
- Microcefalia-displasia corioretiniana
- Microcefalia-enanismo primordial-cataractas
- Microcefalia-estatura corta-cara dismórfica
- Microcefalia-estatura corta-retraso mental
- Microcefalia-hamartoma
- Microcefalia-hernia de hiato-síndrome nefrótico
- Microcefalia-linfedema
- Microcefalia-microcórnea-cataractas-retraso mental-atròfia óptica-hipogenitalismo
- Microcefalia-retraso mental-cúbito valgo
- Microcefalia-retraso mental-inmunodeficiencia
- Microcórnea-braquidactilia
- Microesferofagia dominante
- Microesferofagia-displasia metafisaria
- Microftalmia Colobomatosa
- Microftalmia de Lenz
- Microftalmia-cataractas
- Microftalmia-espasticidad-retraso mental
- Microftalmia-hernia diafragmática-tetralogía de Fallot
- Microftalmia-ictiocitosis
- Microftalmia-orejas malformadas-retraso mental
- Microftalmia-quiste orbitario
- Microgastria-anomalías de miembros superiores
- Michels
- Middleton
- Mielodisplasia-inmunodeficiencia-reflujo vesico-ureteral
- Mietens
- Mievis
- Miles-Carpenter
- Miller
- Miller-Dieker
- Miopatía centronuclear familiar
- Miopatía necrotizante-cataractas-cardiomiopatía
- Miopatía visceral
- Miopia-escleróticas azules-hábito marfanoide-sordera
- Miosis congenita-megalocornea
- MMMM
- Moebius
- Mohr-Majewski
- Moloney
- Mollica

- MOMO
- Moore
- Moore-Federman
- Moore-Weaver
- Moreno
- Morillo-Cucci
- Morning Glory
- Morquio
- Morrison
- Morse
- Mosaicismo tetraploidía/diploidía
- Mosaicismo triploidía/diploidía
- Mousa
- Mucke
- Muckle-Wells
- Mucopolisacaridosis type III
- Mucopolisacaridosis type IV
- Mucopolisacaridosis type VII
- Mulvihill
- Muller
- Muller-Warman
- Mutchinick
- Myles
- Nager
- Naguib
- Nakajo
- Nakar
- NAME
- Nance-Horan
- Nasu-Hakola
- Nathalie
- Nefronoptosis-calcificación de ganglios basales-insuficiencia pancreática
- Nefropatía-sordera neurosensorial
- Neu-Laxova
- Neurofibromatosis tipo 1
- Neurofibromatosis tipo 2
- Neurolipidosis oftalmopléctica
- Neuropatía con hipomielinización congénita e hipopigmentación
- Neuropatía de axones gigantes
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber)
- Neuropatía sensorial-autonómica-deficiencia de hormona de crecimiento
- Neuropatía sensorial-escisión de cámara anterior-ictiosis
- Nevo
- Nevus blanco en esponja-coloboma ocular
- Nevus sebáceo lineal
- Nezelof
- Nicolaidis-Baraitser
- Nielsen
- Niemann-Pick

- Nivelon
- Noonan
- Norman-Roberts
- Nucci-Mets
- OALD
- Óculo-aurículo-fronto-nasal
- Óculo-cerebro-acral
- Óculo-cerebro-facial
- Óculo-dento-digital
- Óculo-digital
- Óculo-encefalo-hepato-renal
- Óculo-oto-radial
- Óculo-renal-cerebelar
- Oculotricodisplasia
- Ohdo
- Oley
- Omodisplasia
- Onfalocele-hipoplasia de laringe
- Onicotricodisplasia-retraso mental-neutropenia
- Opacidad corneal-estenosis aórtica-retraso mental-estatura corta
- Opitz and Kaveggia
- Opitz-BBB
- Opsismodisplasia
- Opsoclonus-dismorfia craneofacial
- Orejas en espejo plus
- Oro-cardio-digital
- Oro-facio-digital con anomalías retinianas
- Oro-facio-digital I
- Oro-facio-digital I tipo Gabrielli
- Oro-facio-digital I tipo Sugarman
- Oro-facio-digital II
- Oro-facio-digital VI
- Oro-facio-digital ligado al X
- Osteogénesis imperfecta tipo I
- Osteogénesis imperfecta tipo II
- Osteogénesis imperfecta tipo III
- Osteogénesis imperfecta-microcefalia-cataractas
- Osteolisis tipo Thieffry-Kohler
- Osteolisis-nefropatía
- Osteopatía estriata-esclerosis craneal
- Osteopenia-hidrops-hidrocefalia
- Osteopetrosis-enfermedad de almacenamiento neuronal
- Osteopetrosis-retinopatía
- Osteopoiquilosis
- Osteoporosis-pseudoglioma-retraso mental
- Osteosclerosis-calcificaciones intracraneales-atrofia óptica
- Osteosclerosis-displasia ectodérmica
- Otocefalia
- Oto-palato-digital tipo II

- Otto
- Paes-Alves
- Pagon
- Pai
- Palant
- Palmer-Pagon
- Pallister-Hall
- Pallister-W
- Pancitopenia de Fanconi
- Paquigiria-contracturas articulares-anomalías faciales
- Paquioniquia congénita
- Paraplegia espástica hereditaria con sordera ligada al X
- Paraplegia espástica ligada al X
- Paraplegia espástica ligada al X-neuropatía-atrofia óptica-sordera
- Parry
- Parry-Romberg
- Pascual-Castroviejo
- Pashayan
- Patau
- Pearson
- PEHO
- Pelizaeus-Merzbacher
- Percin
- Perlman
- Perrault
- Persistencia de vítreo primario hiperplásico familiar
- Persistencia de conductos mullerianos-linfangiectasia-polidactilia-fallo hepático
- Petit
- Pettigrew
- Petty
- Pfeiffer
- Pfeiffer-Hirschfelder-Rott
- Pfeiffer-Mayer
- Pfeiffer-Singer-Zschiesche
- Pfeiffer-Tietze-Welte
- Phillips
- Phillips-Griffiths
- Picnodisostosis
- Piepkorn
- Pierson
- Pilotto
- Pillay
- Pinheiro
- Pitt
- Pleonosteosis
- Pliegues cutáneos circunferenciales múltiples
- Plott
- Plum
- POEMS

- Polidactilia-uropatía obstructiva
- Polimicrogria-dermatomiositis con inclusiones paracristalinas
- Poliostrosis infantil progresiva de Alpers
- Pollitt
- Poll-The
- Porfiria aguda intermitente
- Porfiria variegada
- Porteous
- Portoian-Shuhaiber
- Prader-Willi
- Prieto
- Primrose
- Progeria
- Proteus
- Proud
- Pseudoacondroplasia
- Pseudo-aminopterina
- Pseudohermafroditismo masculino-estructuras mullerianas-retraso mental
- Pseudomarfanoide de Dinno
- Pseudoprogeria
- Pseudotrisomía 13
- Pseudoxantoma elástico
- Pseudo-Zellweger
- Pterigium colli-retraso mental-anomalías digitales
- Pterigium múltiple
- Pterigium múltiple letal
- Pterigium poplíteo
- Ptosis-estrabismo-pupilas ectópicas
- Ptosis-retraso mental-hemorragias
- Pulgares en adducción
- Qazi
- Queratoconus posticus circumscriptus-opacidad corneal-fisuras faciales-retraso mental
- Queratoconus-prolapso de la válvula mitral
- Queratosis folicularis espinulosa decalvans
- Querubismo
- RAG
- Raine
- Rambam-Hasharon
- Ramer-Ladda
- Ramos Arroyo
- Ramos Fuentes
- RAPADILINO
- Refsum infantil
- Reinstein
- Renal-coloboma
- Renpenning
- Resistencia a la insulina-acantosis nigricans
- Retinitis pigmentosa-; nefronoptisis

- Retinitis pigmentosa-displasia metafisaria-braquidactilia
- Retinitis pigmentosa-retraso mental
- Retinopatía de Bartter
- Retinopatía pigmentaria-hipogonadismo-intolerancia a la glucosa
- Retraso mental-anomalías faciales-hipopituitarismo-artrogriposis
- Retraso mental-estatura corta-hipertelorismo
- Retraso mental-estatura corta-luxación de caderas-cara dismórfica
- Retraso mental-estatura corta-ptosis-pectus excavatum-camptodactilia
- Retraso mental-hipogonadismo-diabetes
- Retraso mental-luxación de caderas-pubertad precoz
- Retraso mental-macrocefalia-estatura corta-anomalías craneofaciales
- Retraso mental-microbraquicefalia-ptosis-labio leporino
- Retraso mental-osteosclerosis
- Retraso mental-trastornos extrapiramidales-cataractas
- Rich
- Richardson-Kirk
- Richards-Rundle
- Rieger
- Riley
- Riley-Day
- Rippberger
- Ritscher-Schinzel
- Roberts
- Robinow
- Robinson
- Rolland-Desbuquois
- Rosenberg-Chutorian
- Rosenberg-Parving
- Rosenthal
- Rothmund-Thomson
- Rubinstein-Taybi
- Rud
- Ruiz
- Russell-Eggitt
- Russell-Silver
- Russman
- Rutherford
- Ruzicka
- Sabinas
- Saethre-Chotzen
- Sakati-Nyhan
- Salamon
- Salih
- Salla
- Sánchez-Corona
- Sanderson
- Santos
- Saul
- Saul-Wilson

- Say-Meyer
- Schachter
- Scheie
- Schilbach-Rott
- Schimke
- Schinzel-Bernasconi
- Schinzel-Giedion
- Schlegelberger
- Schlichtemeier
- Schmidt
- Scholte
- Schopf
- Schorderet
- Schuffler
- Schwartz-Jampel
- Secuencia de Moebius-neuropatía periférica-hipogonadismo
- Secuencia de Pierre Robin-mandíbula fisurada-anoamías pre/postaxiales de manos-deformidades de los pies
- Secuencia de Robin-anomalías faciales y digitales
- Seemanova
- Sengers
- Seow
- Setleis
- Shabbir
- Shapira
- Shepherd
- Sherwood
- Shokeir
- Shorey-Lobo
- SHORT
- Sialidosis tipo 1
- Sialidosis tipo 2
- Siber
- SIDA fetal
- Siegler
- Sierpinski-Bart
- Silengo
- Silla turca vacía
- Silla turca vacía-anomalía de Rieger
- Simosa
- Simpson-Golabi-Behmel
- Sindactilia-cataractas-retraso mental
- Sindactilia-microcefalia-retraso mental
- Sinespondilismo congénito
- Singh
- Singnatia
- Sinostosis múltiples
- Sinostosis radio-cubital-hipotonía-retraso mental
- Sjogren-Larsson

- Skinner
- Slavotinek
- Smith
- Smith-Fineman-Myers
- Smith-Lemli-Opitz syndrome tipo I
- Smith-Lemli-Opitz syndrome tipo II
- Smith-Magenis
- Sondheimer
- Sordera sensorineuronal de Bartter
- Sordera-anomalías craneofaciales y de manos
- Sordera-atrofia óptica
- Sordera-boca pequeña-convulsiones mioclónicas-paladar hendido
- Sordera-ceguera-distonia-fracturas
- Sordera-ceguera-hipopigmentación tipo Ye menita
- Sordera-displasia metafisaria
- Sordera-hiperqueratosis-alopecia
- Sordera-hipogonadismo
- Sordera-miopía
- Sordera-onicodistrofia
- Sotos
- Spear
- Spellacy
- Stankler
- Steinfeld
- Stern
- Stevenson
- Stewart
- Stickler
- Stormorken
- Stratis
- Stratton-Parker
- Stromgren
- Sturge-Weber
- Stuve-Wiedemann
- Sussman
- Sutherland
- Sybert
- Tamari-Goodman
- Tamminga
- Tandon
- TAR
- Tariverdian
- Taurodontismo-estatura corta
- Tay
- Taybi
- Tay-Sachs
- Teebi-Shaltout
- Telangiectasia hereditaria de Rendu-Osler-Weber
- Temple

- Temtamy-McKusick
- Temtamy-Sinbawy
- ter Haar
- Teruel
- Teunissen-Cremers
- Thakker-Donnai
- Thanos
- Theile
- Thomas
- Thong
- Tirosinemia tipo II
- Toledo
- Tolmie
- Tollner
- Tommerup
- Tonoki
- Toriello-Carey
- Townes
- Tranebjaerg
- Trastorno de tejido conectivo-polidactilia
- Trastorno reticular pigmentario ligado al X
- Treacher Collins
- Tremor esencial-nistagmus-ulceración duodenal
- Tricomegalia-cataratas-esferocitosis
- Tricomegalia-corioretinopatía
- Trico-odonto-ónico-dérmico
- Trico-rino-falángico II
- Trigonocefalia-hernia diafragmática
- Triploidía
- Trisomía 16 en mosaico
- Trisomía 8
- Trombocitopenia-ausencia de cúbito-retraso mental
- Trombocitopenia-malformaciones múltiples
- Troost
- Truncus arteriosus-dismorfia facial
- Tsukahara
- Tuomaala-Haapanen
- Turner
- Tumpenny
- Tumpenny-Thwaites
- Tyce-Brough
- Uña-rótula
- Urban
- Urrets-Zavalía
- Usher
- Van Allen-Myhre
- Van Bethem
- Van Buchem
- Van den Bosch

- Van Maldergem
- Van Regemorter
- Van Staey
- Varadi-Papp
- Velo-cardio-facial
- Verloes-David
- Vici
- Viljoen-Smart
- Vivarelli
- Vogt
- Vogt-Koyanagi-Harada
- Von Hippel-Lindau
- Waaler
- Waardenburg
- Waisman
- Walker-Warburg
- Wallis
- Wallis-Beighton
- Warburg
- Ward
- Watson
- Weaver
- Weaver-Williams
- Webster
- Wegmann
- Weill-Marchesani
- Weleber
- Wellesley
- Wells
- Wells-Jankovic
- Wenstrom
- Wenstrup
- Werner
- Wheeler
- Wichman
- Wieacker-Wolff
- Wiedemann-Rautenstrauch
- Wildervanck
- Wilf-Miron
- Wilkes
- Wilkie
- Wilson
- Willems
- Williams
- Winchester
- Witkop-Von Sallmann
- Wittebol-Post
- Wolach
- Wolff

- Wolf-Hirschhorn
- Wolter
- Woon
- Wrinkly
- Xantomatosis cerebro-tendinosa
- Yim
- Yolken
- Young-Madders
- Young-Simpson
- Yunis-Varon
- Zackai
- Zadik
- Zamzam
- Zeiter-Boniuk
- Zellweger
- Zerres
- Zimmer
- Zimmermann-Laband
- Ziv
- Zlotogora-Martínez
- Zollino
- Zonana
- Zurich
- Zwetsloot