

SINDROMES GENETICOS RECONOCIBLES EN EL PERIODO NEONATAL

VÍCTOR L. RUGGIERI¹, CLAUDIA L. ARBERAS²¹Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan; ²Sección de Genética Médica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

Resumen La presencia de un cuadro neurológico neonatal asociado o no a dismorfias o a un fenotipo particular puede responder a diversas causas a) Prenatales: infecciosas (Grupo TORCH), agentes tóxicos o teratogénicos (alcohol, cocaína, antiepilépticos, inhalantes como el tolueno, etc.), defectos vasculares o anomalías genéticas b) Perinatales: cuadros hipóxico isquémicos, infecciones o trastornos metabólicos, entre otros. En este trabajo analizaremos aquellas entidades de origen genético reconocibles en el período neonatal por su fenotipo, las cuales deben incluirse entre los diagnósticos diferenciales frente a un niño con compromiso neurológico. Con el objeto de facilitar el reconocimiento de estas entidades las dividiremos de acuerdo al fenotipo más destacado u orientador, presente en el momento del nacimiento dividiéndolas en 2 grandes grupos: 1) Génicas, en las que incluimos: Síndromes con facies características y malformaciones en los miembros; Síndromes de sobrecrecimiento; Síndromes con déficit del crecimiento prenatal; Síndromes neuro-ectodérmicos; Síndromes con facies características con compromiso ocular y Síndromes con facies características (incluyendo, en las que lo tienen, su número del MIM) y 2) Cromosómicas (anomalías en los autosomas: de número; en mosaico; deleciones y anomalías en los cromosomas sexuales). El reconocimiento a través del fenotipo de encefalopatías congénitas de origen genético es de gran importancia ya que su identificación permitirá: Orientar estudios diagnósticos específicos; evitar prácticas cruentas y/o costosas, inútiles si el diagnóstico clínico es por sí orientador; proveer el adecuado asesoramiento genético familiar y controlar evolutivamente las posibles complicaciones.

Palabras clave: síndromes genéticos, malformaciones congénitas, cromosomopatías, dismorfias, retardo mental

Abstract *Genetic syndromes recognizable in the neonatal period.* The presence of a neonatal neurological lesion associated or not with dysmorphism or with a particular phenotype can be caused by a) prenatal infections (Group TORCH) toxic or teratotoxic agents (alcohol, cocaine, antiepileptics, inhalants such as toluene, etc.), vascular defects or genetic anomalies; b) perinatal ischemic hypoxic lesions, infectious or metabolic disorders, etc. In this paper we analyze all entities of genetic origin neonatally recognizable by their phenotype which must be included in the differential diagnosis of all children neurologically compromised. In order to simplify the diagnosis, these entities will be divided according to the prevalence of the phenotype present at birth, dividing them into two large groups: 1) Genic alterations which include: Syndromes with characteristic facies and member malformations, Supra growth syndrome, Syndrome with neonatal growth deficit, Neuro-ectodermic syndromes, Syndromes with characteristic facies and ocular compromise, Syndromes with characteristic facies including those that bear MIM number, and 2) Chromosomal alterations (autosomal in number, mosaic, deletion, and sex chromosomes). The detection of these anomalies through phenotype studies involving congenital encephalopathies of genetic origin is of major importance because it will permit the orientation of specific diagnostic studies, the prevention of difficult and expensive maneuvers, and furthermore, it will offer adequate family counseling and control eventual complications.

Keywords: genetic syndromes, congenital malformations, chromosome alterations, dysmorphism, mental retardation

La presencia de un niño recién nacido con compromiso neurológico asociado a dismorfias o un fenotipo particular representa un verdadero desafío para el neurólogo pediátra. Jerarquizar cada uno de los signos y síntomas permitirá tener una impresión diagnóstica y una orientación de estudios complementarios adecuados.

La ocurrencia de un cuadro neurológico neonatal puede responder a diversas causas; a) Prenatales: Infecciosas (Grupo TORCH), agentes tóxicos o teratogénicos (alcohol, cocaína, antiepilépticos, inhalantes como el tolueno, etc.), defectos vasculares o anomalías genéticas cromosómicas o monogénicas; b) Perinatales: cuadros hipóxico isquémicos, infecciones o trastornos metabólicos, entre otros.

En este trabajo analizaremos aquellas entidades de origen genético reconocibles en el período neonatal por su fenotipo, las cuales deben ser tenidas en cuenta entre

los diagnósticos diferenciales frente a un niño con compromiso neurológico.

El reconocimiento a través del fenotipo de encefalopatías congénitas de origen genético es de gran importancia ya que su identificación permitirá: Orientar estudios diagnósticos específicos; Evitar prácticas cruentas y/o costosas, inútiles si el diagnóstico clínico es por sí orientador; Proveer el adecuado asesoramiento genético familiar y controlar evolutivamente las posibles complicaciones.

Con el objeto de facilitar el reconocimiento de estas entidades las dividiremos de acuerdo al fenotipo más destacado u orientador, presente en el momento del nacimiento, dividiéndolas en 2 grandes grupos: 1) Génicas en las que incluimos: Síndromes con facies características y malformaciones en los miembros; Síndromes de sobrecrecimiento; Síndromes con déficit del crecimiento prenatal; Síndromes neuro-ectodérmicos; Síndromes con facies características con compromiso ocular y Síndromes con facies características (incluyendo, en las que lo posean, su número del MIM) y 2) Cromosómicas (anomalías en los autosomas: de número; en mosaico; deleciones y anomalías en los cromosomas sexuales).

1) Entidades génicas

En la Tabla 1 puntualizamos los criterios clínicos y fenotípicos dominantes que utilizaremos para el reconocimiento de diversas entidades de origen genético identificables en el período neonatal, muchas de las cuales pueden asociarse a compromiso neurológico como hipotonía, retardo psicomotor, convulsiones, retardo mental, autismo, etc.

Entidades génicas reconocibles en el período neonatal que se asocian a hipotonía/retraso en el desarrollo psicomotor /retardo mental /epilepsia/ trastornos conductuales, agrupadas de acuerdo a signos clínicos dominantes

a) *Síndromes con facies características y malformaciones en los miembros*

- **Síndrome de Rubinstein Taybi (MIM 18849) Herencia autosómica dominante. Locus 16p13.3 GEN: CREB-Binding protein (MIM 600140)**
(Fenotipo especial + microcefalia + pulgares anchos y cortos en manos y pies + trastornos alimentarios en la infancia ± infecciones respiratorias/cataratas/estrabismo/coloboma ± epilepsia ± fenotipo conductual).

Es un desorden usualmente esporádico, que presenta facie típica con anomalías de manos y pies, microcefalia y retardo mental.

TABLA 1.- *Criterios clínicos y fenotípicos que utilizamos para el reconocimiento de entidades génicas en el período neonatal que se asocian a diversos trastornos neurológicos*

-
- Síndromes con facies características y malformaciones en los miembros
 - Síndromes de sobrecrecimiento
 - Síndromes con déficit del crecimiento prenatal
 - Síndromes neuro-ectodérmicos
 - Síndromes con facies características y compromiso ocular
 - Síndromes con facies características
-

La facie con nariz prominente y columela que rebasa las alas nasales es un signo constante, los pulgares y primeros orjeos son anchos y cortos. En ocasiones éstos pueden ser bífidos. Dichos hallazgos clínicos suelen permitir su diagnóstico en el período neonatal¹.

De recién nacido su talla y peso suelen ser normales, aunque por presentar luego graves problemas para alimentarse, fallan en el crecimiento, y así su talla, peso y perímetro cefálico caen abruptamente durante los primeros meses.

Pueden presentar mayor incidencia de afecciones infecciosas respiratorias, otitis crónica, cardiopatías congénitas, defectos oculares (estrabismo, cataratas, coloboma).

Más tarde se reconoce un patrón conductual típico, y pueden presentar epilepsia.

El cuadro es causado por una deleción submicroscópica a nivel de la región cromosómica 16p13.3, siendo el defecto molecular subyacente una mutación o deleción de un gen *CREB-Binding protein*, cuya proteína regula mecanismos de la síntesis proteica celular².

- **Síndrome de Cornelia de Lange - Brachmann de Lange (MIM 122470) Locus 5p13.1 Herencia autosómica dominante (rara)/esporádica**

Dos tipos, 1 y 2 (fenotipo menos característico)
(Facie orientadora + frente hirsuta/sinofris/cejas espesas + microcefalia + oligodactilia/sindactilia/braquidactilia + trastornos alimentarios tempranos/reflujo gastroesofágico + retardo mental + trastornos de conducta ± cardiopatía ± malignidades)

Desde el punto de vista fenotípico, se reconocen dos formas, la tipo 1 tiene facies características francamente orientadoras mientras que la tipo 2 tiene rasgos más sutiles³.

Aspectos fenotípicos tipo 1: Presentan microcefalia con apariencia facial característica con frente hirsuta, cejas espesas, y con sinofris, nariz con narinas ante-vertidas y filtrum curvo, boca con labios finos y comisuras hacia abajo.

En los miembros suelen presentar defectos terminales con oligodactilia, braquidactilia y sindactilia.

Pueden presentar hirsutismo generalizado.

Sus parámetros de crecimiento: peso, talla y perímetro cefálico suelen estar comprometidos desde recién nacidos, persistiendo por debajo del percentil 3, a lo largo de su vida.

En el período neonatal presentan además severos problemas para alimentarse, incluyendo reflujo gastroesofágico y defectos en todos los tiempos de la deglución, requiriendo muchas veces sonda nasogástrica. Estos problemas pueden producir aspiraciones con las consecuentes infecciones del tracto respiratorio.

Pueden presentar además malformaciones cardíacas, paladar hendido, canal auditivo estrecho, otitis crónicas y trastornos en la función renal.

Desde el punto de vista cognitivo presentan RM que puede variar entre leve a profundo, muchas veces asociado a severos trastornos de conducta, agresividad y trastornos de sueño.

Se ha notificado tendencia a desarrollar tumor de Willms o leucemias, entre otros.

Se trata de una entidad de presentación esporádica aunque se han descrito recurrencias en hermanos, así como padres e hijos afectados⁴.

Mutaciones en dos genes han sido reconocidas hasta la actualidad; en el NIPBL, presente en 50% de los pacientes estudiados, y en el gen SMC1L1, en menor proporción de casos. Ambos test están disponibles.

Frente a un niño con este fenotipo debe realizarse un carotipo de alta resolución con el objeto de descartar delección del cromosoma 3q, la cual puede presentarse con un fenotipo similar.

- **Síndrome de Möbius (MIM 157900) Diplejía facial congénita Locus 13q12,q13; 3q21,q22 ; 10q21,q22 - Herencia Autosómica Dominante- Recesiva y Ligada al X.**

(Facies inexpressiva + parálisis del VI y VII – uni o bilateral ± otros pares craneanos ± trastornos deglutorios + trastornos fonatorios ± lengua pequeña ± microcefalia ± aplasia o hipoplasia pectoral mayor ± oligodactilia ± sindactilia ± retardo mental ± autismo – Tener en cuenta ingesta de misoprostol durante la gestación)

Frente a un niño con facies inexpressiva, parálisis facial congénita uni o bilateral, VI par uni o bilateral y trastornos deglutorios y fonatorios asociados a compromiso de pares craneanos bajos, el diagnóstico por excelencia es el Síndrome de Möbius.

P.J. Möbius en 1888⁵ describió la parálisis congénita de los nervios craneanos VII y VI. Henderson en 1939⁶ reportó en 61 casos sus características relevantes, recalcando la coexistencia de otros pares craneanos comprometidos en el defecto, así como defectos esqueléticos diferentes.

La facies inexpressiva, con aspecto de máscara, con compromiso en la movilidad ocular, usualmente en los movimientos de abducción por parálisis del VI par craneal, ptosis palpebral, nistagmus, estrabismo, epicantus, puente nasal ancho, alto, con nariz de aspecto tubular, son los signos clínicos más destacados.

La boca pequeña, con comisuras hacia abajo, presenta limitación en su apertura, con microglosia, fasciculaciones y anquilosis de la misma, elementos que junto con el compromiso del IX par justifican la dificultad importante para alimentarse, especialmente en el 1er año de vida y para la fonación adecuada más tarde.

Presenta micrognatia, hipoplasia o aplasia del músculo pectoral mayor en un 15% (Síndrome de Poland), oligodactilia, con sindactilia, deformidad con reducción de los miembros, y Talipes equino varo en 30% de los casos.

El uso de misoprostol, una prostaglandina sintética, inductora de abortos, ha sido descrito en varios pacientes como una causa teratogénica del cuadro.

En un trabajo retrospectivo que realizamos sobre 43 pacientes vistos entre 1997 y 2003 sólo 2 casos se asociaron a ingesta materna de misoprostol como abortivo⁷; no obstante, en nuestra última revisión sobre 30 nuevos casos el 30% se asoció al mismo. Actualmente en nuestro medio esta cifra es diez veces mayor.

Pueden presentar retraso en el desarrollo psicomotor y mental, incluso características conductuales del espectro autista^{7,8}.

Algunos pacientes son individuos intelectualmente normales.

En general se estima que estas formas presentan bajo riesgo de recurrencia en hermanos, ya que es interpretado como un defecto de campo de desarrollo secundario a un fenómeno disruptivo vascular.

El síndrome de Möbius suele ser en general esporádico, en muchos casos secundario a efectos teratogénicos del misoprostol, sin embargo en ocasiones el cuadro presenta un patrón de herencia autosómico dominante (observación personal)⁹.

- **Síndrome de Aarskog (MIM 305400) Locus Xp11.21 GEN FGD1 (MIM 305400) Herencia Recesiva ligada al X**

(Fenotipo orientador + retardo del crecimiento intrauterino + braquidactilia/falanges cortas/palma ancha/posición de los dedos en hiperextensión/pies anchos con ortijos gruesos ± malformación escrotal + retardo mental)

Conocido por la denominación de facio-dígito-genital, asocia hipocrecimiento con anomalías faciales, digitales, genitales y retardo mental^{10,11}.

El 90% de los casos se presenta como un déficit del crecimiento, cara ancha con glabella prominente, implantación de pelo en frente en forma de pico, hipertelorismo

ocular, hendiduras palpebrales hacia abajo, nariz pequeña de base ancha, con narinas antevertidas, malaes hipoplásicos.

Las orejas presentan lóbulo grande y pueden estar rotadas hacia atrás.

Manos con braquidactilia con falanges cortas, palma ancha, y deformidad de los dedos en posición de hiperextensión. Pueden presentar pliegue palmar único y clinodactilia de los 5^{tos}, pies anchos con ortijos gruesos.

Los varones suelen mostrar a nivel genital puente escrotal superior y criptorquidia.

En ocasiones presentan pectus excavatum, escoliosis, anomalías vertebrales, hernia umbilical y fisura labio-alveolo-palatina^{12, 13}.

Actualmente se estima que el gen FGD1 podría ser el responsable de la forma ligada al X (Xp11.21)

- **Síndrome de Robinow (MIM 268310/180700) Locus 9q22- GEN ROR2 (MIM 602337) Herencia Autosómica Recesiva/Autosómica Dominante**

(Fenotipo orientador + acortamiento mesomérico de miembros/braquidactilia + macrocefalia ± retardo mental ± epilepsia)

Informado inicialmente por Robinow en 1969¹⁴, se caracteriza por presentar baja talla, macrocefalia, con fontanela anterior amplia, frente prominente, hipertelorismo ocular, nariz con puente deprimido y narinas antevertidas, y boca pequeña y triangular, con anquilosis.

Los miembros suelen presentar acortamiento mesomérico, con braquidactilia. Pueden tener hemivértebras con fusión de cuerpos vertebrales torácicos. En varones recién nacidos el pene suele ser muy pequeño. Pueden desarrollar epilepsia y retardo mental moderado a leve.

La forma autosómica recesiva suele ser más grave con mayor compromiso esquelético.

Esta forma es debida a anomalías en el gen ROR2, estando comprometido entre el 65-100% de los casos. El test de laboratorio está disponible.

b) *Síndromes de sobrecrecimiento*

- **Síndrome de Beckwith Wiedemann (MIM 130650) Locus 11p15.5 GEN IGF 2 (MIM 103208), GEN CDKN1C (MIM 600856), GEN NSD1 (MIM 606681) Herencia Autosómica Dominante con expresión variable.**

(Gigantismo + macroglosia + onfalocele + visceromegalia + hipoglucemias neonatales ± retardo mental ± epilepsia ± tumores en la infancia)

Beckwith¹⁵ y Wiedemann¹⁶ describieron en 1963 y 1964 respectivamente, un nuevo síndrome que comprendía macroglosia, onfalocele y visceromegalia.

Este síndrome también denominado EMG por la acronimia correspondiente a Exonfalos-Macroglosia-Gigantismo, tiene como rasgos definidos alto peso al na-

cer, macroglosia y alteraciones en la formación de la pared abdominal.

Si bien los rasgos cardinales pueden no estar todos presentes, su identificación resulta generalmente sencilla debido a su fenotipo manifiesto (facie chata y voluptuosa con boca y lengua grandes, nevus flamus en la glabella, indentaciones en el hélix).

La macrosomía está presente al nacimiento, (peso y talla por encima del percentil 95) pudiendo ser armónica o confinada a un hemicuerpo (hemihipertrofia).

Se estima que la incidencia es de 1: 14 000 recién nacidos, usualmente de etiología esporádica, aunque existen reportes de formas familiares debido a alteraciones del mecanismo de producción de impronta genómica con herencia autosómica dominante. Algunos casos (2%) son consecuencia de una alteración cromosómica (duplicación paterna o delección materna del segmento 11p15), otros han sido confirmados como debidos a anomalías en el sitio de impronta paterna 11p15.5, que compromete entre otros el gen para el Factor de crecimiento insulina similar tipo 2 (IGF 2), (15%).

Es posible que otros genes estén involucrados en este fenómeno y falta aún identificarlos completamente¹⁷⁻¹⁹.

Un monitoreo riguroso de los niveles de glucemia debe realizarse en el período neonatal, ya que la hipoglucemia resulta de difícil manejo y puede ser la causante del cuadro neurológico secundario (retraso mental hasta en un 12% de los casos, y epilepsia, entre otros).

Controles cardiológicos y urológicos permiten descartar malformaciones a este nivel. Se requiere de la exclusión de anomalías cromosómicas mediante estudio cromosómico con alta resolución, y estudios moleculares de ADN, a fin de determinar disomías uniparentales.

Es importante evaluar a los padres con el objeto de identificar portadores inaparentes del cuadro.

En términos generales, salvo la hipoglucemia y las complicaciones debidas a la patología de la pared abdominal, que puede requerir cirugía, este cuadro suele tener un buen pronóstico evolutivo; en las formas esporádicas se estima un riesgo de repetición del 5% para hermanos.

Los niños con asimetrías corporales tienen un riesgo 4 veces mayor para el desarrollo de tumores (antes de los 10 años). Existen protocolos para el correcto control preventivo de los mismos a lo largo de la infancia.

La estirpe de los mismos son tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma suprarrenal, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma²⁰.

- **Síndrome de Sotos (MIM 117550): Locus 5q35 - GEN NSD1 (MIM 606681) Ocurrencia Esporádica (Mutaciones de novo)**

(Macrocefalia + fenotipo orientador + macrosomía + hipotonía neonatal + retardo mental ± cataratas ± malignidades)

También llamado gigantismo cerebral, fue descrito por Sotos en 1964²¹.

Se estima una prevalencia de 1 en 20 000 a 30 000.

En el período neonatal son características la hipotonía y la dificultad para alimentarse. Estos niños suelen mostrar macrocefalia, dolicocefalia, frente muy prominente, cara oval, alto peso y talla al nacer.

El crecimiento de la talla es más acelerado que el del peso, aunque en la pubertad se estabilizan en valores medios, especialmente en las niñas por la ocurrencia de pubertad temprana.

Neurológicamente presentan retraso en el desarrollo psicomotor, esencialmente en la adquisición de la marcha y en el desarrollo del lenguaje, torpeza motriz y trastornos en la coordinación²².

Desde el punto de vista cognitivo el 85% presentan RM leve a moderado, no obstante en todos estos niños hay severos problemas de aprendizaje con trastornos en el procesamiento verbal, en la memoria a largo plazo, en el razonamiento abstracto y en la escritura²³.

A nivel ocular pueden presentar estrabismo, cataratas, nistagmus o miopía.

Algunos pacientes padecen persistencia del ductus arterioso o defecto del cierre de la pared ventricular.

Como el Síndrome de Beckwith Wiedemann, puede experimentar un incremento en el riesgo a desarrollar procesos neoplásicos, especialmente: neuroblastoma, carcinoma hepatocelular, linfoma no-Hodking, leucemia y osteocondromas.

La ecografía frontotanelar y la TAC cerebral muestran dilatación de los ventrículos laterales sin hidrocefalia.

Se estima que el gen responsable podría ser el NSD1 ubicado a nivel del locus 5q35.

Varias mutaciones de este gen han sido ya reportadas entre pacientes con formas esporádicas, interpretándose que el fenotipo sería la consecuencia de la haploinsuficiencia de dicho gen²⁴.

- **Síndrome de Cohen (MIM 216550): Locus 8q GEN COH1 (MIM 607817) Herencia Autosómica Recesiva**

(Fenotipo orientador + hipotonía + dificultades para alimentarse + retardo mental + obesidad ± convulsiones ± distrofia corio-retiniana ± sindactilia)

El cuadro clínico se caracteriza por presentar hipotonía neonatal con pobre movilidad fetal intraútero, dificultades para alimentarse en el período neonatal (75%), retardo en el desarrollo psicomotor, obesidad troncal, microcefalia, ojos de inclinación hacia abajo de los cantos externos, con distrofia corio-retiniana, filtrum corto, boca abierta con paladar alto y estrecho y dientes prominentes, manos con dedos finos, con sindactilia moderada, pies con marcado gap entre el 1er y el 2^{do} orjejo²⁵.

El deterioro visual es de inicio temprano y de evolución lenta; a partir de los 5 años los niños comienzan con miopía y compromiso retiniano.

Respecto a su comportamiento, es destacable en estos niños sus altos valores en escalas que miden aspectos adaptativos positivos como: auto-determinación, responsabilidad, socialización, etc.

La herencia es autosómica recesiva, por lo que su identificación es necesaria a fin de proveer el asesoramiento familiar correspondiente²⁶.

El defecto molecular situado en el 8q22 corresponde al gen VPS13P.

- **Síndrome de Weaver (MIM 277590) Herencia Autosómica Recesiva Locus 5q35 GEN: NSD1 (MIM 606681)**

(Facies orientadoras + macrosomía congénita + hipotonía + limitación en extensión en codos y rodillas + aumento del apetito)

Presenta alto peso al nacer, con crecimiento en percentiles altos en todos los parámetros, aunque en algunos casos éste se hace evidente recién después de los primeros meses.

La facie es bien característica con frente prominente, hipertelorismo ocular, filtrum largo, micrognatia con una depresión en el mentón y orejas grandes.

Los miembros muestran limitación en la extensión tanto en codos como en rodillas y a nivel de las manos hay camptodactilia²⁷⁻²⁹.

Presentan hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor. El aumento del apetito es una característica propia de esta entidad.

Las imágenes cerebrales muestran quistes del septum pellucidum, dilatación del sistema ventricular, cisternas basales, aumento de los espacios subaracnoideos y paquigiria³⁰.

Estudios moleculares han encontrado que la mutación responsable en algunos pacientes es la misma que produce el Síndrome de Sotos³¹.

- **Síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcalba (MIM 153480) Locus 10q23.31 GEN PTEN (MIM 601728) Herencia Autosómica Dominante**

(Facies orientadoras + macrocefalia + hipotonía + retardo mental + lipomas ± pólipos intestinales ± convulsiones ± tumores benignos y malignos + 80% casos varones)

Constituye un síndrome de sobrecrecimiento y macrocefalia, que asocia hemangiomas, lipomas y máculas hiperpigmentadas a nivel del pene.

El 80% de los pacientes notificados son varones³²⁻³⁵.

Presentan hipotonía de recién nacidos, retraso en el desarrollo psicomotor y mental, el 25% de los casos desarrollan crisis convulsivas y un 45% pólipos intestinales.

La evaluación ocular muestra en la córnea fibras nerviosas, y el fondo de ojo lesiones características denominadas Líneas de Schwalbe.

En el SNC se observa agrandamiento de los ventrículos laterales.

Presentan una mayor predisposición para el desarrollo de tumores como lipomas, hemangiomas, linfangiomas, en general benignos, pero en ocasiones con crecimiento agresivo. También se describen tumores tiroideos malignos.

Zigman y col.³⁶ identificaron el gen responsable en el cromosoma 10q23, el gen PTEN, por lo que los Síndromes de Bannayan-Zonana, Bannayan-Riley-Ruvalcaba y Cowden son alélicos, es decir que provienen de mutaciones del mismo gen.

Esto ha promovido la idea de considerar la denominación de Síndromes PTEN MATCHS (macrocefalia, autosómica dominante patrón hereditario, Tiroides afectación, cáncer, hamartomas y anomalías en la piel)³⁷⁻³⁹.

- **FG síndrome/Opitz-Kaveggia (MIM 305450) Locus Xq12-q21.31 GEN FGS1, FGS2 (MIM 300321), Locus Xp22.3 FGS3 (MIM 300406), Locus Xp11.4-p11.3 FGS4 (MIM 300422) Herencia Recesiva Ligada al X.** (Facies orientadora + hipotonía + macrocefalia relativa + atresia anal + miopía/megalocórnea + retardo mental ± convulsiones ± cardiopatía ± hipospadias ± camptodactilia)

Opitz y Kaveggia en 1974⁴⁰ describieron un síndrome caracterizado por hipotonía al nacer, macrocefalia relativa y atresia o estenosis anal.

La implantación del cuero cabelludo es característica con una disposición en la frente que remeda la crin de las vacas (*cow lick*).

Presentan frente prominente, con dolicocefalia o escafocefalia, el cierre de la fontanela es usualmente tardío, hipertelorismo ocular, megalocórnea, miopía, labio inferior usualmente evertido, orejas pequeñas rotadas, sordera neurosensorial y micrognatia.

Desde el punto de vista neurológico presentan hipotonía neonatal, retraso en el desarrollo psicomotor y retardo mental, pudiendo padecer también convulsiones, agenesia o hipoplasias del cuerpo calloso, dilatación de ventrículos cerebrales y heterotopías neuronales^{41, 42}.

Se ha descrito un fenotipo conductual especial, siendo amistosos, extrovertidos, conversadores, aunque pueden mostrar exabruptos de agresividad⁴³.

Pueden presentar cardiopatía congénita, hernias inguinales, acalasia, constipación, estenosis pilórica, hipospadias, criptorquidia y escoliosis⁴⁴.

En sus miembros presentan camptodactilia, persistencia de las almohadillas en los pulpejos de los dedos, pulgares anchos y anomalías articulares varias.

c) *Síndromes con déficit del crecimiento prenatal con fenotipo característico*

- **Síndrome de Noonan (MIM 163950) Síndrome de Noonan 1, NS1 (MIM 1601321) Herencia Autosó-**

mica Dominante - Locus 12q24.1 - Gen: PTPN 11 (MIM 176876)

(Facies orientadora + trastornos oculares + cardiopatía ± trastornos alimentarios + retardo mental/trastornos de aprendizaje)

Informado originariamente en 1883, fue Jacqueline Noonan⁴⁵, cardióloga pediátrica, quien en 1963 lo reconoce como un síndrome caracterizado por baja talla, facie peculiar, orejas con lóbulo anterior, cuello ancho con pterigium, tórax ancho con hipertelorismo, cúbito valgo y una anomalía cardíaca que compromete generalmente a la válvula pulmonar y al miocardio (70% de los casos)⁴⁶.

Presentan facies característica con ojos de inclinación hacia abajo del ángulo externo, puente nasal deprimido, boca de labios finos, con comisuras hacia abajo, orejas bajas, rotadas, con lóbulo carnoso y anterior.

El cuello suele ser ancho, corto, con piel sobrante y una implantación del cuero cabelludo baja.

Las anomalías oculares incluyen ptosis palpebral, estrabismo, e incluso ambliopía.

A nivel auditivo suelen mostrar otitis medias recurrentes y malformaciones en los osículos de la caja timpánica.

El tórax es ancho con hipertelorismo.

Se estima una incidencia de 1:1 000 a 1:2 500, respetando un patrón de transmisión autosómica dominante en un tercio de los casos. Estudios en familias afectadas mostraron que la transmisión por parte de una mujer es 2-3 veces más alta que de un varón⁴⁷.

Algunas características remedan a las del síndrome de Turner, por lo que el estudio cromosómico debe realizarse en todos los casos.

Puede asociarse a diversas cardiopatías como coartación de aorta, estenosis pulmonar, CIA, CIV y miocardiopatía hipertrófica.

Suelen presentar también en los primeros meses dificultades para alimentarse, que motivan una mala curva pondo-estatural.

Las etapas del desarrollo psicomotor suelen estar retrasadas, tanto las pautas madurativas motrices como la adquisición del lenguaje.

Dos tercios de los casos presentan RM y el tercio restante tienen severos problemas de aprendizaje con trastornos de coordinación visomotora y viso-construccionales. Tienen además trastornos en el desarrollo del lenguaje con dificultades para encontrar las palabras.

El abordaje precoz de sus trastornos cognitivos y conductuales suele mejorar su desarrollo e inserción social^{48, 49}.

Como elementos complementarios de control de estos pacientes debe evaluarse la función tiroidea debido a la mayor incidencia de tiroiditis auto inmune, y la columna cervical si no presentan adecuada movilidad del cuello, debido a que pueden padecer defectos de segmentación.

Un gen localizado en el cromosoma 12q22-qter, denominado PTPN (MIM 176876), se ha imputado como el

responsable del cuadro, aunque se estima que existe heterogeneidad genética⁵⁰.

- **Síndrome de Seckel (MIM 210600) Locus 3q22.1 GEN RAD3-Proteína relacionada ATR (MIM 601215) - Locus 18p11-q11 (MIM 606744) - Locus 14q (MIM 608664) Herencia Autosómica Recesiva**

(Facies orientadora + retraso del crecimiento pre y postnatal + microcefalia + retardo mental)

Fenotipo caracterizado por retraso de crecimiento pre y post natal, retraso madurativo, microcefalia, nariz prominente, y mal oclusión dentaria con alteración del esmalte, micrognatia y RM^{51, 52}.

Este síndrome también se identifica con la denominación de enanismo osteodisplásico esencial, del que se reconocen tres variantes distintas, con heterogeneidad genética.

- **Síndrome de Dubowitz (MIM 223370) Herencia Autosómica Recesiva**

(Fenotipo orientador + retardo del crecimiento pre y postnatal + microcefalia + eccemas en la piel + inmunodeficiencia + retardo mental ± tendencia a las malformaciones ± escoliosis ± hipospadia)

Cuadro reconocido por Dubowitz en 1965⁵³, muestra fallo de crecimiento pre y postnatal, microcefalia, cambios eccematosos en piel durante los primeros meses o años de vida, con inmunodeficiencia.

Los pacientes muestran un fenotipo facial característico, paladar hendido en el 35% de los casos.

El RM y la hiperactividad son los hallazgos neurocognitivos característicos.

Pueden padecer hipospadias y criptorquidia en varones y desarrollar escoliosis.

Se ha informado una mayor incidencia de neoplasias como leucemias, linfomas y neuroblastomas⁵⁴.

d) *Síndromes neuroectodérmicos*

- **Neurofibromatosis 1 (MIM *162200) Autosómica Dominante; 17q11; gen NF1; neurofibrina (proteína activadora GTPasa), gen supresor de tumores; 50% mutaciones espontáneas.**

(Manchas café con leche + neurofibromas periféricos + nódulos de Lisch ± gliomas ópticos ± retardo mental / trastorno de aprendizaje ± tumores del SNC ± escoliosis ± epilepsia)

Descrita por von Recklinghausen en 1882, es una entidad AD con alta penetrancia (98%) y gran variabilidad de expresión, cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11)⁵⁵.

Su prevalencia es de 1/3 500 individuos de los cuales un tercio es producto de mutaciones nuevas⁵⁶.

Es una entidad con manifestaciones multisistémicas.

Manifestaciones cutáneas: Manchas café con leche (100%), debiendo ser más de 6 con más de 5 mm cada una en prepúberes y más de 15 mm en post púberes. Otra manifestación casi constante es la presencia de pecas axilares, neurofibromas y neurinomas plexiformes⁵⁷.

La mayoría de las lesiones cutáneas se hacen evidentes conforme el niño va creciendo, pudiendo pasar inadvertidas en el RN.

Manifestaciones neurológicas: gliomas ópticos (15%), tumores intracerebrales, intramedulares, malformaciones vasculares tipo Moya Moya, hidrocefalia por estenosis de acueducto de Silvio o menos frecuentemente por tumores de fosa posterior, epilepsia.

Otras manifestaciones: Macrocefalia, displasia craneofacial, anomalías vertebrales, escoliosis, glaucoma, enfermedades malignas⁵⁸.

Desde el punto de vista cognitivo el 10% de las personas afectadas de NF1 tienen RM, mientras que aproximadamente el 50% tiene problemas de aprendizaje, en especial en la memoria verbal y espacial, trastornos visomotores y viso espaciales y disturbios en la concentración⁵⁹.

Desde el punto de vista conductual se ha observado mayor incidencia que en la población general, de impulsividad, ansiedad, baja autoestima, depresión y problemas laborales, ubicándose en general en una escala social más baja⁵⁹.

En definitiva, la NF1 tiene una gran variabilidad de expresión pudiendo expresarse sólo por manchas café con leche hasta presentar un amplio compromiso sistémico, cognitivo y conductual que puede ameritar abordaje multidisciplinario.

- **Esclerosis Tuberosa CET1: 9q4, hamartina (MIM *605284), CET2: 16p13; tuberina; MIM *191092, CET3: 12q; MIM 191091, CET4: 11q23; 191090. Autosómica Dominante**

(Manchas hipocrómicas + rabiomas cardíacos congénitos + adenomas cebáceos + hamartomas cerebrales + calcificaciones cerebrales ± epilepsia/síndrome de West ± retardo mental ± conductas disruptivas ± autismo...)

Descrita por Bourneville en 1880, esta entidad tiene una herencia AD con expresión variable y alto grado de mutaciones de *novos*⁶⁰.

Es un cuadro genéticamente heterogéneo, es decir que puede ser producido por mutaciones en distintos genes, un locus en el brazo largo del cromosoma 9 (9q4) (CET1) que codifica la proteína Hamartina, un locus en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13) (CET2) el cual codifica una proteína denominada Tuberina y otros dos loci en los cromosomas 11 y 12 cuyo producto génico resta aún por identificar⁶¹⁻⁶³.

Desde el punto de vista clínico todas ellas son indistinguibles.

Como referimos previamente, tiene gran variabilidad de expresión clínica, siendo las manchas hipocrómicas presentes en el 96% de los casos la manifestación más frecuente.

También tienen alta incidencia los hamartomas de cerebro (90%); riñón (60%), corazón (50%), ojos y dientes (47%)⁶³.

Los adenomas sebáceos aparecen más tardíamente entre la pubertad y la adolescencia.

El 80% de los casos padecen epilepsia, entre los cuales el síndrome de West es de las formas más graves, en general asociado a mayor compromiso cognitivo y conductual.

Desde el punto de vista intelectual, el rendimiento es variable con cocientes que varían entre menos de 20 e inteligencia superior.

Diversos autores han reportado que entre el 17% y 61% de los pacientes con CET padecen autismo y que entre el 0.4% y 9% de los autistas tienen CET⁶⁴.

Los niños que tienen compromiso cognitivo y conductual en general no pueden estar sin supervisión, son hiperkinéticos, no aceptan límites, son destructivos y tienen severas conductas disruptivas⁶⁵.

Les cuesta mucho adaptarse a cambios de rutina y pueden tener graves problemas de sueño.

Por otra parte, si bien el autismo se asocia a RM, Smalley y cols. describen el caso de un niño autista con alto CI⁶⁶.

Finalmente, se ha sugerido que las alteraciones estructurales (*Tubers*) ubicadas en región temporal posterior, occipitales o parieto-occipitales coexistiendo con lesiones bifrontales amplias pueden predisponer a autismo⁶⁷.

- **Hipomelanosis de Ito. Esporádico (MIM 300327) asociada a translocaciones cromosómicas: X-autosomas.**

(Manchas hipocrómicas ± retardo mental ± epilepsia ± malformaciones cerebrales ± trastornos en sustancia blanca ± cardiopatías ± alteraciones esqueléticas)

Originalmente denominada *Incontinentia pigmenti acromians* por Ito, quien la describió en 1952⁶⁸, esta entidad ocupa el tercer lugar entre las neuroectodermosis luego de la NF1 y el complejo esclerosis tuberosa.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por presentar compromiso multisistémico afectando tanto la piel como el SNC.

Las alteraciones en la piel están presentes, en general, desde el nacimiento y son de tipo hipopigmentadas en especial en tronco y extremidades, siguiendo las líneas de Blascko, no cruzando la línea media.

Muchas veces las manchas son difíciles de observar y son visibles con la luz de Wood.

El compromiso neurológico está presente en aproximadamente el 57% de los casos siendo el retardo mental y la epilepsia, muchas veces de difícil control, los más comunes.

Diversas malformaciones de SNC se asocian a esta entidad, entre otras los trastornos en la migración neuronal (heterotopías, paquigiria), hipoplasia cerebelosa, trastornos en la sustancia blanca.

Pueden también asociar cardiopatías, anomalías esqueléticas y oculares.

Es un proceso de carácter esporádico aunque se ha asociado a diversas alteraciones cromosómicas, mosaicismos y traslocaciones en diversos cromosomas, aunque también se han descrito raras formas de herencias mendelianas autosómicas dominantes, recesivas e incluso ligadas al X^{69, 70}.

- ***Incontinentia pigmenti*. Herencia Ligada al X Dominante (MIM 308300), KK-gamma (IKBKG) (MIM 300248) Xq28.**

(Lesiones cutáneas evolutivas + RM + epilepsia + oligodontia + alopecia en parches.

Genodermatosis familiar con patrón de herencia Dominante ligada al X, letal en varones durante el período prenatal⁷¹.

Compromete piel, pelo, dientes y uñas, así como sistema nervioso central.

Las lesiones cutáneas comprometen tronco y extremidades y se desarrollan en estadios: 1) Vesicular inflamatoria (en recién nacidos), 2) Verrugosa (de unos meses de evolución), 3) Hiperpigmentada (de varios años de evolución) y por último 4) Fase cicatrizal.

Esta evolución cutánea es el reflejo de la muerte de las células que poseen la mutación en forma activa, y son progresivamente reemplazadas por células con la mutación en el cromosoma X inactivo.

En 30% de los casos se observa erupción retrasada de los dientes y oligodontia.

Se ven parches alopécicos en 20% de las niñas afectadas.

Un tercio de los casos se asocia a retraso madurativo y epilepsia.

El defecto molecular subyacente se encuentra en el gen IKBKG (NEMO), cuya delección del exón 4 al 10 representa el 80% de los casos⁷².

- **STURGE-WEBER (MIM 185300)**

(*Nevus flamus* en *facie* + Angioma de meninges ± epilepsia ± retardo mental ± compromiso motor ± calcificaciones cerebrales ± glaucoma ocular)

Genodermatosis que asocia *nevus flamus* en *facie* junto a angioma meníngeo. Angioma en áreas de nervios craneanos, y extracraneanos, glaucoma, epilepsia y déficit neurológicos.

Happle en 1987 propone un mosaicismo subyacente, como etiopatogenia de las lesiones de esta enfermedad⁷³.

Algunas anomalías citogenéticas confinadas en las células de las áreas afectadas fueron descriptas. Comi en 2003 encuentra diferencias en la expresión del gen para la Fibronectina en fibroblastos correspondientes a las lesiones rojo-oporto propias del síndrome, debido posiblemente a una mutación subyacente de este gen⁷⁴.

- **Melanosis neurocutánea (MIM 249400) Máculas hiperpigmentadas en piel + compromiso progresivo del SNC (epilepsia/deterioro motor/deterioro cognitivo)**

Rara condición que asocia pigmentación de piel y meninges, con alto grado de malignidad.

La muerte sucede usualmente en el curso de la primera infancia, como consecuencia del desarrollo de degeneración maligna del sistema nervioso central. No se han podido evidenciar anomalías genéticas subyacentes ni un patrón de herencia definido. Se han reportado gemelos discordantes para la condición. Se sospecha un defecto molecular en mosaico, producto de una mutación somática^{75, 76}.

- **Nevus sebáceo lineal de Jadassohn (MIM 163200)**
(Nevus sebáceo mediofacial + alopecia + displasias corticales + epilepsia + retardo mental)

Asocia *nevus* sebáceo lineal, en la región mediofacial, que presenta un curso progresivo desde la alopecia a la fase verrugosa, asociado con retardo mental y epilepsia. Sus bases genéticas o patogénicas son aún desconocidas. Algunos informes familiares aislados pueden hacer sospechar un patrón dominante⁷⁷⁻⁷⁹.

- **Síndrome de Goltz / Hipoplasia focal dérmica (MIM 305600) Herencia ligada al X Dominante Locus GEN: COL5A1.**

(Baja talla + microcefalia + anomalías de cuero cabelludo y uñas + papilomas múltiples en labios + oligodontia + alteración esmalte dentario + paladar hendido + hipoplasia dérmica variable + patología ocular + orejas simples + defectos en miembros + retardo mental)

El síndrome de Goltz o hipoplasia focal dérmica es una condición dominante ligada al X, letal en varones intraútero.

Presentan atrofia e hiperpigmentación focal de la piel, con herniación de la grasa subcutánea a través de los defectos dérmicos, junto con papilomas múltiples en mucosas⁸⁰.

Otros defectos como anomalías en los dígitos, sindactilia, polidactilia, camptodactilia y déficit de dedos.

Otros hallazgos tales como anomalías oculares (coloboma de iris, coroides o microftalmia), alteraciones en la

cavidad bucal como papilomas de las mucosas y déficit de piezas dentarias.

Estudios de hibridización genómica comparativa mostraron defectos en Xp11.23 donde se encuentra entre otros el gen PORCN, responsable del complejo malformativo⁸¹.

e) *Síndromes con facies características y compromiso ocular*

- **Síndrome de Baraitser – Winter (MIM 243310) Herencia autosómica recesiva**

(Fenotipo orientador + coloboma de iris/retina/coroides + retardo mental ± epilepsia ± displasias corticales)

Este síndrome descrito inicialmente por Baraitser y Winter en 1988, presenta retardo mental en asociación con coloboma de iris, coroides y retina⁸².

La *facie* característica con puente nasal es chato y ancho, ptosis palpebral, epicanthus, hipertelorismo ocular, movimiento oculares anormales, debido al déficit visual secundario al coloboma cuando éste compromete la mácula^{83, 84}.

Pueden presentar trastornos en la migración neuronal como paquigiria y padecer crisis epilépticas.

- **Síndrome de Ohdo (MIM 249620) Herencia Autosómica Recesiva**

(Blefarofimosis + fenotipo orientador + retraso del crecimiento pre y postnatal + hipotonía + microcefalia + retardo mental ± escoliosis ± cardiopatía congénita)

En 1986 Ohdo describió la asociación de RM con blefarofimosis, ptosis palpebral, y cardiopatía congénita en dos hermanos y una prima por rama paterna⁸⁵.

Una decena de nuevos casos fueron subsiguientemente reportados por varios autores, incluyendo un niño con hipoplasia de cuerpo calloso^{86, 87}.

Suelen mostrar retraso de crecimiento pre y postnatal, microcefalia, occiput plano, hipoacusia, blefarofimosis, con ptosis y epicanthus, atrofia óptica, con compromiso variable de la visión, orejas bajas y displásicas, puente nasal deprimido, micrognatia, filtrum largo, paladar alto o hendido, dientes pequeños y separados. Suelen desarrollar escoliosis o cifosis y padecer cardiopatías congénitas tipo CIA o CIV, o coartación de aorta.

Las manos muestran clinodactilia de los 5tos. dedos y dedos hiperextensibles.

El RM es variable aunque en general es de moderado a severo. En los primeros meses domina el cuadro la gran hipotonía muscular.

El diagnóstico se hace por exclusión de otros cuadros que presentan blefarofimosis, especialmente aquellas anomalías cromosómicas distales del cromosoma 3q, que deben ser descartadas mediante técnicas de alta resolución y sondas teloméricas específicas.

- **Síndrome de Bardet - Biedl (MIM 209900) Herencia autosómica recesiva**

(Distrofia retiniana + obesidad troncal + polidactilia postaxial + retardo mental)

Condición heterogénea caracterizada por distrofia de retina en conos y bastones, obesidad troncal, polidactilia postaxial y malformaciones genitourinarias⁸⁸.

Existen actualmente unas doce condiciones diferentes, con diferencias en sus mecanismos de producción.

De recién nacidos ellos tienen un peso y desarrollo normal, y el aumento de peso progresa en el curso del primer año de vida.

El déficit visual se hace evidente durante los primeros años de vida.

Sólo la polidactilia es un elemento objetivable del RN, que junto al retraso madurativo debe conducir los estudios oculares y viscerales, a fin de objetivar este diagnóstico.

Ya que puede ser una condición autosómica recesiva, es posible que la demora en este diagnóstico pueda conducir a la presencia de más de un niño en la familia, ya que esta condición puede pasar inadvertida en parte, en los primeros años de vida. Debe mencionarse además la gran complejidad en los mecanismos etiopatogénicos^{89,90}.

f) *Síndromes con facies características*

- **Síndrome de Goldenhar (MIM 164210) Locus 14q32 Herencia: esporádica, autosómica dominante (raro)**
(Microsomía hemifacial + dermoide epibulbar ± cardiopatía congénita ± alteraciones en la segmentación de columna vertebral ± encefalocele ± anoftalmía ± retardo mental)

También reconocido con la denominación de microsomía hemifacial, o displasia óculo-aurículo-vertebral.

Muestra una alteración en la conformación de los derivados de los primeros dos arcos branquiales embrionarios, que determina una hipoplasia de la rama mandibular y del pabellón auricular homolateral al defecto, con la consiguiente asimetría. Suele presentar un dermoide epibulbar en la esclera ocular, situación que le vale la denominación de síndrome de Goldenhar.

Requieren ser evaluadas: la audición por el compromiso en los huesos del oído medio, la columna vertebral por presentar anomalías en su segmentación, la conformación y función cardíacas por la ocurrencia de cardiopatías congénitas, y la sonografía renal a fin de descartar alteraciones estructurales.

Entre el 5% y 15% de los casos pueden presentar encefalocele, anoftalmía o plagiocefalia^{91,92}.

- **Síndrome de Niikawa Kuroki (MIM 147920) Herencia autosómica dominante**

(Facies orientadora + microcefalia + retardo mental ± epilepsia ± escoliosis ± cardiopatías congénitas ± malformaciones renales)

Yoshikazu Kuroki y Norio Niikawa describieron en el año 1981, en forma separada, esta entidad caracterizada por presentar retardo mental, retraso de crecimiento postnatal y un fenotipo peculiar con facies características que le valieron la denominación actualmente en desuso de Síndrome del maquillaje de Kabuki, teatro tradicional japonés^{93,94}.

Presentan microcefalia, facie peculiar con cejas muy arqueadas y escasas en el tercio externo, pestañas largas, hendiduras palpebrales muy largas, con eversión del ángulo externo del ojo, punta nasal ancha y deprimida, comisuras de los labios para abajo, orejas grandes y prominentes. Suelen presentar persistencia del almohadillado en los pulpejos de los dedos y patrón dermatoglífico peculiar. A nivel visceral se reportaron malformaciones vertebrales (con escoliosis), cardíacas y genito-uritarias asociadas⁹⁵.

Pueden presentar epilepsia, y el grado de compromiso cognitivo es variable, siendo en ocasiones leve⁹⁶.

Si bien las descripciones originales fueron en pacientes de origen japonés, personas con este síndrome se han descrito en caucásicos.

Se describen algunos casos con clara herencia autosómica dominante, estando el padre o la madre comprometidos.

- **Síndrome de Costello (MIM 218040) Locus 22q11 22q13.1 – GEN: EBP (MIM 230500)**

(Fenotipo peculiar + déficit del crecimiento + desarrollo de fenotipo grosero pseudotesaurismótico ± retardo mental + personalidad humorística ± tendencia a malignidades)

Descrito inicialmente por Costello en 1977⁹⁷, se caracteriza por presentar retraso en el crecimiento postnatal, facie y fenotipo característico, con retardo mental (CI 50-60) y un patrón conductual especial caracterizándose por ser niños alegres, sociables, apacibles y con personalidad humorística²³.

Desde su nacimiento tienen un período caracterizado por déficit del crecimiento ponderal (fase pseudomarásmica) seguida posteriormente por un período pseudotesaurismótico con un fenotipo que se va tornando cada vez más grosero, con facie pletórica, engrosamiento de las palmas y plantas, manos y pies toscos^{98,99}.

El defecto subyacente se atribuye a una disrupción en la producción de fibras elásticas, ya sea por un déficit en la producción de tropoelastina, y proteínas microfibrilares, o por una inadecuada secreción y ensamblado extracelular.

Se ha notificado un incremento en la incidencia de tumores, por lo que el pediatra deberá estar alertado sobre este aspecto, a fin de controlar adecuadamente a estos niños¹⁰⁰.

- **Síndrome de Opitz – Hipertelorismo Hipospadias. BBB síndrome (MIM 300000) Locus Xq22- Gen MID1 (MIM 300552)**

Síndrome caracterizado por asociar hipospadias, disfagia, junto con telecantus y anomalías de la línea media como paladar hendido, cleft faríngeo y agenesia del cuerpo calloso¹⁰¹⁻¹⁰³.

- **Síndrome de Smith–Lemli–Opitz (MIM 270400) Herencia autosómica recesiva. Locus 11q12, q13. Gen DHCR7 (MIM 602858)**

(Fenotipo orientador + retardo crecimiento + microcefalia + hipospadias + cardiopatía congénita + polidactilia postaxial + sindactilia blanda entre 2^{do} y 3^{er} orjejo + Niveles de colesterol disminuidos)

Se trata de una enfermedad congénita con compromiso multisistémico, causada por una alteración del metabolismo del colesterol, debida a la deficiencia de la enzima 7-Dehidrocolesterol reductasa (DHCR7)¹⁰⁴.

Presenta retardo de crecimiento pre y postnatal, microcefalia, retardo madurativo, hipotonía neonatal, en asociación a diferentes malformaciones.

Estas incluyen facie peculiar, paladar hendido, defectos cardíacos, hipospadias o anormal desarrollo de los genitales externos, polidactilia postaxial y sindactilia blanda entre los orjejos 2-3 de ambos pies.

Ante la sospecha clínica en un neonato con este patrón malformativo, podrá evidenciarse en el suero los niveles bajos de colesterol y deberá medirse la actividad enzimática, y secuenciarse el gen a fin de la confirmación diagnóstica, y la pronta implementación de tratamiento específico^{105, 106}.

- **Síndromes que se asocian a labio leporino y/o fisura palatina**

Dado el gran número de entidades que se asocian a estas malformaciones, hemos seleccionado algunas de ellas y las hemos incluido en la Tabla 2 (por su nombre, forma herencia y el número de MIM en las que existen) habiéndolas elegido especialmente por su frecuencia y/o importancia de reconocimiento. El número de MIM fue incluido a los efectos de facilitar al lector su búsqueda.

Algunas de estas entidades ya han sido analizadas en este texto previamente.

Hasta aquí hemos analizado diversas entidades genéticas reconocibles de acuerdo a algunos elementos orientadores, de origen génico. En ocasiones, estos cuadros deben ser corroborados con estudios moleculares específicos si los hubiera. En caso contrario, el niño deberá ser evaluado en forma periódica a los efectos de alcanzar un diagnóstico, rectificar o ratificar el diagnóstico primario.

2) Entidades genéticas de origen cromosómico con manifestaciones neonatales

A continuación analizaremos entidades genéticas de origen cromosómico y las dividiremos en 1. Anomalías de

los autosomas y 2. Alteraciones de los cromosomas sexuales

En la Tabla 3 puntualizamos las diferentes anomalías cromosómicas que desarrollamos.

Anomalías de número de los autosomas

- **Síndrome de Down – Trisomía 21**

(Fenotipo característico + hipotonía + retardo mental ± ictericia neonatal ± cardiopatía ± hipotiroidismo, etc.)

Es la primera causa cromosómica de RM. Se debe a la trisomía del par cromosómico 21, que en el 96% de los casos se encuentra como una trisomía libre, 3% como consecuencia de una translocación y un 1% en mosaicismo con otra línea cromosómica normal.

Su incidencia es de 1: 650 RN vivos. La mitad de los casos se registra en madres con edad avanzada (mayor de 35 años).

Esta alteración es en general fácilmente reconocible clínicamente en el RN, presentándose con hipotonía y facie característica.

Braquicefalia, microcefalia leve, remolino central, perfil facial chato, ojos con inclinación hacia arriba del ángulo externo, puente nasal chato y deprimido.

Boca abierta con protrusión lingual, orejas pequeñas, bajas y rotadas.

Cuello corto con piel sobrante, pueden mostrar inestabilidad atlanto-axial u occipito-atloidea.

Las manos presentan pliegues palmares únicos, y clinodactilia de los 5^{tos} dedos.

En los pies se observa frecuentemente un aumento en la distancia entre el 1^{er} y 2^{do} orjejo. Las articulaciones suelen ser hiperelásticas.

La piel es seca, e hiperqueratósica, especialmente en el período neonatal.

Suelen tener también cutis marmorata.

Así mismo, en el período neonatal muestran ictericia en un 60% de los casos, y en un 10-19% pueden evidenciar trastornos gastrointestinales como reflujo gastroesofágico y enfermedad celíaca.

Las cardiopatías congénitas están presentes en más del 50% de los casos.

Debe descartarse hipotiroidismo después del primer año de vida (22-40%), así como déficit visual y auditivo.

Suelen presentar una más alta incidencia de procesos infecciosos, (12 veces más), así como de leucemias (10-20 veces).

Desde el punto de vista cognitivo, el 90% de los casos padece RM que puede variar de leve a severo, el 10% restante tiene un CI limítrofe.

En general la afectación cognitiva es mayor en varones.

Si bien el diagnóstico se basa en aspectos fenotípicos, el estudio cromosómico deberá efectuarse a fin de poder asesorar a la familia respecto al riesgo de recurrencia.

TABLA 3.- Anomalías cromosómicas analizadas en el texto

- Anomalías de los autosomas
- De número
- Síndrome de Down
- Trisomía 13
- Trisomía 18
- Trisomía 8
- Anomalía cromosómica en mosaico
- Síndrome de Pallister Killian
- Deleciones cromosómicas
- Wolf
- Williams
- Cri du Chat
- Prader Willi
- Angelman
- Smith Magenis
- Di George
- Anomalías en los cromosomas sexuales
- Turner

La Academia Americana de Pediatría recomienda el seguimiento de estos niños respetando un protocolo de estudio determinado, en función de las características más frecuentes en esta enfermedad.

- Trisomía 13 - Síndrome de Patau

(Fenotipo reconocible + retraso del crecimiento intrauterino + microcefalia + microftalmia + cardiopatía congénita + retardo mental)

La trisomía libre del par 13 tiene una prevalencia de 1: 12 000 nacimientos.

Se caracteriza por presentar retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, holoprosencefalia, microftalmia, hendidura labio-palatina, cardiopatía congénita, poli-dactilia post-axial con muerte frecuentemente precoz, con una expectativa media de vida de 130 días.

Presentan severo retraso en el desarrollo psicomotor y retardo mental profundo.

Suelen verse como producto de embarazos en mujeres añosas (más de 35 años).

El 85% de los niños afectados por esta anomalía cromosómica fallecen antes del año de edad. Su sobrevivida es realmente excepcional más allá de los 3 años¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Frente a un niño con estas características, la confirmación diagnóstica se obtendrá a través de un estudio cromosómico que pondrá de manifiesto la alteración cromosómica subyacente.

Dicho estudio deberá realizarse con urgencia a fin de determinar esta causa y evitar intervenciones cruentas o heroicas que puedan generar un sufrimiento inútil para el niño y su familia¹¹¹.

- Trisomía 18 - Síndrome de Edwards:

(Fenotipo característico + hipotonía + microcefalia + retraso del crecimiento intrauterino + posición de dedos de manos anómala – superposición del 2º sobre el 3º y 5º sobre el 4º + cardiopatía congénita + malformación genitourinaria + retardo mental)

Como el síndrome de Patau, la trisomía 18 o síndrome de Edwards constituye un cuadro de reconocimiento frecuente en la sala de neonatología. Ambos síndromes comparten numerosas anomalías físicas que determinan su internación precoz, y comprometen su expectativa de vida. La prevalencia es de 1: 5 000 RN, presentando una correlación con el aumento de la edad materna.

El fenotipo se caracteriza por mostrar retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, retraso madurativo con gran hipotonía muscular, microcefalia con dolicocefalia, holoprosencefalia, orejas bajas malformadas, hendiduras palpebrales pequeñas, anormal posición de las manos con sobreposición del 2º dedo sobre el tercero, y del 5º sobre el 4º.

Los dermatoglifos muestran figuras de arcos en todos los dedos.

Los pies presentan talón prosidente, 1º orjeo dorsi-flexo y sindactilia entre el 2º y 3º orjeo.

Como en la trisomía 13 presentan malformación cardíaca congénita y del aparato urinario.

La expectativa de vida es ciertamente muy baja, de 48 horas media, sólo el 3-9% de los niños sobreviven a los 6 meses¹¹².

- Trisomía 8

(Fenotipo peculiar ± cardiopatía congénita ± malformaciones genitourinarias + retardo mental + más frecuente en mujeres)

Se trata de una afección cromosómica, de relativa frecuencia (1: 25 000), y constituye el 10% del total de las trisomías.

En general se encuentra expresada en forma de mosaico, cuyo porcentaje disminuye con la edad. Es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación de 5 a 1.

Su fenotipo se caracteriza por presentar escafocefalia con frente alta y prominente, facie alargada con orejas displásicas y estrabismo (50%).

Como rasgo característico orientador presentan pliegues palmares y plantares muy profundos, contracturas en dedos y orjeos (75%).

El compromiso cognitivo es constante y en general su CI puede variar entre 40 y 75.

Un cuarto de los pacientes tienen cardiopatía congénita, pero la expectativa de vida no está en general comprometida.

El 50% de los pacientes presentan criptorquidia y el 40% hidronefrosis con hidrouréter.

La malformación cerebral asociada es la agenesia de cuerpo calloso¹¹³⁻¹¹⁵.

Anomalía cromosómica en mosaico

- Síndrome de Pallister Killian - Tetrasomía 12p o isocromosoma 12p

(Fenotipo orientador + hipotonía + alto peso al nacer + alopecia en frente y áreas periauriculares + retardo mental ± autismo)

Corresponde a una trisomía en mosaico, en la cual el cromosoma extra está constituido por los brazos cortos del cromosoma 12.

El origen de esta anomalía es esporádico, por tratarse de un evento postcigótico¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Si bien es un cuadro poco frecuente, debe ser reconocido oportunamente a fin de proporcionar el adecuado consejo genético, ya que su fenotipo puede ser confundido con otras entidades que tienen un riesgo alto de repetición.

El diagnóstico sólo puede ser confirmado si se efectúa el estudio citogenético en material de cultivo de fibroblastos, donde puede observarse la línea con la tetrasomía, ya que la misma suele desaparecer en los linfocitos de sangre periférica.

Muestran alto peso al nacer, alopecia en frente y áreas peri-auriculares, zonas con pigmentación anormal de la piel.

La *facie* característica es grotesca, con nariz pequeña, *filtrum* largo, boca grande con labio superior evertido, *promentonismo*.

Suelen mostrar mamilas separadas, manos anchas con dedos cortos, y ocasionalmente cardiopatía congénita, criptorquidia, onfalocelo y hernia diafragmática.

El 100% padecen RM profundo, con grave afectación neurocognitiva e incluso sin desarrollo de lenguaje.

Son niños con escaso contacto social. Ruggieri y Arberas en el 2003²³ reportaron en dos niños, no relacionados, con este síndrome, conductas del espectro autista y estereotipias peculiares similares en sus manos postulándolas como parte de un fenotipo conductual.

3) Deleciones cromosómicas

- Delección 4p o Síndrome de Wolf

(Fenotipo orientador + hipotonía + microcefalia + retardo mental ± cardiopatía ± hipospadia ± epilepsia)

Se caracteriza por presentar retraso de crecimiento prenatal, hipotonía neonatal, microcefalia, frente alta con puente nasal ancho, glabella prominente, hipertelorismo ocular, *epicantus* y nariz picuda. Las cejas son arqueadas y escasas. Estos rasgos le confieren un aspecto que remeda a los cascos griegos.

En 45% de los casos presentan cardiopatía congénita, 70% hipospadias, 40% criptorquidia, y 10% paladar hendido. La fosita sacra es casi constante, así como pie bot. Desde el punto de vista cognitivo padecen retardo mental severo.

Esta anomalía cromosómica compromete generalmente la banda 4p16.3 a pter, pero en ocasiones esta deleción puede ser más pequeña y no ser distinguida en estudios citogenéticos convencionales, requiriéndose cariotipo con alta resolución o FISH con sonda específica para la región telomérica del cromosoma 4¹¹⁹⁻¹²¹.

En cualquiera de sus formas citogenéticas el cuadro fenotípico es bien manifiesto y su presunción diagnóstica se basa en la identificación de los signos clínicos característicos. Se calcula una prevalencia de 1: 50 000 RN.

- Cri du Chat - Delección 5p-

(Fenotipo orientador + retraso del crecimiento intrauterino + hipotonía + llanto característico – tipo maullido de gato - + microcefalia ± malformaciones intestinales ± pie bot ± clinodactilia)

En los primeros meses de vida se describe llanto que semeja al maullido del gato, debido a un defecto en el cartílago de la laringe, que se revierte espontáneamente con el tiempo.

Presentan retraso de crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, retraso en el desarrollo psicomotor con hipotonía muscular, ojos con inclinación hacia abajo de los ángulos externos, hipertelorismo ocular, *epicantus*, puente nasal ancho y prominente, fisura labial y palatina en 10%, y micrognatia.

Desarrollan RM profundo¹²².

Pueden presentar también manos con clinodactilia de los 5^{os} dedos, dislocación de las caderas, pie bot, hernia inguinal, malrotación intestinal y megacolon¹²³.

El defecto básico es una deleción terminal o intersticial a nivel del brazo corto del cromosoma 5. (La región 5p15.2 y 5p15.3 son las áreas críticas para el fenotipo)

En el 85% de los casos es consecuencia de un defecto de novo, siendo el 15% restante secundario a un arreglo cromosómico heredado de alguno de sus padres.

- Síndrome de Williams – Beuren – WS: (MIM 194050) 7q11.23, Gen Elastina ELN (MIM 130660)

(Fenotipo orientador + hipotonía + cardiopatía + retardo mental + conducta sociable ± malformaciones genitourinarias ± autismo)

En 1961 Williams, y en 1962 Beuren describieron este síndrome cuya prevalencia se estima en 1: 25 000 recién nacidos vivos el cual combina anomalías faciales características, con cardiopatía congénita y retardo mental^{124, 125}. Presentan fenotipo reconocible con dolicocefalia, puente nasal deprimido, hipertelorismo ocular, hendido-

ras palpebrales cortas, y abultamiento en región peri-orbitaria¹²⁶.

Los ojos suelen mostrar estrabismo, malformaciones de la cámara anterior, y el iris suele tener un patrón estrellado.

La boca grande presenta labios carnosos, dientes con diastema, y mayor índice de caries.

Las orejas son grandes, bajas y algo en asa.

Estos rasgos pueden evidenciarse ya en el período neonatal, aunque el fenotipo completo y característico se suele observar en los primeros meses de vida.

La cardiopatía congénita más común es la estenosis supraavalvular aórtica (ESVA), aunque también pueden padecer estenosis de las ramas de las arterias pulmonares (EP), presentes en el 75% de los casos, sólo un porcentaje mínimo de las mismas generan trastornos hemodinámicos graves que requieren tratamiento quirúrgico.

Las infecciones urinarias son frecuentes, debiéndose descartar anomalías del tracto urinario (17,7%).

El retraso psicomotor es evidente en el curso del 1^{er} año de vida, el CI medio suele alcanzar 58, con rangos entre 40 y 80.

Pueden tener hiperacusia, que complica sus primeras etapas de vida.

Ewart en 1993¹²⁷ identificó el defecto molecular subcente en el cromosoma 7 q11.23, en la región correspondiente al locus del gen de la elastina (ELN) (MIM 130660), que se halla usualmente deletada, en una porción de ADN de 114 Kb.

La hemigiosis en el gen de la elastina ha sido identificada como causa de este síndrome¹²⁷.

La deleción cromosómica comprende una zona de 114 Kb donde mapea el gen ELN, junto a otros como el LIMK1, STX1A, CLYNZ, WSTF, RFC2, GTF21, PMS2P, entre otros.

El diagnóstico depende de la evaluación clínica, su sospecha y la posterior confirmación mediante la técnica de FISH con la sonda específica WSCR (Oncor) que evidencia la deleción en la región correspondiente.

- Síndrome de Prader-Willi (MIM 176270)

(Hipotonía + trastorno en succión neonatal + déficit de crecimiento en los primeros meses + manos y pies pequeños + fenotipo orientador + hiperfagia desde el primer año + retardo mental)

Representa el primer síndrome de genes contiguos reconocido, y es junto al síndrome de Angelman el paradigma de impronta genómica en el hombre.

Presenta una historia natural específica, caracterizada por una primera fase neonatal, en la que predomina la hipotonía muscular (hasta el año de vida), pobre succión y déficit de crecimiento, seguida por mejoría del tono muscular, comenzando con hiperfagia y obesidad¹²⁸.

La incidencia de la afección se estima entre 1: 16 000 a 1: 25 000 RN.

En un primer período presenta gran hipotonía muscular, con retraso consecuente de la adquisición de pautas madurativas motoras, trastornos en la alimentación, que mejoran cerca de los 12-18 meses, para esa edad se instala la hiperfagia, con falta de la sensación de saciedad, y la necesidad de comer en forma incontrolada cualquier cosa (aun elementos no alimenticios), durante todo el día.

Sumado a la hipotonía, el fenotipo en el período neonatal es orientador con facie característica, presentando diámetro bifrontal estrecho, con ojos almendrados, estrabismo, mejillas rellenas, boca con comisuras hacia abajo, saliva espesa, pobre mímica facial por la gran hipotonía. Las manos y los pies son pequeños.

En esta etapa debe hacerse la diferencia con otras causas de hipotonía en el neonato, tales como la atrofia espinal infantil tipo I y la forma congénita de la distrofia miotónica de Steinert.

En general su talla es pequeña, mientras que el exceso de peso es un signo constante después de los dos años, pudiendo llegar a presentar una obesidad mórbida en aquellos casos no adecuadamente tratados.

El color de la piel y del pelo es en general más claro que el correspondiente a su base genética. (75% de los casos).

Pueden mostrar cierta insensibilidad al dolor.

Se ha reportado además disfunción hipotalámica e hipogonadismo hipogonadotrófico, infertilidad y trastornos en el control de la temperatura.

En el área cognitiva el CI en el 40% de los casos se encuentra por debajo de 70, siendo en el límite o normal en el grupo restante.

Este último grupo exhibe un mal rendimiento escolar, con pobre habilidad motora gruesa, trastornos en la articulación de la palabra, hipersomnia diurna (50-90%).

En la segunda fase deberá diferenciarse con otras causas de retardo mental acompañadas de obesidad. (Ej. Síndrome de Bardet-Biedl, de Cohen, etc.).

El 70% de los pacientes con PWS muestran en los estudios cromosómicos con alta resolución y FISH una deleción cromosómica que compromete la región 15q13-15^{129, 130}.

El restante 30% muestra una disomía uniparental del cromosoma 15 materno, en consecuencia les falta la región paterna del mismo.

En casos excepcionales estos dos mecanismos no pueden demostrarse, resultando el PWS en una alteración del centro de metilación. Esta región es necesaria para establecer los mecanismos de impronta genómica, utilizándose el estudio de ADN para la identificación del mismo¹³¹.

Cuidados especiales: algunos de los aspectos característicos de la patología los convierte en individuos de riesgo durante la anestesia (obesidad, disfunción talámica, trastornos de deglución, etc.), en consecuencia se recomienda extremar los recaudos ante estas situaciones¹³².

- **Delección 17p11.2 o Síndrome de Smith Magenis (MIM 182290)**

(Fenotipo orientador + retraso del crecimiento intrauterino + clinodactilia + retardo mental + fenotipo conductual característico ± neuropatía sensitivo-motora ± hipoacusia)

Caracterizado por presentar retraso de crecimiento, comprometido en el desarrollo psicomotor y trastorno conductual^{133, 134}.

El 85% de los niños muestra braquicefalia, facie ancha con frente amplia y redondeada, región medio-facial chata, epicantus, ojos deprimidos en las órbitas, mentón prominente.

Las orejas son grandes con hélix grueso. En un alto porcentaje de casos presentan hipoacusia neurosensorial, o de conducción (65 y 35% respectivamente).

Las manos son anchas con dedos cortos, y con clinodactilia de los 5^{tos} dedos y persistencia de las almohadillas digitales.

El retardo mental va de moderado a severo, con un patrón conductual que muestra: baja tolerancia a la frustración, cambios abruptos del humor, hiperactividad, déficit atencional, auto injurias, y en ocasiones severos trastornos del sueño REM.

El 75% de los pacientes presentan signos de neuropatía periférica sensitivo motora, probablemente debido a que el locus génico del CMT tipo 1 A se encuentra en el mismo sitio de ruptura o microdelección de esta entidad.

El diagnóstico se concreta mediante cariotipo con alta resolución o FISH con sonda específica para la región cromosómica del cromosoma 17p^{135, 136}.

- **Síndrome de Miller Dieker o Monosomía 17p13 (MIM 247200)**

(Fenotipo orientador + hipotonía + epilepsia + lisencefalia tipo 1 + retardo mental ± contracturas articulares)

Este síndrome asocia un defecto estructural cromosómico con un patrón malformativo cortical característico (lisencefalia tipo I)^{137, 138}.

Presentan circunferencia cefálica normal o levemente disminuida, facies característica con frente alta y prominente, pliegues verticales profundos en el entrecejo, que en ocasiones hacen sospechar el defecto cortical subyacente, puente nasal chato, narinas antevertidas y micrognatia.

En el 60% de los casos se presentan surcos palmares profundos, pliegue palmar único, clinodactilia de los 5^{tos} dedos, y en ocasiones contracturas articulares.

Presentan hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor, retardo mental grave y epilepsia a menudo de difícil control, cuya forma de presentación puede ser espasmos en flexión.

Casi la mitad de los pacientes fallecen antes de los 6 meses de edad, como consecuencia de sus alteraciones

para alimentarse, aspiraciones frecuentes, hipotonía muscular, etc.

La imagen de la TAC o RMN, revela además de la lisencefalia, hipoplasia de cuerpo caloso, calcificaciones en la línea media o cavum septum vergae.

Para la definición del diagnóstico es necesario efectuar cariotipo con alta resolución, y en ocasiones FISH con sonda específica, a fin de objetivar la delección cromosómica subyacente. Si bien dicha delección es en un 80% de los casos una delección de novo, debe ser aclarada a fin de proporcionar el consejo genético correcto^{139, 140}.

En la zona de la delección de aproximadamente 150 Kb, se encuentra el gen llamado LIS-1 (MIM 601545) o PAFAH1b1, responsable del cuadro malformativo cortical, tanto del Miller-Dieker, como de aquellas lisencefalías producto de la mutación de punto del gen putativo¹⁴¹.

- **Delección 18q**

(Facies característica + hipotonía + microcefalia + coloboma + cardiopatía + retardo mental + dedos espatulados)

Descrito por DeGrouchy en 1964¹⁴², presenta hipotonía muscular, retardo mental profundo, microcefalia, facies característica (ojos hundidos, con epicantus, estrabismo, nistagmus, coloboma, boca con comisuras hacia abajo), dedos espatulados, y cardiopatía congénita; se debe a una delección de la región 18q21, que ocurre en general de novo (80% de los casos)^{142, 143}.

Conductualmente se los describe como niños hiperactivos, irritables y agresivos.

- **Delección 22q11 – Velo-Cardio-Facial Síndrome: (MIM 192430), Síndrome de Di George (MIM 188400), CATCH 22**

(Fenotipo orientador + cardiopatía ± microcefalia ± retardo mental ± sordera ± cataratas ± apneas de sueño)

La delección parcial del brazo largo del cromosoma 22 (22 q11), representa una condición frecuente estimada en 1: 5 000.

Shprintzen en 1978 (144) describe un cuadro malformativo con facies peculiar, paladar hendido, anomalías cardiovasculares, retardo mental, entre otras características que denominó "Síndrome Velo-Cardio-Facial".

El 40% presentan microcefalia, la facie es alargada, con malares chatos, nariz prominente, con punta nasal cuadrada, alas nasales hipoplásicas, filtrum largo, y el labio superior es fino. Las hendiduras palpebrales son cortas, y los ojos presentan tortuosidad de los vasos retinianos, embriotoxón posterior, o cataratas.

Los pabellones auriculares suelen ser pequeños. Pueden presentar sordera por alteraciones malformativas del oído interno, como la anomalía de Mondini.

A nivel de la cavidad bucal, suele verse defecto palatino completo, paladar hendido submucoso, o paresia del

velo del paladar, condición que se asocia con una voz hipernasal característica.

El 50% de los neonatos presentan apneas de sueño.

Los defectos cardiovasculares comprometen las estructuras derivadas del tronco arterial embrionario, es decir las arterias aorta y pulmonar y la pared del tabique interventricular.

La presencia de defecto inmunológico hace pensar en un síndrome de DiGeorge, en el que se asocia además de la agenesia o hipoplasia tímica defectos en la paratiroides, con el consiguiente defecto del metabolismo cálcico.

Ellos suelen mostrar parálisis facial unilateral.

El compromiso cognitivo puede manifestarse con RM moderado, en un 45% de los casos, o trastornos de aprendizaje con especial afección en matemáticas y comprensión de conceptos abstractos.

En todo niño con defecto cardíaco cono-troncal, aislado o en asociación con otras dismorfias, se deberán llevar a cabo los estudios correspondientes a fin de corroborar el diagnóstico y efectuar el asesoramiento respectivo.

La condición es debida a una delección submicroscópica, que es compartida por el síndrome de DiGeorge, y puede determinarse mediante estudio cromosómico con alta resolución o FISH con sonda específica para la zona del 22q11, o zona crítica (MIM 601755)^{144, 145}.

En muchos casos esta condición se transmite de una generación a la siguiente siguiendo un patrón dominante, en cuyo caso será importante determinar el defecto para proporcionar el adecuado asesoramiento genético.

Se debe iniciar con un estudio cromosómico preferentemente con alta resolución, y el estudio mediante sonda específica para la región 22q 11 (FISH).

4) Anomalías en los cromosomas sexuales

- Síndrome de Turner:

(Fenotipo orientador ± cardiopatía congénita ± malformaciones genitourinarias ± retardo mental ± fenotipo conductual disocial en X origen materno)

Esta anomalía, presente en mujeres a quienes les falta todo o una parte del cromosoma X, es generalmente de ocurrencia esporádica.

Se origina durante la gametogénesis materna o paterna, y resulta ser un defecto altamente frecuente, por lo que su presencia es muy alta en material de aborto.

Su fenotipo es pasible de ser reconocido desde el período perinatal ya que muchas características son identificables desde RN, e incluso antes del nacimiento, en una pesquisa ecográfica.

Elas incluyen baja talla, facie con ojos de inclinación hacia abajo, cuello ancho y corto con pterigium colli, implantación baja y en picos del cuero cabelludo en la nuca,

orejas bajas, rotadas con lóbulo anterior, edema transitorio del dorso de manos y pies, tórax ancho en escudo, con aumento de la distancia intermamaria, y pectum excavatum.

En miembros presentan cúbitos valgus, 4^{tos} metatarsianos y metacarpianos cortos, trirradio axial dispuesto distalmente, uñas estrechas y profundas.

Un 20% de los casos padecen una cardiopatía congénita, siendo la más común la coartación de aorta, 80% de las mismas.

Otros defectos viscerales incluyen malformaciones del aparato urinario, y desde luego la disgenesia gonadal.

Si bien desde el punto de vista cognitivo el retardo mental no es un hallazgo frecuente, diversos investigadores pudieron identificar ciertas características neuropsicológicas, las cuales configuran un verdadero fenotipo conductual, con compromiso en las funciones mentales superiores, el aprendizaje y la conducta.

Skuse y col. en 1997 identificaron en estas niñas un patrón conductual caracterizado por dificultades en el ajuste social. Estos autores encontraron que aquellas niñas con Síndrome de Turner en las que el X era de origen materno, tenían mayor dificultad social, con pruebas de ejecución y verbales en valores inferiores respecto a aquellas niñas en las que el X era de origen paterno^{147, 148}.

Discusión

En este trabajo hemos analizado diversas entidades que presentan compromiso neurológico y que por sus características fenotípicas y/o malformaciones asociadas pueden ser identificadas en el período neonatal.

Si bien el tema no fue agotado, nuestra intención fue llevar una línea de pensamiento frente a estos cuadros con el objeto de facilitar su reconocimiento y orientar los estudios.

Buena parte de estas entidades pueden reconocerse a edades tempranas, aunque su diagnóstico final o definitivo dependerá, según el caso, de estudios complementarios y de la evaluación en el tiempo de ciertas características que se conforman a lo largo de los primeros meses de vida.

Es por esto que se deberá guardar la prudencia correspondiente al caso, y deberá postergarse el asesoramiento hasta que se cuente con la posibilidad de confirmar el diagnóstico de presunción.

Finalmente, creemos importante jerarquizar los aspectos clínicos y fenotípicos frente a todo niño con compromiso neurológico neonatal los cuales permitirán una correcta orientación diagnóstica, adecuados estudios complementarios y el consejo genético respectivo.

Conflicto de interés: No constan conflictos de intereses

Bibliografía

1. Stevens CA, Hennekam RCM, Blackburn BL. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome *Am J Med Genet* (Suppl) 1990; 6: 51-55.
2. Hennekam RCM, Tilanus M, Hamel BCJ, et al. Deletion of chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical aspects *Am J Hum Genet* 1993; 52: 255-262.
3. Allanson JE, Hennekam RC Ireland M. De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *J Med Genet* 1997; 34: 645-650.
4. Optiz JM. Brachmann-de Lange Syndrome. A continuing enigma *Archives of pediatrics and Adolescent medicine* 1994; 148: 1206-1207.
5. Moebius, P J. Ueber angeborene doppelseitige Abducens-Facialis-Laehmung. *Muench Med Wschr* 1888; 35: 91-94 and 108-111.
6. Henderson JL. The congenital facial diplegia síndrome: clinical features, pathology and aetiology. *Brain* 1939; 62: 381-403.
7. Ruggieri V, Cassar L, Arberas C, et al. Síndrome de Moebius (SM). Definición del espectro clínico (Análisis de 43 casos) *Rev Neurol* 2004; 39, 8: 778.
8. MacDermot, K. D, Winter RM, Taylor D, Baraitser M. Oculofacialbulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the 'Moebius spectrum of defects. *J Med Genet* 1991; 28: 18-26.
9. García Erro MI, Correale J, Arberas C. Familial congenital facial diplegia: electrophysiologic and genetic studies. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 262-4.
10. Aarskog D. A familial syndrome of the short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J Pediatr* 1970; 77: 856.
11. Berry C. Aarskog's syndrome. *Arch Dis Child* 1980; 55: 706.
12. Gao J, Estrada L, Cho S, Ellis RE, Gorski JL: The Caenorhabditis elegans homolog of FGD1, the human Cdc42 GEF gene responsible for faciogenital dysplasia, is critical for excretory cell morphogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 3049-62.
13. Orrico A, Galli L, Cavaliere ML, et al. Phenotypic and molecular characterization of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Europ J Hum Genet* 2004; 12: 16-23.
14. Robinow M. A new recognized dwarfing syndrome. *Am J Dis Children* 1969; 117: 645.
15. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal foetal cortex, omphalocele, hyperplasia of the kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: Another syndrome? Abstract. Western Society of pediatric Research 1963; Los Angeles. Nov 11.
16. Wiedemann HR. Complex malformatif familial avec hernie ombilicales et macroglossie – un 'syndrome nouveau'? *J Genet Hum* 1964; 13: 223-32.
17. Li M, Squire JA, Wechsberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 253-259.
18. Alders M, Ryan A, Hodges M, Bliet J. Disruption of novel imprinted zinc-finger gene, ZNF215 in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1473-84.
19. Algar E, Brickell S, Deeble G, Amor D, Smith P. Analysis of CDK N1C in Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Hum Mutant* 2000; 15: 497-508.
20. De Baun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four year of life in children from the Beckwith-Wiedemann syndrome registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400.
21. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. *N Eng J Med* 1964; 271: 109-16.
22. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994, 31: 20-32.
23. Ruggieri VL, Arberas CL. Fenotipos conductuales (Patrones neuropsicológicos biológicamente determinados). *Rev Neurol* 2003; 37: 239-53.
24. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyon H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99: 570-3.
25. Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J Pediatr* 1973; 83: 280-4.
26. North KN, Fulton AB, Whiteman DA. Identical twins with Cohen syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 54-8.
27. Ardinger HH, Hanson JW, Harrod MJE, et al. Further delineation of Weaver syndrome. *J Pediatr* 1986; 108: 228-35.
28. Cohen MM Jr. Tibbles JAR, Welch 1986 Cohen MM Jr. A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. Weaver syndrome. *Adv Hum Genet* 1989; 18: 247-54.
29. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 294-304.
30. Freeman BM, Breiter SN, Hoon A Jnr, Hamosh A. Pachygyria in Weaver syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 395-7.
31. Douglas J, Hanks S, Temple IK, et. al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 132-43.
32. Riley HD, Smith WR. Macrocephaly, pseudopapilledema and multiple hemangiomas. *Pediatrics* 1960; 26: 293-300.
33. Bannayan GA, Lipomatosis, angiomatosis and macrocephaly: Report of 13 affected individuals in three families. *Clinical Genetics* 1971; 24: 257-65.
34. Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clinical Genetics* 1980; 18: 413-8.
35. Zonana J, Rimoin DL, Davis DC. Macrocephaly with multiple lipomas and hemangiomas. *J Pediatr* 1976; 89: 600-3.
36. Zigman AF, Lavine J E, Jones MC, Boland CR, Carethers JM. Localization of the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome gene to chromosome 10q23. *Gastroenterology* 1997; 113: 1433-7.
37. Di-Liberti JH. Inherited macrocephaly-hamartoma syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 284-90.
38. Marsh DJ, Dahia PLM, Zheng Z, et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome (Letter) *Nature Genet* 1997; 16: 333-4.
39. Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al. PTEN mutations spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 1461-72.
40. Opitz JM, Kaveggia EG. The FG syndrome: an X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation. *Z. Kinderheilk* 1974; 117: 1-18.

41. Opitz JM, Kaveggia EG, Adkins WN. Studies of malformation syndromes of human: The FG syndrome –further studies on three affected individuals from the FG familii. *Am J Med Genet* 1982; 12: 147-154.
42. Opitz JM, Kaveggia EG. The FG syndrome update 1988: note od 5 new patients and bibliography. *Am J Med Genet* 1988; 30: 309-28.
43. McCardle P, Wilson B. Language and development in FG syndrome with callosal agenesis. *J Commun Disord* 1993; 26: 83-100.
44. Smith RI, Edwards MJ, Notaras E, O'Loughlin EV, Esophageal dysmotility in brothers with an FG-like syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 91: 85-189.
45. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediat* 1963; 63: 468-70.
46. Ganesan V, Kirkham FJ. Noonan syndrome and moyamoya. *Pediatric Neurology* 1997; 16: 256-8.
47. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 24: 9-13, 1987.
48. Achiron R, Heggesh J, Grisaru, et al. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. *Am J Med Genet* 2000; 92: 159-65.
49. Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome?. *Genetic Counseling* 2000; 11: 383-90.
50. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of Chromosome 12. *Nature Genet* 1994; 8: 357-60.
51. Seckel, HPG. Bird-headed Dwarfs: Studies in Developmental Anthropology Including Human Proportions. Springfield, Ill: Charles C Thomas (pub.) 1960.
52. Shanske A, Marion R. Central nervous system anomalies in Seckel syndrome: report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet* 1998; 77: 250.
53. Dubowitz V. Familial low birthweight dwarfism with an unusual facies and a skin eruption. *J Med Genet* 1965; 2: 12-7.
54. Tsukahara M, Opitz JM. Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *Am J Med Genet* 1996; 63: 277-89.
55. NIH Consensus Development Conference (1988) Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 45: 575-8.
56. Riccardi VM. Historical background and introduction. In: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM (eds) Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore Johns Hopkins University Press, 1999; p 1-25.
57. Frahm S, Mautner VF, Brems H, et al. Genetic and phenotypic characterization of tumor cells derived from malignant peripheral nerve sheath tumors of neurofibromatosis type 1 patients. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 85-91.
58. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN (2006) Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 36: 1048-56.
59. Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E (2006) Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2006; 149: 348-53.
60. Alper JC and Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58-68.
61. van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken, B et al. Interaction between hamartin and tuberlin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1053-7.
62. Fitzpatrick TB . History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 26-35.
63. Roach ES and Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 643-9.
64. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 64-80.
65. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 680-6.
66. Gutierrez GC, Smalley SL, Tanguay PE. Autism in tuberous sclerosis complex. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 97-103.
67. Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES, Hensle TW. The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 548-61.
68. Grosshans E M, Stoebner P, Bergoend H, Stoll C. Incontinentia pigmenti achromians (Ito). *Dermatologica* 1971; 142: 65-78.
69. Sybert VP, Pagon R A, Donlan M, Bradley C M. Pigmentary abnormalities and mosaicism for chromosomal aberration: association with clinical features similar to hypomelanosis of Ito. *J Pediat* 1990; 116: 581-586.
70. Kuster W. Ehrig, T Happle R. 'Hypomelanosis of Ito:' no entity, but a cutaneous sign of mosaicism. In: Nordlund JJ; Boissy R; Hearing V; King R; Ortonne JP. (eds.): The Pigmentary System and Its Disorders. New York: Oxford University Press 1998; p 594-601.
71. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 2171-9.
72. The International Incontinentia Pigmenti Consortium : Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappa-B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature* 2000; 405: 466-72.
73. Comi AM, Hunt P, Vawter MP, et al. Increased fibronectin expression in Sturge-Weber syndrome fibroblasts and brain tissue. *Pediatr Res* 2003; 53: 762-9.
74. Happle, R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Derm* 1987; 16: 899-906.
75. Demirci A, Kawamura Y, Sze G, Duncan C. MR of parenchymal neurocutaneous melanosis. *AJNR* 1995; 16: 603-6.
76. Fox H, Emery J L, Goodbody R A, Yates P O. Neurocutaneous melanosis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 508-16.
77. Monk BE, Vollum D I. Familial naevus sebaceous. *J Roy Soc Med* 1982; 75: 660-1.
78. Hamm H, Happle R. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) in a mother and her daughter. *Am J Med Genet* 1986; 24: 685-90.
79. Benedetto L, Sood U, Blumenthal N, et al. Familial nevus sebaceous. *J Am Acad Derm* 1990; 23: 130-2.
80. Bellosta M, Trespiolli D, Ghiselli E, Capra E, Scappaticci S. Focal dermal hypoplasia: report of a family with 7 affected women in 3 generations. *Europ J Derm* 1996; 6: 499-500.
81. Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nature Genet* 2007; 39: 833-5.
82. Baraitser M, Winter RM. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism and mental retardation: a new syndrome. *J Med Genet* 1988; 25: 41-3.
83. Fryns JP. Previously apparently undescribed syndrome: shallow orbits, ptosis, colobomas, trigonocephaly, gyral malformations, and mental and growth retardation. *Am J Med Genet* 1996; 64: 521-2.
84. Verloes A. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and

- mental retardation: Baraitser-Winter syndrome or Noonan syndrome?. *J Med Genet* 1993; 30: 425-6.
85. Ohdo S, Madokoro H, Sonoda T, Hayakawa K: Mental retardation associated with congenital heart disease, blepharophimosis, blepharoptosis, and hypoplastic teeth. *J Med Genet* 1986; 23: 242-4.
 86. Biesecker LG. The Ohdo blepharophimosis syndrome: a third case. *J Med Genet* 1991; 28: 131-4.
 87. Buntinx I, Majewski F: Blepharophimosis, iris coloboma, microgenia, hearing loss, postaxial polydactyly, aplasia of corpus callosum hydroureter, and developmental delay. *Am J Med Genet* 1990; 36: 273-7.
 88. Bardet, G: Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). *Thesis: Paris*, 1920. Note: N° 479.
 89. Katsanis N, Beales PL, Woods MO, et al. Mutations in MKKS cause obesity, retinal dystrophy and renal malformations associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nature Genet* 2000; 26: 67-70.
 90. Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, et al. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nature Genet* 2005; 37: 1381.
 91. Burck U. Genetic aspects of hemifacial microsomia. *Hum. Genet* 1983; 64: 291-296.
 92. Gorlin RJ. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Gorlin, JJ, Cohen MM, Jr.; Levin L S. (eds.): *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. London: Oxford Univ Press 1990; 641-9.
 93. Kuroki Y, Suzuki Y, Chiyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981; 99: 570-3.
 94. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: A new syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981; 99: 565-9.
 95. Meineke P, Rodewald A. Kabuki make-up syndrome in a caucasian. *Dysmorphology and Clinical Genetics* 1989; 3: 103-107.
 96. Wilson GN. Thirteen cases of Niikawa Kuroki syndrome: report and review with emphasis on medical complications and preventive management. *Am J Medical Genet* 1998; 79: 112-20.
 97. Costello JM. A new syndrome: mentally subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J* 1977; 13: 114-8.
 98. Johnson JP, Golabi M, Norton ME, et al. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr* 1998; 133: 441-8.
 99. Sigaudi S. Costello syndrome. *J of Med Genet* 1998; 35: 238-40.
 100. Feingold M. Costello syndrome and rhabdomyosarcoma. *J Med Genet* 1999; 36: 582-3.
 101. Allanson, JE. G syndrome: an unusual family. *Am J Med Genet* 1988; 31: 637-42.
 102. Cappa M, Borrelli P, Marini R, Neri G. The Opitz syndrome: a new designation for the clinically indistinguishable BBB and G syndromes. *Am J Med Genet* 1987; 28: 303-9.
 103. De Falco F, Cainarca S, Andolfi G et al. X-linked Opitz syndrome: novel mutations in the MID1 gene and redefinition of the clinical spectrum. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 222-8.
 104. Chasalow F I, Blethen S L, Taysi K. Possible abnormalities of steroid secretion in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome and their parents. *Steroids* 1985; 46: 827-43.
 105. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet* 1997; 68: 263-9.
 106. Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet* 1997; 68: 305-10.
 107. Wilson GN. Cooley WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge University Press. 2000, p 136.
 108. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13. I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 1994; 49: 175-88.
 109. Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II Psychomotor development. *Am J Med Genet* 1994; 49: 189-94.
 110. Kjaer I Keeling JW, Hansen BF: Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 13 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 70: 421-6.
 111. Sing KST: Trisomy 13 (Patau's syndrome): A rare case of survival into childhood. *J Med Defic Res* 1990; 34: 91-3.
 112. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet* 1985; 27: 59-61.
 113. Finemann RM, Ablow RC, Howard RO, Albright J, Breg WR: Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Pediatrics* 1975; 56: 762-767.
 114. Kurtyka ZE, Krzykwa B, Piatkowska E, Radwan M, Pietrzyk JJ: Trisomy 8 mosaicism syndrome. *Clin Pediatr* 1988; 27: 557-64.
 115. Camurri L, Chiesi A: A three-year follow-up on a child with low level trisomy 8 mosaicism which was diagnosed prenatally. *Prenatal Diagnosis* 1991; 11: 59-62.
 116. Pallister PD. The Pallister mosaic syndrome. *Birth Defects* 1977; 13(3B): 103-10.
 117. Killian W. Abnormal hair, craniofacial dimorphism, and severe mental retardation-a new syndrome? *J Clin Dysmorphol* 1983; 1: 6-143.
 118. Horneff G, Majewski F, Hildebrand B, Voit T, Leonard HG. Pallister-Killian syndrome in older children and adolescents. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 312-5.
 119. Chitayat D, Ruvalcaba RH, Babul R et al. Syndrome of proximal interstitial deletion 4p15: report of three cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995; 55: 147-54.
 120. Fryns JP, Syndrome of proximal interstitial deletion 4p15. *Am J Med Genet* 1995; 58: 295-6.
 121. Opitz JM: Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 459-61.
 122. Cornish KM Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 263-6.
 123. Van Buggenhout GJCM, Pijkels E, Holvoet M et al. Cri-du-chat syndrome: Changing phenotype in older patients. *Am J Med Genet* 2000; 90: 203-15.
 124. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*; 1961; 24: 1311-8.
 125. Beuren AJ. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Orig Art Ser*; 1972; 45-56.
 126. Morris A, Demsey SA, Leonard CO. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-26.
 127. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 11-6.

128. Butler MG, Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 319-32.
129. Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gittlieb W et al. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet* 1999; 65:370-386.
130. Knoll JHM, Nicholls RD, Magenis R, et al. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989; 32: 285-90.
131. Buiting K, Dittrich B, Grob S, et al. Sporadic imprinting defects in Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome: implications for imprint-switch models, genetic counselling, and prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 170-80.
132. Holm VA. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398.
133. Smith ACM, McGavran L, Robinson J, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet* 1986; 24: 393-414.
134. Smith ACM, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, et al. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17) (p11.2p11.2). *Genet Med* 2002; 4: 118-125.
135. Zori RT, Lupski JR, Heju Z, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular evidence for an infant with Smith-Magenis syndrome born from a mother having a mosaic 17p11.2p12 deletion. *Am J Med Genet* 1993; 47: 504-11.
136. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nature Genet* 2003; 33: 466-8.
137. Miller JQ: Lissencephaly in two siblings. *Neurology* 1963; 13: 841-50.
138. Dieker H. The lissencephaly syndrome. *Birth Defects* 1969; 5: 53-64.
139. Pilz DT, Dalton A, Long, et al. Detecting deletions in the critical region for lissencephaly on 17p13.3 using fluorescent in situ hybridization and PCR assay identifying a dinucleotide repeat polymorphism. *J Med Genet* 1995; 32: 275-8.
140. Dobyns WB, Curry CJ, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 584-94.
141. Hattory M Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of Brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1994; 370: 216-8.
142. DeGrouchy J, Roper P, Salomon C. Deletion partiele des bras longues du chromosome 18. *Pathol Biol (Paris)* 1964; 12: 579-82.
143. Miller G, Mowrey PN, Hopper KD, Frankel CA, Ladda RL. Neurologic manifestations in 18 q-syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 37: 128-32.
144. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate Journal* 1978; 15: 56-62.
145. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for DiGeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 924-33.
146. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10: 11-24.
147. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566.
148. Skuse DH, James RS, Bishop DVM, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 1997; 387: 705-8.