

ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ



International
Medical Center
VALLZAM



ENFERMEDADES RARAS más frecuentes de los niños de ALTO RIESGO (NAR)

Cristhian Rubén Vallejo Zambrano

Clelia Celeste Ricaurte Jijón

Cesar Iván Álava Álava

Ricardo Aspren Jiménez Jiménez

Libeth Larrea Ricaurte

Vanessa Estefanía Morán Rodríguez

Diana Monserrate Briones Cevallos

Daniela Estefanía Guzmán Andocilla

Jonathan Isaías Mendoza Loor

Johan Zambrano Zambrano

Autores Investigadores



Uleam
UNIVERSIDAD LAICA
ELOY ALFARO DE MANABÍ



ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)

AUTORES

INVESTIGADORES

Cristhian Rubén Vallejo Zambrano

Médico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Vicepresidente Académico Nacional (ANAMER) 2019 – 2020;
Cursa Maestría de Gerencia y Administración en Salud Hospitalaria;
Miembro del Colegio de Médico de Manabí;
Miembro del Departamento de Investigación y falla Cardíaca INCAP-CICCOMA;
Cursa Estudio para Homologación de título EEUU;
Cursa Maestría de Gerencia y Administración en Salud Hospitalaria;
Miembro de la Sociedad Europea de Cardiología.
Docente en Empresa Pública Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí “CENFOR”;
Cursos de la American Heart Association (BLS – ACLS - PALS);
Curso de Society of Critical Care Medicine (FCCS);
Cursos Internacionales: Harvard Medical School, St. George’s University,
Johns Hopkins University, World Health Organization;
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Manta, Ecuador;

 cristhianvallejomd@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5513-8507>

Clelia Celeste Ricaurte Jijón

Médico Cirujano en Universidad Estatal de Guayaquil;
Especialista en Pediatría;
Máster de Especialista en Neurociencias:
Bases Biológicas, Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Mentales,
Neuropsiquiátricos y Neuropsicológicos;
Diploma Superior en Desarrollo Local y Salud;
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Manta, Ecuador;
clelia_llg@hotmail.com


 <https://orcid.org/0000-0001-9519-1142>

Cesar Iván Álava Álava

Médico Especialista responsable del área de
emergencias pediátricas en el
Hospital General Rafael Rodríguez Zambrano;
Médico Especialista Jefe del área de Cuidados
Intensivos Pediátricos Clínica de los Esteros;
Coordinador de Unidad de Cuidados Intensivos
Pediátricos de la Clínica Centeno;
Docente de Pediatría Interno Rotativo año 2022 – 2023;
Médico Cirujano Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Magíster en nutrición clínica del niño y del adolescente de la
Pontificia Universidad Católica del Ecuador;
Médico Especialista en Cuidados Intensivos
Pediátricos de la Universidad Maimónides Buenos Aires;
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Hospital Rodríguez Zambrano;
Manta, Ecuador;

 cesar.alava@hrz.gob.ec  cesar.alava@uleam.edu.ec
 <https://orcid.org/0009-0009-9324-7005>

Ricardo Aspren Jiménez Jiménez

Médico Especialista en Neurocirugía;
Neurocirujano Oncólogo;
Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Neurocirugía;
IESS Manta – Manabí; Manta Hospital Center; Ecuador;
 ricardojimenezjimenez@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5689-8671>

Libeth Larrea Ricaurte

Médico en la Universidad de Guayaquil; Oficial Médico abordo (Julio - Agosto 2019) Celebrity Xpedition Island Galápagos Turismo y Valores C.A.;
Oficial Médico abordo (Agosto 2019- Marzo 2020
Lindblad Expeditions National Geographic Navilusul Cia. Ltda.;
Médico General (Junio - Diciembre 2020) Socialmed;
Oficial Médico abordo (Diciembre 2020)
Lindblad Expeditions National Geographic Navilusul Cia. Ltda.;
Investigador Independiente;
Guayaquil, Ecuador;

✉ libeth_lr@hotmail.com;

ID <https://orcid.org/0000-0002-8035-3839>

Vanessa Estefanía Morán Rodríguez

Médico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Cursos de la American Heart Association (BLS – ACLS - PALS);
Cursos Internacionales HARVARD MEDICAL SCHOOL;
Investigador Independiente;
Manta, Ecuador;

✉ vaesmoro@gmail.com

ID <https://orcid.org/0000-0001-9910-6523>

Diana Monserrate Briones Cevallos

Medico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Médico Residente en Hospicor;
Médico Residente Hospital de Especialidades Portoviejo;
Ecuador;

✉ diana_briones@hotmail.es

ID <https://orcid.org/0000-0002-3269-7573>

Daniela Estefanía Guzmán Andocilla

Médico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Diplomado internacional en Covid-19;
Especialización en manejo integral de pacientes críticos de la Universidad
Católica de Cuenca y Universidad del Zulia de Venezuela;
Cursando Especialidad en Salud y Seguridad Ocupacional;
Médico general en Funciones Hospitalarias en el
Hospital Rafael Rodríguez Zambrano;
Manta, Ecuador;

✉ stefania_g18@hotmail.com;

ID <https://orcid.org/0009-0001-9019-590X>

Jonathan Isaías Mendoza Loor

Médico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Investigador Independiente;
Manta, Ecuador;

✉ jonathanisaiasmendozaloor@gmail.com
ID <https://orcid.org/0000-0003-4543-6572>

Johan Zambrano Zambrano

Médico Cirujano de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí;
Investigador Independiente;
Manta, Ecuador;

✉ daronis27@gmail.com
ID <https://orcid.org/0000-0002-7241-8268>

ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)

REVISORES

ACADÉMICOS

Elsa Josefina Albornoz Zamora

Especialidad en Salud Pública;
Magíster Scientiarum en Investigación Educativa;
Maestría en Ciencias Orientación de la Conducta;
Especialidad en Docencia Universitaria;
Doctora en Ciencias de la Educación;
Doctora en Ciencias Gerenciales;
Postdoctorado en Investigación Educativa;
Cursando Doctorado en Enfermería; Universidad Metropolitana;
Guayaquil, Ecuador;

✉ ealbornoz@umet.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-1382-0596>

Marigina del Carmen Guzmán

Maestría en Ciencia: mención Orientación de la Conducta;
Magíster Scientiarum en Educación mención Investigación Educativa;
Especialista en Educación Superior;
Doctora en Ciencias de la Educación;
Doctora en Ciencias Gerenciales;
Postdoctorado en Investigación Educativa;
Universidad Metropolitana;
Quito, Ecuador;

✉ mguzman@umet.edu.ec

🆔 <https://orcid.org/0000-0003-4997-2540>

ENFERMEDADES RARAS
más frecuentes de los niños de
ALTO RIESGO (NAR)

Co-Autores





Dra. Katty Vallejo Zambrano. ESP.

Médico Cirujano Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.
Especialista en Medicina Familiar y comunitaria.
Universidad Católica Santiago de Guayaquil.
Coordinadora Académica de libros científicos.



Alejandra Valentina Jaramillo Cabrera.

Asesora Académica.
Coordinadora Académica de libros científicos.
Traductora Inglés – Español.



Dr. Erick Hidalgo Parra. ESP.

Médico General.
Especialista en Medicina Familiar y comunitaria.
Universidad Católica Santiago de Guayaquil.
Coordinador Académico de libros científicos.



Karla Tatiana Carrillo Espinal I.M.

Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Ney Antonio Moreira Briones I.M.

Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Víctor Josué Loor Moreira I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Bryan Paul Casanova Conforme I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



María Elisa Moreira Macías I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Gisselle Elizabeth Moretta Romo I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Jailenne Odalys Cotera Pin I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Natali Xiomara Guevara Paz I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Rosa Tatiana Castillo Jima I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Melanie Valentina Mero Reinado I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Sebastián Elías Sabando Pita I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).



Gema Lisbeth Sánchez Intriago I.M.
Internado de Medicina de la
Facultad de Ciencias Médicas (ULEAM).

Catalogación Bibliográfica

AUTORES:

Cristhian Rubén Vallejo Zambrano
Clelia Celeste Ricaurte Jijón
Cesar Iván Álava Álava
Ricardo Aspren Jiménez Jiménez
Libeth Larrea Ricaurte
Vanessa Estefanía Morán Rodríguez
Diana Monserrate Briones Cevallos
Daniela Estefanía Guzmán Andocilla
Jonathan Isaías Mendoza Loor
Johan Zambrano Zambrano

Título: Enfermedades raras más frecuentes de los niños de alto riesgo (NAR)

Descriptor: Ciencias médicas; Pediatría; Atención al paciente; Tratamiento médico.

Código UNESCO: 3201 Ciencias Clínicas

Clasificación Decimal Dewey/Cutter: 618.92/V182

Área: Ciencias de la Salud

Edición: 1^{era}

ISBN: 978-9942-622-64-8

Editorial: Mawil Publicaciones de Ecuador, 2023

Ciudad, País: Quito, Ecuador

Formato: 148 x 210 mm.

Páginas: 345

DOI: <https://doi.org/10.26820/978-9942-622-64-8>

URL: <https://mawil.us/repositorio/index.php/academico/catalog/book/61>

Texto para docentes y estudiantes universitarios

El proyecto didáctico: **Enfermedades raras más frecuentes de los niños de alto riesgo (NAR)**, es una obra colectiva escrita por varios autores y publicada por MAWIL; publicación revisada bajo la modalidad de pares académicos ciegos y por el equipo profesional de la editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de MAWIL de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.
Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Director Académico: Lcdo. Alejandro Plúa Argoti

Dirección Central MAWIL: Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador: Mg. Vanessa Pamela Quishpe Morocho

Dirección de corrección: Mg. Ayamara Galanton.

Editor de Arte y Diseño: Lic. Eduardo Flores, Arq. Alfredo Díaz

Corrector de estilo: Lic. Marcelo Acuña Cifuentes

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Índices

Contenidos



Introducción / **pág 30**

Capítulo I.

Síndrome de sotos / **pág 40**

Definición / **pág 41**

Etiología / **pág 42**

Epidemiología / **pág 44**

Fisiopatología / **pág 45**

Clínica / **pág 47**

Características cardinales o clásicas / **pág 47**

Características principales / **pág 50**

Características asociadas / **pág 52**

Diagnóstico / **pág 52**

Tratamiento / **pág 55**

Diagnóstico diferencial / **pág 56**

 Síndrome de X-Frágil / **pág 56**

 Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) / **pág 56**

 Síndrome de Weaver / **pág 56**

 Síndrome de Marshal-Smith / **pág 57**

 Síndrome de Malan / **pág 58**

 Síndrome de Marfan / **pág 58**

 Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) / **pág 59**

Pronóstico / **pág 60**

Complicaciones / **pág 60**

Capítulo II.

Síndrome de Rett / **pág 62**

Definición / **pág 63**

Etiología / **pág 64**

Epidemiología / **pág 64**

Fisiopatología / **pág 65**

Clínica / **pág 69**

Estadio I / **pág 69**

Estadio II / **pág 70**

Estadio III / **pág 70**

Estadio IV / **pág 70**

Características de los comportamientos anómalos / **pág 71**

Distonía / **pág 72**

Epilepsia y convulsiones / **pág 73**

Escoliosis / **pág 73**

Trastornos óseos / **pág 73**

Trastornos en la menstruación / **pág 73**

Calidad de sueño / **pág 73**

Trastornos bucales / **pág 74**

Relacionadas con la farmacología consumida por los pacientes / **pág 74**

Relacionadas con el propio síndrome / **pág 74**

Ingesta dietética y déficit de crecimiento / **pág 74**

Diagnóstico / **pág 75**

Criterios mayores / **pág 75**

Criterios de exclusión para RTT / **pág 75**

Criterios de apoyo para SR Atípico / **pág 75**

Tratamiento / **pág 77**

Diagnóstico diferencial / **pág 78**

Pronóstico / **pág 78**

Complicaciones / **pág 79**

Alteraciones cardiovasculares / **pág 79**

Alteraciones endócrinas / **pág 79**

Alteraciones Neurológicas / **pág 79**

Alteraciones inmunológicas / **pág 80**

Alteraciones gastrointestinales / **pág 80**

Capítulo III.

Síndrome de Cornelia de Lange / **pág 81**

Definición / **pág 82**

Etiología / **pág 83**

Epidemiología / **pág 84**

Fisiopatología / **pág 85**

Clínica / **pág 89**

Diagnóstico / **pág 93**

Diagnóstico clínico / **pág 93**

Diagnóstico prenatal / **pág 94**

Tratamiento / **pág 97**

Diagnóstico diferencial / **pág 100**

Pronóstico / **pág 101**

Complicaciones / **pág 101**

Capítulo IV.

Síndrome de Gaucher / pág 102

Definición / pág 103

Etiología / pág 103

Epidemiología / pág 105

Fisiopatología / pág 105

Clínica / pág 106

Diagnóstico / pág 109

Tratamiento / pág 113

Diagnóstico diferencial / pág 120

Pronóstico y Complicaciones / pág 121

Capítulo V.

Síndrome de MIDAS / pág 123

Definición / pág 124

Etiología / pág 124

Epidemiología / pág 125

Fisiopatología / pág 126

Clínica / pág 128

Lesiones cutáneas lineales / pág 129

Hallazgos oculares / pág 131

Afectación del sistema nervioso central (SNC) / pág 133

Hallazgos cardíacos / pág 133

Otros hallazgos / pág 133

Diagnóstico / pág 134

 Diagnóstico clínico / pág 134

Diagnóstico genético / pág 135

Tratamiento / pág 136

Pronóstico / pág 144

Complicaciones / pág 145

Capítulo VI.

Síndrome de Crouzon / pág 146

Definición / pág 147

Etiología / pág 147

Epidemiología / pág 148

Fisiopatología / pág 148

Clínica / pág 150

Diagnóstico / pág 151

Estudios de Laboratorio / **pág 153**

Tratamiento / **pág 153**

Reparación del cráneo mínimamente invasiva / **pág 154**

Avance fronto-orbitario o remodelación de la bóveda calvarial / **pág 154**

Avances de Le Fort / **pág 155**

Osteogénesis por distracción / **pág 155**

Diagnóstico diferencial / **pág 155**

Síndrome de Apert / **pág 155**

Síndrome cutis gyrata Beare-Stevenson / **pág 155**

Síndrome de Cole-Carpenter / **pág 155**

Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans / **pág 156**

Síndrome de Jackson-Weiss / **pág 156**

Pronóstico / **pág 157**

Complicaciones / **pág 157**

Problemas auditivos / **pág 158**

Hidrocefalia / **pág 158**

Problemas de visión / **pág 158**

Problemas dentales / **pág 158**

Problemas respiratorios / **pág 158**

Capítulo VII.

Síndrome de Proteus / **pág 161**

Definición / **pág 162**

Etiología / **pág 162**

Epidemiología / **pág 163**

Fisiopatología / **pág 163**

Clínica / **pág 164**

Diagnóstico / **pág 167**

Categorías de criterios específicos para establecer el diagnóstico de SP / **pág 168**

Criterios generales / **pág 170**

Criterios clínicos positivos / **pág 170**

Criterios clínicos negativos / **pág 171**

Tratamiento / **pág 173**

Diagnóstico diferencial / **pág 174**

Pronóstico / **pág 176**

Capítulo VIII.

Síndrome de Seckel / pág 178

Definición / **pág 179**

Etiología / **pág 179**

Epidemiología / **pág 180**

Fisiopatología / **pág 182**

Clínica / **pág 186**

Diagnóstico / **pág 189**

Tratamiento / **pág 194**

Diagnóstico Diferencial / **pág 195**

Pronóstico / **pág 196**

Complicaciones / **pág 22**

Capítulo IX.

Síndrome de Nager / pág 199

Definición / **pág 200**

Etiología / **pág 201**

Epidemiología / **pág 201**

Fisiopatología / **pág 202**

Clínica / **pág 206**

Diagnóstico / **pág 212**

Tratamiento / **pág 214**

Diagnóstico diferencial / **pág 215**

Complicaciones / **pág 222**

Capítulo X.

Síndrome de West / pág 224

Definición / **pág 225**

Etiología / **pág 225**

Epidemiología / **pág 232**

Fisiopatología / **pág 232**

Clínica / **pág 233**

Diagnóstico / **pág 236**

Tratamiento / **pág 227**

Diagnóstico Diferencial / **pág 239**

Pronóstico / **pág 241**

Complicaciones / **pág 242**

Capítulo XI.

Síndrome de Noonan / pág 244

Definición / pág 245

Etiología / pág 245

Epidemiología / pág 246

Fisiopatología / pág 247

Clínica / pág 249

Rasgos Craneofaciales / pág 251

Manifestaciones Cardiovasculares / pág 253

Manifestaciones en el Crecimiento y Desarrollo / pág 254

Manifestaciones nutricionales y alteraciones

en la homeostasis energética / pág 255

Manifestaciones Neurológicas / pág 255

Manifestaciones Genitourinarias y Renales / pág 256

Manifestaciones Oculares / pág 256

Manifestaciones Dentales / pág 256

Manifestaciones cutáneas / pág 257

Manifestaciones linfáticas / pág 257

Diagnóstico / pág 259

 Diagnóstico prenatal / pág 259

 Diagnóstico Clínico / pág 259

Tratamiento / pág 260

Diagnóstico Diferencial / pág 265

Pronóstico / pág 267

Complicaciones / pág 268

 Complicaciones Alimenticias / pág 268

 Complicaciones del Habla y del Leguaje / pág 268

 Complicaciones Esqueléticas / pág 268

 Complicaciones Hematológicas / pág 269

Glosario y abreviaturas / pág 270

Referencias Bibliográficas / pág 292

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Índices

Tablas



- Tabla 1.** Tipos de convulsiones en síndrome de Sotos. / **pág 51**
- Tabla 2.** Pruebas genéticas moleculares utilizadas en el síndrome de Sotos. / **pág 54**
- Tabla 3.** Descripción de las habilidades observadas para cada nivel de función de la mano. / **pág 72**
- Tabla 4.** Tipo e incidencia de cardiopatía congénita en dependencia del gen mutado en pacientes con síndrome de Cornelia de Lange. / **pág 92**
- Tabla 5.** Características cardinales y sugestivas del síndrome de Cornelia de Lange. / **pág 93**
- Tabla 6.** Tratamiento de las manifestaciones en individuos con síndrome de Cornelia de Lange. / **pág 97**
- Tabla 7.** Presentaciones características por edad. / **pág 108**
- Tabla 8.** Métodos de diagnóstico en la enfermedad de Gaucher. / **pág 112**
- Tabla 9.** Diferencias clínicas entre los tres recombinantes usados en TRE. / **pág 114**
- Tabla 10.** Metas de manejo a corto y largo plazo de la enfermedad de Gaucher tipo. / **pág 117**
- Tabla 11.** Terapia de reducción de sustrato para la enfermedad de Gaucher. / **pág 119**
- Tabla 12.** Características clínicas notificadas en individuos afectados por MLS. / **pág 128**
- Tabla 13.** Criterios mayores y menores asociados con el síndrome de MIDAS. / **pág 134**
- Tabla 14.** Diagnóstico diferencial del síndrome MLS. / **pág 143**
- Tabla 15.** Eficacia (tasa de identificación) de pruebas moleculares. / **pág 153**
- Tabla 16.** Trastornos considerados para el diagnóstico diferencial del síndrome de Crouzon. / **pág 156**
- Tabla 17.** Características clínicas diferencias síndromes CLOVES y Proteus. / **pág 175**
- Tabla 18.** Complicaciones cardiovasculares notificadas en el síndrome de Seckel. / **pág 197**
- Tabla 19.** Resumen de las mutaciones de SF3B4 en enfermedades congénitas. / **pág 204**
- Tabla 20.** Características del síndrome de Nager. / **pág 207**
- Tabla 21.** Protocolo de manejo para pacientes con síndrome de Nager. Protocolo de Treacher Collins Modificado. / **pág 211**
- Tabla 22.** Frecuencia comparativa de rasgos faciales entre los síndromes Nager y Treacher Collins. / **pág 216**

Tabla 23. Condiciones similares al Síndrome de Nager. / **pág 218**

Tabla 24. Malformaciones asociadas a SNg, se compara con otras de fenotipo similar. / **pág 220**

Tabla 25. Las causas específicas del grupo (N = 541). / **pág 226**

Tabla 26. Etiología del Síndrome de West. / **pág 230**

Tabla 27. Características clínicas de los niños con síndrome de West, de una muestra de 30 niños provenientes del Norte de la India. / **pág 233**

Tabla 28. Respuesta al tratamiento de los niños con síndrome de West de una muestra de 30 niños provenientes del Norte de la India. / **pág 237**

Tabla 29. Comparación de los Síndromes Epilépticos Infantiles: Características típicas o más comunes. / **pág 240**

Tabla 30. Manifestaciones Clínicas del Síndrome de Noonan. / **pág 258**

Tabla 31. Características diagnósticas del síndrome de Noonan y la importancia relativa de estas características. / **pág 260**

Tabla 32. Genes de interés en el diagnóstico diferencial del síndrome de Noonan. / **pág 266**

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Índices

Tablas



Ilustración 1. Imágenes faciales que evidencian macrocefalia, prominencia de la frente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, mentón pequeño y pelos escasos. (a,b) Paciente de 1 a 4 meses de edad, (c) Paciente de 1 a 18 meses, (d) Paciente 3 meses antes de la reparación de craneosinostosis. / **pág 41**

Ilustración 2. Secuencia NSD1 para una nueva mutación. / **pág 42**

Ilustración 3. Mutación de novo en el gen NSD1 (p. Glu1970Metfs*6 (c.5908_5911delGAGT) detectada en un paciente. Se observa protuberancia xifoidal que puede ser específica para esta mutación. / **pág 43**

Ilustración 4. Esquema de la proteína SET2. Por encima y por debajo de la proteína se muestran las mutaciones reportadas en la literatura. Las mutaciones sin sentido se representan con un círculo rojo, las mutaciones por errores con un triángulo amarillo. AWS, dominio AWS; SET, dominio SET, PS, post-SET dominio; LCR, región de carga baja; WW, dominio WW. / **pág 44**

Ilustración 5. Arquitectura del gen NSD1. Las tres principales isoformas NSD1 contienen dos dominios de interacción de receptores nucleares (NID), dos prolina-triptófano-triptófano-prolina (PWWP), cinco dedos de zinc de homodominio de plantas (PHD), el catalítico Su(var)3-9 potenciador de zeste Trithorax (SET) y el dominio C-terminal C5HCH (Cys-His). / **pág 45**

Ilustración 6. Representación gráfica de la proteína NSD1 normal y NSD1 mutada. PWWP (prolina-triptófano-prolina-triptófano) se representa en verde, PHD (dedo homeodominio de la planta) en azul, SET (SU[VAR]3-9, E[Z], tritórax) en naranja y C5HCH (dominio rico en Cys-His) en amarillo. / **pág 46**

Ilustración 7. Rasgo facial distintivo del síndrome de Sotos. Paciente de 6 años y 10 meses muestra dolicocefalia, vello frontotemporal escaso, una frente prominente, una cara larga y estrecha con una barbilla prominente. / **pág 48**

Ilustración 8. Fotografías seriadas de cuatro pacientes que representan la evolución del fenotipo facial.

(1) Vistas frontales y de perfil del paciente a los 9 meses (1A y 1B), 8 años (y) (1C y 1D) y 11 años (1E y 1F). (2) Paciente a los 8 años (2A y 2B), 17 años (2C y 2D) y 20 años (2E y 2F). (3) Paciente a los 7 años (3A y 3B), 14 años (3C y 3D) y 18 años (3E y 3F). (4) Paciente a 1 y 9 meses (4A y 4B), 11 años (4C y 4D) y 18 años (4E y 4F). / **pág 49**

Ilustración 9. La radiografía de la muñeca de la mano izquierda de un paciente de 2 años (vista anteroposterior) mostró siete huesos del carpo que sugieren una edad ósea avanzada (6-7 años). / **pág 50**

Ilustración 10. Anomalías craneales en resonancia magnética (ventrículos dilatados bilaterales, hidrocefalia, cuerpo calloso delgado, quiste pineal que se muestra en el círculo blanco). / **pág 51**

Ilustración 11. Características físicas de los pacientes y confirmación de la variante del gen NSD1. (A) Fotografías de padre e hijo con síndrome de Sotos mostrando manos grandes en ambos y macrocefalia, asimetría facial y altura alta (B) Electroferograma de la secuencia genómica obtenida por secuenciación de Sanger que confirma la variante NSD1 identificada por secuenciación dirigida del exoma en los pacientes. / **pág 53**

Ilustración 12. La ecografía prenatal a las 35 semanas de gestación muestra (A) ventriculomegalia y (B) pielectasis izquierda. / **pág 54**

Ilustración 13. Fotografías faciales de pacientes con Síndrome de Marshal-Smith. Los pacientes se identificaron por su número en la figura. El paciente número 1 tiene 2 semanas; el paciente 2, 6 meses; paciente 3, 3 meses; paciente 4, 2 años; paciente 5, 20 meses; paciente 6, 4 años; paciente 7, 6 años; paciente 8, 5 años; paciente 9, 5 años; paciente 10, 6 años; paciente 11, 8 años; paciente 12, 7 años; paciente 13, 6 años; paciente 14, 12 años; paciente 15, 13 años; paciente 16, 13 años; paciente 17, 16 años; paciente 18, 20 años. / **pág 57**

Ilustración 14. Una vista facial de los 42 individuos actualmente informados con Síndrome de Malan. Las edades se mencionan debajo de cada imagen. / **pág 58**

Ilustración 15. Múltiples lipomas subcutáneos en tronco, pelvis y extremidades inferiores. Característicos del Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. / **pág 59**

Ilustración 16. Escoliosis como resultado de una miopatía en una niña de seis años. / **pág 60**

Ilustración 17. Esquema representativo de los dominios de la proteína MECP2. / **pág 66**

Ilustración 18. Paciente de 17 años con RTT. / **pág 71**

Ilustración 19. Representación esquemática de las interacciones funcionales y físicas de la red de proteínas de cromatinopatías. El grosor de la línea indica la fuerza del soporte de datos. / **pág 86**

Ilustración 20. Rasgos faciales en síndrome de Cornelia de Lange. Paciente pediátrico muestra hirsutismo, sinofrismo, puente nasal deprimido, nariz hacia arriba, filtrum largo y pestañas largas y curvas. / **pág 90**

Ilustración 21. Anormalidades de las extremidades en SCdL. (A) Clinodactilia del tercer y cuarto dedo de la mano derecha en un niño de 4 años con SCdL. (B) Miembro inferior izquierdo que muestra ausencia del segundo dedo del pie y sindactilia del tercer y cuarto dedo del pie. / **pág 91**

Ilustración 22. Imágenes de ultrasonido prenatal bidimensionales (derecha) y tridimensionales (izquierda) que muestran antebrazos cortos de 7 mm y 9 mm (flechas) y húmeros y fémures cortos. / **pág 95**

Ilustración 23. Ecografía de cara fetal en un caso de SCdL con fenotipo clásico: (A) Imagen 2D del perfil fetal a las 29 semanas de gestación, mostrando micrognatia/retrognatia leve; filtrum anormal; puente nasal deprimido; (B) Reconstrucción del volumen de la cara fetal a las 29 semanas de gestación. / **pág 96**

Ilustración 24. Características clínicas del síndrome de Wiedemann-Steiner. (a) hipertrichosis de la columna vertebral, principalmente en la región lumbar y coccígea. b Rasgos faciales distintivos. / **pág 100**

Ilustración 25. Hidrólisis de glucosilceramida (GlcCer) por glucocerebrosidasa (GCasa) en el lisosoma. (A) GCasa es activada por la saposina C. En las enfermedades de almacenamiento lisosomal, una deficiencia enzimática es responsable de la acumulación de su sustrato en el lisosoma celular (enfermedad por sobrecarga). / **pág 104**

Ilustración 26. Células de Gaucher infiltrando el parénquima hepático (a); tinción anti-CD68 puede ayudar a demostrar las células de Gaucher (b). / **pág 106**

Ilustración 27. Radiografía de manifestaciones óseas en la enfermedad de Gaucher. Osteopenia generalizada y áreas líticas en las ilíacas (A) y diáfisis medias de ambos fémures (A, B), tibias (B) y húmeros (C). Fracturas patológicas superiores de ambos fémures (A). Deformidad en matraz de Erlenmeyer de ambos fémures (B). Expansión y trabeculación gruesa del fémur izquierdo (D). Osteonecrosis extensa de la cabeza femoral derecha con pérdida completa del espacio articular

(E). Cifosis torácica prominente y lordosis lumbar exagerada con mínima curvatura lumbar (F). Vértebras torácicas en forma de H compatibles con osteonecrosis (G). / **pág 109**

Ilustración 28. Vista esquemática del brazo corto del cromosoma X en el que se basa el gen HCCS como Xp22.2. / **pág 125**

Ilustración 29. Recién nacida con lesiones de aplasia dérmica que afectan a ojos y mejillas. / **pág 130**

Ilustración 30. Recién nacida con defectos faciales lineales que siguen las líneas de Blaschko cubiertos con costras hemorrágicas. / **pág 131**

Ilustración 31. Paciente femenina con síndrome de MIDAS, se observa facies dismórfica, con microftalmia y ptosis parpebral. / **pág 132**

Ilustración 32. Anoftalmia que afecta a un infante (A) y un adulto (B) mostrando una anoftalmia bilateral. / **pág 137**

Ilustración 33. Fotografía externa del ojo derecho de una paciente afroamericana de 1 semana de edad que revela un 70-80% de opacificación corneal con aclaramiento central relativo. / **pág 133**

Ilustración 34. Características clínicas de la hipoplasia dérmica focal (FDH). Los pacientes FDH11 (a-e), FDH1 (g), FDH6 (h-j) y FDH10 (k) muestran los hallazgos clínicos típicos de FDH, como hipoplasia dérmica (pierna de FDH 7 como recién nacido en (h) y en 8 años de edad en (i)), hiperpigmentación en la línea de Blaschko (c e i) y malformaciones esqueléticas severas, en particular sindactilia (d y e). Orejas dismórficas (b, j y k), así como defectos dentales como oligodoncia, hipodoncia, hipoplasia del esmalte e incisivos con muescas (g) en FDH1. El padre del paciente FDH11 muestra lesiones cutáneas lineales leves en la pantorrilla (f). / **pág 141**

Ilustración 36. Niño con variante NAA10 c.455_458delCTCA. A los 11 años de edad, presenta microcórnea, microftalmos, pectus excavatum, pie zambo y sindactilia. / **pág 143**

Ilustración 37. Paciente con síndrome de Crouzon. Imagen 1. Se puede observar el hipertelorismo (recuadro rojo). Imagen2. Proptosis (flecha roja). / **pág 151**

Ilustración 38. TC axial de cráneo sin contraste en ventana ósea. Imagen A. Engrosamiento asimétrico de la bóveda craneal en el hueso frontal derecho (flechas naranjas). Imagen B. se observa hidrocefalia moderada (flecha roja). Imagen B y C. se evidencia

un gran quiste ubicado en la fosa posterior (flechas azules) una indentación difusa de la tabla interna del cráneo (flechas verdes). / **pág 151**

Ilustración 39. (a-d) Radiografía lateral de cráneo extraoral y tomografía computarizada de un paciente. / **pág 152**

Ilustración 40. Fotografías extraorales. / **pág 159**

Ilustración 41. (a-e) fotografías intraorales. / **pág 159**

Ilustración 42. Dos macetas con estribo que muestran individuos con posible SS. Las características incluyen retro o micrognatia, nariz en forma de pico, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y posible microcefalia. Museo Larco-Lima, Perú. / **pág 181**

Ilustración 43. La cara de pájaro, la retrognatia, la microcefalia y los pelos finos prominentes en las vistas frontal (A) y lateral (B). / **pág 22**

Ilustración 44. (A) perfil de ave (micrognatia, frente hundida) en el primer embarazo. (A1) perfil de pájaro (micrognatia, frente hundida) en el segundo embarazo. (B) quiste del plexo coroideo en el primer embarazo. (B2) quiste del plexo coroideo en el segundo embarazo. (C) pectus excavatum en el primer embarazo. (C2) pectus excavatum en el segundo embarazo. (D) burbuja estomacal agrandada en el primer embarazo. (D2) la arteria umbilical única en el segundo embarazo. (E) mano cerrada en el primer embarazo. (E2) mano cerrada en el segundo embarazo. (F) columna vertebral anormal/genitales ambiguos en el primer embarazo. (F2) columna vertebral/genitales ambiguos anormales en el segundo embarazo. / **pág 190**

Ilustración 45. Imagen tridimensional del feto afectado del primer embarazo afectado que muestra la micrognatia y la nariz en pico. / **pág 91**

Ilustración 46. Imagen de exploración que presenta las características dismórficas que incluyen micrognatia, nariz en forma de pico y frente hundida. / **pág 192**

Ilustración 47. TC inicial con vistas axial, coronal y sagital que demuestra la hemorragia subaracnoidea basal (A – C). / **pág 193**

Ilustración 48. Los cortes axiales de RM ponderados en T2 muestran lisencefalia en ambas regiones frontotemporales

y leve dilatación de las astas posteriores del ventrículo lateral. (C) La sección sagital de RM ponderada en T2 muestra una nariz prominente. / **pág 194**

Ilustración 49. Múltiples funciones moleculares de SF3b4 en eucariotas. (A) Arabidopsis JANUS interactúa directamente con la ARN polimerasa II a través de su dominio RRM2 y regula la transcripción mediada por Pol II de genes diana específicos. (B) SF3b4 puede interactuar con SF3b145 a través de su dominio RRM1 y unir la snRNP U2 al sitio de ramificación en el empalme previo al ARNm. (D) SF3b4 interactúa con el receptor quinasa BMPR-IA en la membrana celular y facilita su internalización. Tanto el motivo RRM2 como el C-terminal de SF3b4 son necesarios para la interacción. / **pág 203**

Ilustración 50. Hipoplasia de pulgar, característico del síndrome de Nager. / **pág 208**

Ilustración 51. (A) Imagen sagital preoperatoria que evidencia hipoplasia del tercio medio facial y pirámide nasal superior prominente. (B) Imagen sagital que muestra distracción mandibular y del tercio medio facial, seis meses después de la operación donde se observa una proyección corregida del tercio medio facial y la proyección de la pirámide nasal superior en relación con la parte inferior de la nariz. (C) Imagen frontal preoperatoria que muestra hipoplasia del tercio medio facial, retrusión mandibular y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. (D) Imagen frontal de distracción mandibular y del tercio medio facial seis meses después de la operación donde se observa una corrección de la proyección del tercio medio facial y la mandíbula. / **pág 209**

Ilustración 52. Ultrasonido de micrognatia en feto con síndrome de Nager. Este tipo de micrognatia severa puede ser igual en otros fetos como en los síndromes de Treacher Collins, Pierre Robin. / **pág 212**

Ilustración 53. Examen 3D-TC fetal, donde se observó hipoplasia mandibular y fusión de húmero, radio y cúbito, además de fractura de pulgar. / **pág 214**

Ilustración 54. Paciente neonato con hipoplasia mandibular micro/retrognatia. / **pág 216**

Ilustración 55. Actividad rápida similar a un huso correspondiente al espasmo. Registro de EEG ictal que

muestra una velocidad del papel de 30 mm/s y una ganancia de 10 microvoltios/mm. / **pág 235**

Ilustración 56. RM y EEG: Las imágenes axiales ponderada en T2 (A) y axial ponderada en T2* (B) revelan hendiduras parenquimatosas en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales (punta de flecha). (C) Al ingreso, el EEG durante el sueño revela hipsarritmia. (D) El EEG durante el sueño era normal a los 2 años y 7 meses de edad. / **pág 238**

Ilustración 57. La vía de transducción de señales Ras/MAPK. La vía de señalización MAPK de las proteínas quinasas está críticamente involucrada en la proliferación, diferenciación, motilidad, apoptosis y senescencia celular. Las RASopatías son síndromes genéticos médicos causados por mutaciones en genes que codifican componentes o reguladores de la vía Ras/MAPK (indicados por líneas discontinuas). Estos trastornos incluyen neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (SNn), síndrome de Noonan con múltiples lentigos (NSML), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y síndrome de Legius. / **pág 248**

Ilustración 58. Síndrome de Noonan en diferentes edades. / **pág 250**

Ilustración 59. Características del Síndrome de Noonan (SNn). / **pág 250**

Ilustración 60. La cara del síndrome de Noonan a lo largo del tiempo. / **pág 252**

Ilustración 61. Radiografía de tórax de paciente de 14 años en Ambato, Ecuador. Se puede observar ligera cardiomegalia. Las flechas verdes indican incremento de la trama vascular pulmonar y arco pulmonar dilatado. / **pág 253**

ENFERMEDADES RARAS
más frecuentes de los niños de
ALTO RIESGO (NAR)

Introducción



Las enfermedades raras también denominadas huérfanas, son alteraciones genéticas. A finales del siglo XX se establecieron como una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial. Este término fue introducido en Estados Unidos a mediados de los años 80, reciben este nombre por la baja prevalencia en la población, su terminología guarda cierta relación con fármacos que para ese tiempo presentaban una investigación deficiente, considerándose huérfanos, por lo que el abordaje terapéutico en ciertos casos es limitado.

Según datos de la OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) existen 10.000 enfermedades huérfanas aproximadamente y datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) mencionan que estas patologías comprometen al 7% de los habitantes, equivalente a 500 millones de individuos. De esta manera este grupo de afecciones se constituye como la segunda causa de deceso en recién nacidos hasta los 28 días.

En América Latina, existen subregistros de estas enfermedades debido al difícil diagnóstico y al déficit de conocimiento acerca de las mismas. Por ello es fundamental contar con información confiable, pruebas diagnósticas y apoyo psicosocial en centros capacitados y especializados en el tema.

El presente libro tiene como finalidad ampliar el conocimiento referente a diversos síndromes catalogados como raros; abarcando definiciones, etiologías, datos epidemiológicos; haciendo especial énfasis en puntos clave que permiten su identificación y diferenciación de otros cuadros patológicos similares; se incluye la fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y complicaciones. A continuación, se detalla una breve introducción de los síndromes raros de mayor frecuencia en el medio.

El Síndrome de Sotos (SSt), fue descrito por primera vez hace 58 años como un trastorno con una clínica muy específica y reconocible, cuyo fenotipo consiste principalmente en hallazgos neuroconductuales; casi 43 años después se identificó al gen de la proteína 1 (NSD1) como el causante.

El funcionamiento correcto de NSD1 es de suma importancia en múltiples aspectos de desarrollo y enfermedades, tanto en casos humanos como en modelos animales, se recalca la necesidad de la vigilancia activa en el SSt considerando la posibilidad de que un mecanismo patogénico peor pueda estar presente.

La identificación del SSt se realiza comúnmente en la infancia, adolescencia o edad adulta, considerándose raro el informe del diagnóstico de casos fetales, pues este depende principalmente de los hallazgos ecográficos y pruebas genéticas.

De esta forma se lo describe como un verdadero trastorno del neurodesarrollo recalcando que el fenotipo cambia según las diferentes etapas del desarrollo, la hipotonía y el retraso en la adquisición de habilidades motoras finas y gruesas en bebés y niños pequeños tienden a volverse uno de los puntos clave de este síndrome, aunado al avance de la edad ósea debido a la aceleración de la velocidad de crecimiento.

Respecto al Síndrome de Rett (SR), se trata de una alteración del neurodesarrollo, una patología que afecta casi de manera exclusiva al sexo femenino y en el sexo masculino cuando se presenta es considerada letal.

Cuando la alteración de este gen se presenta en mujeres (XX) es posible que uno de los cromosomas X no esté afectado por la mutación, por lo tanto, sus manifestaciones pueden no ser graves ya que hay una compensación por el cromosoma sano, pudiendo la paciente tener mayor supervivencia, pero se ve comprometida su fertilidad.

En los hombres (XY) al tratarse de una enfermedad que afecta al cromosoma X, la mutación conduce a muerte prematura ya que a diferencia de las mujeres no presentan esa protección por parte de su otro cromosoma. En la mayoría de los casos el Síndrome de Rett Típico o Clásico (RTT) no es hereditario.

La incidencia es 1 de cada 10.000 a 15.000 mujeres nacidas vivas y es considerada la segunda causa de discapacidad intelectual (DI) grave en las mujeres, después del Síndrome de Down. Fue descubierto por Andreas Rett en 1.966, de allí la enfermedad toma su denominación.

Desde los primeros informes se ha hecho un gran avance en la comprensión de este trastorno; incluido la identificación del gen causal en un 90% a 95% de los casos clásicos, gen que codifica la Proteína de Unión a Metil CpG2 (MECP2), fundamental en la sinapsis neuronal. También se presentan variantes patógenas en el gen CDKL5 y en el gen FOXP1, especialmente en sus formas atípicas.

El diagnóstico está basado en la clínica, se presentan tres formas: Típica o clásica, atípica o variante y alteraciones leves en el aprendizaje, siendo la última la de menor prevalencia. El RTT es el más prevalente, representa más de $\frac{3}{4}$ de los casos. Clínicamente los pacientes presentan un desarrollo que aparenta ser normal en los primeros meses de vida hasta el año y medio aproximadamente, posteriormente hay una detención del mismo.

El patrón atípico puede presentar 5 variantes: Congénita, regresión tardía, preservación del habla, epilepsia temprana y la forma incompleta. Cabe recalcar que es de utilidad diagnóstica los estudios a nivel molecular.

Se debe considerar al SR como un posible diagnóstico diferencial en diversas patologías que en sus manifestaciones produzcan discapacidades en el desarrollo de los pacientes en edad pediátrica. Al tratarse de una patología progresiva su sintomatología se agrava conforme avanzan los años; en la mayoría de los casos tanto los signos como los síntomas de la enfermedad suelen atenuarse conforme se culmina la etapa de la adolescencia.

Aunque ha existido un evidente progreso en el ámbito científico desde que fue descubierto este síndrome, aún no es conocido en su totalidad el mecanismo por el que estas mutaciones producen la clínica de los pacientes. Por ello la terapéutica en los pacientes es variada y está enfocada en aliviar la sintomatología.

Estas enfermedades genéticas que son tan raras como el Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) afectan colectivamente a una parte significativa de la población mundial, independientemente de su rareza. Generalmente estas enfermedades tienen la característica de poseer información limitada, por lo que los médicos pueden tener dificultades para diferenciar entre condiciones clínicamente similares.

Por ello es relevante comprender ciertos antecedentes. El SCdL es un síndrome genético caracterizado por trastornos graves del neurodesarrollo, rasgos faciales típicos, retraso del crecimiento intrauterino/posnatal y malformaciones de múltiples órganos y sistemas.

Para el Síndrome de Gaucher (GU) las mutaciones bialélicas (homocigotas o heterocigotas compuestas) del gen de la glucocerebrosidasa (GBA) causan la enfermedad de Gaucher, mientras que las mutaciones heterocigotas son numéricamente el factor de riesgo genético más importante para la enfermedad de Parkinson, y están asociadas con el desarrollo de otras sinucleinopatías en particular la demencia con cuerpos de Lewy.

Los lisosomas son orgánulos citoplasmáticos que contienen una variedad de hidrolasas diferentes. Una deficiencia genética en la actividad enzimática de una de estas hidrolasas conducirá a la acumulación del material destinado a la degradación lisosomal.

Por otro lado; el síndrome de MIDAS, descrito por primera vez en 1.990, es un trastorno neurocutáneo raro de herencia autosómica dominante ligado

al cromosoma X, causado con mayor frecuencia por una deleción o translocación de Xp22.3 y una mutación en el gen HCCS, aunque también se han informado mutaciones en los genes COX7B y NDUFB11.

Este raro trastorno genético es letal en los varones, no obstante, en las mujeres se caracteriza por producir un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluye, en la mayor parte de los casos, microftalmia unilateral o bilateral y defectos cutáneos lineales limitados a la cara y el cuello.

El diagnóstico generalmente es clínico, basándose en los criterios mayores y menores, aunque también puede realizarse por medio de estudio genético y una vez que se haya detectado el síndrome es posible revisar el alcance de la enfermedad y las necesidades del paciente diagnosticado. El tratamiento del síndrome MLS se dirige a los síntomas o en específico al órgano afectado, sin embargo, en la actualidad existen limitaciones en la información al respecto.

En el Síndrome de Crouzon la interrupción de la diferenciación craneofacial embriológica normal llega a producir una variedad de anomalías craneofaciales. Gran parte de las deformidades más profundas se presentan a raíz de una craneosinostosis o fusión prematura de una o más suturas craneales. La reconstrucción de la estructura craneofacial por lo general es requerida cuando se encuentra comprometido el bienestar físico y mental.

El cráneo en un recién nacido está compuesto por placas óseas que están separadas por suturas. La forma en la que se van a encontrar dispuestas, ayudará a acomodar la distorsión transitoria del cráneo durante el nacimiento y permitirá el crecimiento del cerebro, cuyo tamaño irá aumentando considerablemente en los primeros años de vida.

Una vez que las suturas se cierran, quedará restringida la capacidad de crecimiento de estas suturas. Por tal motivo, las sinostosis suturales múltiples frecuentemente se extienden a la fusión prematura de base del cráneo provocando hipoplasia medifacial órbitas poco profundas, hipoplasia maxilar y es ocasional la obstrucción de las vías respiratorias superiores.

Es un síndrome heredado genéticamente y que se caracteriza por la craneosinostosis que va a provocar deformidades en el cráneo y en la cara debido a la fusión prematura de suturas coronales.

Por primera vez este síndrome fue descrito en el año 1.912 por Octave Crouzon, un médico francés, identificó dos casos, tanto a la madre como a la hija, con el que inicialmente lo identificó como “disostosis craneofacial”.

También describe una triada de deformidades del cráneo, anomalías faciales y proptosis. Esta triada de hallazgos más adelante fue conocida como “síndrome de Crouzon”. La base genética y molecular del síndrome se ha identificado desde entonces.

Por su parte, el Síndrome de Proteus (SP) descrito por primera vez por Cohen y Hayden, es una enfermedad genética rara que se caracteriza por un crecimiento asimétrico, progresivo y esporádico de diferentes partes del cuerpo. El principal factor causal es la mutación somática en el gen AKT1.

Debido a la diversidad de tejidos que afecta, presenta una gama de manifestaciones clínicas por lo que es de difícil diagnóstico. El inicio de SP generalmente ocurre en la infancia. Su prevalencia estimada es de 1 por cada millón de nacidos vivos, mostrando un predominio en el sexo masculino.

El tratamiento es individualizado, ya que los fenotipos son diversos y la terapéutica está encaminada a cada uno de ellos con el objetivo de mejorar la calidad de vida. Dependiendo de la gravedad del síndrome la esperanza de vida puede oscilar entre los 9 meses y 29 años.

Referente al Síndrome de Seckel (SSk) o enanismo primordial microcefálico (MPD-Microcephalic Primordial Dwarfism), también conocido como enanismo con cabeza de pájaro, síndrome de Harper, enanismo de Virchow-Seckel y enanismo con cabeza de pájaro de Seckel, es un espectro de trastornos congénitos que se caracteriza principalmente por defectos del crecimiento intrauterino provocando microcefalia grave y enanismo. Es un enanismo de carácter autosómico recesivo, llegando a afectar 1 de cada 10.000 nacidos vivos sin predilección de género.

El SSk es causado por mutaciones en genes asociados con el crecimiento celular (TRAIP), integridad y reparación genómica (ATR, NSMCE2, DNA2 y RBBP8) y función del centrosoma (NIN, CEP63).

La fisiopatología del SSk se puede atribuir a los defectos en la vía de señalización ataxia telangiectasia y proteína rad-3 (ATR), la cual responde a regiones de cadena sencilla de ADN expuestas durante el estancamiento de las horquillas de replicación en la reparación de ciertos aductos de ADN.

El conjunto de síntomas que caracteriza al SSk son baja estatura proporcional grave, retraso mental de moderado a grave, nariz aguilena y protuberante, micrognatia, ojos grandes, orejas malformadas, cara estrecha y microcefalia.

El diagnóstico de este síndrome se basa principalmente en los hallazgos clínicos. El tratamiento del SSk está dirigido a la prevención de una variedad de complicaciones asociadas, en su mayoría de origen cardiovascular y otros trastornos renales.

No hay un tratamiento médico específico para la enfermedad. Por lo tanto, solo se realiza tratamiento basado en los síntomas que presenta el paciente.

El Síndrome de Nager (SNG) está considerado dentro de los trastornos de disostosis acrofacial (DAF). Se evidenció por primera vez en 1.948 tras ser descrito por los investigadores Nager y de Reyenier. Mientras que en 1.988 mediante ultrasonografía prenatal fue detectado y reportado el primer caso de SNG. Se trataba de un feto de 30 semanas de gestación que presentaba las típicas manifestaciones, mandíbula hipoplásica, miembros superiores truncados y oídos internos malrotados.

Entre otras manifestaciones a destacar se encuentran características cardinales como micrognatia, hipoplasia de las eminencias malares y cigomáticas, retrusión del tercio medio facial y muy importante, defectos preaxiales en extremidades superiores.

Las DAF se deben a defectos morfogénicos y pueden comprometer individualmente a los huesos de la cara o también a varios de ellos. Además, son casi nulos los casos en los que se ven comprometidos los huesos de la cara del feto.

El SNG es extremadamente inusual y también forma parte de las displasias esqueléticas. Es susceptible de diagnóstico prenatal, y se debe a las anomalías que se pueden destacar por ecografía prenatal. Es probable realizar el diagnóstico genético prenatal, aunque en ocasiones la etiología de base es compleja de detectar dado su heterogeneidad genética.

En cuanto al Síndrome de West (SW) también conocido por muchos como espasmos infantiles, es una condición que a través de los años ha demostrado ser difícil de tratar. Forma parte de las epilepsias infantiles y se la relaciona con un muy mal pronóstico, llegando incluso a ser devastadora.

La historia establece que fue el primer síndrome descrito dentro de las encefalopatías epilépticas, refiriendo que dicha condición favorece al deterioro de las funciones cognitivas y neurológicas.

Los espasmos infantiles fueron descritos por primera vez por el Dr. West en 1.841 cuando a través de una carta dirigida a The Lancet, describió las manifestaciones clínicas que presentaba su propio hijo, donde mencionaba,

leves movimientos de la cabeza hacia adelante, que incrementaban con el tiempo y con mayor intensidad. Además de observar carencia de la vivencia intelectual y de movimientos en las extremidades con relación a su edad.

No fue hasta 1.950 que el SW fue incluido como un trastorno epiléptico gracias al trabajo de Gibbs en ayuda con otros investigadores, donde describieron con amplitud las características principales del electroencefalograma (EEG) con hipsarritmias.

Por otra parte, es en 1.951 cuando se describe por completo el SW a manos de Vasques y Turner, quienes fueron los responsables de establecer una correlación científica basado en los hallazgos clínicos de hipsarritmias con el EEG de accidentes cerebrovasculares (ACV).

A la fecha, se ha estudiado en gran medida la basta semiología que conforman los espasmos infantiles, incluyendo la clínica y las variables electroencefalográficas, como las hipsarritmias, de tal manera que, cuando se hace referencia al SW, es normal relacionarlo rápidamente con la triada compuesta de espasmos, deficiencia intelectual e hipsarritmias.

El SW es de aparición temprana y es conocido por la presencia de flexión, extensión o de un grupo mixto de espasmos, llegando incluso a generarse docenas de veces en el lapso de un día. Además, no es nada raro que pueda hallarse llanto repentino, cierre de ojos o apnea asociado a esta condición.

La Liga Internacional Contra La Epilepsia (ILAE) describe el SW como una condición electroclínica que comienza en la infancia y se acompaña de espasmos epilépticos de tipo convulsivo.

Es común que este síndrome sea clasificado en grupos diagnósticos. Siendo el grupo más destacado el propuesto por la ILAE, los casos sintomáticos son aquellos que presentan una enmarcada presencia de retraso psicomotor o crisis epilépticas previo a la presencia de espasmos. Y se cataloga criptogénicos cuando se sospecha de una causa subyacente, pero esta no es clara, aún después del estudio etiológico.

Como última enfermedad rara a abordar en este libro se encuentra el Síndrome de Noonan (SNn), el cual es un trastorno autosómico dominante o recesivo. Se lo reconoce por presentar un aspecto craneofacial distintivo, cardiopatía congénita y talla baja. Se sabe que su origen puede deberse a mutaciones involucradas en la vía de la proteína cinasas activadas por mitógenos o mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK).

El SNn es uno de los trastornos monogénicos frecuentes que alteran el desarrollo y el crecimiento. Hasta la fecha, se reconocen variantes patogénicas en más de diez genes, que podrían estar asociados como eventos causales subyacentes.

De acuerdo con las estadísticas, el 80% de pacientes alojan mutaciones en genes donde sus efectos están relacionados a la vía MAPK. No obstante, el 20% de las causas genéticas subyacentes, siguen siendo un enigma.

El SNn es considerado como una condición multiorgánica y sistémica. Es la segunda causa más habitual de cardiopatía congénita. Está relacionado en un 20% con trastornos linfáticos graves, quilotórax y enteropatía con pérdida de proteínas.

Entre las características fenotípicas se mencionan frente y cuello ancho, hipertelorismo, ptosis, estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, criptorquidia y deformidad de la pared. También se presentan trastornos hemorrágicos, como pruebas de coagulación alteradas.

Por el momento, no existe un vínculo directo que señale que el agente causal del SNn este dado por mutaciones en un subconjunto definido de genes. Pero, es verdad que la evidencia molecular respalda ampliamente la teoría, de que su causalidad está dada por el tráfico intracelular regulado por la actividad de la vía (RAS/MAPK).

Se ha estimado que en el 50% de los casos, se debe a mutaciones dominantes en PTPN11. Mutaciones activadoras heterocigóticas presentes en SOS1, RAF1 Y RIT1, también se pueden encontrar como causas relativamente comunes. Por otra parte, en un número más pequeño se presentan mutaciones en los genes NRAS, SOS2, RRAS2 y MRAS.

En el presente se están originando nuevas condiciones, como en el caso de las rasopatías, donde de acuerdo con el gen implicado y al tipo de mutación el déficit cognitivo varía. En general en los pacientes con SNn se observa un rango intelectual entre bajo y promedio.

Aunque el SNn está relacionado con un número variado de genes y fenotipos afectados, aproximadamente del 10 a 20% de pacientes con un diagnóstico clínico casi confirmado, no presentan mutaciones en rasopatías asociadas a genes conocidos. Revelando que posiblemente genes modificados que aún no están identificados sean la causa de este trastorno

Se sabe muy poco sobre los trastornos afectivos que rodean al SNn en el periodo infantil. A diferencia del caso de niños y adolescentes, donde se

conoce ampliamente que en su mayoría sobrellevan déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un promedio del 40 al 50%. En general los pacientes con TDAH se manifiestan como personas muy impulsivas con problemas emocionales y en las funciones autorreguladoras.

Es de elevada importancia reconocer a un paciente con SNn acompañado de trastornos hemorrágicos, dado que, varios de los defectos ligados necesitan de intervenciones quirúrgicas o procedimientos que comprometen críticamente el sistema hemostático del afectado o afectada. Se describe que del 4,5% al 20% de estos pacientes presentan complicaciones hemorrágicas posoperatorias.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

I

Síndrome de Sotos



Definición

El Síndrome de Sotos (SSt) es un trastorno que presenta una clínica muy específica y reconocible, que consiste principalmente en hallazgos neuroconductuales, relacionados al gen NSD1, es fundamental la vigilancia activa de estos pacientes, considerando la posibilidad de que un mecanismo patogénico de mayor malignidad pueda estar presente¹⁻³.

La identificación se realiza generalmente en la infancia, en la etapa de la adolescencia o inclusive en la edad adulta; con un fenotipo variable, dependiendo de la etapa del desarrollo en la cual se haga evidente el trastorno, la hipotonía y el retraso en la adquisición de habilidades motoras en la infancia, además del avance en la edad ósea⁴⁻⁶.

Ilustración 1.

Imágenes faciales que evidencian macrocefalia, prominencia de la frente, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, mentón pequeño y pelos escasos. (a,b) Paciente de 1 a 4 meses de edad, (c) Paciente de 1 a 18 meses, (d) Paciente 3 meses antes de la reparación de craneosinostosis⁷.



Fuente: Grand, K., et al. (2019). Hyperinsulinemic hypoglycemia in seven patients with de novo NSD1 mutations. American Journal of Medical Genetics Part A. doi:10.1002/ajmg.a.61062.

Llamado también “gigantismo cerebral”, este trastorno de sobrecrecimiento infantil congénito prenatal y posnatal, fue descrito por primera vez en

1964 por Juan Sotos, siendo asociado con mutaciones del gen de la proteína 1 (NSD1) que contiene el dominio SET de unión al receptor nuclear, en estos pacientes la apariencia facial característica (Ilustración 1), el grado variable de discapacidad intelectual y el crecimiento excesivo, son las tres características cardinales, principalmente durante los primeros 5 años de vida dichas alteraciones de NSD1 provocan un crecimiento excesivo, estos niños suelen estar por encima del percentil 97 en tamaño⁸⁻¹⁰.

Sin embargo, al ser un trastorno cuyo origen puede ser dominante o de novo, se han informado diferencias fenotípicas entre pacientes con deleciones o mutaciones sin sentido en el gen NSD1, definiéndolo como un Síndrome con evidente correlación genotipo-fenotipo⁹.

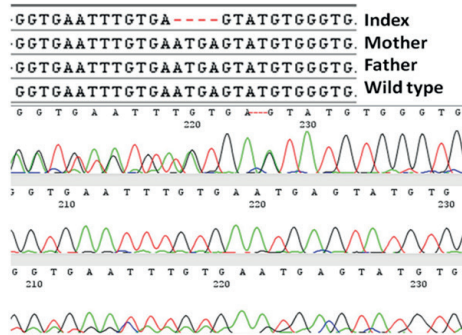
Etiología

Por lo general la aparición del síndrome se da como consecuencia de condiciones esporádicas, con excepción de algunos casos familiares causados por herencia autosómica dominante. Así, la existencia de algunos individuos en la misma familia con los mismos signos y síntomas es de suma importancia¹¹.

En el 90% de los pacientes las mutaciones intragénicas truncadas, mutaciones en el sitio de empalme, mutaciones sin sentido, deleciones parciales y microdeleciones 5q35 que abarcan NSD1 (Ilustración 2 y 3) contribuyen a la aparición de la enfermedad, identificándose más de 250 mutaciones patogénicas⁸.

Ilustración 2.

Secuencia NSD1 para una nueva mutación⁸.



Fuente: Han, J. Y., et al. (2017). Identification of a novel de novo nonsense mutation of the NSD1 gene in monozygotic twins discordant for Sotos syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 470: 31–35. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.025.

Este amplio espectro de trastornos genéticos da como resultado la haploinsuficiencia del NSD1 en el cromosoma 5q35, que pertenece a una familia de receptores nucleares y desempeña un papel en el crecimiento y la diferenciación celular pues cumple el papel de represor o activador transcripcional. NSD1 codifica una histona metiltransferasa conteniendo el dominio SET que dimetila la histona nucleosomal H3 lisina 36 (H3K36)^{9,12}.

Ilustración 3.

*Mutación de novo en el gen NSD1 (p. Glu1970Metfs*6 (c.5908_5911delGAGT) detectada en un paciente. Se observa protuberancia xifoidal que puede ser específica para esta mutación¹¹.*



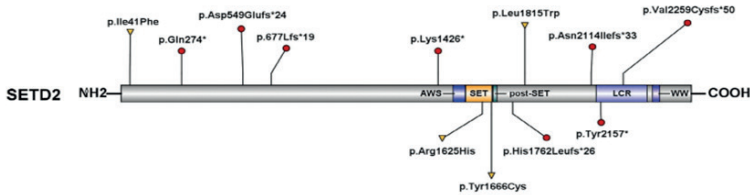
Fuente: Muhsin, E., et al. (2021). Neurodevelopment and Genetic Evaluation of Sotos Syndrome Cases with a Novel Mutation: a Single-Center Experience. Journal of Molecular Neuroscience. doi:10.1007/s12031-021-01897-5.

Pese a encontrarse presente en todas las células humanas nucleadas, la expresión de proteínas tiene lugar únicamente en algunos tejidos, principalmente la corteza cerebral, los hipocampos y el cerebelo, este patrón de expresión de proteínas podría ser la explicación de la amplia gama de manifestaciones neurocognitivas descritas en el SSt, relacionadas con la predominante afectación del cerebelo⁶.

La diferenciación de las distintas mutaciones patogénicas de NSD1, está dada por una firma de metilación alterada en el genoma de pacientes afectados, mediante distintos análisis otros genes que mostraron alteraciones significativas en la metilación del ADN de pacientes restantes afectados con SSt, fueron NFIX (Factor Nuclear IX) por sus siglas en inglés, asociado también al Síndrome de Malan, el gen EZH2, SETD2 (Ilustración 4) y DNMT3A, relacionados con el Síndrome de Weaver, el síndrome tipo Sotos y el síndrome de Tatton-Brown-Rahman respectivamente¹³⁻¹⁵.

Ilustración 4.

Esquema de la proteína SET2. Por encima y por debajo de la proteína se muestran las mutaciones reportadas en la literatura. Las mutaciones sin sentido se representan con un círculo rojo, las mutaciones por errores con un triángulo amarillo. AWS, dominio AWS; SET, dominio SET, PS, post-SET dominio; LCR, región de carga baja; WW, dominio WW¹⁵.



Fuente: Marzin, P., et al. (2019). SETD2 related overgrowth syndrome: Presentation of four new patients and review of the literature. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. doi:10.1002/ajmg.c.31746.

Epidemiología

La prevalencia estimada del SSt es de 1 en 10,000 y 1 en 50,000 nacidos vivos⁶. Su variabilidad clínica, el número y gravedad de las manifestaciones, así como su presencia dentro de familias y etnias, se han discutido desde tiempo atrás¹⁴.

Las mutaciones de NSD1 son responsables de entre el 60% al 80% de los casos en Europa y EE. UU, mientras que en el 10% de los casos se deben a microdeleciones 5q35. Entre los casos positivos para NSD1 el 75% presentan discapacidad intelectual, 30 a 50% tienen convulsiones, la escoliosis está presente en el 30%, el riesgo de tumores malignos aumenta con una frecuencia del 2 a 7% y se informa de defectos cardíacos congénitos en el 8% de los pacientes con SSt⁸.

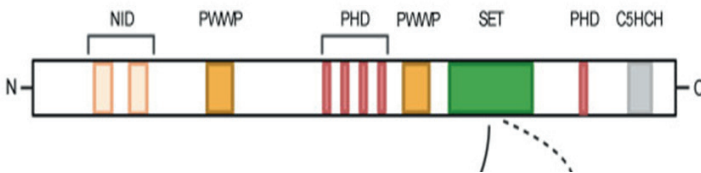
Por su parte, estudios acerca de las diferencias en la capacidad intelectual con relación al género demostraron que las mujeres con el síndrome tienen puntajes de habilidad conceptual general (GCA) significativamente más altos, en comparación a los varones¹⁶.

Fisiopatología

El NSD1 es un cofactor bifuncional único perteneciente a una familia del receptor nuclear. Comprende dos dominios distintos de interacción de RN, denominados NID-L y NID+L. También contiene varios dominios funcionales conservados, tales como, dos dominios prolina-triptófano-triptófano-prolina (PWWP), cinco dedos de zinc de homodominio de plantas (PHD), el catalítico Su(var) 3-9 potenciador zeste, Trithorax (SET) y el dominio C-terminal C5HCH (Ilustración 5)^{17,18}.

Ilustración 5.

Arquitectura del gen NSD1. Las tres principales isoformas NSD1 contienen dos dominios de interacción de receptores nucleares (NID), dos prolina-triptófano-triptófano-prolina (PWWP), cinco dedos de zinc de homodominio de plantas (PHD), el catalítico Su(var)3-9 potenciador de zeste Trithorax (SET) y el dominio C-terminal C5HCH (Cys-His)¹⁸.



Fuente: Tauchmann, S., & Schwaller, J. (2021). NSD1: A Lysine Methyltransferase between Developmental Disorders and Cancer. *Life* (Basel, Switzerland), 11(9), 877. doi:10.3390/life11090877.

El dominio SET está asociado con la cromatina y ejerce un papel en el crecimiento y la diferenciación celular. A su vez, actúa como un represor transcripcional y /o un activador transcripcional. Por otra parte, se cree que los dominios PHD expresan una regulación transcripcional mediada por cromatina, y el dominio PWWP está involucrado en las interacciones proteína-proteína¹⁷.

Oishi et al. refieren que varios ensayos de metilación in vitro han demostrado que NSD1 actúa como una histona metiltransferasa, catalizando la metilación de la lisina 36 sobre la histona H3. Interviene como factor transcripcional siendo capaz de influir negativa y positivamente en la transcripción^{19, 20}.

También juega un papel importante en el desarrollo de hormonas como los esteroides y las tiroideas, ineludibles para el crecimiento. Se ha identificado, mediante el análisis de expresión integrado en tejidos normales y líneas celulares, una abundante expresión de proteína NSD1 en linfocitos B, células T

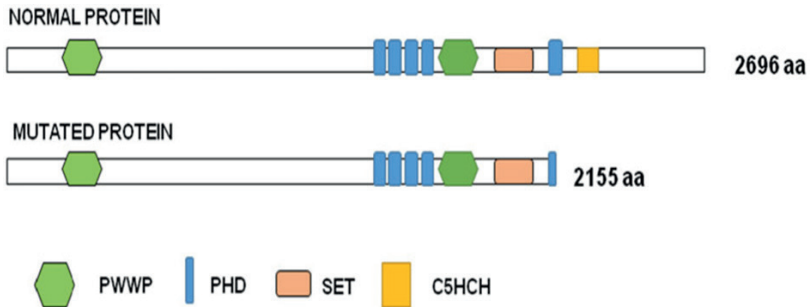
CD8, plaquetas, cerebro fetal, retina, intestino fetal, recto, hígado, adipocitos, páncreas, placenta y ovarios. Sin embargo, parece haber una baja especificidad tisular general para la expresión de la proteína NSD1^{18, 21}.

No obstante, su función sigue sin conocerse por completo. Aun así, destaca su función de activar-silenciar dominios, enlazar ligados y RN ligados. Se ha sugerido que la unión diferencial de dos dominios conduce a un corepresor o coactivador de genes que promueven el crecimiento. Por tanto, la anomalía en la proteína NSD1 conduce a un crecimiento excesivo incontrolado¹⁷.

En 2002, se demostró que la haploinsuficiencia del gen **NSD1** de unión RN, ubicado en la región 5q35 del cromosoma 5, conducen al SSt (Ilustración 6). Tatton et al. describieron una cohorte de >200 pacientes con SSt, donde se obtuvo que las mutaciones en el gen NSD1 representa más del 90% de los casos. De ellos, el 77% de los pacientes tenían pequeñas mutaciones intragénicas, el 6% presentaban deleciones parciales de genes y el 10% tenían deleciones de genes completos. Solo un 7% de los pacientes no presentaban anomalías identificables en el gen **NSD1**²².

Ilustración 6.

Representación gráfica de la proteína NSD1 normal y NSD1 mutada. PWWP (prolina-triptófano-prolina-triptófano) se representa en verde, PHD (dedo homeodominio de la planta) en azul, SET (SU[VAR]3-9, E[Z], tritórax) en naranja y C5HCH (dominio rico en Cys-His) en amarillo²³.



Fuente: Villate, O., et al. (2022). RNA Analysis and Clinical Characterization of a Novel Splice Variant in the NSD1 Gene Causing Familial Sotos Syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 10, 827802. doi: 10.3389/fped.2022.827802.

Laccetta et al. mostraron que las mutaciones intragénicas causan el 80-85% de los casos, en las poblaciones europeas y americanas; mientras que, las microdeleciones están presentes en el 10-15% de los casos europeos y

americanos. No obstante, en los japoneses estas microdeleciones se encuentran en más del 50%²⁰.

Además, se ha demostrado que las alteraciones asociadas al síndrome se detectan frecuentemente en el nucleótido guanina. Dicho nucleótido ha alcanzado aproximadamente el 78% de conservación entre más de 180,000 sitios de empalme humano de 5²³.

La microdelección NSD1 genera un daño en el material genético de la parte del cromosoma 5. Por lo tanto, las alteraciones génicas del NSD1 causan una enzima anormalmente pequeña y no funcional, impidiendo la actividad normal de los genes involucrados en el crecimiento y desarrollo, generando el fenotipo dismórfico²¹.

No obstante, no se conoce con exactitud cómo las alteraciones en el gen NSD1 culminan en las manifestaciones clínicas características del síndrome. Oishi et al., usaron ratones heterocigotos para NSD1, por medio de esta investigación, mostraron que la expresión de NSD1 es predominantemente neuronal dentro de la corteza cerebral, identificada en todas las capas de la placa cortical, y en menor proporción en células del linaje astrocítico y oligodendrocítico. Lo que sugiere que, el NSD1 desempeña un papel importante en la regulación del comportamiento cortical¹⁹.

También, se ha sugerido una relación existente entre el SSt y la vía de señalización MAPK/ERK. Pues, la desregulación de la cascada de señalización MAPK/ERK conlleva a una diferenciación hipertrófica de los condrocitos que expresan NSD1, ocasionando el crecimiento y maduración esquelética acelerada en pacientes afectados con dicho síndrome²⁰.

Clínica

Se ha identificado una amplia variedad de características clínicas en los pacientes con SSt, siendo clasificadas como características cardinales (que ocurren en $\geq 90\%$ de los individuos afectados), características principales (que ocurren en 15% -89%) y características asociadas (que ocurren en $\geq 2\%$ y $< 15\%$ de los casos)²⁴.

Características cardinales o clásicas

Las características cardinales del SSt consisten en una triada clínica: 1) apariencia facial distintiva, 2) crecimiento excesivo y 3) discapacidad intelectual. La apariencia facial clásica consiste en dolicocefalia, frente ancha y prominente, cabello frontotemporal escaso, fisuras palpebrales inclinadas, enrojecimiento malar con mandíbula estrecha, cara larga y estrecha con barbilla

prominente son los rasgos distintivos del síndrome (Ilustración 7). Este rasgo facial clásico del síndrome se vuelve más reconocible entre los 1 y los 6 años²².

Ilustración 7.

Rasgo facial distintivo del síndrome de Sotos. Paciente de 6 años y 10 meses muestra dolicocefalia, vello frontotemporal escaso, una frente prominente, una cara larga y estrecha con una barbilla prominente²⁵.

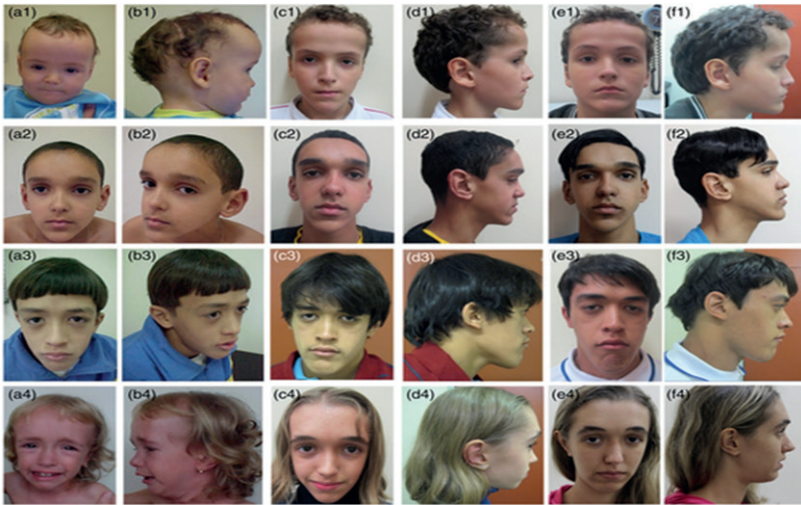


Fuente: Özcabi, b., et al. (2020). A case of Sotos syndrome caused by a novel variant in the nsd1 gene: a proposed rationale to treat accompanying precocious puberty. *Acta endocrinologica* 16(2), 245–249. doi:10.4183/aeb.2020.245.

Araujo et al. documentaron la evolución de los rasgos faciales en varios pacientes con SSt a lo largo de 20 años, donde se identificó que la apariencia facial se modifica con el tiempo, el mentón puntiagudo se vuelve cuadrado, la frente se vuelve menos prominente, los ojos ampliamente espaciados menos evidentes y la línea de la mandíbula menos estrecha. Aparentemente, los hallazgos faciales parecen volverse menos pronunciados con el envejecimiento, lo que posiblemente podría dificultar el reconocimiento clínico inclusive para los expertos (Ilustración 8)²⁶.

Ilustración 8.

Fotografías seriadas de cuatro pacientes que representan la evolución del fenotipo facial. (1) Vistas frontales y de perfil del paciente a los 9 meses (1A y 1B), 8 años (y) (1C y 1D) y 11 años (1E y 1F). (2) Paciente a los 8 años (2A y 2B), 17 años (2C y 2D) y 20 años (2E y 2F). (3) Paciente a los 7 años (3A y 3B), 14 años (3C y 3D) y 18 años (3E y 3F). (4) Paciente a 1 y 9 meses (4A y 4B), 11 años (4C y 4D) y 18 años (4E y 4F)²⁶.



Fuente: Castro, M., et al. (2021). Twenty-year follow-up of the facial phenotype of Brazilian patients with Sotos syndrome. American journal of medical genetics. Part A, 185(12), 3916–3923. doi:10.1002/ajmg.a.62454.

El crecimiento excesivo corresponde a la altura y / o perímetro cefálico superior a +2 desviaciones estándar (DE) por encima de la media. El crecimiento ocurre desde la etapa prenatal hasta los primeros años de la infancia y disminuye después de la pubertad, posteriormente, la altura se normaliza en la edad adulta. Se sugiere que esta normalización se debe a la edad ósea avanzada^{25,27}.

Foster et al. determinaron la diferencia de la altura alcanzada por hombres y mujeres con SSt; en la edad adulta las mujeres muestran ser más altas (estatura media + 1,9), mientras que los hombres presentaron una altura dentro del rango normal (mediana de altura + 0,5)²⁷.

De acuerdo con estudios previos, los pacientes afectados por el síndrome manifiestan diferentes grados de discapacidad intelectual (leve, moderada y grave)²⁷. También es frecuente la aparición del retraso del habla y el lenguaje, hipotonía, retraso del desarrollo motor y la incoordinación²⁸.

Características principales

Las características principales del SSt incluyen anomalías ortopédicas (edad ósea avanzada, escoliosis e hiperlaxitud articular) (Ilustración 9), anomalías cardíacas que ocurren en 20% de los casos (conducto arterioso persistente, comunicación interauricular o comunicación interventricular), anomalías renales (reflujo vesicoureteral) y anomalías neurológicas (se describirán más adelante)²⁶.

Ilustración 9.

La radiografía de la muñeca de la mano izquierda de un paciente de 2 años (vista anteroposterior) mostró siete huesos del carpo que sugieren una edad ósea avanzada (6-7 años)²⁸.



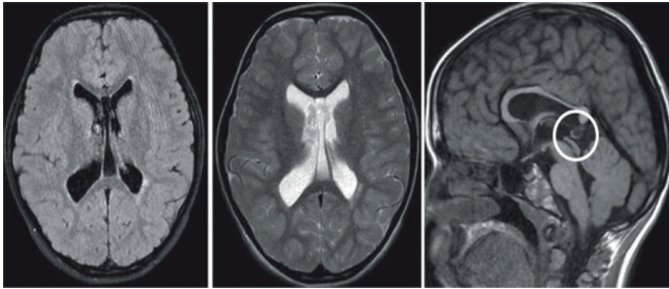
Fuente: Panda, P. K., et al. (2022). Developmental Delay and Epilepsy Without Gigantism: An Unusual Presentation of Soto's Syndrome Due to A Novel Mutation in the NSD1 Gene. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 25(1), 152–153. doi: 10.4103/aian.AIAN_209_21.

También se ha descrito anomalías del comportamiento, como el trastorno del espectro autista (TEA). Lane et al. por medio de su investigación, sugirieron que la gravedad de la sintomatología del TEA está afectada por la edad, es decir, disminuye a medida que un individuo pasa a la edad adulta. Generalmente, el TEA afecta más a los hombres que a las mujeres, sin embargo, la incidencia de TEA es similar para ambos sexos en el SSt^{19, 29}.

Las manifestaciones neurológicas incluyen hidrocefalia, higroma subdural, dilatación ventricular, agenesia del cuerpo caloso, mega cisterna magna, subdesarrollo del vermis cerebeloso, espacios extraaxiales agrandados, y cambios en la señal de la sustancia blanca (Ilustración 10)^{21,30}.

Ilustración 10.

*Anomalías craneales en resonancia magnética (ventrículos dilatados bilaterales, hidrocefalia, cuerpo caloso delgado, quiste pineal que se muestra en el círculo blanco)*²⁵.



Fuente: Özcabi, b., et al. (2020). A case of sotos syndrome caused by a novel variant in the nsd1 gene: a proposed rationale to treat accompanying precocious puberty. *Acta endocrinologica* 16(2), 245–249. doi:10.4183/aeb.2020.245.

Los pacientes afectados por el SSSt suelen desarrollar convulsiones febriles y afebriles (9-50%). También se ha reportado convulsiones tónico-clónico generalizado (47% de los casos con epilepsia generalizada), convulsiones de ausencia, convulsiones mioclónicas y convulsiones focales (40%), y episodios de miradas fijas. También puede ocurrir otros tipos de convulsiones (Tabla 1)^{28,30}.

Tabla 1.

Tipos de convulsiones en síndrome de Sotos³⁰.

Tipos	Porcentajes (n)
Miradas fijas	67% (33)
convulsiones febriles	51% (25)
Convulsiones tónico-clónicas bilaterales afebriles	51% (25)
Convulsiones mioclónicas	22% (11)
Convulsiones atónicas	21% (10)
Convulsiones hipermotoras	8% (4)

Espasmos epilépticos	6% (3)
Convulsiones tónicas	8% (4)

Fuente: Fortin, O., et al. (2021). Seizures in Sotos syndrome: Phenotyping in 49 patients. *Epilepsia open*, 6(2), 425–430. doi:10.1002/epi4.12484.

Nota. Diferentes tipos de convulsiones descritas en 49 pacientes con síndrome de Sotos.

Características asociadas

Las manifestaciones asociadas identificadas en el SSt son la pérdida de audición, otitis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, malformaciones congénitas (paladar arqueado alto, labio leporino y paladar hendido, macroglosia), dificultades de alimentación, dificultades respiratorias^{31, 32}.

Además, se ha documentado el desarrollo de neoplasias (teratoma sacrococcigeal, ganglioma presacral, neuroblastoma, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumor de Wilms, carcinoma hepatocelular, fibroma cardíaco / ovárico y tumor de células germinales)^{33, 34}.

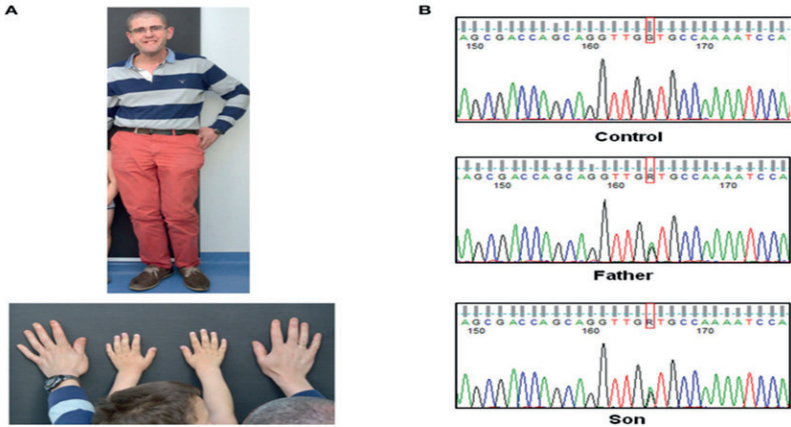
Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, demostrado mediante la realización de la respectiva historia y el examen físico al paciente, identificando así la triada clásica del síndrome: dimorfismo facial típico, crecimiento avanzado y discapacidad de aprendizaje junto a las características principales mencionadas anteriormente³².

Además, la confirmación del diagnóstico se realiza mediante la identificación de las alteraciones génicas en el NSD1 a través de análisis genéticos moleculares (Ilustración 11, tabla 2). Las pruebas génicas empleadas son las pruebas dirigidas a genes (pruebas de un solo gen y panel multigénico) y pruebas genómicas integrales (análisis de microarrays cromosómicos, secuenciación del genoma) dependiendo del fenotipo²⁴.

Ilustración 11.

Características físicas de los pacientes y confirmación de la variante del gen NSD1. (A) Fotografías de padre e hijo con síndrome de Sotos mostrando manos grandes en ambos y macrocefalia, asimetría facial y altura alta (B) Electroferograma de la secuencia genómica obtenida por secuenciación de Sanger que confirma la variante NSD1 identificada por secuenciación dirigida del exoma en los pacientes²³.



Fuente: Villate, O., et al. (2022). RNA Analysis and Clinical Characterization of a Novel Splice Variant in the NSD1 Gene Causing Familial Sotos Syndrome. *Frontiers in pediatrics*, 10, 827802. doi: 10.3389/fped.2022.827802.

La pirosecuenciación es otra de las pruebas génicas utilizadas para el diagnóstico molecular del SSSt. Para la confirmación precisa de un ADNm anormal, característico del síndrome, la pirosecuenciación es una buena opción. Brennan et al, en un estudio, evidenciaron la precisión de la pirosecuenciación, la cual permitió distinguir los casos de SSSt de los controles³³.

Tabla 2.

Pruebas genéticas moleculares utilizadas en el síndrome de Sotos²⁴.

Gen	Método	Porcentaje detectable por método
NSD1	Secuenciación	45%-80%
	AMC	15%-50%
	Análisis de deleción/ duplicación dirigido a genes	20%-55%

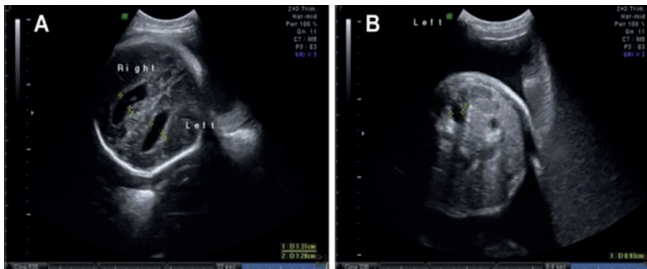
Fuente: Tatton-Brown, K., Cole, T., & Rahman, N. (2004). [Updated 2019 Aug 1]. Sotos Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.

Nota. AMC: análisis de microarrays cromosómico. **NSD1**: proteína de dominio SET de unión al receptor nuclear 1²⁴.

Durante la gestación, el diagnóstico prenatal del SSt es complejo e inespecífico, debido a los signos similares presentes en otros síndromes de crecimiento excesivo. Se han descrito hallazgos ultrasonográficos prenatales en el tercer trimestre de embarazo en el SSt (Ilustración 12), estos incluyen macrocefalia fetal, ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo caloso, agrandamiento de la cisterna magna, hidronefrosis unilateral, polihidramnios y crecimiento excesivo³⁴.

Ilustración 12.

La ecografía prenatal a las 35 semanas de gestación muestra (A) ventriculomegalia y (B) pielectasis izquierda³⁴.



Fuente: Chen, C. P., et al. (2014). Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a 1.07-Mb microdeletion at 5q35.2-q35.3 associated with

NSD1 haploinsufficiency and Sotos syndrome. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 53(4), 583–587. doi: 10.1016/j.tjog.2014.10.002.

Tratamiento

Se han logrado grandes avances en la identificación de la base genética molecular en los síndromes de sobrecrecimiento, lo que ha proporcionado nuevos conocimientos sobre los mecanismos que subyacen al crecimiento normal y anormal. Sin embargo, no basta para realizar un tratamiento definitivo para el síndrome³⁵.

Es importante comprender que la hipotonía tiende a mejorar con la edad. Se cree que la hipotonía, que se observa en el 70% de los pacientes contribuye a los retrasos motores, expresados como dificultad para comer y caminar temprano (después de los 15 meses)³⁶.

Poco después del nacimiento, el tratamiento es en general sintomático. Un gran ejemplo es la fototerapia, en el caso de que exista ictericia. La fototerapia es universalmente reconocida como la primera opción para el tratamiento de la ictericia neonatal debido a su eficacia y seguridad incomparables para reducir los niveles elevados de bilirrubina libre en suero y limitar sus efectos neurotóxicos³⁷.

Sin embargo, varios estudios han sugerido que la fototerapia puede provocar una serie de reacciones adversas a corto y largo plazo asociadas con enfermedades pediátricas, como hemólisis, enfermedades alérgicas, daño en el ADN o incluso cáncer. Pero en general, se reconoce que la fototerapia azul es un tratamiento simple, efectivo y seguro para la hiperbilirrubinemia neonatal³⁷.

Para evitar daños graves a la salud del lactante, es necesario estandarizar, racionalizar y normalizar la fototerapia en el ámbito clínico. Debido a los efectos potencialmente tóxicos de la terapia con luz azul, la luz LED verde también puede usarse para reducir los niveles totales de bilirrubina sérica³⁷.

Claramente una monitorización pediátrica adecuada será vital en el primer año de vida con SSt, requerirá un manejo multidisciplinario, ya que un desarrollo temprano a nivel motor, cognitivo, del lenguaje y socioemocional predicen los resultados posteriores de la vida, incluidos los logros educativos, las ganancias económicas y el comportamiento violento en la edad adulta temprana³⁸.

Diagnóstico diferencial

Síndrome de X-Frágil

Es la condición monogenética que produce más casos de autismo y discapacidad intelectual. Este síndrome, fenotípicamente hablando presenta un peso alto al nacimiento, macrocefalia, la cara alargada, pero las mujeres generalmente no muestran señales exteriores de portar al gen. La recomendación actual de la Academia Estadounidense de Pediatría es descartar esta patología antes ya que esta es más común que el SSt³⁹.

La proteína FMRP (producto del gen FMR1) interactúa con los ribosomas controlando la traducción de mensajeros específicos, y su pérdida provoca alteraciones en la conectividad sináptica. La detección del síndrome X frágil se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa³⁹.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)

Es un síndrome de crecimiento excesivo, con pacientes que a menudo presentan macroglosia, defectos de la pared abdominal, hemihiperplasia, órganos abdominales agrandados, arrugas debajo de los ojos y un mayor riesgo de tumores embrionarios durante la primera infancia. Es casi tan común como el SSt⁴⁰.

SBW se debe principalmente a defectos genéticos o epigenéticos dentro de la región 11p15.5. Esta región contiene genes impresos como CDKN1C o IGF2, que son potentes reguladores del crecimiento fetal. Aunque el SBW puede presentarse prenatalmente o en la vida adulta, se diagnostica con mayor frecuencia en el período neonatal o en la primera infancia con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 10.340 nacidos vivos⁴⁰.

Síndrome de Weaver

El síndrome de Weaver es una enfermedad rara de etiología desconocida caracterizada por sobrecrecimiento esquelético, anomalías craneofaciales y digitales diferenciales y edad ósea avanzada. Las anomalías craneofaciales presentes en estos pacientes pueden causar dificultad para la intubación⁴¹.

Son muchas las características fenotípicas de los pacientes afectados por este trastorno que se asemejan a los pacientes con SSt, incluso durante un tiempo considerable se consideró que ambos trastornos eran variantes alélicas, aunque actualmente se sabe que son dos entidades distintas⁴¹.

Síndrome de Marshal-Smith

Es una entidad distintiva de etiología desconocida y con una mortalidad por complicaciones respiratorias alta. Los rasgos faciales son característicos con frente alta, parte media de la cara subdesarrollada, proptosis, narinas antevertidas y labios evertidos (Ilustración 13). Son frecuentes las anomalías menores de la morfología cerebral, como la hipoplasia del cuerpo calloso⁴².

Las características clínicas principales son retraso del desarrollo de moderado a grave con habla ausente o limitada, comportamiento inusual, maduración ósea disarmónica, compromiso respiratorio secundario a obstrucción de las vías respiratorias superiores, baja estatura y cifoescoliosis⁴².

Ilustración 13.

Fotografías faciales de pacientes con Síndrome de Marshal-Smith. Los pacientes se identificaron por su número en la figura. El paciente número 1 tiene 2 semanas; el paciente 2, 6 meses; paciente 3, 3 meses; paciente 4, 2 años; paciente 5, 20 meses; paciente 6, 4 años; paciente 7, 6 años; paciente 8, 5 años; paciente 9, 5 años; paciente 10, 6 años; paciente 11, 8 años; paciente 12, 7 años; paciente 13, 6 años; paciente 14, 12 años; paciente 15, 13 años; paciente 16, 13 años; paciente 17, 16 años; paciente 18, 20 años⁴².



Fuente: Shaw, A., et al. (2010). Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 152A (11): 2714-26. doi: 10.1002/ajmg.a.33709.

Síndrome de Malan

Es un trastorno de crecimiento excesivo donde las características faciales cardinales incluyen cara alargada y triangular, macrocefalia, frente prominente, labio inferior evertido y mentón prominente (Ilustración 14). La discapacidad intelectual está universalmente presente, la ansiedad conductual es característica⁴³.

Las variantes que causan el síndrome de Malan y Marshall-Smith se pueden discernir por las diferencias en el sitio de formación del codón de terminación. En general, el síndrome de Malan tiene un fenotipo bien reconocible que, por lo general, puede distinguirse fácilmente del síndrome de Marshall-Smith, pero rara vez se superpone⁴³.

Ilustración 14.

Una vista facial de los 42 individuos actualmente informados con Síndrome de Malan. Las edades se mencionan debajo de cada imagen⁴³.



Fuente: Priolo, M., et al. (2018). Further delineation of Malan Syndrome. Hum Mutat. 39(9): 1226-1237. doi: 10.1002/humu.23563.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es una enfermedad del tejido conectivo autosómica dominante con una incidencia estimada de 1 en 5000 individuos. En el 90%

de los casos está causada por mutaciones en el gen de la fibrilina-1, principal constituyente de las microfibrillas extracelulares⁴⁴.

Las características cardinales involucran los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Estos pacientes suelen ser altos y delgados, tienen los dedos de las manos y pies exageradamente largos, los dientes apiñados y generalmente presentan escoliosis⁴⁴.

La identificación temprana y el manejo adecuado son fundamentales para los pacientes con síndrome de Marfan, que son propensos a las complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales de los aneurismas aórticos y la disección aórtica⁴⁴.

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)

Es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en la línea germinal en un gen supresor de tumores llamado homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Los hallazgos clínicos incluyen macrocefalia, retraso en el desarrollo, trastorno del espectro autista, lipomas múltiples y pólipos intestinales hamartomatosos, entre otros (Ilustración 15) ⁽⁴⁵⁾.

Ilustración 15.

Múltiples lipomas subcutáneos en tronco, pelvis y extremidades inferiores. Característicos del Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba⁴⁵.



Fuente: Salinas, I., et al. (2021). Diffuse Gastrointestinal Polyposis in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: A Rare Phenotype Among Phosphatase and Tensin Homolog Hamartoma Tumor Syndromes. *Cureus*. 13(10): e18543. doi: 10.7759/cureus.18543.

Pronóstico

Es relevante comprender que esta no es una enfermedad que ponga en peligro la vida, pero sí es una patología que sin un adecuado tratamiento y fortalecimiento precoz limita la calidad de vida. De igual forma, estos pacientes tienen una expectativa de vida similar a la de la población general⁴⁶.

Complicaciones

Una de las principales complicaciones asociadas al SSt, son las alteraciones del aprendizaje, el retraso motor, problemas del comportamiento, anomalías cardíacas, anomalías renales, convulsiones, riesgo de tumorigénesis y por supuesto, la escoliosis⁴⁶.

Hablando propiamente de esta última, se debe entender que la escoliosis en la primera infancia se define como una curvatura anormal de la columna vertebral de cualquier etiología que surge antes de los 10 años (Ilustración 16). Los niños afectados tienen un alto riesgo de desarrollar disfunción pulmonar restrictiva⁴⁶.

Ilustración 16.

Escoliosis como resultado de una miopatía en una niña de seis años⁴⁶.



Fuente: Ridderbusch, K., et al. (2018). Strategies for Treating Scoliosis in Early Childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 115(22): 371-376. doi: 10.3238/arztebl.2018.0371.

Las convulsiones son frecuentes en pacientes con SSt, a menudo ocurren con semiología del lóbulo temporal y patrones de EEG ictal en ausencia de una lesión cerebral, y por lo general, responden a la medicación anticonvulsiva. La epilepsia asociada a tumores representa una cuarta parte de los pacientes pediátricos que se someten a cirugía de epilepsia y la gran mayoría logra convulsiones a largo plazo y libertad de drogas⁴⁷.

Los síndromes de sobrecrecimiento presentan una característica llamativa entre sí, que es el riesgo de neoplasias. En el SSt los tumores linfomatológicos son los más frecuentes, es decir los linfomas, las leucemias, los neuroblastomas, el carcinoma hepatocelular y los teratomas sacrococigeos⁴⁸.

Las alteraciones cardíacas congénitas son mucho más frecuentes en pacientes con SSt, que, en el resto de la población, sobre todo en niños japoneses. La frecuencia está estimada entre el 21-25% en este tipo de pacientes, frente al 0,6-1% de la población general⁴⁹.

La discapacidad de aprendizaje es muy común en estos pacientes, aproximadamente en el 97% de los individuos. De igual forma, existen ciertas anomalías renales, en particular el reflujo vesicoureteral, en el 15% de los pacientes, pero esto es probablemente una subestimación, ya que relativamente pocos pacientes han sido sometidos a estudios renales⁴⁹.

A diferencia de las características físicas, las características de desarrollo y comportamiento de los niños con SSt no están bien documentadas. En uno de los pocos estudios realizados, se concluyó que los problemas de contacto social y el comportamiento ansioso son las características más destacadas de los niños con SSt⁵⁰.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

II

Síndrome de Rett



Definición

El Síndrome de Rett (SR) es una patología del neurodesarrollo, afecta casi de forma exclusiva al sexo femenino. En la mayoría de los casos el Síndrome de Rett Típico o Clásico (RTT) no es hereditario⁵¹.

El SR es un trastorno raro de tipo neurológico progresivo que tiene su origen en mutaciones del gen ligado al cromosoma X, MECP2, es más frecuente en niñas, sin embargo, existen reportes en pacientes masculinos lo cual es letal. Sus manifestaciones se presentan en la primera infancia; generalmente la clínica inicia en un periodo comprendido entre los 2 meses a los 18 meses de vida, antes el paciente luce aparentemente normal en su desarrollo⁵².

Desde las primeras investigaciones se ha hecho un gran avance en la comprensión del SR; incluido la identificación del gen causal en un 90% a 95% de los casos clásicos, gen que codifica la Proteína de Unión a Metil CpG2 (MECP2), fundamental en la sinapsis neuronal, otras variantes patógenas se presentan en el gen CDKL5 y en el gen FOXP1, especialmente en sus formas atípicas⁵³.

Los niños con este síndrome tienen una disminución en su psicomotricidad, pérdida en sus habilidades motrices y cognitivas que ya habían sido previamente adquiridas; además de dificultad en la coordinación de movimientos, apraxia, trastornos del espectro autista (TEA), retardo mental y un signo característico es el movimiento estereotipado en sus manos, estos signos motores por lo general se exacerban con la edad y tienen similitud con el Parkinson⁵⁴.

El diagnóstico está basado en la clínica, los pacientes presentan un desarrollo que aparenta ser normal en los primeros meses de vida hasta el año y medio aproximadamente, posteriormente hay una detención del mismo. Por su parte el patrón atípico puede presentar 5 variantes: Congénita, regresión tardía, preservación del habla, epilepsia temprana y la forma incompleta⁵⁵.

Al tratarse de una patología progresiva su sintomatología se agrava conforme avanzan los años; en la mayoría los signos y los síntomas de la enfermedad suelen atenuarse conforme se culmina la adolescencia⁵⁶.

La terapéutica en estos pacientes es variable y el objetivo principal es aliviar la sintomatología⁵⁷.

Etiología

Los primeros registros del SR fueron en el año 1966 por parte del médico pediatra Andreas Rett, él realizó un estudio en dos niñas que tenían un perfil similar; posteriormente hizo pública una investigación que llevó a cabo en 22 niñas con déficits semejantes a los que hoy en día se relacionan con el SR⁵⁸.

En el año 1983, Hagberg Bent, Aicardi Jean, Dias Karin y Ramos, dieron nombre a este conjunto de alteraciones. Otro suceso trascendental ocurrió en 1999, ya que en este año la Dra. Zoghbi Huda y su equipo descubrieron que el origen del SR es una mutación genética del MECP2⁵⁸.

Los patrones clásicos del SR se deben en su mayoría a alteraciones en el gen MECP2 del cromosoma X, esta disfunción se presenta en 9 de cada 10 casos. En estos pacientes no hay un patrón de herencia mendeliana, es así que en casos de que ya exista una niña con SR en la familia, la probabilidad de que se tenga una segunda hija con la mutación es menor al 1%⁵⁹.

Las causas de mayor prevalencia consisten en 8 mutaciones del gen MECP2, la gravedad de la enfermedad varía de acuerdo con la localización y al tipo de mutación producida. El gen MECP2 es el encargado de producir una proteína útil para el desarrollo del cerebro y del Sistema Nervioso (SN), al presentar dicho gen una mutación no existirá la cantidad requerida de proteína sintetizada o por otro lado puede encontrarse afectada; de esta manera el cerebro no tendrá un adecuado desarrollo⁵⁹.

Además del patrón típico mencionado anteriormente y que continúa en investigación se pueden presentar alteraciones en dos genes, produciendo dos variantes atípicas: El SR congénito, también denominado variante Rolando, que presenta alteraciones en el gen FOXP1 y el SR de aparición temprana, conocido como variante Hanefeld, por su parte este manifiesta mutación en el gen CDKL5. Cabe destacar que no solo afecta al desarrollo neurológico la escasez o disfunción de la proteína MECP2, sino que su exceso es también perjudicial⁵⁹.

Epidemiología

La incidencia del SR es a 1 de cada 10000 a 15000 mujeres nacidas vivas aproximadamente a nivel mundial. En hombres es infrecuente (1 de cada 100000) y en estos casos el curso de la enfermedad suele ser letal tanto en la etapa prenatal como en la primera infancia⁶⁰.

A pesar de que se considera una enfermedad rara, es la segunda causa más frecuente de retraso mental grave en el sexo femenino, después del

síndrome de Down. La esperanza de vida de las pacientes se estima entre la tercera y cuarta década de vida; aunque hay reportes de mujeres que viven hasta 60 años aproximadamente⁶¹.

Una investigación realizada en la población de Texas, Estados Unidos (EE. UU), tuvo como resultados que la prevalencia de RTT era de 1/22800, o 0,44/10000 en mujeres con edades comprendidas entre los 2 a 18 años. El número de casos varían poco entre los diferentes países; existen registros que en la población femenina francesa su prevalencia era de 0,56/10000, en las mujeres suecas y escocesas un aproximado de 0,65/10000; mientras que en la población femenina australiana 0,72/10000⁶².

En 2018, en Colombia se realizó una revisión de casos, 7 niñas con RTT y 3 con SR atípico, todas con diagnóstico clínico y molecular, siendo esta serie de casos clínicos muy importantes a nivel continental. En ocasiones existe una confusión de este síndrome con el Autismo, las parálisis o retrasos cerebrales que no tengan una etiología esclarecida^{61, 63}.

En Ecuador, no se tiene una estadística actualizada del SR. En el año 2016 datos proporcionados por la Dirección Nacional de Discapacidades del MSP, reportaron 1266 diagnósticos de TEA; de ellos, 15 fueron SR. Debido a que existe dificultad al momento de valorar estos trastornos, se presentan falsos negativos y, por ende, los datos presentan un subregistro significativo^{63,64}.

Por lo tanto, en Ecuador, el SR es una afección poco común en la sociedad; sin embargo, presenta sus repercusiones en la vida de los pacientes por las alteraciones que ellos desarrollan a nivel cognitivo, conductual, cerebral, social y emocional⁶³.

Fisiopatología

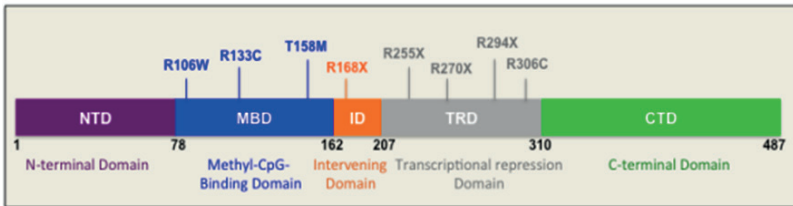
El SR es una enfermedad ligada al cromosoma X y afecta casi exclusivamente a las mujeres; sin embargo, también se puede encontrar en los hombres, en tres grupos. El primer grupo presentan una mutación que causa el RTT en el sexo femenino, estos pacientes presentan Encefalopatía Neonatal Grave, su esperanza de vida es < 1 año en la mayoría de los casos, los niños mueren en el transcurso de su infancia; pacientes con mosaicismo tienen un cuadro más leve. El segundo grupo tiene alteraciones diferentes a las clásicas presentes en las mujeres; sin embargo, tienen mayor compatibilidad con la vida. El último grupo muestra cambios en otros genes como CDKL5 o FOXG1⁶⁵.

Las mutaciones de novo en el gen MECP2 encontrado en el cromosoma X (Xq28) son la etiología del 95% de los casos de RTT y más del 50% de los casos atípicos. Generalmente la mayoría ocurren en la línea germinal del padre; por lo tanto, ocurre más en las mujeres. En casos familiares, lo cual es raro, hay una inactivación del cromosoma X por una desviación materna y así dicha mutación de una madre portadora asintomática se podría transmitir a sus hijos. Los hombres al poseer solo una copia del cromosoma X, presentan síntomas severos⁶⁵.

Se han identificado más de 4600 variantes en el gen MECP2 y de ellos más del 70% de los casos tienen relación con SR. El 47% de estas mutaciones son representadas por 8 alteraciones: 3 en el dominio de unión a metil-CpG (R106W, R133C y T158M), 1 en el dominio intermedio (R168X) y 4 en el dominio de represión transcripcional (R255X, R270X, R306C y R294X) (Ilustración 17). Varias de las mutaciones del gen MECP2 que están asociadas a SR afectan la estabilidad de la proteína MeCP2 (MECP2), lo cual es parte de la fisiopatología. Las formas atípicas del SR se deben en su mayoría a mutaciones en los genes FOXP1 y CDKL5⁶⁵.

Ilustración 17.

Esquema representativo de los dominios de la proteína MECP2⁶⁵.



Fuente: Pejhan, S., et al. (2021). Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. *Biomolecules*, 11(1) 1-27. doi:10.3390/biom11010075.

La proteína MECP2 forma parte de la familia de proteínas del Dominio de Unión metilCpG (MBD), es esencial para la maduración neuronal. Su papel es clave en su fisiología y mantenimiento, además del buen funcionamiento de la sinapsis nerviosa. En paciente con SR se han registrado déficits neuronales, disminución de las sinapsis y alteraciones dendríticas en humanos y modelos de ratón. Se ha evidenciado desregulación de genes que codifican proteínas de membrana postsináptica, en neuronas corticales inhibitoras y excitatorias en ratones MECP2-T158M y MECP2-R106W⁶⁶.

La MECP2 regula la expresión del Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF es uno de los genes que se encuentra disminuido en pacientes con SR. Referente al mecanismo, hay 2 modelos de acción, la activación mediada por la MECP2 y represión-expresión BDNF^{67,68}.

Es así como la MECP2 puede actuar como activador y represor del BDNF, dependiente de factores como alteraciones postraduccionales y epigenéticas. Al desactivarse el BDNF en neuronas posmitóticas hace que se evidencien las características fenotípicas de RTT; por su contraparte al existir un aumento de sus niveles mejora el cuadro clínico, evidenciado en ratones, por ello su disfunción puede ser fundamental en la fisiopatología de RTT⁶⁷.

Las células gliales son esenciales en la patología del SR. Hay contribución de células no neuronales en la fisiopatología de este síndrome. Una investigación llevada a cabo en el laboratorio Jin en UC Davis evidencia el directo papel que cumplen las células no neuronales en el SR. En este estudio los astrocitos de MECP2 en ratones machos eran anormales y producían neuronas de tipo salvaje subdesarrolladas⁶⁹.

Los astrocitos son reguladores en el metabolismo del cerebro, suministran a las neuronas sustratos para la fosforilación oxidativa. Por ende, su disfunción resulta en un mal funcionamiento metabólico cerebral⁷⁰.

Los astrocitos mutados MECP2 presentan reservas excesivas de calcio que presentan correlación con la expresión elevada del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en neuronas vecinas y con la excitabilidad de la red hiperneuronal⁷¹.

La Espectroscopía por Resonancia Magnética Cerebral en ratones con mutaciones encontró alteraciones metabólicas significativas, incluida una disminución de mioinositol, abundante en las células gliales y considerado marcador glial. Autores concluyen que los astrocitos actúan de forma autónoma y no celular en patologías semejantes al SR⁷⁰.

Referente a las relaciones genotipo-fenotipo suelen ser complejas y variables en los pacientes. Es importante conocer la ubicación de la mutación en el cromosoma X, ya que ello está vinculado a la gravedad del cuadro clínico por los grados de inactivación. Sin embargo, la correlación no es del todo significativa, así lo demuestran 10 de cada 18 estudios que investigan acerca estas relaciones; por lo cual el pronóstico es incierto⁷².

Las mutaciones del MECP2 se pueden clasificar por sus ubicaciones:

1. Dominio de unión a metil-CpG.
2. Dominio de represión de la transcripción.
3. Segmento COOH-terminal (principalmente se asocia con fenotipos leves y capacidades cognitivas relativamente conservadas).
4. Grandes deleciones, se clasifican en: Mutaciones truncadas tempranas, más graves que las tardías y están relacionadas con otras malformaciones congénitas⁷³.

Las complicaciones no dependen exclusivamente de la mutación del gen, poniendo de ejemplo pacientes con Fibrosis Quística (FQ), patología causada por una alteración en el canal de aniones del gen Regulador de conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), estos pacientes fallecen por infecciones crónicas bacterianas de las vías respiratorias, inflamación de los neutrófilos y la consecuente remodelación pulmonar⁷³.

Dichos procesos no son generados por la mutación del gen directamente sino porque existe pérdida de secreción de Bicarbonato (HCO_3^-), secreción descontrolada de Iones de Hidrógeno (H^+), lo cual termina en alteración de los pulmones e inflamación crónica. En estos pacientes conocer la ubicación de la inflamación fue el primer triunfo que conllevó a saber más cómo manejar esta patología devastadora⁷³.

No obstante, la inflamación no es solo un efecto, sino un impulsor de las alteraciones neuronales⁷⁴.

Respuesta a la inflamación, la microglía interactúa con vías intracelulares, incluidas las de respuesta homeostática y las citoquinas proinflamatorias alteran la sinapsis y plasticidad, como en la Esclerosis Múltiple (EM)⁷⁴.

La microglía y las alteraciones periféricas del sistema nervioso (SN) contribuyen a la disregulación de las respuestas inflamatorias. En el SR, la disfagia causada por las neuronas parece estar aumentada por la inflamación del sistema pulmonar⁷⁴.

Según estudios el funcionamiento mitocondrial defectuoso como la mitofagia y apoptosis a través de la pérdida de interacción fisiológica, mitocondrias disfuncionales, alteradas y dañadas, que permanecen dentro de las células en el SR, resulten perjudiciales para la homeostasis celular, lo que contribuye al círculo de oxidación-inflamación. Sin embargo, se requieren más

estudios para comprender de mejor manera la importancia fisiopatológica de las alteraciones mitocondriales en el SR⁷⁵.

Clínica

Al tratarse de un trastorno del neurodesarrollo, que inicia en la primera infancia, el SR presenta manifestaciones clínicas variadas, que incluyen trastornos autonómicos, neuropsiquiátricos, respiratorios y gastrointestinales; además de complicaciones⁷⁶.

El espectro de fenotipos que involucran al gen MECP2 en el sexo femenino varía desde el RTT hasta la variante del SR con un fenotipo clínico más amplio que puede ser más leve o incluso de mayor gravedad. Por su parte el espectro en el sexo masculino puede ser mortal, ir desde Encefalopatía Neonatal Grave, presentar signos piramidales, Parkinsonismo y síndrome de Macroorquidia (PPM-X) hasta la discapacidad intelectual sindrómica/no sindrómica grave⁷⁷.

En las mujeres: El RTT se caracteriza por un desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros 6 a 18 meses de vida, seguido de un período breve de detenimiento del desarrollo, luego una rápida regresión en las habilidades motoras y del lenguaje. Durante la fase de regresión rápida, los movimientos repetitivos y estereotipados de la mano reemplazan su uso intencional. Otros hallazgos incluyen ataques de gritos, llanto inconsolable y pánico, características autistas, bruxismo, apnea y/o hiperpnea episódica, ataxia y apraxia de la marcha, temblores, convulsiones y microcefalia⁷⁷.

En los hombres: El fenotipo de mayor prevalencia es la Encefalopatía Grave de Inicio Neonatal, se caracteriza por un curso clínico implacable que sigue un patrón metabólico-degenerativo, tono anormal, movimientos involuntarios, convulsiones y anomalías respiratorias graves. Por lo general, fallecen antes de cumplir los 2 años de edad⁷⁷.

Se han descrito 4 estadios clínicos:

Estadio I

(Comienzo temprano): Generalmente inicia entre los 6 y 18 meses, produciendo un enlentecimiento sutil del desarrollo. Se incluyen signos como menor contacto visual, disminución del interés por los juguetes y del crecimiento de la cabeza, retrasos para gatear o sentarse y movimientos compulsivos de las manos (tipo aplausos)⁷⁸.

Estadio II

(Regresión del desarrollo o etapa destructiva rápida): Suele iniciar entre el año y los 4 años. Su comienzo puede ser rápido o gradual acompañado de pérdida en las habilidades manuales y el habla. Es aquí cuando inician los movimientos anómalos de las manos (sacudirlas, aplaudir, golpear y llevárselas a la boca varias veces), estos desaparecen durante el sueño⁷⁸.

Pueden presentarse alteraciones respiratorias, destacando hiperventilación y apnea. La marcha en ocasiones es inestable. Algunas pacientes desarrollan sintomatología similar a los que se presentan en el TEA (disminución de la interacción social y comunicación inadecuada)⁷⁸.

Estadio III

(Etapa Pseudoestacionaria): Comienza entre los 2 y 10 años pudiendo durar varios años. Respecto a los síntomas de las etapas anteriores, entre ellos; llanto, irritabilidad y similares a los del TEA disminuyen, la socialización y contacto visual mejoran. El déficit motor, las convulsiones y apraxia son frecuentes⁷⁹.

Estadio IV

(Deterioro motor tardío): Inicia al culminar el estadio anterior, puede durar años o décadas. Los pacientes tienen escoliosis, disminución de su movilidad, debilidad muscular o rigidez; por lo que, en ocasiones se requiere el apoyo de una silla de ruedas (Ilustración 18). La mirada adquiere mayor importancia en la comunicación cuando el habla está ausente⁷⁹.

Ilustración 18.

Paciente de 17 años con RTT⁸⁰.



Fuente: Gómez, A. (2016). Síndrome de Rett: cuando el director de orquesta falla [Internet]. *GranadaDigital*. Disponible en: <https://www.granadadigital.es/sindrome-de-rett-cuando-el-director-de-orquesta-falla/>.

Características de los comportamientos anómalos

Estabilidad en la funcionalidad de las manos

Los pacientes con SR presentan movimientos estereotipados en sus manos. En una investigación llevada a cabo en el año 2010, se desarrolló una escala de función de la mano con 8 niveles (Tabla 3) con relación a los hallazgos obtenidos mediante videos transversales en 144 personas con este padecimiento, la Escala de función de la mano del Síndrome de Rett (RSHFS)⁸¹.

Se observó pérdida de su función en todos los grupos etarios, especialmente en < 6 años. Los estudios realizados en muestras grandes han demostrado que la edad media de regresión es de 18 meses, pero que existe variabilidad de acuerdo con el genotipo⁸¹.

Algunos adultos mayores perdieron la funcionalidad de sus manos, pero el riesgo fue similar al grupo de la infancia media; pudiendo estar relacionado con el deterioro motor, como se observa en la disminución de la capacidad para caminar y la actividad física⁸¹.

Tabla 3.

Descripción de las habilidades observadas para cada nivel de función de la mano⁸².

Nivel de función de la mano	Habilidades observadas
1	No se observa función de la mano.
2	Capaz de sostener al menos un objeto grande (taza, cuchara, pelota pequeña o juguete) > 2s.
3	Asistencia para agarrar, pero capaz de levantar y sostener al menos un objeto grande > 2s.
4	Capaz de agarrar, levantar y sostener al menos un objeto grande > 2s.
5	Capaz de agarrar, levantar y sostener al menos un objeto grande > 2s Y usar un agarre de rastrillado para agarrar, levantar y sostener un objeto pequeño (por ejemplo, sultana, dulce o un pequeño trozo de sándwich) > 2s.
6	Capaz de agarrar, levantar y sostener al menos un objeto grande > 2s Y usar el lado radial de la mano para agarrar, levantar y sostener un objeto pequeño > 2s. Puede ser un agarre de tijera, pinza inferior o pinza superior.
7	Habilidades para el nivel 6 Y capaz de transferir un objeto de una mano a la otra. NO se ve un preformado preciso de la mano.
8	Habilidades para el nivel 7 Y, cuando la mano se acerca a un objeto, la orientación de la mano y el reconocimiento del tamaño se aproxima mucho a la posición y el tamaño del objeto.

Fuente: Downs, J., et al. (2010). Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 52(9): 817-823. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03636.x.

Nota. >2s: Mayor a dos segundos

Las alteraciones en el movimiento son manifestaciones importantes del SR. En general, en edades jóvenes tienen movimiento hipercinético, mientras que en edades más avanzadas son trastornos de tipo hipocinético, incluido el parkinsonismo⁷⁶.

Distonía

Una alta proporción de pacientes la presentan y con la edad aumenta la escoliosis causada por distonía troncal. Durante el primer año, se presenta hipotonía y se encuentra en el 50% de los niños < 5 años y conforme el niño crece aparece hipertonía⁷⁶.

Epilepsia y convulsiones

Se encuentra presente en el 60 a 80% de los casos, generalmente aparece en la segunda a tercera etapa de la vida, no presenta una semiología típica. Es infrecuente su presentación antes del primer año, cuando aparece después de los 5 años predecirá las convulsiones⁸³.

Son frecuentes las convulsiones de inicio focal bilaterales y las de tipo febril en los primeros años. Al presentarse convulsiones generalizadas puede tener su relación con la resistencia medicamentosa⁸³.

Escoliosis

Conforme el niño afectado se va desarrollando, se tornan más evidentes las alteraciones ortopédicas que incluyen contracturas en las extremidades inferiores, coxa vara y escoliosis hasta en el 83% de los casos. El patrón habitual es una escoliosis en forma de C larga⁸⁴.

Consecuencia de estas deformidades se presentan reducción de la movilidad, pérdida del equilibrio al sentarse y en casos graves puede producirse disminución de la función pulmonar. Se diagnostica en el 78 a 87% en pacientes con mutación del FOXG1^{83, 84}.

Trastornos óseos

Las mujeres con RTT presentan una salud ósea alterada con densidad mineral reducida y las fracturas son 3 a 4 veces más frecuentes⁸⁵.

Trastornos en la menstruación

Según un estudio realizado en el año 2020, en 77 pacientes entre los 12 a 55 años, los cambios en la menstruación más prevalentes en las pacientes con RTT fueron: Dismenorrea (n=47, 61,0%) y labilidad emocional (n=38, 49,4%). Entre otros cambios se encontraron acné y conductas autolesivas⁸⁵.

Trastornos respiratorios

La disritmia respiratoria puede ser una alteración mortal. Están presentes en 65 a 93% de los casos. Se caracterizan por: Hipoventilación, hiperventilación y apnea⁸⁶.

Calidad de sueño

Según datos polisomnográficos obtenidos del Necker Children's Hospital entre octubre del año 2014 y enero del año 2018, en 17 niñas con RTT; se evidenció deterioro y mala calidad del sueño; esta población fue sometida a una polisomnografía (PSG) completa durante la noche y ventilación no invasiva⁸⁷.

Cabe destacar que los eventos respiratorios son infrecuentes cuando las pacientes no tienen Hipertrofia Adenoamigdalina. La eficiencia media del sueño fue del $66 \pm 19\%$, la cual se explica por el alto porcentaje de vigilia después del inicio del sueño (WASO) que fue de 33% aproximadamente⁸⁷.

Trastornos bucales

Son más frecuentes en estos pacientes que en la población sana, es esencial su prevención; los hallazgos dentales de mayor prevalencia son: El rechamamiento (especialmente diurno) y la presencia de caries. Existen 2 tipos de manifestaciones bucales⁸⁸.

Relacionadas con la farmacología consumida por los pacientes:

Principalmente medicamentos ansiolíticos y anticonvulsivantes, que pueden producir: Xerostomía, glositis, eritema, hiperplasia gingival, disfagia y parálisis lingual⁸⁸.

Relacionadas con el propio síndrome:

Se encuentra principalmente: Bruxismo, mordida abierta anterior, paladar ojival, hábitos de succión y dificultades en la higiene bucal⁸⁸.

Ingesta dietética y déficit de crecimiento

Se realizó un estudio transversal, en el año 2020, con pacientes del Hospital Infantil de la Universidad Nacional de Taiwán, un centro de atención terciaria consistió en un seguimiento de más del 60% de personas con RTT para conocer el estado de crecimiento de las pacientes; los criterios de inclusión fueron ser pacientes del sexo femenino con diagnóstico clínico de SR, además de tener mutación en MECP2 confirmada⁸⁹.

Las variables estudiadas fueron altura, peso, índice de masa corporal (IMC) y Circunferencia Cefálica Fronto-occipital (FOC). La evaluación incluyó una historia clínica detallada y examen físico en cada paciente. La gravedad del cuadro clínico fue evaluada mediante el Clinical Severity Score, que consta de 13 preguntas que valoran: La edad de regresión, crecimiento somático, crecimiento cefálico, sedestación motora independiente, deambulación, uso de las manos, escoliosis, lenguaje, comunicación no verbal, alteraciones respiratorias, síntomas autonómicos, estereotipias y cuadros de epilepsia⁸⁹.

Los parámetros tomados en consideración mostraron niveles bajos en comparación con la población normal en el mismo rango etario, correlacionándose con la gravedad clínica, siendo más evidente en pacientes que presentaban deteriorada su deambulación y a su vez que tenían una ingesta dietética

desequilibrada (41,03%) especialmente en ≤ 18 años, con ingesta bajas de fibra⁸⁹.

Diagnóstico

El SR se presenta como una detención del desarrollo seguido de regresión; por lo general entre los 6 a 18 meses. Un cuadro clínico típico, al inicio tiene un periodo de desarrollo que aparenta ser normal y luego se hacen presentes los 4 criterios diagnósticos principales, también denominados criterios mayores⁹⁰.

Criterios mayores:

1. Pérdida parcial o completa de habilidades manuales adquiridas.
2. Pérdida parcial o completa del habla y lenguaje adquirido.
3. Anomalías de la marcha (deterioro o ausencia).
4. Desarrollo de movimientos estereotípicos de la mano (retorcer/apretar las manos, aplaudir/golpear, articular o lavar/frotar⁹¹).

Criterios de exclusión para RTT:

1. Lesión cerebral secundaria a traumatismo, enfermedad de tipo neuro-metabólica o infección grave que cause alteraciones neurológicas.
2. Desarrollo psicomotor extremadamente anómalo en los primeros 6 meses⁹⁰.

Por su parte SR atípico se diagnostica cuando hay regresión seguida de estabilización y por lo menos 2 de los 4 criterios mayores; además de la presencia de al menos 5 de los criterios de apoyo⁹⁰.

Criterios de apoyo para SR Atípico:

1. Alteraciones respiratorias cuando el paciente está despierto.
2. Bruxismo.
3. Alteraciones del sueño.
4. Tono muscular anormal.
5. Alteraciones vasomotoras periféricas.
6. Escoliosis.
7. Retraso en el crecimiento.

8. Manos y pies fríos.
9. Risa, gritos, llantos inapropiados.
10. Respuesta al dolor disminuida.
11. Comunicación visual intensa (señala con el ojo)⁹¹.

Si existe una disminución temprana en la tasa de crecimiento cefálica en los lactantes, podría ser sugestivo que el proceso fisiopatológico ya inició y aunque esta alteración puede no ser lo suficientemente anómala para generar preocupaciones, resultaría de utilidad para un diagnóstico temprano de este síndrome ya que posteriormente suelen manifestarse los demás signos y síntomas propios de la regresión⁹².

Para identificar en qué estadio de la enfermedad está la/el paciente en base a su edad y manifestaciones clínicas, revisar el apartado de clínica explicado anteriormente⁹².

Las mutaciones en el MECP2 causan hasta el 95% de los casos RTT. Aunque el diagnóstico es clínico, la confirmación diagnóstica es mediante la secuenciación del gen y el análisis de las alteraciones que pueden ser deleciones o duplicaciones. Sin embargo, no se han identificado mutaciones en MECP2 mediante secuenciación en el 3-5% de los casos que cumplen con los criterios diagnósticos clínicos de la enfermedad y en el 50-70% de los pacientes atípicos⁹¹.

Pacientes que cumplen con los criterios de RTT o SR atípico, pero carecen de mutación en MECP2 son de gran interés. Estudios han demostrado que puede tratarse de alteraciones en CDKL5, FOXP1 o en NTNG1, pero hay casos en los cuales no está clara la etiología genética⁹³.

Específicamente que una mutación en HCN1 se relaciona con Encefalopatía Epiléptica Infantil Temprana; alteración en SCN1A presenta relación con el síndrome de Dravet, la mutación en TCF4 tiene asociación con el síndrome de Pitt-Hopkins, cambios en GRIN2B se asocia con Deterioro Cognitivo Autosómico Dominante y variaciones en SLC6A1 se correlaciona con Epilepsia Mioclónica-atónica y con Esquizofrenia⁹³.

Referente a los hallazgos neurorradiológicos, los pacientes presentan:

- Microcefalia.
- Pérdida de volumen cerebral, especialmente en las regiones frontal y temporal anterior⁹⁴.

Tratamiento

La terapéutica es principalmente sintomática, enfocada en el cuadro clínico que presente cada paciente, se trata de un abordaje multidisciplinario debido a que los pacientes con SR presentan múltiples comorbilidades por la enfermedad; se han identificado varios enfoques de fisioterapia; entre ellos está: “Análisis conductual aplicado, educación conductiva, enriquecimiento ambiental, fisioterapia tradicional con o sin ayudas, hidroterapia, caminadora, musicoterapia, sistemas computarizados y tratamiento (tto.) sensorial”⁹⁵.

En la actualidad se disponen de diversas fisioterapias para disminuir o en el mejor de los casos prevenir las limitaciones en esta población; mejorando así su calidad de vida. Hay enfoques tradicionales (movilización articular e hidroterapia), métodos innovadores (realidad virtual y tecnologías de asistencia) e intervenciones alternativas (musicoterapia). A pesar de que hay la suficiente evidencia sólida, la literatura científica demostró que los pacientes habían presentado mejoría clínica⁹⁵.

Con ello se sugiere que: La intervención temprana en el desarrollo de los pacientes pediátricos puede asegurar que estos pacientes alcancen su máximo potencial, lo cual difiere en cada persona. Además, es importante que los programas sean individualizados y especializados en el caso a trata⁹⁵.

La terapia farmacológica ayuda a mejorar las alteraciones del sueño, los trastornos respiratorios, convulsiones, los movimientos estereotipados y el bienestar en general. Como los pacientes con SR presentan un riesgo más elevado de desarrollar arritmias potencialmente mortales que se encuentran asociadas a una prolongación del intervalo QT, es recomendable evitar diversos fármacos; entre ellos los antibióticos macrólidos⁶⁰.

Una posible vía para el tto. De SR implicaría la introducción de una copia normal del MECP2 en las células mediante terapia génica; la cual ha presentado un enfoque prometedor para el tto. de diversos trastornos y que han tenido éxito en la reversión de su sintomatología, en modelos de ratones con FQ, hemofilia, síndrome de Hunter, diabetes, obesidad, entre otras⁹⁶.

Para tratar este síndrome en la terapia génica se debe utilizar un vector apropiado capaz de cruzar la Barrera Hemato-Encefálica (BHE) y transducir muchas células en el Sistema Nervioso Central (SNC) y mantener una expresión estable en el MECP2 a largo plazo derivado exógenamente. Se deben desarrollar estrategias para evitar en lo posible la represión transgénica y la sobreexpresión de MECP2⁹⁶.

Al igual que la reactivación de Xi (puede ser opción de tto. en pacientes que presentan mutaciones de pérdida de función en MECP2), la terapia génica se dirige a las células independientemente del estado de mutación de MECP2. Por ende, aquellas células que expresen MECP2 normal tendrían el doble del nivel normal de MECP2, lo que provocaría posibles efectos tóxicos por sobreexpresión⁹⁶.

Diagnóstico diferencial

Ha evolucionado debido al desarrollo de técnicas basadas en la secuenciación y muchos pacientes han presentado otros síndromes o variantes genéticas como diagnóstico; se pueden considerar:

- Síndrome de Angelman (SA): Generalmente con RTT son posibles diagnósticos diferenciales entre sí, ya que ambos presentan DI grave, microcefalia, déficit en el habla y movimientos anormales de las manos. Sin embargo, los pacientes con SA tienen dimorfismo facial y no retuercen las manos, en lugar de eso las aletean⁹⁷.
- Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS): El espectro del fenotipo de SMC1A abarca desde CdLS hasta fenotipos similares a Rett y SMC1. Los pacientes pueden tener estereotipias en las manos, apnea, microcefalia e incluso un período de regresión⁹⁷.
- Encefalopatía epiléptica infantil temprana.
- TEA.
- Variante Rolando.

Pronóstico

Es variable, a pesar de que en ciertos casos el panorama puede tornarse sombrío por la gravedad del cuadro clínico, sus comorbilidades y complicaciones; generalmente en las mujeres con SR se estima una esperanza de vida de 30 a 35 años, otras literaturas dan una media de 50 años con una atención constante; la cual puede ser menor por los diversos trastornos sistémicos, pero cuando existen manifestaciones más leves o se tenga un buen control de los trastornos, las mujeres pueden llegar a superar los 60 años de vida⁶¹.

En los varones, el curso de la enfermedad generalmente es más grave; por lo tanto, en su mayoría los pacientes fallecen en el transcurso de la primera infancia⁶⁰.

Complicaciones

Alteraciones cardiovasculares

Las anomalías cardíacas se pueden considerar causa de muerte súbita de origen desconocido en estos pacientes; ellos presentan defectos en el electrocardiograma (EKG) y el ritmo, siendo uno de los factores de riesgo la prolongación del intervalo Q; se constituye como una de las alteraciones más estudiadas⁹⁸.

Alteraciones endócrinas

En pacientes con SR, el problema endócrino de mayor prevalencia (59%) es la disminución del contenido mineral óseo; la cual se correlaciona con la mayor aparición de fracturas, este trastorno puede ser causado principalmente por el déficit de vitamina D⁹⁸.

Las niñas presentan con frecuencia trastornos referentes a la aparición de las características sexuales secundarias, como el retraso de la menarquía. No se ha encontrado evidencia de Hipotiroidismo Clínico, pero si existen variaciones considerables en las hormonas tiroideas; produciendo alteraciones en el desarrollo corporal y cerebral⁹⁸.

Alteraciones Neurológicas

Mediante datos obtenidos por la búsqueda en PubMed de términos “Rett y MECP2 y paciente” o “Rett y MECP2 y cohorte” desde enero del año 2000 hasta julio del año 2019, se informó la prevalencia de hallazgos clínicos en RTT⁹⁹.

Los pacientes presentan mayormente complicaciones neurológicas a causa de este trastorno; entre ellas se encuentran las siguientes, entre paréntesis su porcentaje de predominio en los casos estudiados⁹⁹.

- Patrones de respiración irregular (95%).
- Epilepsias (90%).
- Disfagia (90%).
- Alteraciones del sueño (93%).
- Trastornos del movimiento (84%).
- Alteraciones en el comportamiento, cualquiera que sea (97%)⁹⁹.

Alteraciones inmunológicas

En los pacientes del sexo masculino, factores de riesgo que reducen la esperanza de vida corresponden a diversas comorbilidades entre ellas las infecciones recidivantes, generalmente de las vías respiratorias, deterioro neurológico y cuadros de epilepsia ⁽¹⁰⁰⁾.

Los niños pueden desarrollar neumonías recurrentes que pueden incluso requerir ventilación mecánica, que conlleva a hospitalizaciones y en muchos casos la muerte prematura. Las Otitis Media y la sinusitis son frecuentes. Los pacientes pueden desarrollar meningitis o infecciones del tracto urinario¹⁰⁰.

Alteraciones gastrointestinales

En los niños las dificultades debidas a la hipotonía son evidentes después del nacimiento. Las alteraciones frecuentes son: Reflujo Gastroesofágico (RGE), alteraciones en la deglución y babeo excesivo, que aumentan el riesgo de infecciones respiratorias. Por lo general, no aumentan de peso ni crecen según lo esperado para sexo y edad. Muchos pacientes padecen estreñimiento severo y en casos se evidencia disfunción vesical¹⁰⁰.

Como se puede evidenciar la clínica que presentan los pacientes con SR en los diferentes sistemas del organismo son a su vez complicaciones, que al no ser tratadas correctamente pueden suponer mayores riesgos en la vida del afectado. Por ello es fundamental una terapéutica multidisciplinaria que incluya terapia medicamentosa en base a las comorbilidades presentes, tomando precauciones por las posibles reacciones farmacológicas; además de realizar fisioterapias¹⁰⁰.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

III

Síndrome de Cornelia de Lange



Definición

El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad en la que característicamente podemos encontrar diversidad de signos y síntomas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial¹⁰¹.

El SCdL es una cohesinopatía, es decir, un trastorno genético grave causado por mutaciones en los genes del complejo de cohesina. El SCdL es llamada así por la primera persona en informar sobre la enfermedad, la pediatra holandesa Cornelia de Lange. El fenotipo se caracteriza por dimorfismo facial típico, deterioro del crecimiento y anomalías multiorgánicas, incluidas alteraciones cerebrales¹⁰².

Este síndrome afecta el desarrollo multisistémico típicamente a causa de mutaciones en el gen que codifica el Cargador de Cohesina o Nipped-B-Like (NIPBL). Para comprender mejor lo anterior es importante hablar sobre qué es la cohesina y todas las consecuencias que abarcan sus mutaciones.

Se puede definir la cohesina como un complejo proteico en forma de anillo que puede mantener unidas dos hélices de ADN para el mantenimiento del genoma en muchos contextos, como la organización del genoma o la reparación de daños en el ADN. También es remarcable que se ha demostrado un papel fundamental para la cohesina en la segregación cromosómica y la regulación de la expresión génica¹⁰³.

La preservación y el desarrollo de la vida dependen de la adecuada segregación de las cromátidas hermanas durante la mitosis y la meiosis. Este proceso está asegurado por el complejo de múltiples subunidades de cohesina. Las mutaciones en este complejo se han asociado con un número creciente de enfermedades, denominadas cohesinopatías y la cohesinopatía mejor caracterizada es el SCdL¹⁰⁴.

En síntesis, la cohesina es necesaria para mantener la ploidía (número de juegos completos de cromosomas) y reparar el daño espontáneo del ADN en las células de la placenta, lo que sugiere que el estrés genotóxico, senescencia placentaria y la producción de citoquinas resultantes podrían representar un tema amplio en la salud y viabilidad del embrión¹⁰³.

Una vez se entiende la importancia de la cohesina en la mitosis se puede hablar de la etiología del SCdL, comprendiendo que este complejo es necesario para la separación de las cromátidas hermanas. Además, de recordar que el complejo proteico de la cohesina participa en la mayoría de los procesos biológicos que implican el mantenimiento de la estabilidad del genoma, la estructura de la cromatina y la organización del genoma¹⁰³.

Etiología

Existen varios genes en diferentes cromosomas que participan en el desarrollo complejo y se ha identificado un total de 7 genes asociados con SCdL. Hay cinco genes principales que representan el 70% de los casos. La proteína NIPBL representa aproximadamente el 60% de los casos dentro de esos cinco genes principales¹⁰⁵.

Como sabemos las mutaciones en NIPBL son responsables de la mayoría de los casos de SCdL, dan como resultado la desregulación de muchos genes responsables del desarrollo cardíaco normal, lo que probablemente da como resultado la variedad de defectos cardíacos observados en los casos de SCdL¹⁰⁶.

Sin embargo, es importante comprender que, en cuanto a las mutaciones, pueden involucrar diferentes genes, incluidos el propio NIPBL, pero también SMC1A, SMC3, BRD4, HDAC8, RAD21, ANKRD11. Y cada mutación se asocia a diferentes manifestaciones clínicas del síndrome. También se debe destacar que existen pruebas de mosaicismo en hasta el 20% de la población típica de SCdL¹⁰⁵.

La mutación que está asociada con el fenotipo clásico de SCdL es la de la proteína NIPBL en el cromosoma 5. En el caso del gen SMC3 (mantenimiento estructural de los cromosomas 3, 10q25), este se encuentra asociado con formas atípicas de SCdL que presentan un retraso mental predominante¹⁰⁷.

En el caso del RAD21, que es un homólogo humano de *Schizosaccharomyces pombe* sensible a la radiación 21, rara vez se observa y se asocia con un fenotipo de SCdL no clásico. Mientras que la proteína 4 que contiene bromodominio o BRD4, tiene pocos casos informados para describir el fenotipo preciso, pero se suele apreciar en el mosaicismo¹⁰⁸.

El complejo BRD4 está implicado en la carga del complejo de cohesina en el ADN; las variaciones patogénicas en este complejo se han asociado con un número creciente de síndromes, claramente el más clásico el SCdL. Sin embargo, como se ha mencionado, realmente no existe un delineamiento claro del espectro clínico y molecular del trastorno relacionado con BRD4¹⁰⁹.

Además de los genes autosómicos ya mencionados, existen genes ligados al cromosoma X que se encuentran asociados al SCdL, tal es el caso de la histona desacetilasa 8 o HDAC8, considerándose una causa importante del susodicho, además de ser una de las causas principales de discapacidad intelectual y discapacidad social¹¹⁰.

Dentro de los genes ligados al cromosoma X, también está el mantenimiento estructural de cromosomas 1A (SMC1A), que está más asociados a un fenotipo no clásico. Las variantes de SMC1A que causan el SCdL producen otro fenotipo caracterizado por un deterioro neurológico de moderado a grave y una epilepsia grave de aparición temprana sin las características morfológicas del SCdL¹¹¹.

En estos casos, los pacientes son todos mujeres y tienen mutaciones de truncamiento en SMC1A. La epilepsia también sigue un curso clínico característico con convulsiones en racimos farmacorresistentes desde la infancia, simulando la epilepsia relacionada con PCDH19¹¹¹.

Entendiendo los genes implicados se puede definir el SCdL como una cohesinopatía; la mayoría de los casos se pueden atribuir a una mutación heterocigótica de pérdida de función en NIPBL que codifica una proteína involucrada en la carga del complejo de cohesina en la cromatina.

La mutación en los genes que codifican las proteínas del complejo de cohesina SMC1, SMC3 y RAD21, o HDAC8 (SMC3 desacetilasa), también se han identificado como similares a SCdL. Los individuos con mutaciones en SMC1, SMC3 y RAD21 a menudo se consideran “atípicos” en términos de apariencia facial y crecimiento, y tienen menos probabilidades de tener defectos en las extremidades que aquellos con NIPBL¹¹².

Epidemiología

Generalmente los casos leves de SCdL a menudo no se informan, la incidencia y la prevalencia probablemente se subestiman. Actualmente, la incidencia estimada en los Estados Unidos se ha informado entre 1 por 10000 a 1 por 50000 recién nacidos. Es conocido que este trastorno afecta a hombres y mujeres por igual¹⁰².

Hay otras fuentes que mencionan una incidencia similar; es decir, de 1:10000 a 1:30000 nacidos vivos. Como se ha dicho en la introducción, la información disponible que ofrece la literatura médica es bastante limitada. Hay algunos informes de casos de personas africanas, coreanas, indias, iraníes y malayas con SCdL¹¹³.

Muy pocas publicaciones se han centrado en poblaciones diversas como los africanos, asiáticos y latinoamericanos. Como resultado, muchos médicos están capacitados con recursos genéticos clínicos donde solo los pacientes de ascendencia europea sirven como estándar de referencia¹¹³.

Es más común detectar el SCdL por las anomalías faciales y de las extremidades informadas clásicamente lo que conduce a la sospecha clínica. Estos característicos rasgos se han notificado principalmente en individuos de ascendencia caucásica/europea y pueden pasar desapercibidos en pacientes de diversas poblaciones¹¹⁴.

El diagnóstico puede ser difícil en pacientes no europeos, como lo ejemplifican informes del África subsahariana donde genetistas experimentados lucharon para diagnosticar este síndrome. De hecho, el libro de texto más conocido de dismorfología, “Patrones Reconocibles de Malformación Humana” de Smith, muestra predominantemente pacientes caucásicos¹¹⁵.

Las variantes en el regulador de cohesina NIPBL son la causa más frecuente de SCdL y representan aproximadamente el 60-70% de los casos. Otras subunidades o reguladores del complejo (SMC1A, SMC3, RAD21 y HDAC8) son responsables del 10 al 15% de los casos¹¹⁶.

Fisiopatología

Una funcionalidad alterada del complejo de cohesina en el contexto de la regulación transcripcional y la remodelación de la cromatina en lugar de la cohesión de las cromátidas hermanas puede ser responsable de la aparición del fenotipo de la enfermedad¹¹⁶.

El complejo de cohesina es una proteína que consta de cuatro subunidades centrales, SMC1A, SMC3, RAD21 y STAG, que forman una estructura circular que rodea la cromatina. Además, en el ciclo celular, factores como NIPBL y HDAC8 ayudan al complejo de cohesina a mantener su función normal¹¹⁷.

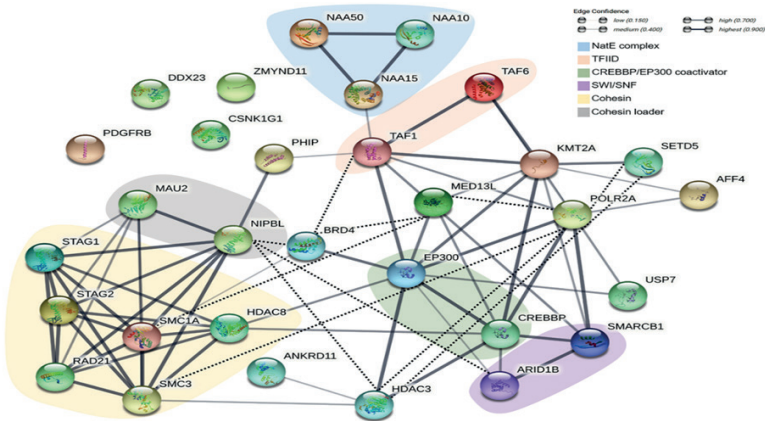
Cuando un paciente de baja estatura tiene afectación multisistémica, como deformidades en las extremidades, displasia de órganos y defectos cognitivos y conductuales, es necesario prestar atención a posibles enfermedades genéticas. Con el desarrollo de la tecnología de secuenciación de genes, la secuenciación de Sanger y la detección de panel ayudarán a identificar las anomalías genéticas subyacentes y realizar un diagnóstico molecular de una enfermedad genética específica¹¹⁷.

Según estudios relacionados, SCdL tiene una heterogeneidad genética evidente. Todas las variantes genéticas mencionadas anteriormente solo pueden explicar una pequeña proporción de los casos clínicos. Además, algunos estudios han concluido que las manifestaciones clínicas del SCdL están relacionadas con los diferentes tipos de variantes genéticas que causan la enfermedad¹¹⁷.

Las proteínas cohesinas y no cohesinas implicadas en la patogenia del SCdL y otros trastornos del neurodesarrollo no solo comparten funciones superpuestas. Estas proteínas están profundamente interconectadas y dan lugar a una auténtica red proteica de cromatinopatías (Ilustración 19)¹¹⁶.

Ilustración 19.

Representación esquemática de las interacciones funcionales y físicas de la red de proteínas de cromatinopatías. El grosor de la línea indica la fuerza del soporte de datos¹¹⁶.



Fuente: Parenti, I., & Kaiser, F. (2021). Cornelia de Lange Syndrome as Paradigm of Chromatinopathies. *Front Neurosci.* doi: 10.3389/fnins.2021.774950.

Al menos un subconjunto de subunidades de cohesina forman anillos que parecen atrapar topológicamente segmentos de ADN individuales. SCdL surge debido a mutaciones autosómicas dominantes en las subunidades de cohesina (SMC1A, SMC3 y RAD21) y factores auxiliares de cohesina¹¹⁸.

La cohesina interactúa con el factor de unión CCCTC (CTCF) y otros factores para mantener y estabilizar organizaciones multidimensionales de bucles topológicos y distancias entre sitios durante la segmentación celular. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la cohesina da forma a los cromosomas y regula la expresión génica siguen sin estar claros¹¹⁹.

La interacción directa entre SMC1A, SMC3 y RAD21 forma una estructura de anillo tripartito que se utiliza para atrapar la cromatina replicada durante la cohesión de las cromátidas hermanas. Posteriormente, se han documentado tres variantes patogénicas adicionales de STAG1 de novo¹²⁰.

En el caso de STAG1, es remarcable señalar que codifica para una subunidad del complejo de cohesina conservado evolutivamente, que juega un papel crucial en el control de la segregación cromosómica durante la división celular. De hecho, se requiere para la cohesión de las cromátidas hermanas y, por lo tanto, asegura la distribución adecuada del material genético a las células hijas¹²⁰.

STAG1 pertenece a la subunidad STAG del complejo de cohesina central, junto con otras cuatro subunidades. Se demostró que STAG1 contribuye a la arquitectura de la cromatina, y los estudios de los transcriptomas de fibroblastos embrionarios de ratón sin STAG1 y de tipo salvaje revelaron cambios transcripcionales en las células sin STAG1¹²⁰.

El retraso del crecimiento intrauterino (IUGR, por sus siglas en inglés) es casi universal en el SCdL clásico, pero a menudo está ausente en los casos más leves. La función neurológica es anormal, incluidos grados variables de discapacidad intelectual, dificultades conductuales y habla retrasada o ausente. SCdL es genéticamente heterogéneo¹²¹.

Se ha informado recurrencia en hermanos, generalmente como resultado del mosaicismo de la línea germinal. El riesgo de recurrencia se estima en un 1% cuando ninguno de los padres tiene hallazgos discernibles de SCdL. Si bien no existe un marcador bioquímico comprobado para detectar un mayor riesgo de SCdL prenatalmente, los informes aislados de retraso en el crecimiento, hallazgos ecográficos característicos y marcadores bioquímicos anormales sugieren que puede existir un perfil particular de hallazgos que podrían conducir a un diagnóstico prenatal del SCdL¹²¹.

La gran mayoría de los bebés que nacen con SCdL son esporádicos y la recurrencia en familias con padres no afectados es rara. Se ha estimado que la recurrencia debida al mosaicismo de la línea germinal en tales familias es del 1%. Para familias con mosaicismo de línea germinal documentado, es decir, en un embarazo posterior de padres no afectados que no portan la mutación familiar en sus muestras de ADN, en ellos el riesgo de recurrencia posterior es de hasta 50%¹²¹.

El SCdL relacionado con SMC1A surge de un efecto negativo dominante en las mujeres. Las mujeres con mutaciones en SMC1A conducen al truncamiento de proteínas viéndose afectadas por epilepsia intratable, retraso grave en el desarrollo y pocas diferencias craneofaciales. La edad de presentación de las primeras crisis epilépticas oscila entre <1 mes y 17 meses¹²².

Los retrasos en el desarrollo y el retraso mental son casi universales y generalmente de moderados a severos, sin embargo, con el creciente reconocimiento del fenotipo más leve de SCdL, más y más personas son identificadas con retrasos cognitivos leves. El crecimiento generalmente se retrasa con el inicio prenatal y la estatura adulta promedio en los hombres es de 156 cm y 131 cm en las mujeres. diferencias estructurales sustanciales. Esto sugiere que el cerebro es el órgano más sensible a las perturbaciones de los factores de cohesión de las cromátidas¹²³.

Las correlaciones genotipo-fenotipo con un gran número de pacientes indican que las mutaciones más graves de NIPBL (como deleciones o truncamientos) suelen causar manifestaciones clínicas más graves que las mutaciones sin sentido. En las formas más leves, los individuos afectados generalmente tienen un retraso mental de leve a moderado y, al menos a una edad temprana, características faciales típicas¹²³.

La proteína Wings-apart-like (Wapl o WAPAL) se descubrió por primera vez por su papel en la organización de la heterocromatina y la segregación cromosómica en *Drosophila*. El ortólogo humano interactúa con la cohesina y es necesario para eliminar la cohesina de los brazos cromosómicos durante la profase. Es concebible que las mutaciones de ganancia de función que afectan a Wapl podrían tener un efecto similar a las mutaciones de pérdida de función de NIPBL y causar déficits de desarrollo similares en pacientes con SCdL¹²³.

Las proteínas bromodomain y extra-terminal domain (BET) son lectores de cromatina con un papel importante en la progresión del ciclo celular. La familia BET en vertebrados comprende BRD2, BRD3, BRD4 y BRDt. Con la excepción del miembro BRDt, las proteínas BET se expresan con mayor ímpetu durante el desarrollo y en la vida adulta¹²⁴.

Dado que NIPBL se ha asociado de forma independiente tanto con BRD2 como con BRD4, se han realizado comparaciones con el transcriptoma de células empobrecidas de NIPBL, BRD2 o BRD4 con el objetivo de identificar socios BET funcionales preferenciales de NIPBL. Por ello se cree que exista una cooperación mediada por interacción entre NIPBL y BRD4 para controlar la transcripción de un gran conjunto de genes. Probablemente porque NIPBL interactúa directamente con BRD4 a través de su dominio ET, además de que NIPBL y BRD4 regulan un conjunto común de genes y se estabilizan entre sí en los promotores de genes regulados¹²⁴.

Se entiende que NIPBL comparte una gran cantidad de genes diana comunes con BRD4, pero no con BRD2, lo que sugiere lo que se mencionó en los párrafos previos. Hay estudios que sugieren que el fenotipo asociado con SCdL se deriva de una transcripción alterada en lugar de procesos defectuosos de cohesión cromosómica. La localización importante de NIPBL en los promotores no excluye las funciones de NIPBL mediadas por potenciadores, debido en parte a los contactos putativos entre potenciadores y promotores, pero también a la localización directa de NIPBL en ciertos potenciadores¹²⁴.

En síntesis, el complejo de cohesina media la cohesión de las cromátidas hermanas y asegura la segregación cromosómica precisa, la reparación del ADN mediada por recombinación y la estabilidad genómica durante la replicación del ADN y la división celular. La evidencia acumulada sugiere que la cohesina también está involucrada en la regulación del bucle/arquitectura cromosómica y la regulación transcripcional de genes. STAG1/2 son el componente estructural central de la cohesina funcional y son fundamentales para la carga de cohesina en la cromatina durante la mitosis¹²⁵.

La orquestación precisa de los componentes estructurales y los factores reguladores de la cohesina garantiza una progresión fiel del ciclo de cohesión. Los defectos de los componentes estructurales o reguladores de la cohesina dan lugar a diversos síndromes de malformación multisistémica descritos como “cohesinopatías”, un conjunto de síndromes con hallazgos clínicos compartidos, como rasgos faciales distintivos, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo/discapacidad intelectual y anomalías de las extremidades¹²⁵.

Aunque las formas leves de SCdL se presentan con fenotipos menos llamativos y son clínicamente más difíciles de reconocer en comparación con la forma clásica, se han encontrado en un número creciente de pacientes con cohesinopatías. En el caso de los pacientes con las variantes STAG1 y STAG2 fueron discapacidad intelectual, problemas de comportamiento, hipotonía, convulsiones, microcefalia, retraso en el crecimiento, baja estatura, características dismórficas y sindactilia de 2-3 dedos¹²⁵.

Clínica

Se ha observado una amplia variedad de características clínicas en los pacientes con SCdL, y a su vez, engloba hallazgos que pueden variar de leves a graves, incluye rasgos faciales distintivos, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías de las extremidades y la afectación de múltiples sistemas de órganos¹²⁶.

De acuerdo con su expresión fenotípica, el SCdL se divide en tres subtipos: el *fenotipo clásico* (llamado tipo I) representa la forma severa, y se caracteriza por anomalías faciales y esqueléticas característicos. Se debe principalmente a mutaciones en NIPBL. Por otra parte, el *fenotipo leve* (llamado tipo II) se refiere a la variante atípica más leve por manifestarse con menos anomalías faciales y esqueléticas. Generalmente se asocia con mutaciones SMC1A, SMC3, RAD21 y HDAC8. Y el tipo III, son casos similares al tipo II, están relacionados con aneuploidías cromosómicas o exposiciones teratogénicas¹²⁷.

Los rasgos craneofaciales clásicos en SCdL consisten en sinofridos e hipertricosis de cejas, pestañas gruesas y largas, ptosis palpebral, nariz corta, filtrum largo, orejas bajas, la cara media puede estar aplanada, labios delgados, comisuras de la boca que giran hacia abajo, paladar alto, dientes y micrognatia muy espaciados. Puede presentarse cuello corto (Ilustración 20)¹²⁸.

Ilustración 20.

*Rasgos faciales en síndrome de Cornelia de Lange. Paciente pediátrico muestra hirsutismo, sinofrismo, puente nasal deprimido, nariz hacia arriba, filtrum largo y pestañas largas y curvas*¹²⁹.



Fuente: Parenti, I., & Kaiser, F. (2021). Cornelia de Lange Syndrome as Paradigm of Chromatinopathies. *Front Neurosci.* doi: 10.3389/fnins.2021.774950.

Las anomalías de las extremidades generalmente consisten en manos y pies pequeños con acortamiento del primer metacarpiano, pulgar colocado proximalmente, clinodactilia, sindactilia y braquidactilia (Ilustración 21); siendo las malformaciones de las extremidades superiores más comunes que las de las extremidades inferiores. En un tercio de los pacientes con SCdL, se observa reducción de la movilidad del codo (debido a sinostosis radiocubital real), oligodactilia, deficiencia cubital y antebrazo ausente^{128,130}.

Ilustración 21.

Anomalías de las extremidades en SCdL. (A) Clinodactilia del tercer y cuarto dedo de la mano derecha en un niño de 4 años con SCdL. (B) Miembro inferior izquierdo que muestra ausencia del segundo dedo del pie y sindactilia del tercer y cuarto dedo del pie¹²⁷.



Fuente: Meshram, G., et al. (2018). Cornelia De Lange Syndrome In A 4-Year-Old Child From India: Phenotype Description And Role Of Genetic Counseling. Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina), 72(4). doi:10.5455/medarh.2018.72.297-299.

Los hallazgos cardíacos suelen estar presentes. Ayersa, et al., informaron la alta incidencia de cardiopatías congénitas, cuyas anomalías varían de acuerdo con el gen afectado (Tabla 4). Los más comunes son los defectos septales, estenosis pulmonar, coartación de aorta. También, se han descrito tetralogía de Fallot y síndrome del corazón izquierdo hipoplásico^{131,132}.

Tabla 4.

Tipo e incidencia de cardiopatía congénita en dependencia del gen mutado en pacientes con síndrome de Cornelia de Lange¹³¹.

Gen NIPBL (pacientes con CC=33%)		Gen HDAC8 (pacientes con CC=60%)	
Defectos septales	63,6%	Defectos septales	33,3%
Estenosis pulmonar	36,4%	Estenosis pulmonar	100%
Otros (VAB, DAP, DVPAP)	27,3%	Otros	
Gen SMC1A (pacientes con CC=28,5%)		Gen SMC3 (pacientes con CC=100%)	
Defectos septales	50%	Defectos septales	0%
Estenosis pulmonar	50%	Estenosis pulmonar	100%
Otros (DAP)	50%	Otros (EAo)	100%

Fuente: Ayersa, A., et al. (2017). Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. *Medicina clinica*, 149(7), 300-302. doi: 10.1016/j.medcli.2017.03.051.

Nota. CC: cardiopatía congénita; DAP: ductus arterioso persistente; DVPAP: drenaje venoso pulmonar anómalo parcial; EAo: estenosis aórtica; VAB: válvula aórtica bicúspide¹³¹.

Los trastornos de neurodesarrollo son sellos distintivos en SCdL. La severidad de la discapacidad intelectual puede estar asociada con la expresión génica alterada⁽¹³³⁾. El retraso del crecimiento está presente en la mayoría de los individuos con SCdL (95%), generalmente, la altura y el peso están por debajo del quinto percentil a lo largo de la vida¹³².

Los niños con SCdL tienen problemas generales con déficit de comportamiento, conducta autolesiva, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, alteración del sueño, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista y dificultades de lenguaje expresivo^{128, 134,135}.

Aproximadamente el 25% de los pacientes manifiestan trastornos convulsivos. Además, se ha descrito una función anormal del sistema nervioso autónomo que incluyen: anomalías de sudoración y asimetría en las respuestas simpáticas en las extremidades, siendo más frecuente en miembros inferiores que en miembros superiores^{136,137}.

Otras manifestaciones y malformaciones descritas en SCdL: disminución auditiva, cutis marmorata, trastornos gastrointestinales (dificultades de alimentación, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, reflujo gastroesofági-

co, malrotación intestinal, estenosis pilórica, hernia diafragmática congénita), genitourinario (criptorquidia, genitales hipoplásicos, quiste renal) y anomalías oftalmológicas (estrabismo, nistagmo, obstrucción del conducto nasolagrimal, blefaritis, astigmatismo, ambliopía, cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina y miopía)^{136,138}.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de SCdL se basa principalmente en los hallazgos clínicos característicos reconocidos después del nacimiento o la infancia. Asimismo, la historia clínica familiar detallada junto con las técnicas de pruebas moleculares juegan un rol relevante en el diagnóstico, por las múltiples mutaciones asociadas¹³⁹.

No obstante, de acuerdo con la declaración del consenso internacional sobre SCdL publicada en 2018, se propuso criterios diagnósticos obtenidos de un sistema de clasificación basado en características cardinales y sugestivas (Tabla 5) para distinguir entre fenotipos clásicos y no clásicos de SCdL¹⁴⁰.

Tabla 5.

Características cardinales y sugestivas del síndrome de Cornelia de Lange¹⁴¹.

Características cardinales (2 puntos cada una si está presente)	Características sugerentes (1 punto cada una si está presente)
<ul style="list-style-type: none"> • Sinofridos y/o cejas gruesas • Nariz corta, cresta nasal cóncava y/o punta nasal hacia arriba • Filtrum largo y/o liso • Bermellón fino del labio superior y/o comisuras de la boca hacia abajo • Oligodactilia de la mano y/o adactilia • Hernia diafragmática congénita 	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual • Retraso del crecimiento prenatal (<2 DE) • Retraso del crecimiento postnatal (<2 DE) • Microcefalia (prenatal y/o postnatal) • Manos pequeñas y/o pies • Quinto dedo corto • Hirsutismo

Fuente: Kline, A. D., et al. (2018). Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews. Genetics*, 19(10), 649-666. doi: 10.1038/s41576-018-0031-0.

Nota. DE: Desviación estándar ⁽¹⁴¹⁾.

Se considera SCdL clásico a una puntuación de características clínicas ≥ 11 e incluye al menos 3 características cardinales; una puntuación de 9-10 orienta a SCdL atípico e incluye al menos 2 características cardinales; los pacientes con una puntuación ≥ 4 , y al menos 1 característica cardinal, deben combinarse con los resultados de las pruebas moleculares para el diagnósti-

co; una puntuación < 4 no diagnóstica SCdL, y no se cumplen las indicaciones para las pruebas moleculares. En particular, el SCdL se diagnostica independientemente de si los resultados sugieren una variante genética patógena conocida, con una puntuación ≥ 11 , conciliando que el diagnóstico posnatal de SCdL sigue siendo clínico¹⁴¹.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de SCdL es un reto; y dicho síndrome podría sospecharse mediante la observación de una amplia gama de características ultrasonográficas durante el segundo y tercer trimestre de gestación y, por los antecedentes familiares de SCdL. Por ello, la ecografía resulta una herramienta potente en manos de especialistas¹³⁹.

Durante la gestación, se desconocen marcadores bioquímicos maternos específicos, para el diagnóstico de SCdL. No obstante, se ha informado la participación del nivel de proteína A placentaria asociada al embarazo (PA-PP-A), que es una glicoproteína producida por la placenta. La reducción de los valores de esta proteína, durante el primer y segundo trimestre de embarazo, resulta un predictor confiable y apoya al diagnóstico de SCdL⁴².

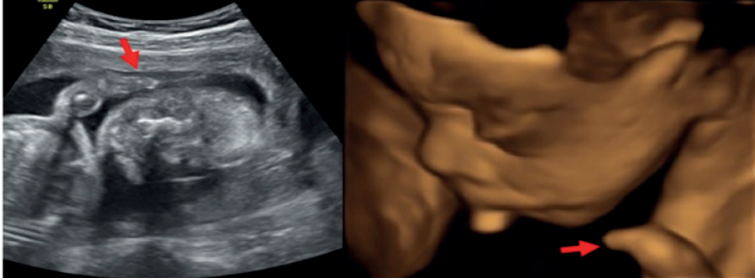
El aumento de translucencia nucal (NT) es un signo ecográfico asociado a anomalías cromosómicas, cardíacas y muchos síndromes genéticos. Sin embargo, los valores anormales de NT no son considerados marcadores específicos de SCdL, a pesar de informes que mostraron un aumento de la NT en el primer trimestre, en fetos con SCdL¹⁴³.

Uno de los hallazgos prenatales posibles en SCdL es la restricción de crecimiento intrauterino. Se ha informado restricción del crecimiento intrauterino por debajo del percentil 10, a las 25 semanas de gestación aproximadamente, a veces, a las 20 a 21 semanas de gestación o incluso antes de la semana 20. Aunque este hallazgo casi siempre se detecta en pacientes con SCdL, representa una característica inespecífica; por lo tanto, se deben detectar otros signos ecográficos asociados para una predicción prenatal más adecuada del síndrome¹⁴³.

Las anomalías de las extremidades también son detectables mediante la ecografía prenatal. Estos defectos pueden ser unilaterales o bilaterales, si son bilaterales suelen ser asimétricos; van desde dedos pequeños y anomalías de la mano hasta la ausencia completa de la extremidad (Ilustración 22). También es frecuente identificar oligodactilia y ectrodactilia¹⁴⁰.

Ilustración 22.

Imágenes de ultrasonido prenatal bidimensionales (derecha) y tridimensionales (izquierda) que muestran antebrazos cortos de 7 mm y 9 mm (flechas) y húmeros y fémures cortos¹⁴².



Fuente: Kinjo, T., et al. (2019). A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. Case reports in obstetrics and gynecology. doi:10.1155/2019/4530491.

Algunos de los rasgos faciales clásicos de SCdL también han sido detectados durante la vida intrauterina, como frente abultada, puente nasal deprimido, fosas nasales antevertidas, filtrum largo, prominente y abultado, micrognatia, hipertrichosis, sinofridos con cejas arqueadas y pestañas largas, evidenciadas a través de ultrasonido bidimensional y tridimensional (Ilustración 23)¹⁴³.

Ilustración 23.

Ecografía de cara fetal en un caso de SCdL con fenotipo clásico: (A) Imagen 2D del perfil fetal a las 29 semanas de gestación, mostrando micrognatia/retrognatia leve; filtrum anormal; puente nasal deprimido; (B) Reconstrucción del volumen de la cara fetal a las 29 semanas de gestación¹⁴⁰.



Fuente: Panaitescu, A. M., et al. (2021). A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 11(1). doi: doi.org/10.3390/diagnostics11010142.

En definitiva, la detección prenatal de estos rasgos faciales, defectos en las extremidades y restricción del crecimiento intrauterino, pueden mejorar el diagnóstico prenatal temprano de SCdL. Otros hallazgos intrauterinos observados incluyen hernia diafragmática, enfermedades cardíacas congénitas y trastornos cerebrales anatómicos¹⁴².

Las pruebas génicas moleculares empleadas para la confirmación del diagnóstico son la secuenciación de próxima generación (SPG), secuenciación de exoma completo o secuenciación del genoma completo. **Si** SPG no

está disponible, se usa la secuenciación de Sanger de NIPBL. Si ninguna de las secuencias anteriores encuentra variación patógena, se debe considerar la presencia de mosaico génico, y se pueden seleccionar fibroblastos no cultivados, células de la mucosa bucal oral y células epiteliales de la vejiga para un examen más detallado¹⁴¹.

Tratamiento

Actualmente, no hay una cura definitiva para el SCdL, el tratamiento es netamente sintomático (Tabla 6)¹²⁶. Por otra parte, previos estudios han demostrado que el enfoque terapéutico en SCdL se basa tanto en la identificación de genes causantes del síndrome como en la caracterización celular y molecular de las células de SCdL¹⁴⁴.

Tabla 6.

Tratamiento de las manifestaciones en individuos con síndrome de Cornelia de Lange.

Manifestación	Tratamiento	Consideraciones/Otros
Dificultad de ingesta oral (Micrognatia, dientes pequeños y una mordida débil)	Terapia de alimentación; La colocación de sondas de gastrostomía puede ser necesaria para problemas persistentes de alimentación.	Derivación a un nutricionista.
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Medicación estándar y posicionamiento postprandial	Considerar Funduplicatura, si los síntomas son graves.
Malrotación	Corrección quirúrgica	
Convulsiones	Tratamiento estándar con FAE	Muchos fármacos FAE pueden ser efectivos; ninguno demostró ser efectivo específicamente para SCdL. Educación de los padres /cuidadores

	Consideración de la intervención quirúrgica de brazos/manos	Rara vez necesario
Defecto de las extremidades	Ortopedia / medicina física y rehabilitación / fisioterapia / terapia ocupacional	Considere la necesidad de dispositivos de posicionamiento y movilidad, cartel de estacionamiento para discapacitados.
Ptosis, estrabismo y /o visión anormal	Tratamiento(s) estándar(es) según lo recomendado por el oftalmólogo	Servicios de visión comunitaria a través de la intervención temprana o el distrito escolar
Obstrucción del conducto nasolagrimal	Tratamiento agresivo por oftalmólogo	La terapia de masaje a menudo no tiene éxito debido a conductos estrechos malformados.
Oído	Los audífonos pueden ser útiles; por otorrinolaringólogo	Servicios de audición comunitaria a través de la intervención temprana o el distrito escolar
Paladar hendido	Tratamiento estándar por equipo craneofacial multidisciplinario, si es posible	S/C
Anomalías de la formación y/o posicionamiento de los dientes	Tratamiento estándar por dentista y/u ortodoncista	S/C
Defectos cardíacos congénitos	Tratamiento estándar por cardiólogo	S/C
Criptorquidia / Hipospadias	Tratamiento estándar por urólogo	S/C
Reflujo vesicoureteral		
Útero bicorne	Tratamiento estándar por ginecólogo	S/C

Anemia y/o
trombocitopenia

Evaluación por hematólogo

La trombocitopenia grave puede requerir IgIV y / o tratamiento con esteroides

Fuente: Deardorff, M. A., et al. (2020). Cornelia de Lange Syndrome. (A. H. Adam MP, Ed.) GeneReviews®. Recuperado el 16 de septiembre de 2005, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>.

Nota. FAE: Fármacos antiepilépticos. SCdL: Síndrome de Cornelia de Lange. S/C: Sin Consideraciones. IgIV: Inmunoglobulina Intravenosa¹⁴⁵.

Se ha propuesto el manejo con L-leucina para SCdL. Su administración provoca la activación de la vía TOR (diana de la rapamicina) obteniendo mejora en la producción de ARNr, en la síntesis de proteínas, en la supervivencia celular y, a su vez, rescata parcialmente los defectos del desarrollo (longitud del embrión, formación de cartílago y tamaño de la cabeza y los ojos) en un modelo de pez cebra de SCdL¹⁴⁴.

También se ha propuesto el tratamiento con litio, quien de igual manera rescata parcialmente el desarrollo neuronal en embriones de pez cebra de derribo de NIPBL, y promueve la activación de las vías de señalización WNT y TOR. Estos datos sugieren que el litio podría usarse para mejorar al menos parcialmente el fenotipo de SCdL¹⁴⁶.

El uso de fármacos antioxidantes promueve la extensión de vida in vitro de las líneas celulares SCdL y el modelo de pez cebra al reducir tanto el nivel de estrés oxidativo como la inestabilidad del genoma. Además, protegen el ADN del daño y previenen la muerte celular, como se muestra en las células cerebelosas. Esto orienta que la terapia antioxidante podría proporcionar un medio para mejorar las características fenotípicas específicas de SCdL¹⁵⁰.

El retraso del crecimiento intrauterino y extrauterino está muy extendido en niños con SCdL. La terapia con GH (hormona de crecimiento) puede ser efectiva para mejorar la estatura de los pacientes. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que lo apoye, por tanto, la terapia de GH y las curvas de crecimiento requieren más investigación en el futuro¹⁴⁹.

Por otra parte, la administración de indometacina como tratamiento del síndrome, sigue en investigación para detectar efectos sobre la expresión génica, el tejido cerebral fetal, la morfología y la función cerebral en *Drosophila*, ratones y fibroblastos humanos que contienen genes mutados relacionados con SCdL¹⁴⁷.

Diagnóstico diferencial

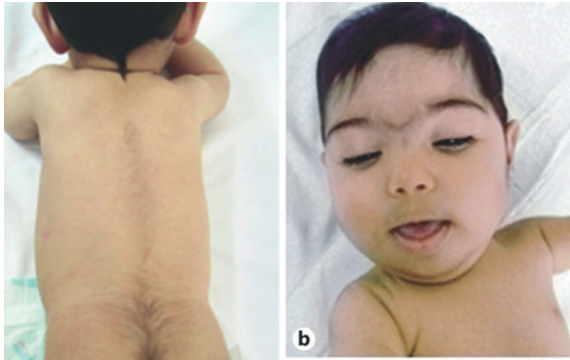
Dado que su presentación clínica varía ampliamente, el síndrome puede parecerse a otros trastornos genéticos. En individuos con deleción de 2q31.1 se observan defectos de reducción de las extremidades similares al SCdL, anomalías genitourinarias y del desarrollo, pero no presentan las facies características del síndrome¹⁴⁵.

Otros trastornos para considerar en el diagnóstico diferencial: síndrome de Fryns, puesto que, se presenta con defectos diafragmáticos, anomalías cardíacas y renales, y características faciales similares al SCdL. Asimismo, el síndrome alcohólico fetal muestra manifestaciones comunes con el SCdL, como retraso del crecimiento, defectos cardíacos y anomalías faciales¹⁴⁵.

Además, el síndrome de Wiedemann-Steiner, conocido como uno de los “síndromes del codo peludo” tiene una amplia gama de manifestaciones como puente nasal ancho, filtrum largo, cejas gruesas, sinofrillos y pestañas largas, defectos cardíacos (Ilustración 24), mostrando que puede superponerse clínica y fenotípicamente al SCdL¹⁴⁸.

Ilustración 24.

Características clínicas del síndrome de Wiedemann-Steiner. (a) hipertricosis de la columna vertebral, principalmente en la región lumbar y coccígea. b Rasgos faciales distintivos¹⁴⁸.



Fuente: Demir, S., et al. (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Molecular Syndromology*, 12(1), 46-51. doi:10.1159/000511971.

Pronóstico

En general, la esperanza de vida no se ve afectada, pero si los pacientes desarrollan alguna complicación, el pronóstico depende principalmente de la gravedad y el manejo de esa complicación. Los datos arrojan que la esperanza de vida es de 10 a 20 años más corta en comparación con la población general. Siendo, las causas de muerte más comunes: enfermedades respiratorias y gastrointestinales, defectos cardíacos no tratados y convulsiones¹³².

Complicaciones

Como el SCdL afecta a múltiples sistemas de órganos, pueden surgir ciertas complicaciones que comprometen la vida del paciente. La presentación de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), sin el tratamiento adecuado, puede predisponer a neumonía por aspiración, esofagitis crónica y esófago de Barrett^{130,135}.

Además, se ha reportado riesgo de carcinoma testicular en pacientes con criptorquidia o hipospadias en hombres con SCdL. El quiste y la hipoplasia renal son complicaciones comunes en niños con SCdL. También, se han observado signos de envejecimiento prematuro, como osteoporosis en pacientes jóvenes afectados por dicho síndrome¹³⁶.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

IV

Síndrome de Gaucher



Definición

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad genética en este caso del gen glucocerebrosidasa (GBA) a diferencia de las heterocigóticas en factor de riesgo para el Parkinson¹⁵¹.

Esta enfermedad de Gaucher (GH) se basa en una deficiencia enzimática que a su vez llevará a un desequilibrio a la hora de controlar el material acumulado para la degradación lisosomal¹⁵².

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno multiorgánico sumamente raro y la esfingolipidosis más común. Fue el primer trastorno de almacenamiento lisosomal que se describió por Philippe Gaucher en 1882, en un paciente con esplenomegalia masiva sin leucemia¹⁵³.

La EG es una enfermedad genética de patrón autosómico recesivo del metabolismo glucolípido lisosomal, causado por variaciones patogénicas homocigotas o bialélicas en el gen *GBA1*, que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (también llamada glucosilceramidasa o ácido β -glucosidasa)¹⁵⁴.

Por tanto, las mutaciones en dicho gen conducen a una deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa, produciendo la acumulación progresiva de glucosilceramida (GlcCer) y glucosilesfingosina (GlcSph) en los lisosomas de los órganos del sistema monocito-macrófago, lo que resulta en manifestaciones de la enfermedad^{155,156}.

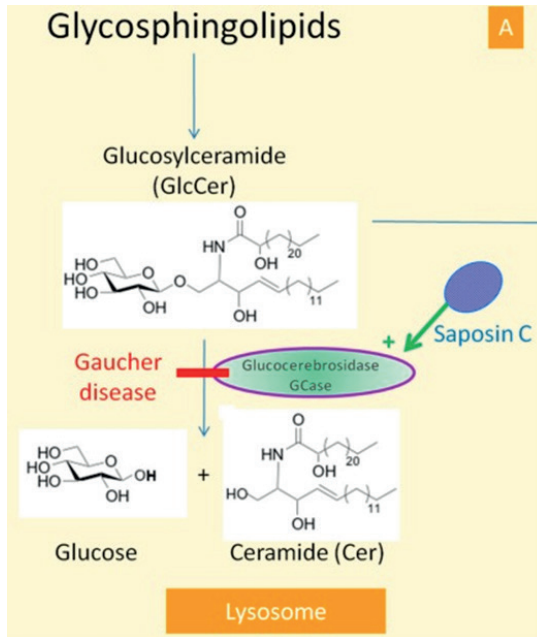
La EG abarca un amplio grado de heterogeneidad clínica. Generalmente, se considera un continuo fenotípico, aun así, los pacientes se clasifican tradicionalmente en tres tipos, en función de la presencia y el grado de afectación neurológica: tipo 1 (forma no neuropática), tipo 2 y tipo 3 (formas neuropáticas), siendo la EG tipo 1 la más reportada a nivel mundial^{157,158}.

Etiología

Como ya se ha referido, la EG es causado principalmente por variantes patogénicas bialélicas en el gen *GBA1*, ubicado en el cromosoma 1q22. Lo que conlleva a una actividad defectuosa de la enzima glucocerebrosidasa, que hidroliza la GlcCer en ceramida y glucosa (Ilustración 25)^{153,159}.

Ilustración 25.

Hidrólisis de glucosilceramida (GlcCer) por glucocerebrosidasa (GCasa) en el lisosoma. (A) GCasa es activada por la saposina C. En las enfermedades de almacenamiento lisosomal, una deficiencia enzimática es responsable de la acumulación de su sustrato en el lisosoma celular (enfermedad por sobrecarga)¹⁵³.



Fuente: Stirnemann, J., & Belmatoug, N. C. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). doi:10.3390/ijms18020441.

Actualmente, la EG se ha asociado con más de 300 variantes del gen GBA. Y comprenden errores de sentido o sin sentido, indeles, deleciones o inserciones gruesas, duplicaciones, empalme alternativo, elementos promotores, ARN reguladores y alelos recombinantes complejos^{156,160}.

No solo está involucrado el GBA1. Existe un pseudogen altamente homólogo (*GBAP1*), con una organización de exones e intrones similar al *GBA1*. Particularmente, *GBAP1* engloba diversas mutaciones que, si están presentes en el *GBA1*, causan la enfermedad de Gaucher¹⁵⁶.

Epidemiología

A excepción del pueblo judío de Ashkenazy cuya prevalencia es de 1/500 a 1000 individuos, la Enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad rara y panétnica cuya prevalencia es de alrededor 1/70 000 o 100 000 habitantes, los pacientes muestran variabilidad clínica que incluye desde neonatos con sintomatología severa hasta adultos asintomáticos^{161, 162}.

Fisiopatología

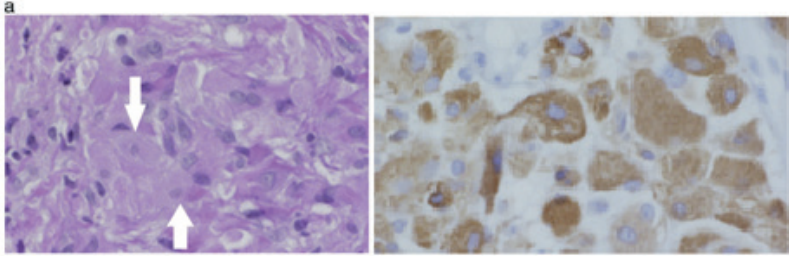
Es un desorden autosómico recesivo ocasionado por la deficiencia de la enzima lisosomal, glucocerebrosidasa (GCasa), codificada por el gen GBA1; esta deficiencia tiene como consecuencia la acumulación en los macrófagos de sus sustratos la glucosilceramida (GlcC) y glucosilesfingosina (GlcS); estas células denominadas células de Gaucher se infiltran principalmente en el hígado, el bazo, los huesos y el cerebro; dando origen a los principales síntomas del síndrome¹⁶³.

Normalmente, la GCasa esconde los sustratos lipídicos, ya que la falta de esta interfiere con la capacidad para descomponer GlcC, afectando el sistema de monocitos-macrófagos debido a la gran cantidad de GlcC en el lisosoma celular lo que provoca la acumulación de las células de Gaucher¹⁶⁴.

Dicha acumulación de las células de Gaucher derivadas del sistema de monocitos y macrófagos y la producción de citocinas inflamatorias provoca el agrandamiento y la disfunción de muchos órganos, dando lugar a las manifestaciones clínicas que solo se vuelven evidentes a medida que se acumula el sustrato anormal⁽¹⁶⁵⁾.

Ilustración 26.

Células de Gaucher infiltrando el parénquima hepático (a); tinción anti-CD68 puede ayudar a demostrar las células de Gaucher (b)¹⁶⁷.



Fuente: Adar T, et al. (2018). Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis.* 68:66-73. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.

Este proceso interfiere con la función y altera la homeostasis celular normal, dando origen a un trastorno multisistémico clínicamente heterogéneo¹⁶⁶.

Histopatológicamente las células de Gaucher deben distinguirse de las células normales propias del órgano estudiado (Ilustración 26). En la biopsia de tejido estas células espumosas se describen como con apariencia de “papel de seda arrugado”^{166, 168}.

Podemos describir 3 tipos de EG, el tipo 1 o no neuropático, presenta una evolución crónica, siendo más comunes en estos pacientes las complicaciones óseas; el tipo 2, corresponde a una neuropatía aguda y el tipo 3, a la forma neuropática del síndrome. Se debe considerar que, en raras ocasiones, una mutación del gen PSAP, puede causar el SG, originando una deficiencia de la saposina C sin deficiencia de la glucocerebrosidasa¹⁶⁹.

Clínica

Exceptuando el sistema nervioso, los sitios con mayor presencia de macrófagos, como la médula ósea, el bazo, el hígado y en determinados casos el pulmón son aquellos donde ocurren las alteraciones funcionales y lesiones tisulares que se reflejan como manifestaciones sistémicas, resultado de la activación hitiocitaria con respuesta inflamatoria local, en la enfermedad sintomática la inflamación mantenida provoca liberación de citoquinas, hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento y la pubertad¹⁷⁰.

Clínicamente, se clasifica a la enfermedad en tres formas principales diferenciadas por la ausencia o presencia y la progresión de las manifestaciones neurológicas, siendo más común la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) caracterizada por la no afectación temprana del sistema nervioso central (SNC) característica de las otras dos formas clínicas de la enfermedad de Gaucher neuropática (nEG), la enfermedad de Gaucher tipo 2 (EG2), la forma neuropática aguda y la enfermedad de Gaucher tipo 3 (EG3) o neuropática crónica¹⁷¹.

En la Enfermedad de Gaucher tipo 1, que representa el 90% de los casos, los signos y síntomas son de carácter multisistémico, siendo característica la combinación de hepato y esplenomegalia, citopenias en diversos grados, trombocitopenia, anemia y en raros casos leucopenia, neuropatía periférica, tendencia al sangrado y retardo del crecimiento en niños y adolescentes^{172,173}.

No obstante, en estos pacientes la principal causa de comorbilidad es la enfermedad ósea que se puede presentar como dolor agudo y crónico, osteopenia, osteoporosis, infiltración en la médula ósea, deformidad del matraz de Erlenmeyer o ensanchamiento metafisario, infarto óseo, fracturas patológicas, vertebrales y necrosis avascular que conduce a artropatía degenerativa (Ilustración 27)^{172,173}.

Las manifestaciones sistémicas y neurológicas Enfermedad de Gaucher tipo 2 pueden presentarse de forma prenatal o perinatal, aunque generalmente se evidencian durante los primeros 6 meses de vida, siendo la forma más grave y progresiva, la muerte se produce en la infancia o primera infancia entre los 2 y 4 años (Tabla 7)¹⁷⁴.

Tabla 7.

Presentaciones características por edad¹⁷⁷.

Recién nacido

Ictiosis congénita
Organomegalia
Fracaso del desarrollo
Disfunción del tronco encefálico: disfagia, apnea, dificultad con las secreciones
Hepatoesplenomegalia
Alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia

Primer año de vida

Fracaso del desarrollo
Anemia/Trombocitopenia
Disfunción progresiva del tallo cerebral
Alteraciones de la mirada sacádica
Convulsiones
Estenosis valvular cardíaca

Infancia

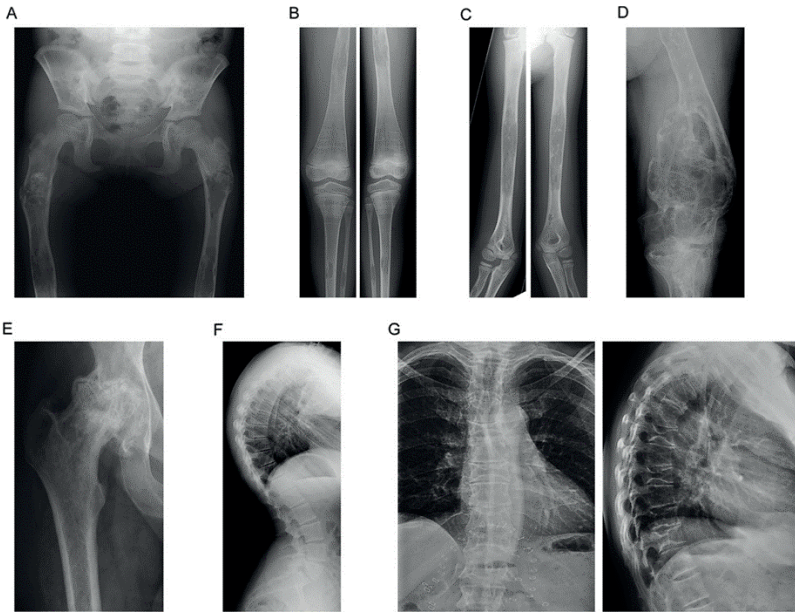
Organomegalia
Anormalidades hematológicas, incluyendo eventos hemorrágicos
Crisis de dolor de huesos
Compromiso esquelético/óseo
Alteraciones de la mirada sacádica
Epilepsia mioclónica

Adolescencia

Organomegalia
Sangrado anormal
Pubertad retrasada
Crisis de dolor óseo

Ilustración 27.

Radiografía de manifestaciones óseas en la enfermedad de Gaucher. Osteopenia generalizada y áreas líticas en alas ilíacas (A) y diáfisis medias de ambos fémures (A, B), tibias (B) y húmeros (C). Fracturas patológicas superiores de ambos fémures (A). Deformidad en matraz de Erlenmeyer de ambos fémures (B). Expansión y trabeculación gruesa del fémur izquierdo (D). Osteonecrosis extensa de la cabeza femoral derecha con pérdida completa del espacio articular (E). Cifosis torácica prominente y lordosis lumbar exagerada con mínima curvatura lumbar (F). Vértebras torácicas en forma de H compatibles con osteonecrosis (G)¹⁷⁰.



Fuente: D'Amore, S., et al. (2021). In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 431. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02034-6>.

El fenotipo abarca hidropesía fetal, ictiosis congénita, hepato y espleno-megalía, trombocitopenia, anemia, retraso del crecimiento y deterioro en la función de la deglución, la combinación de métodos diagnósticos y tratamientos más agresivos han logrado prolongar el período de supervivencia de estos lactantes¹⁷⁵.

La forma neuropática crónica o EG3 se manifiesta generalmente meses o años posteriores al nacimiento, con surgimiento de manifestaciones neurológicas antes de los dos años en la mitad de los casos; los trastornos de movimiento ocular, como apraxia oculomotora en niños pequeños o parálisis de la mirada supranuclear horizontal y movimientos sacádicos lentos; constituyen los signos clínicos universales en la EG3¹⁷⁵.

Su presentación clínica es diversa, diferenciándose tres subtipos, el tipo EG3a se manifiesta con afectación neurológica predominante, con deterioro cognitivo, anomalías en los movimientos sacádicos de los ojos, defectos en el proceso de la audición, convulsiones, debilidad muscular, ataxia y en pocos casos epilepsia mioclónica progresiva¹⁷⁶.

El tipo EG3b comprende una afectación sistémica grave, con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, manifestaciones óseas incluida cifosis, enfermedad pulmonar de carácter infiltrativo y parálisis de la mirada supranuclear horizontal de aparición temprana. Por último, el tipo EG3c constituye una variante de EG3, al encontrarse vinculada a un genotipo específico, homocigosidad D409H, que se manifiesta con opacidad corneal y enfermedad cardíaca valvular con calcificación progresiva¹⁷⁶.

Además de los signos y síntomas de EG ya mencionados, existen varias manifestaciones menos comunes de la enfermedad, estas incluyen diversas afectaciones pulmonares, linfadenopatía y Gaucheroma; estas pueden ser progresivas y potencialmente mortales, sin distinción etaria o fenotípica pudiendo en algunos casos responder lento o no a los tratamientos¹⁷⁸.

Diagnóstico

La gravedad de la presentación y la acumulación de sustrato se encuentran relacionadas de forma directa con el momento del diagnóstico en EG. En base a registros internacionales se establece que cerca del 49% de los casos son diagnosticados antes de los 10 años, mientras que un 66% antes de los 20 años¹⁶².

El diagnóstico preclínico de la enfermedad de Gaucher es posible mediante screening neonatal (Newborn screening), pruebas prenatales, familiares y detección de portadores, en contraste, estas no se realizan de manera general, con excepción de las poblaciones de riesgo como la judía Ashkenazi, en las que su uso es aún controvertido debido a la elevada incidencia de EG leve¹⁷⁹.

El cribado prenatal mide la actividad de GCasa en muestras de líquido amniótico, vellosidades coriónicas o mediante prueba de ADN fetal libre circulante en la sangre materna, se ha demostrado también la viabilidad de medir en gotas de sangre seca de los recién nacidos la glucosilesfingosina (Liso-Gb1), metabolito de la glucosilceramida (Gb1) cuya acumulación se produce por la disfunción de la GCasa^{179,174}.

Actualmente, los métodos para la evaluación de las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher incluyen ultrasonidos, radiografías, resonancias magnéticas, análisis de sangre y exámenes neurooftalmológicos; el diagnóstico de algunos subtipos específicos se basa principalmente en el fenotipo típico que presentan, como son la epilepsia mioclónica en EG3a y la hidropesía fetal e ictiosis en la EG2, sin embargo, estos pueden no estar presentes en todos los pacientes¹⁷⁹.

En el diagnóstico de EG1 en pacientes pediátricos el retraso del crecimiento, las alteraciones hematológicas, concentración de hemoglobina disminuida, recuento bajo de plaquetas, hemorragias nasales, crisis ósea temprana, dolor óseo, la hepato y esplenomegalia siguen siendo las características claves del diagnóstico¹⁶².

Entre las características diagnósticas de EG2 resaltan la aparición de déficits neurológicos a los 6 meses de edad que progresan con rapidez, estos son de aparición tardía en EG3, el estrabismo convergente, estridor y apnea con requerimiento de traqueotomía a los 24 meses; la imposibilidad de caminar por sí solo, a diferencia de los pacientes EG3, dificultad para deglutir y la hidropesía fetal o ictiosis congénita (bebés colodión) en la etapa prenatal son sugestivas de EG2, algunos pacientes pueden presentar síntomas neurológicos entre EG2 y EG3¹⁷¹.

La sospecha diagnóstica debe ser confirmada estableciendo la actividad deficiente de la GCasa, en leucocitos, células mononucleares, gotas de sangre seca o mediante la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen GBA1 realizando pruebas genéticas moleculares, mismas que pueden incluir un solo gen o un panel multigen¹⁷⁴.

El identificar mutaciones del gen GBA1 ubicado en el cromosoma 1q21, permite relacionar, en la mayor parte de los casos, el genotipo con el fenotipo. La mutación N370S es común y se asocia a las formas no neuropáticas de la enfermedad, la homocigosis para esta mutación se relaciona con características más leves en la enfermedad o individuos asintomáticos¹⁸⁰.

Esta variante N370S se conoce actualmente como N409S su asociación con EG1 se da tanto en los estados homocigoto como heterocigoto compuesto y se piensa que es la encargada de brindar un efecto protector contra las manifestaciones neuropáticas de la EG¹⁸¹.

La mutación L444P se ha observado en pacientes de los tres tipos de enfermedad de Gaucher, teniendo una asociación muy alta con variantes neuropáticas de EG; aquellos pacientes que presentan el mismo tipo de mutación pueden tener diferentes fenotipos, complicaciones y respuestas a la terapia. A la actualidad se han descrito más de 300 mutaciones GBA1 diferentes¹⁸⁰.

Estudios sugieren que la GlcS elevada en plasma, es decir 100 veces mayor siendo su valor límite 12 ng/mL, es un método altamente sensible, confiable y se considera un biomarcador específico para el diagnóstico, progresión y eficacia del tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, además de correlacionarse con hepato y esplenomegalia y con esplenectomía usada como método de tratamiento¹⁸².

Los métodos de diagnóstico mayormente empleados consisten en pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, actividad enzimática y recuento plaquetario (Tabla 8).

Tabla 8.

Métodos de diagnóstico en la enfermedad de Gaucher¹⁸³.

Estudio	Característica
Recuento sanguíneo completo	El RSC y el recuento de plaquetas permiten conocer si existe citopenia.
Pruebas de enzimas de la función hepática	Elevación leve de los niveles de enzima hepática común, presencia de ictericia o función sintética hepatocelular.
Coagulación	Seguimiento periódico.
Actividad enzimática	Medición de la actividad de la glucocerebrosidasa, <15% de la actividad normal media es diagnóstica.
Pruebas de genotipo	El diagnóstico molecular a menudo es útil en pacientes Ashkenazi, en quienes 6 mutaciones GBA1 (c.84insG, L444P, N370S, IVS2+1g>a, V394L y R496H) representan la mayoría de los alelos de la enfermedad.
Pruebas de marcadores asociados	Los niveles de enzima convertidora de angiotensina, fosfatasa ácida total y ferritina suelen estar elevados.

Imágenes	<ul style="list-style-type: none">• Ultrasonografía: Organomegalia abdominal.• Resonancia magnética: Revelar afectación esquelética temprana.• Radiografía: Revelar manifestaciones esqueléticas y afectación pulmonar.• Absorciometría de rayos X de energía dual: Evaluar la osteopenia y las crisis óseas.• Ecocardiogramas: Evaluar la posibilidad de hipertensión pulmonar.
Aspiración de médula ósea	Actualmente no se requiere una aspiración debido a las pruebas alternativas menos invasivas.
Biopsia hepática	En caso de hepatomegalia inexplicable.

Fuente: Stone WL, et al. (2022) Gaucher Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

Nota. RSC: Recuento sanguíneo completo.

Los retrasos en el diagnóstico de EG son un problema importante, muchos han experimentado graves o irreversibles complicaciones de aparición tardía, procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios e incluso esplenectomías innecesarias antes de realizar el diagnóstico de EG¹⁸⁴.

Tratamiento

Los dos enfoques terapéuticos utilizados actualmente para el tratamiento de EG1 son la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y la terapia de reducción de sustrato (TRS). La TRE se administra vía intravenosa (IV) dirigida a los macrófagos aumentando la descomposición de glicolípidos acumulados. La TRS es la alternativa oral aprobada en pacientes con EG1 con manifestaciones leves a moderadas¹⁸⁵.

La esplenectomía era el tratamiento de elección en pacientes con esplenomegalia o trombocitopenia severa y anemia, antes de la TRE. No obstante, la remoción del bazo se acompañaba de manifestaciones óseas más agresivas, por lo que este procedimiento ya no se justifica, aunque puede ser necesaria en raras ocasiones, al igual que el trasplante de médula ósea que rara vez se realiza debido al alto riesgo de complicaciones y mortalidad^{186,187}.

En el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático se han aplicado fármacos como la imiglucerasa (CEREZYME), la velaglucerasa alfa (VPRIV) y la taliglucerasa (ELELYSO), estos han demostrado disminuir y en determinados casos revertir las manifestaciones severas, especialmente los parámetros hematológicos y los problemas viscerales, siendo los efectos sobre la afectación ósea los más variables¹⁸⁸.

La dosis para administrar recomendada es una dosis inicial de 60 U/kg vía intravenosa en un período de una a dos horas cada dos semanas para los niños y 30-60 U/kg cada dos semanas para adultos. Son pocos los casos de reacciones alérgicas y anafilaxia relacionados con el uso de esta terapia generalmente durante la segunda infusión, siendo seguras y eficaces (Tabla 9)¹⁸⁹.

La TRE es efectiva en la reducción de las crisis óseas, el dolor e infarto y el resto de las complicaciones asociadas a la médula ósea, los efectos positivos de la terapia sobre la densidad mineral ósea pueden requerir un tratamiento más prolongado, por otra parte, la osteonecrosis es irreversible a pesar de la terapia de reemplazo por lo que suele requerir tratamiento quirúrgico y reemplazo articular¹⁸⁸.

El inicio de la terapia durante la adolescencia y la adultez temprana se ha relacionado con mejores resultados óseos, pues aún no se alcanza la densidad ósea máxima (DOM), sin dejar de ser importante para aquellos pacientes diagnosticados de forma tardía que pueden presentar un compromiso óseo grave o no han alcanzado una DOM normal, recalcando la importancia de un diagnóstico temprano¹⁸⁸.

A pesar de que el establecimiento temprano de la TRE reduce el fenómeno isquémico infiltrativo de la enfermedad prolongando el tiempo y mejorando la calidad de vida de los pacientes como se plantea en las metas terapéuticas (Tabla 10), existe la posibilidad de que el inicio temprano del tratamiento modifique la historia natural de la EG observándose crisis de los huesos pequeños de los pies en pacientes jóvenes sometidos a esta terapia por muchos años¹⁷³.

Tabla 9.

Diferencias clínicas entre los tres recombinantes usados en TRE¹⁸⁹.

Características	Imiglicerasa	Velaglicerasa alfa	Taliglicerasa
Inmunogenicidad	15% durante el primer año de terapia, el 46% experimentará síntomas de hipersensibilidad.	1% anticuerpos neutralizantes IgG.	53% en pacientes con tratamiento previo, 14% por interacciones, 3 pacientes poseían anticuerpos neutralizantes IgG.
Eventos de hipersensibilidad	Sugestivos en el 6.6%.	1 de 94 pacientes tuvieron una reacción alérgica.	6% de los pacientes reportaron reacciones de hipersensibilidad.

Tipo de pacientes	Uso estándar para EG1, EG3 (síntomas no neuropáticos).	Pacientes pediátricos entre 4 -17 años y adultos con EG1 y EG severa.	Adultos y niños con EG1.
Cambio de medicamentos	Pacientes tratados con imiglucerasa pueden cambiar a velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa en las mismas dosis.	Pacientes en tratamiento con imiglucerasa o taliglucerasa alfa pueden cambiar a velaglucerasa alfa en dosis iguales.	Pacientes en tratamiento con imiglucerasa o velaglucerasa alfa pueden cambiar a taliglucerasa alfa en dosis iguales.
Dosis	Dosis Recomendada: 60 U/kg IV cada dos semanas. Ensayos clínicos oscilan entre 2.5 U/kg tres veces por semana y 60 U/kg cada dos semanas.	Dosis Recomendada: 60 U/kg IV cada dos semanas. Ensayos clínicos oscilan entre 15 U/kg y 60 U/kg cada dos semanas.	Dosis Recomendada: 60 U/kg IV cada dos semanas. Ensayos clínicos oscilan entre 11 U/kg y 73 U/kg una vez cada dos semanas.
Farmacocinética	Vida media en el plasma, 3-11 minutos; aclaramiento plasmático 0.6-1.22 L/h/kg; volumen de distribución, 0.09-0.15 L/kg.	Vida media en el plasma, 11-12 minutos; aclaramiento plasmático 6.72-7.56 mL/h/kg; volumen de distribución, 82-108 mL/kg.	Vida media en el plasma, 18.9-28.7 minutos; aclaramiento plasmático 20-30 mL/h/kg; volumen de distribución, 7.3-11.7 mL/kg.

Reacciones adversas	Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, sarpullido, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda, taquicardia y reacciones relacionadas con la infusión.	Reacciones adversas más frecuentes en pediatría: Infección del tracto respiratorio superior, erupción cutánea, TTPa prolongado, pirexia. Otras reacciones adversas: náuseas, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, diarrea, erupción, fatiga, dolor de cabeza, mareos, pirexia, astenia, fatiga y reacciones relacionadas con la infusión.	Infección del tracto respiratorio superior/nasofaringitis, faringitis/infección de garganta, dolor de cabeza, artralgia, influenza, infección del tracto urinario, pielonefritis, dolor de espalda, dolor en las extremidades, reacciones relacionadas con la infusión.
---------------------	--	--	---

Fuente: Gupta P, Pastores G. (2018). Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(12):1183-1194. doi: 10.1080/17512433.2018.1549486.

Nota. TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada; EG= enfermedad de Gaucher; EG1= EG tipo-1; EG3= EG tipo-3; IV= Intravenoso.

En los pacientes adultos que cambiaron de imiglucerasa a taliglucerasa alfa demostraron estabilidad de la enfermedad o mejoras luego de un total de 3 años de tratamiento, en pacientes pediátricos sin tratamiento previo se observaron mejoras continuas en los parámetros y biomarcadores viscerales y hematológicos¹⁹⁰.

Tabla 10.

Metas de manejo a corto y largo plazo de la enfermedad de Gaucher tipo 1¹⁸⁹.

	Metas de manejo a corto plazo de EG1	Metas de manejo a largo plazo de EG1
Síntomas relacionados con anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminar la dependencia de transfusiones de sangre. • Aumentar los niveles de hemoglobina a valores normales de edad y sexo en 12-24 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener los valores de hemoglobina normales.
Tendencia al sangrado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar el recuento de plaquetas, lo suficiente para prevenir sangrado quirúrgico, obstétrico y espontáneo. • Pacientes esplenectomizados: Recuento normal de plaquetas al año de tratamiento. • Pacientes con bazo intacto: Recuento plaquetario 100.000/mm³ por 3 años de tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener recuento plaquetario 100.000/mm³.
Movilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuir el dolor óseo no relacionado con enfermedad irreversible dentro de 1-2 años. • Disminuir la afectación de la médula ósea en pacientes sin enfermedad ósea grave irreversible de base. • Aumentar la DMO en 2 años, en pacientes adultos con una puntuación inicial por debajo de -2.5. • Lograr una masa esquelética máxima normal o ideal en pacientes pediátricos. • Normalizar el crecimiento, objetivando que la altura del paciente esté en línea con los estándares y altura de los padres dentro de 2 años de tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenir complicaciones óseas: Necrosis avascular, crisis óseas, infartos óseos y fracturas patológicas. • Prevenir la osteopenia y la osteoporosis, manteniendo puntuaciones de DMO >-1. • Prevenir el uso crónico de medicamentos analgésicos para el dolor óseo. • Mantener la movilidad normal o mejorarla en caso de estar impedida.

Complicaciones viscerales	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la esplenectomía. • Aliviar los síntomas de esplenomegalia: distensión abdominal, saciedad precoz, infarto esplénico. • Eliminar el hiperesplenismo. • Reducir el volumen del bazo a <2-8 veces lo normal o reducir su tamaño para los dos primeros años de tratamiento, en ausencia de herramientas de medición de volumen. • Reducir el volumen hepático a 1,0-1,5 veces lo normal, para el año 1 o 2 según el volumen hepático basal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener el volumen del bazo de <2 a 8 veces lo normal. • Mantener un volumen hepático normal o casi normal. • Prevenir la fibrosis hepática, la cirrosis y la hipertensión portal.
Bienestar general	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar las puntuaciones iniciales del instrumento de calidad de vida utilizado dentro de 2 a 3 años o menos dependiendo de la severidad de la enfermedad. • Reducir la fatiga no relacionada con anemia. • Mejorar o restablecer la función física para realizar actividades diarias normales y el cumplimiento de roles funcionales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener una buena calidad de vida medida con un instrumento validado. • Mantener una participación normal en la escuela y actividades laborales. • Minimizar las cargas psicosociales de un tratamiento de por vida. • Lograr el inicio normal de la pubertad. • Normalizar la esperanza de vida.
Complicaciones pulmonares		<ul style="list-style-type: none"> • Prevenir o mejorar la enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar y síndrome hepatopulmonar.
Embarazo y parto		<ul style="list-style-type: none"> • Prevenir las complicaciones relacionadas con la EG durante el embarazo y parto.

Fuente: Gupta P, Pastores G. (2018). Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(12):1183-1194. doi: 10.1080/17512433.2018.1549486.

Nota. DMO= Densidad mineral ósea.

La terapia de reducción de sustrato (TRS) que inhibe la ceramida glucosiltransferasa se emplea generalmente en aquellos pacientes para quienes no es adecuado la TRE, entre los fármacos en uso se encuentran el miglustat para pacientes con manifestaciones leves a moderadas de EG1, su uso se ha visto limitado por sus efectos secundarios; el eliglustat de segunda genera-

ción cuenta con un mejor perfil de riesgo/beneficio, siendo aprobado para su uso como terapia de primera línea (Tabla 11)¹⁷².

Eliglustat no se debe administrar en pacientes metabolizadores ultrarrápidos, aquellos pacientes cuyo régimen de medicación incluye inhibidores potentes o moderados de CYP2D6 y de CYP3A, subfamilias del citocromo P450, pues aumentarían las concentraciones plasmáticas de eliglustat con riesgo de arritmia cardiaca; se recomienda no preescribir su uso en mujeres embarazadas o que se encuentren en período de lactancia¹⁸⁰.

Tabla 11.

Terapia de reducción de sustrato para la enfermedad de Gaucher¹⁶⁴.

	Miglustat	Eliglustat
Tipo de paciente	Pacientes con EG leve que no pueden recibir TRE; uso como segunda línea de tratamiento.	Pacientes con EG1.
Dosificación	Cápsula de 100 mg tres veces por día. En pacientes con diarrea severa y/o temblor, reducir la dosis a una o dos cápsulas por día. Pacientes con ACr de 30 a 50 ml/min, una cápsula al día. No se recomienda si ACr <30 ml/min.	Cápsula de 100 mg (equivalente a 84 mg) dos veces por día para MI y MR de genotipos CYP2D6 o una vez al día para ML Antes de usarlo se debe realizar pruebas de genotipo aprobada por la FDA.
Farmacocinética	Vida media de 6 a 7 horas; biodisponibilidad de 97%, excreción renal sin cambios.	Vida media de 6,5 horas (MR) a 8,9 horas (ML); baja biodisponibilidad oral debido al importante metabolismo de primer paso; excreción, fecal 51,4%, orina 41,8%.

Reacciones
adversas

Neuropatía periférica, diarrea, pérdida de peso, flatulencia, temblor, dolor abdominal, dispepsia, cefalea, parestesia, síntomas gripales, calambres, trombocitopenia, alteraciones visuales.

Incidencia del 10% o mayor:
Artralgia, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, dolor de espalda, dolor en las extremidades.
Ocasionales: Dolor abdominal superior, diarrea, migraña, flatulencia, dolor orofaríngeo, mareos, astenia, enfermedad por reflujo, estreñimiento, palpitaciones, exantema.

Fuente: Bennett, L. L., & Fellner, C. (2018). Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options. P & T: a peer-reviewed journal for formulary management, 43(5), 274–309.

Nota. ACr = Aclaramiento de creatinina; CYP = Citocromo P450; EG = Enfermedad de Gaucher; EG1 = EG tipo 1; FDA= Administración de Drogas y Alimentos por sus siglas en inglés; MR = Metabolizadores rápidos; MI = Metabolizadores intermedios; ML = Metabolizadores lentos; TRE = Terapia de reemplazo enzimático.

Es de relevancia conocer que estas terapias no tienen efecto sobre las manifestaciones neurológicas de EG2 o EG3 pues no penetran en el cerebro, por lo que se evalúa terapias nuevas que cruzan la barrera hematoencefálica, como las chaperonas farmacológicas, la TRS con penetración cerebral y la terapia génica intratecal¹⁷¹.

Algunas terapias combinadas en estudio que usan TRE y TRS para el tratamiento de EG3 han mostrado éxito, con una marcada mejora de signos neurológicos, reducción en la frecuencia de convulsiones y mejor capacidad para moverse; esta terapia combinada temprana podría prevenir o retrasar el inicio neurológico, pero sería más difícil de tratar y ver mejorías en aquellos con deterioro neurológico avanzado¹⁶⁴.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Gaucher son difusos por lo que su diagnóstico, el inicio del tratamiento y el desarrollo de complicaciones suelen retrasarse. Previo al diagnóstico definitivo de EG se deben considerar enfermedades lisosomales que presentan hallazgos similares, entre estos la gangliosidosis GM1, enfermedad Sanfilippo A y B y la enfermedad de Niemann-Pick B¹⁹¹.

Los trastornos de almacenamiento lisosomal (TAL) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas hereditarias raras, causados por deficiencias de enzimas lisosomales, se caracterizan por la acumulación de macromoléculas dentro de los lisosomas¹⁹².

La gangliosidosis GM1 es un trastorno de almacenamiento lisosomal neurosomático progresivo, existen tres subtipos, siendo la forma infantil la más grave, un signo prenatal es la hidropesía fetal asociada a muchos trastornos lisosomales graves, estos pacientes pueden tener una enfermedad esquelética variable, incluido el pectus carinatum con cambios en la columna vertebral y las costillas, que puede desencadenar enfermedad pulmonar restrictiva¹⁹³.

Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con síndrome de Sanfilippo, se caracteriza principalmente por degeneración progresiva, grave y de aparición temprana del SNC con leves síntomas somáticos, que incluyen hirsutismo, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, disfagia, hipertriosis, hipoacusia, pérdida del habla y alteraciones esqueléticas¹⁹².

La enfermedad de Niemann-Pick es causada por la deficiencia de esfingomielinasa ácida, como resultado la esfingomielina se acumula en los macrófagos; el tipo A es la forma neuro visceral infantil, provoca déficits neurológicos y problemas del crecimiento, el tipo B es menos grave caracterizado por síntomas viscerales y mínima afectación neurológica, incluyendo hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y enfermedad pulmonar intersticial, el tipo C tiene una presentación clínica heterogénea¹⁹⁴.

Pronóstico y Complicaciones

El pronóstico de la enfermedad de Gaucher tipo 1 ha sido modificado debido a la TRE, que lleva a un aumento en la duración y la calidad de vida, disminuyendo el riesgo de que estos pacientes presenten complicaciones graves de la enfermedad de párkinson, cáncer, compromiso óseo y hemorragias, no obstante el tratamiento en formas menos agresivas de la enfermedad sigue siendo controvertido, planteando la idea de que muchos pacientes sin tratamiento podrían no presentar progresión de la enfermedad¹⁸⁵.

Las complicaciones más graves de la EG son las afectaciones óseas, dolor atípico del hueso, osteopenia u osteoporosis que ocurren de forma temprana en la forma grave de la enfermedad en comparación con aquellos pacientes más sanos en los que se suelen producir fracturas patológicas, episodios de dolor que predominan en la pelvis y el miembro inferior¹⁹⁵.

Entre las complicaciones a largo plazo de la EG se incluyen las neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple, linfoma y amiloidosis; tumores sólidos como hepatocarcinomas y carcinoma de células renales; parkinsonismo/enfermedad de párkinson; resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2¹⁹⁶.

Una revisión sistemática sostiene que los pacientes con EG tienen 1,7 veces mayor riesgo de malignidad en general y 25 a 50 veces mayor riesgo de mieloma múltiple, la estimulación de células B propia de la enfermedad da origen una gammapatía monoclonal de significado indeterminado que puede progresar a mieloma múltiple¹⁹⁷.

Otras complicaciones poco reconocidas de la EG son los aneurismas de la arteria esplénica (AAE) relacionada con la esplenomegalia con una prevalencia en la población general entre el 1% y el 10,4% que en muchos casos suele estar infradiagnosticado con ecografía abdominal¹⁹⁸, la miocardiopatía restrictiva que resulta en insuficiencia cardíaca es otra complicación potencialmente mortal poco descrita¹⁹⁹.

Son diversas las razones científicas que sugieren un mayor riesgo de infección o complicaciones en los pacientes con EG, con el advenimiento del SARS-CoV-2 se plantea que tanto la EG como el nuevo coronavirus se caracterizan por afectación lisosomal y respuestas proinflamatorias compartiendo vías de enfermedad más allá de las similitudes en el patrón de hipercitocinemia²⁰⁰.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

V

Síndrome de Midas



Definición

El Síndrome de MIDAS (microftalmia, aplasia dérmica y esclerocórnea) también conocido como Síndrome de microftalmia con defectos lineales de la piel (por sus siglas en inglés MLS) o Síndrome de Gazali–Temple, descrito por primera vez en 1990, es un trastorno neurocutáneo raro de herencia autosómica dominante ligado al cromosoma X que se asocia en la mayoría de los casos con una microdelección de Xp22.3^{201, 202}.

La condición definida por las características clínicas observadas en las mujeres se denominó síndrome de microftalmia con defectos cutáneos lineales (MLS). Dada la presencia de fetos abortados en casos familiares y la ausencia de varones con reordenamientos cromosómicos X y un fenotipo clásico de MLS, se definió como un rasgo letal masculino dominante ligado al cromosoma X (alternativamente llamado Microftalmia, Aplasia Dérmica y Esclerocórnea (MIDAS)²⁰³.

Posteriormente, se demostró que esta condición era genéticamente heterogénea y, tras la identificación de tres genes responsables, se ha renombrado Defectos Lineales de la Piel con Anomalías Congénitas Múltiples (por sus siglas en inglés LSDMCA) 1, 2 y 3²⁰³.

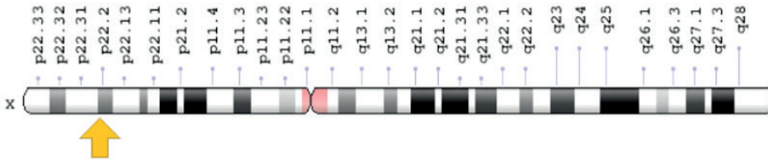
Etiología

El síndrome de MIDAS es causado con mayor frecuencia por una delección o translocación de Xp22.3 que codifica el gen HCCS (Ilustración 28). Este gen HCCS proporciona instrucciones para la síntesis de una enzima llamada holocitocromo-c sintasa la cual se encuentra en la superficie externa de la membrana mitocondrial interna y está implicada en el complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial (por sus siglas en inglés MRC) que lleva a cabo un proceso conocido como fosforilación oxidativa²⁰⁴.

En el interior de las mitocondrias, la enzima holocitocromo-c sintasa ayuda a producir una molécula llamada citocromo C que participa en la fosforilación oxidativa y mediante este las mitocondrias producen trifosfato de adenosina (ATP), que es la principal fuente de energía celular. Además, el citocromo C juega un papel en la degradación de las células debido a la muerte celular fisiológica también conocida como apoptosis²⁰⁵.

Ilustración 28.

Vista esquemática del brazo corto del cromosoma X en el que se basa el gen HCCS como Xp22.2²⁰⁵.



Fuente: Asadi S., et al. (2018). Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. *Eye and Vision Science*. 1(2): 001-003.

En el caso que se produzca una alteración o mutación del gen HCCS, dará como resultado la producción de una enzima holocitocromo-c sintasa no funcional que eliminará este gen HCCS y finalmente inhibirá la producción de esta enzima. A su vez, la ausencia de la enzima holocitocromo tipo c provoca un deterioro celular en la producción de energía en forma de ATP y es posible que las células dañadas no puedan procesar la apoptosis²⁰⁵.

En cambio, estas células pueden ser destruidas por un proceso conocido como necrosis, que causa inflamación y daño a las células adyacentes y como resultado, durante la evolución inicial, esta expansión del daño celular puede conducir a trastornos oculares y otros síntomas como trastornos de la piel característicos del síndrome de MIDAS²⁰⁵.

Epidemiología

El síndrome de MIDAS es raro, hasta la fecha, se han reportado menos de cien pacientes con este y es con mayor frecuencia el resultado de una mutación patógena de novo, aunque se han descrito casos familiares raros ⁽²⁰⁶⁾.

De acuerdo con Morleo y Franco en la actualidad se han reportado 64 individuos con diagnóstico clínico del síndrome de MIDAS. Otra investigación indica que, en total, se ha reportado 62 casos de síndrome de MIDAS, de los cuales 11 casos eran familiares^{207, 201}.

Según Garrison, Edralin y Hillebrand, a la fecha, se han descrito menos de 100 casos del síndrome de MIDAS. Clásicamente, este síndrome se hereda de una manera dominante ligada al cromosoma X con letalidad masculina²⁰⁸.

Fisiopatología

La mayoría de los pacientes afectados por el síndrome de MLS o MIDAS tienen una delección citogenéticamente visible o una translocación desequilibrada que conduce a la monosomía Xp22.2 y una mutación en el gen HCCS, aunque también se han informado mutaciones en los genes COX7B y NDUFB11²⁰⁹.

El mapeo de delección combinado con una estrategia posicional de genes candidatos permitió la identificación del primer gen de la enfermedad, HCCS (holocitocromo c sintasa), de la región Xp22.2 en 2006. Posteriormente, en 2012, una estrategia de genes candidatos condujo a la identificación de mutaciones en COX7B (subunidad 7B de citocromo c oxidasa) localizado en Xq21.1²⁰³.

Finalmente, en 2015, la secuenciación del exoma completo facilitó la detección de mutaciones puntuales en NDUFB11 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 1 beta, subcomplejo 11) de la región Xp11.3, colocando así todos los genes causales hasta ahora identificados para esta enfermedad en el cromosoma X²⁰³.

De acuerdo con la investigación de van Rahden et al., el HCCS codifica la sintasa de tipo holocitocromo c que participa en la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), donde cataliza la incorporación de restos hemo al citocromo c y al citocromo c1. El citocromo c1 es un componente integral del complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial (MRC), mientras que el citocromo c funciona como una lanzadera de electrones entre los complejos III y IV. Los estudios de complementación en levadura revelaron que la OXPHOS se deteriora gravemente tras la deficiencia de HCCS²¹⁰.

Se ha demostrado que la deficiencia de HCCS afecta la MRC e induce la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés ROS). La diferente capacidad de desarrollar tejidos y órganos para hacer frente a las células que albergan un sistema OXPHOS defectuoso (como resultado de un cromosoma X mutante activo) puede explicar la alta variabilidad clínica en el síndrome MLS y podría explicar algunas características clínicas específicas como la cardiomiopatía (histicitoide), la agenesia del cuerpo caloso y la sordera que se encuentran típicamente en los trastornos por OXPHOS²¹⁰.

Sin embargo, la microftalmía/anoftalmía, la esclerocórnea, la microcefalia y los defectos cutáneos lineales no suelen encontrarse en las enfermedades mitocondriales y es poco probable que estén causados por defectos primarios de OXPHOS. La implicación del citocromo c maduro, el producto final

de la reacción de la sintasa de tipo c del holocitocromo (HCCS), en la vía de muerte celular dependiente de las mitocondrias ha llevado a la hipótesis de que la incapacidad de las células con deficiencia de HCCS para someterse a la apoptosis mediada por el citocromo c, puede dirigir la muerte celular hacia la necrosis²¹⁰.

Sin embargo, el descubrimiento reciente de que la inhibición de MRC y los niveles mejorados de ROS provocan un aumento dramático en la apoptosis dependiente de caspasa en los ojos y el cerebro de peces medaka deficientes en HCCS puede explicar la microftalmía y los defectos del SNC en pacientes afectados por MLS²¹⁰.

Se ha descrito una alta variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar en mujeres con síndrome MLS. Los pacientes con una mutación intragénica o una deleción (submicroscópica) que cubre el HCCS pueden mostrar el fenotipo completo de MLS asociado con otras anomalías, la combinación clásica de microftalmía/anoftalmía y defectos cutáneos lineales, manifestaciones oculares aisladas, áreas de piel aplásica restringidas a la cara y el cuello sin anomalías adicionales o sin ningún síntoma. Se considera que la inactivación sesgada de X es un factor que contribuye al fenotipo variable; sin embargo, la heterogeneidad genética y los mecanismos de selección celular también pueden tener un papel²⁰⁹.

Por otra parte, se cree que las mutaciones en los genes causales dan como resultado una desregulación de la apoptosis en el útero con el consiguiente daño de las células ectodérmicas las cuales están relacionadas con la formación de la epidermis y por ende produce los cambios en la piel característicos del síndrome de MIDAS²⁰⁹.

También, se han identificado mutaciones en otro gen, COX7B en la banda cromosómica Xq21.1, que codifica una subunidad estructural del citocromo c oxidasa (complejo IV) involucrada en la OXPHOS, en mujeres con un fenotipo MLS²¹⁰.

Recientemente se informó de una mutación en el gen NDUFB11 como causal en dos casos. Los tres genes (HCCS, COX7B y NDUFB11) codifican proteínas que son esenciales para el correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial (MRC) y la fosforilación oxidativa. Por lo tanto, es posible que la alteración de la fosforilación oxidativa y sus consecuencias (por ejemplo, falta de ATP, producción anormal de radicales libres de oxígeno) sean responsables de las manifestaciones clínicas observadas en el síndrome de MLS²⁰⁷.

En la tabla 12 presentada a continuación, se describen las características clínicas notificadas en individuos afectados por MLS con una mutación de HCCS, COX7B o NDUFB11²¹⁷.

Tabla 12.

Características clínicas notificadas en individuos afectados por MLS²¹⁷.

Características clínicas	Mutación de HCCS	Mutación de COX7B	Mutación de NDUFB11	
	Ocurrencia	Ocurrencia	Sujeto 1	Sujeto 2
Microftalmia	51/63 (81%)	0/4	-	-
Esclerocórnea	29/63 (46%)	0/4	-	-
Otras anomalías oculares	34/63 (54%)	1/4	+	+
Lesiones cutáneas lineales	47/63 (75%)	4/4	+	+
Distrofia ungueal	3/55 (5%)	4/4	-	-
Microcefalia, agenesis del cuerpo calloso y otras anomalías del SNC	27/59 (46%)	3/4	-	+
Retraso en el desarrollo y/o discapacidad intelectual	11/49 (22%)	2/4	Hipotonía NA	+ hipotonía
Baja estatura	18/42 (43%)	2/4	NA	+
Anomalías cardíacas	22/60 (37%)	2/4	+	+
Hernia diafragmática	3/63 (5%)	1/4	-	-
Anomalías genitourinarias	14/63 (22%)	1/4	-	-
Otras anomalías	Na	Na	Anomalías tiroideas	Convulsiones, epilepsia

Fuente: Nakatsuka A., et al. (2020). Peter's anomaly with microphthalmia and linear skin defects. Clinical Ophthalmology Resource for Education.

Nota. La tabla representa las características clínicas notificadas en individuos afectados por el síndrome de MIDAS con una mutación los 3 genes. Las abreviaturas son las siguientes: -, ausente; +, presente; NA, no aplicable. Obtenido de van Rahden et al.

Clínica

El síndrome de MIDAS es caracterizado por microftalmia unilateral o bilateral y defectos lineales de la piel. Los defectos de la piel se limitan clásicamente a la cara y el cuello a lo largo de las líneas de Blaschko. Además de las

anomalías cutáneas y oftalmológicas, las características clínicas adicionales pueden incluir anomalías neurológicas, cardíacas, malformaciones genitourinarias, baja estatura, hernia diafragmática, distrofia ungueal y discapacidad auditiva²¹¹.

Los signos y síntomas de este síndrome varían en gran medida, incluso entre afectados de la misma familia. Aunque la mayoría muestra el fenotipo clásico del síndrome MLS, muchos tienen solo un subconjunto de rasgos característicos: algunos muestran los defectos característicos de la piel sin anomalías oculares, mientras que otros tienen anomalías oculares sin defectos de la piel²¹².

A continuación, se detallan los hallazgos clínicos más comunes en pacientes con síndrome de MIDAS o MLS, de acuerdo con Indrieri y Franco ⁽²⁰³⁾:

Lesiones cutáneas lineales

La característica clínica más constante y arquetípica está representada por las lesiones cutáneas lineales. Estas lesiones están presentes en la mayoría de los casos, independientemente de la mutación causal subyacente. Se ven comúnmente al nacer como parches eritematosos lineales irregulares, a veces cubiertos por costras hemorrágicas²¹⁴.

Las marcas de la piel generalmente se localizan en la cara, particularmente en las mejillas, y el cuello, con una distribución asimétrica y a menudo se extienden a la barbilla y la nariz, pero rara vez se pueden ver en las manos y otras partes del cuerpo (Ilustración 29)²¹⁴.

Ilustración 29.

Recién nacida con lesiones de aplasia dérmica que afectan a ojos y mejillas²¹⁴.



Fuente: Banganho D, et al. (2019). Microphthalmia with linear skin defects syndrome (MIDAS). *BMJ Case Reports*. 12: e227791. doi:10.1136/bcr-2018-227791.

Los signos cutáneos siguen las líneas de Blaschko las cuales se forman a medida que las células embrionarias migran durante el desarrollo fetal y tienden a mejorar con el tiempo, dejando cicatrices residuales mínimas o nulas (Ilustración 30). La investigación histopatológica de las lesiones revela una epidermis delgada y atrófica carente de crestas de rete con un infiltrado significativo de linfocitos. Además, se observan haces irregulares de músculo liso en la dermis profunda²¹⁵.

Ilustración 30.

Recién nacida con defectos faciales lineales que siguen las líneas de Blaschko cubiertos con costras hemorrágicas²¹⁵.



Fuente: Larangeira H., et al. (2014). Dermatoscopic aspects of the Microphthalmia with Linear Skin Defects (MLS) Syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 89(1). doi: 10.1590/abd1806-4841.20142240.

En todas las formas genéticas de la enfermedad, las lesiones cutáneas son similares en apariencia, evolución y localización, lo que sugiere un mecanismo patológico similar. De acuerdo con la naturaleza ectodérmica de esta condición, los individuos afectados también pueden presentar distrofia ungueal y cabello preservado²¹⁵.

En particular, el 10% de los pacientes con trastornos mitocondriales primarios pueden presentar síntomas de la piel dada la importancia del metabolismo energético mitocondrial en la homeostasis de la piel²¹⁵.

Hallazgos oculares

La microftalmia es la anomalía ocular asociada más común, y puede presentarse de forma unilateral o bilateral e incluso puede progresar a anoftalmia (Ilustración 31)²¹³.

La anoftalmia se refiere a la ausencia completa de tejido ocular en la órbita (anoftalmia verdadera) o la ausencia de tejido ocular en el examen clínico (anoftalmia clínica). Los anexos oculares (párpados, conjuntiva y aparato lagrimal) están presentes (Ilustración 32). Por otro lado, la microftalmia consiste

en un tamaño reducido del globo ocular y se define como un globo con una longitud axial total de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad del paciente (< 19 mm en un niño de 1 año)²¹³.

Ilustración 31.

Paciente femenina con síndrome de MIDAS, se observa facies dismórfica, con microftalmia y ptosis parpebral²¹⁶.

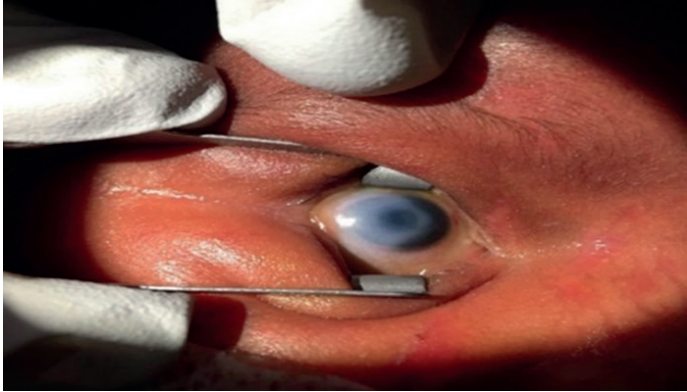


Fuente: Bermejo R., et al. (2013). Síndrome de MIDAS: diagnóstico posnatal tras detectar en el feto un retraso del crecimiento intrauterino. *Diagnóstico Prenatal*. 24(2):73–77. doi: 10.1016/j.diapre.2012.07.002.

Los hallazgos oculares adicionales en el síndrome de MIDAS incluyen esclerocórnea (unilateral o bilateral), opacidad corneal, iris prolapsado, quistes orbitarios, córnea plana, hipoplasia del nervio óptico, afaquia, defectos de la cámara ocular anterior, coloboma, microcórnea, epitelio pigmentado de la retina hipopigmentado y desorganizado, cataratas, engrosamiento coroideo, coriorretinopatía, glaucoma, anomalías del cristalino, aniridia, disco óptico pálido y potencial evocado visual alterado (Ilustración 33)²⁰³.

Ilustración 33.

Fotografía externa del ojo derecho de una paciente afroamericana de 1 semana de edad que revela un 70-80% de opacificación corneal con aclaramiento central relativo²¹⁷.



Fuente: Nakatsuka A., et al. (2020). Peter's anomaly with microphthalmia and linear skin defects. Clinical Ophthalmology Resource for Education.

Afectación del sistema nervioso central (SNC)

Independientemente de la causa genética subyacente, el SNC está frecuentemente implicado con una variedad de signos y síntomas clínicos. Las anomalías del SNC incluyen agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, mielinización anormal, colpocefalia, convulsiones, hidrocefalia, ventriculomegalia, quistes, malformación del tabique pelúcido y disrafismo espinal oculto. La anencefalia se ha descrito en algunos casos (principalmente fetos abortados) y también se puede observar microcefalia, así como retraso en el desarrollo psicomotor y déficits intelectuales²¹⁷.

Hallazgos cardíacos

Las características clínicas incluyen defectos septales auriculoventriculares, conducto arterioso persistente, coartación de la aorta, foramen oval permeable, taquicardia ventricular, bloqueo auriculoventricular, miocardiopatía histiocitoide, contracción deficiente del ventrículo izquierdo e infiltración de células eosinófilicas²¹⁷.

Otros hallazgos

Otros hallazgos clínicos incluyen hernia diafragmática, que también puede resultar en dificultad respiratoria y baja estatura. Los dismorfismos faciales,

los defectos genitourinarios (genitales intersexuales, genitales hipoplásicos, ano imperforado o desplazado y síndrome de ovario poliquístico) y anomalías esqueléticas se observan principalmente en los casos de síndrome de MIDAS con reordenamientos de Xp22, posiblemente debido a la participación de otros genes responsables de trastornos ligados al cromosoma X²⁰³.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico del síndrome de MIDAS se puede hacer cuando los dos criterios principales están presentes. Sumado a ello, los criterios menores en presencia de antecedentes familiares consistentes con herencia ligada al cromosoma X con letalidad masculina apoyan el diagnóstico clínico del síndrome. Los criterios mayores y menores se describen con más detalle en la tabla 13²⁰⁶.

Tabla 13.

Criterios mayores y menores asociados con el síndrome de MIDAS²⁰⁸.

Criterios mayores	Presentación descrita
Microftalmia/anofthalmia	Puede ser unilateral o bilateral Frecuentemente se acompaña de esclerocórnea u opacidades corneales
Defectos lineales de la piel	Usualmente se restringe a la cabeza y cuello Sigue las líneas de Blaschko Las lesiones se curan variablemente con la edad dejando una cicatrización residual mínima
Criterios menores	Manifestaciones clínicas
Anormalidades oculares	Esclerocórnea, quistes orbitarios, microcórnea, leucoma corneal, fisuras en los párpados, adhesión iridocorneal, glaucoma congénito con sinquias anteriores totales/periféricas, aniridia, cataratas, opacidad vítrea
Afectación del SNC	Agenesia del cuerpo caloso, anencefalia, microcefalia, hidrocefalia, convulsiones
Defectos cardiacos congénitos	Miocardiopatía oncocítica o hipertrófica, defectos del tabique auricular y ventricular
Malformaciones genitourinarias	Ano anterior o imperforado, útero bicorne, genitales ambiguos, hipospadias
Misceláneas	Hernia diafragmática, distrofia ungueal, baja estatura, retraso en el desarrollo

Fuente: Garrison P., et al. (2016). MLS Syndrome. Consultant 360 Multidisciplinary Medical Information Network. 15: 11. URL: <https://www.consultant360.com/articles/mls-syndrome>.

Nota. La tabla representa los criterios mayores y menores necesarios para el diagnóstico clínico del síndrome de MIDAS.

Diagnóstico genético

- **Proband femenina.** El diagnóstico del síndrome de MLS se establece en una proband femenina mediante la identificación de una variante patogénica heterocigota en COX7B, HCCS o NDUFB11²⁰⁷.
- **Proband masculino.** El diagnóstico del síndrome de MLS se establece en una proband masculina mediante la identificación de una variante patogénica hemocigota en COX7B, HCCS o NDUFB11 en pruebas genéticas moleculares²⁰⁷.

Los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes (panel multigénico) y pruebas genómicas integrales (análisis de microarrays cromosómicos, secuenciación del exoma, matriz de exomas, secuenciación del genoma) dependiendo del fenotipo²⁰⁷.

Las pruebas dirigidas a genes requieren que el médico determine qué gen (s) probablemente estén involucrados, mientras que las pruebas genómicas no lo hacen.

De acuerdo con Morleo y Franco cuando los hallazgos fenotípicos y de laboratorio sugieren el diagnóstico del síndrome de MLS, los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir el análisis de microarrays cromosómicos o el uso de un panel multigénico²⁰⁷:

Análisis de microarrays cromosómicos (AMC)

El AMC debe ser la primera prueba genética, ya que aproximadamente el 90% del síndrome de MLS es causado por variantes de gran número de copias, que no se pueden detectar mediante el análisis de secuencia de HCCS²⁰⁷.

Panel multigénico

Un panel multigénico que incluye COX7B, HCCS, NDUFB11 y otros genes de interés tiene más probabilidades de identificar la causa genética de la afección (si el AMC no es diagnóstico) al tiempo que limita la identificación de variantes de significado incierto y variantes patogénicas en genes que no explican el fenotipo subyacente²⁰⁷.

En cambio, cuando el diagnóstico del síndrome de MLS no se considera porque un individuo tiene características fenotípicas atípicas, a menudo

se realizan pruebas genómicas exhaustivas. Es probable que el síndrome de MLS se diagnostique por microarray cromosómico, que es la mejor primera prueba cuando hay múltiples anomalías congénitas presentes. Si el AMC no es diagnóstico, se indican pruebas genómicas adicionales. La secuenciación del exoma es la más utilizada. La matriz de exomas se puede considerar si la AMC y la secuenciación del exoma no son diagnósticas²⁰⁷.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome MLS se dirige a los síntomas o en específico al órgano afectado, en la actualidad existen limitaciones en la información al respecto de este síndrome, pero su tratamiento también consiste en la reparación de defectos septales y hernias diafragmáticas. Para los defectos oculares hay que considerar prótesis orbitarias en casos más graves en los que se presente ceguera completa u ojos microftálmicos o clínicamente anoftalmia. Para las manifestaciones cutáneas en muchos casos se curan solas, pero dejan manchas marrones²²⁶.

Hay que aclarar que una vez que se haya detectado el síndrome es posible revisar el alcance de la enfermedad y las necesidades en la persona diagnosticada con síndrome de microftalmia con lesiones cutáneas lineales, y para esto es recomendable realizar las siguientes evaluaciones (en el caso de que no se hayan realizado antes como parte de la evaluación que condujo al diagnóstico)²⁰⁷.

Primero en el examen oftalmológico que va a incluir la valoración dermatológica de lesiones cutáneas, resonancia magnética cerebral para disgenesia del cuerpo calloso y otras anomalías neurológicas, evaluación del desarrollo, con evaluación adicional si se identifican retrasos significativos, evaluación cardíaca, evaluación auditiva, ya que se observa hipoacusia en el 8% de los casos, consideración de resonancia magnética abdominal y protocolos estándar para el manejo de la hernia diafragmática, consulta con un genetista clínico y/o consejero genético²⁰⁷.

Segundo para el tratamiento de las manifestaciones, considerar los siguientes aspectos representativos de este síndrome; bajo la guía de un especialista en oculoplástica, uso de una prótesis en microftalmia y anoftalmia severa, atención regular por un dermatólogo para personas con lesiones cutáneas significativas, derivación a un neurólogo pediátrico para evaluación y tratamiento si hay microcefalia, convulsiones u otras anomalías neurológicas, terapias de desarrollo apropiadas y educación especial según lo indicado para el retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual, atención estándar

para problemas cardíacos y otras malformaciones, cuando estén presentes²⁰⁷.

Siempre es necesario recalcar la importancia de los exámenes de rutina durante el período de gestación precisamente porque puede darse la detección de retraso de crecimiento intrauterino con peso fetal estimado (PEF) menor de un percentil 10 y de ser así debe realizarse un estudio detallado que incluya estudio morfológico fetal, Doppler de arteria umbilical, arteria cerebral media y arterias uterinas, despistaje de preeclampsia, serología TORCH y lúes y cariotipo fetal²¹⁶.

Ilustración 32.

Anoftalmia que afecta a un infante (A) y un adulto (B) mostrando una anoftalmia bilateral²⁴⁰.



Fuente: Natario L. et al. (2017). Ocular manifestations in the X-linked intellectual disability syndromes. *Ophthalmic Genetics*. 5: 401-412. doi: 10.1080/13816810.2016.1247459.

Como se mencionó anteriormente, si el PFE está por debajo de sus límites normales puede realizarse una amniocentesis genética y también realizar la técnica de Hibridación in situ Fluorescente por sus siglas en inglés (FISH), un cariotipo definitivo en el que se pudiera detectar trisomías, monosomía entre

otras, cariotipo a los padres en sangre periférica, para detectar portadores de alteraciones cromosómicas en las que pudiera darse el caso de madres portadoras sana, pero con riesgo de formar gametos cromosómicamente desbalanceados²¹⁶.

Para un manejo aún más adecuado el diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuras gestaciones resulta ventajoso el estudio de cariotipo en los familiares de primer grado del paciente para detectar otros posibles portadores de alteraciones cromosómicas. Una vez informado dicho diagnóstico los controles evidentemente se realizarán con más frecuencia incluso pasando a controles cada 2 semanas o semanales de acuerdo con el médico de confianza²¹⁶.

Otras pruebas que deben realizarse son: estudio morfológico fetal, despistaje de preeclampsia (analítica, proteinuria en orina de 24h, control de la presión arterial). Doppler de la arteria umbilical, arteria cerebral media y arterias uterinas, estudio infeccioso: TORCH y lúes (aunque las infecciones están presentes en menos del 5% de los casos) e incluso una amniocentesis para PCR de citomegalovirus si hay sospecha de infección por este virus, ecografía cerebral, ecocardiografía, determinación de inmunoglobulinas. Y si se produjera una preeclampsia o un desprendimiento previo de placenta, al finalizar la gestación habría que realizar un estudio de trombofilias²¹⁶.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en el tratamiento de las patologías que se desarrollan, así como tratamiento de soporte de ser necesario, pero cabe decir que de acuerdo con otros estudios realizados por Wimplinger y colaboradores, la mayoría de los pacientes muestran el fenotipo clásico características de la MLS; sin embargo, se ha informado una alta variabilidad clínica intrafamiliar e interfamiliar que no se correlaciona con la extensión de la delección cromosómica²²⁷.

Por ejemplo, algunos pacientes muestran los defectos típicos de la piel, pero no tienen manifestaciones oculares, mientras que otros presentan solo anomalías oculares y ausencia de lesiones dérmicas. Se ha sugerido que el patrón de inactivación de X puede jugar un papel en el desarrollo de los diversos síntomas observados en pacientes con MLS²²⁸.

Personas con esta condición ligada al cromosoma X caracterizada por microftalmia unilateral o bilateral y defectos cutáneos lineales, que son limitados a la cara y el cuello, consisten en áreas de piel aplásica que sanan con la edad para formar áreas hiperpigmentadas en las mujeres afectadas y letalidad intrauterina para los hombres. Además, las características en pacientes feme-

ninas incluyen agenesia del cuerpo caloso (ACC), esclerocórnea, anomalías coriorretinianas, convulsiones infantiles, defectos cardíacos congénitos, retraso mental, y hernia diafragmática que deben tener su debido tratamiento²²⁸.

Así tenemos, por ejemplo, que la ACC es una anomalía cerebral presente al nacer y no hay tratamiento estándar para esta condición por lo que requiere manejo de los síntomas que la persona tenga como las convulsiones, si se presentan, habilidades sociales, y de desarrollo motor general. La comisura anterior está intacta en casi todos los pacientes con ACC primario²²⁹.

Entre otros estudios, Thompson y colaboradores han demostrado el uso seguro y eficaz de la ciclofotocoagulación endoscópica para tratar con éxito el glaucoma en el síndrome MIDAS. A través de la videografía endoscópica, también podríamos visualizar extensas lesiones lacunares coriorretinianas hipopigmentadas que rodean el nervio óptico, el cual puede estar pálido y ahuecado²³⁰.

El tratamiento de glaucoma es importante para prevenir el empeoramiento de la ectasia corneal y el daño glaucomatoso, así como para mantener su función visual limitada. Se debe hacer un seguimiento del paciente para controlar su glaucoma, función visual y estado ocular. Y dependiendo del pronóstico visual se considerará o no el trasplante de córnea²³⁰.

Por otro lado, Wimplinger y colaboradores sugieren que el mosaicismo somático podría ser un factor que protege de un fenotipo MLS en mujeres heterocigotas en caso de una delección terminal de Xp o una mutación HCCS. No obstante, la inactivación X no aleatoria para el cromosoma X de tipo activo tempranamente en el embrión podría ser aún más importante para el desarrollo de un fenotipo MLS leve o la ausencia de cualquier característica clínica marcada en mujeres²³¹.

Para el manejo de los pacientes con síndrome MLS resulta necesario la implicación de un enfoque multidisciplinario. Esto debe incluir derivaciones a oftalmología y genética; Las evaluaciones de cardiología y neurología están indicadas en función de los hallazgos clínicos. Además, en estos pacientes debido a los defectos cardiogénicos se requiere el uso del electrocardiograma. El estado oftalmológico también precisa ser monitoreado de cerca, así mismo el desarrollo psicomotor, y para las afecciones de la piel ya se ha mencionado el tratamiento de soporte²³².

La variabilidad en la severidad de los síntomas que afectan las mujeres de acuerdo con el estudio propuesto por Hobson se debe al patrón X de inactivación del mismo cromosoma X. En algunos casos para la afectación de

la piel se ha utilizado tratamiento laser, presentando mejorías, sin embargo, existen cicatrices residuales en la zona de la cara y cuello, pudiera existir síndrome de ovario poliquístico, con hirsutismo, períodos irregulares, una FSH/LH inversa y un alto nivel de testosterona²³³.

En cuanto a las lesiones cutáneas significativas puede requerir atención dermatológica rutinaria y entre otros tratamientos de soporte se encuentra también el tratamiento para las convulsiones. Otras anomalías neurológicas pueden requerir atención de parte de su neurólogo pediátrico de confianza. Ahora, para el desarrollo psicomotor se encuentran las terapias de desarrollo del crecimiento y no olvidar la educación especial a la que se puede acoplar la familia puesto que resulta esencial la atención de rutina para otras preocupaciones médicas cuando estén presentes²⁰⁷.

Diagnóstico diferencial

En la tabla 14 se describen trastornos a considerar en el diagnóstico diferencial del síndrome MLS. El principal diagnóstico diferencial de MLS es el síndrome de Goltz debido a la apariencia similar de las lesiones cutáneas al nacer. La distribución de las lesiones cutáneas puede ayudar a comprender el diagnóstico. En la piel las lesiones de MLS se limitan clásicamente a la mitad superior del cuerpo. El síndrome de Goltz se presenta con placas de blaschko atróficas, que son líneas cutáneas imaginarias en condiciones normales que se manifiestan en algunas enfermedades cutáneas y en la parte superior e inferior del cuerpo²²¹.

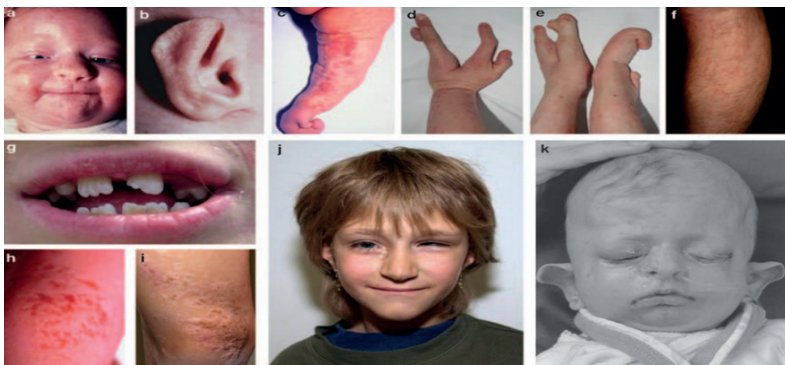
Otros hallazgos clínicos que favorecen el síndrome de Goltz incluyen anomalías esqueléticas, anomalías dentales y hernia grasa por defectos dérmicos. El diagnóstico preciso es fundamental, ya que el curso clínico de las lesiones cutáneas difiere en los síndromes MLS y Goltz. Las lesiones de la piel en MLS comúnmente mejoran con el tiempo, dejando cicatrices residuales mínimas o inexistentes. Las lesiones cutáneas del síndrome de Goltz son persistentes, con progresión de la afectación del área de superficie corporal, gravedad, y síntomas asociados²²¹.

Los hallazgos histopatológicos ayudan explicar esta diferencia en el curso clínico. Las biopsias de las placas atróficas en MLS muestran hallazgos variados, pero no tienen alteración permanente de la arquitectura dérmica. Por el contrario, las biopsias de piel en el síndrome de Goltz revelan adipocitos directamente debajo de la epidermis, reemplazando la dermis. Esto da como resultado cambios permanentes en la arquitectura de la piel²²¹.

El síndrome de microftalmia con defectos cutáneos lineales ha sido mal diagnosticado en el pasado como varias genodermatosis incluyendo incontinen- cia pigmentaria y más comúnmente síndrome de Goltz, o hipoplasia dérmica focal (Ilustración 34). También comparte muchas características con el síndrome de Aicardi, que se caracteriza por agenesia universal del cuerpo calloso, lesiones retinianas y convulsiones infantiles. Aunque el síndrome MLS comparte muchas características cutáneas con el síndrome de Goltz, se pueden hacer algunas distinciones²³².

Ilustración 34.

Características clínicas de la hipoplasia dérmica focal (FDH). Los pacientes FDH11 (a–e), FDH1 (g), FDH6 (h–j) y FDH10 (k) muestran los hallazgos clínicos típicos de FDH, como hipoplasia dérmica (pierna de FDH 7 como recién nacido en (h) y en 8 años de edad en (i)), hiperpigmentación en la línea de Blaschko (c e i) y malformaciones esqueléticas severas, en particular sindactilia (d y e). Orejas dismórficas (b, j y k), así como defectos dentales como oligodoncia, hipodoncia, hipoplasia del esmalte e incisivos con muescas (g) en FDH1. El padre del paciente FDH11 muestra lesiones cutáneas lineales leves en la pantorrilla (f)²⁴².



Fuente: Harmsen, MB., et al. (2009). Goltz-Gorlin (focal dermal hypoplasia) and the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome: no evidence of genetic overlap. *European journal of human genetics*: EJHG. 17(10): 1207–1215. doi:10.1038/ejhg.2009.40.

En primer lugar, las lesiones cutáneas atróficas que se observan en el síndrome de Goltz pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo (Ilustración 35). En segundo lugar, a diferencia del síndrome de Goltz, la hernia grasa no se observa en las lesiones cutáneas del síndrome MLS. En tercer lugar, la sin-

dactilia, que es común en el síndrome de Goltz, no suele verse en el síndrome MLS²³².

Ilustración 35.

Paciente con síndrome de Goltz. Las deformidades esqueléticas son comunes, especialmente las que involucran la mano²⁴⁴.

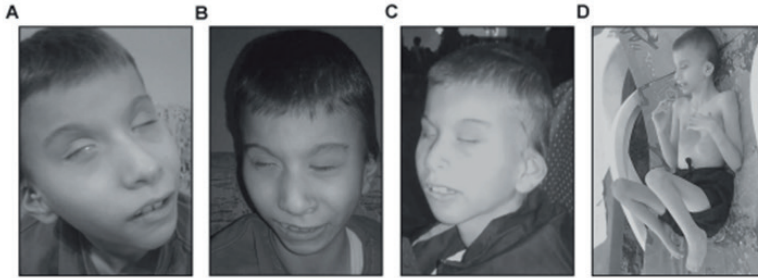


Fuente: Weston, W., y Morelli, J. (2007). Color Textbook of Pediatric Dermatology. Mosby.

El diagnóstico postnatal se puede hacer a través del examen clínico (Ilustración 36). Para definir si la anoftalmia es verdadera o microftalmía clínica/grave, se pueden utilizar imágenes de resonancia magnética del cerebro y de la órbita para determinar la ausencia del globo ocular, el nervio y el quiasma óptico o el tejido amorfo con un nervio óptico hipoplásico²³⁴.

Ilustración 36.

Niño con variante NAA10 c.455_458delCTCA. A los 11 años de edad, presenta microcórnea, microftalmos, pectus excavatum, pie zambo y sindactilia²⁴¹.



Fuente: Cheng, H., et al. (2019). Phenotypic and biochemical analysis of an international cohort of individuals with variants in NAA10 and NAA15. *Human molecular genetics*. 28(17): 2900–2919. doi:10.1093/hmg/ddz111.

También está el síndrome de Opitz que entre las características clínicas compartidas con las mujeres con MLS se encuentran el dimorfismo facial, las orejas deformadas, el paladar arqueado alto, los defectos cardíacos estructurales, la craneosinostosis leve, el ano desplazado anteriormente o imperforado y varios defectos genitales. Sin embargo, no se han informado microftalmia, esclerocórnea y defectos cutáneos lineales en el síndrome de Opitz ⁽²³⁵⁾.

Tabla 14.

Diagnóstico diferencial del síndrome MLS²²¹.

Trastorno	gen(es)	MOI	Características clínicas	
			Superposición	Distintivo
Hipoplasia dérmica focal (síndrome de Goltz)	PORCN	SG	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos distintivos de la piel (hipoplasia dérmica) Manifestaciones oftalmológicas 	<ul style="list-style-type: none"> En hipoplasia dérmica focal: malformaciones de extremidades y esqueléticas

Incontinencia pigmentaria (IP)	IKBKG (NEMO)	SG	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones de la piel • Anomalías oculares (presentes en el 35% de aquellos con diagnóstico de IP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pigmento de incontinencia • Eritema seguido de ampollas (vesículas) en cualquier parte del cuerpo • Lesiones verrugosas
Síndrome oculocerebrocutáneo (OCCS) (OMIM 164180)	?	?	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos cutáneos focales • Anoftalmia / microftalmia 	<ul style="list-style-type: none"> • En OCCS: • Observado en hombres predominantemente ¹ • Malformación cerebral ² • Deterioro psicomotor y episodios de convulsiones
síndrome de Aicardi	?	SG	<ul style="list-style-type: none"> • Microftalmía • Lesiones pigmentarias de la piel. 	<ul style="list-style-type: none"> • En síndrome de Aicardi: ³ • Agenesia del cuerpo calloso • Lagunas coriorretinianas distintivas • espasmos infantiles

Fuente: Satcher K., et al. (2019). Microphthalmia and linear skin defects syndrome: Precise diagnosis guides prognosis. *Pediatric Dermatology*. 37(1):217-218. doi:10.1111/pde.13946.

Nota. desconocido; MOI = modo de herencia ; XL = ligado al X. 1.) El síndrome MLS es letal para los hombres. 2.) Polimicrogria o heterotopía periventricular, agenesia del cuerpo calloso, vermis hipoplásico del cerebelo, hidrocefalia. 3.) Se necesitan dos de las tres características clásicas (agenesia del cuerpo calloso, lagunas coriorretinianas distintivas, espasmos infantiles) para hacer el diagnóstico del síndrome de Aicardi; estas características rara vez se encuentran asociadas con la microftalmia en el síndrome MLS.

Pronóstico

Como ya se ha mencionado a lo largo de esta enfermedad este síndrome es letal en el hombre mientras que la mujer puede ser tanto portadora sana como también nacer y presentar manifestaciones características. Si en dado caso se cuentan con estudios genéticos dentro de un núcleo familiar un ex-

perto puede hablar de la expresividad variable, no penetrancia y mosaicismo germinal dentro de los aspectos genéticos²³⁴.

Si se cuenta con pruebas genéticas de al menos uno de los miembros del núcleo de una familia se podría tener orientación sobre algunos otros miembros de la familia si se conoce la variante, pero el examen oftálmico también es útil, por ejemplo, para determinar la microftalmia u otras características oculares relacionadas al fenotípico. Los miembros de la familia que dieron negativo en la prueba, que no están clínicamente afectados, no necesitan más investigación o monitoreo²³⁴.

Es indispensable la supervisión y el seguimiento con oftalmólogos, dermatólogos, neurólogos pediátricos y otros profesionales, las personas afectadas con problemas cardíacos deben someterse a una evaluación completa periódica a intervalos determinados por el cardiólogo. Según sea necesario, es apropiado tener un equipo multidisciplinario con el cual contar, ya que esto ayuda a mejorar el pronóstico de esta enfermedad²⁰⁷.

Complicaciones

Puede haber diversas complicaciones especialmente durante el embarazo por ejemplo una madre positiva para estreptococo del grupo B. Éstas deben ser tratadas con amoxicilina. Así mismo también se incluyen las diferentes complicaciones derivadas de aspectos característicos clínicos como lo es la parte cardíaca que involucra miocardiopatías, defecto septal, haciendo referencia a agujero en el corazón para mayor entendimiento, y arritmias, haciendo referencia a un latido irregular del corazón²³⁶.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

VI

Síndrome de Crouzon



Definición

El síndrome de Crouzon es un síndrome de craneosinostosis conocido con presentación heterogénea. El futuro cierre de la sutura puede ocurrir después del parto rápidamente e involucra suturas múltiples, va a requerir vigilancia clínica y monitoreo para prevenir el diagnóstico tardío y el desarrollo de hipertensión intracraneal²⁵¹.

Este síndrome muestra una considerable heterogeneidad fenotípica, en la etiología juega un papel importante. La señalización activa de FGFs/FGFR2 interrumpe el balance de diferenciación, proliferación celular y apoptosis por medio de las vías de señalización. La revelación molecular patológica de craneosinostosis es de gran importancia para el asesoramiento genético diagnósticos, pronósticos y programas de intervención temprana²⁵².

Con menos frecuencia, ocurre una mutación en el gen FGFR3 la cual da como resultado el síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. Va a estar implicada la fusión prematura de las suturas de la bóveda craneal, base, región orbitaria y maxilar²⁵³.

Etiología

La craneosinostosis puede clasificarse como simple cuando involucra una sola sutura y compleja cuando involucra múltiples suturas. La manera más común en clasificarlos es en sindrómicos (Apert, Crouzon, Pfeiffer) y no sindrómicos con un hallazgo aislado²⁵⁵.

El síndrome de Crouzon se hereda con un patrón autosómico dominante y es causado por una mutación en el receptor del factor de crecimiento de (FGFR) 2 y 3 en el cromosoma 10²⁵⁵.

Los genes proveen instrucciones para la creación de proteínas que tienen un rol importante en muchas funciones del cuerpo. Cuando ocurre una mutación genética, el producto de la proteína suele ser defectuoso, ineficiente o puede estar ausente. Puede afectar muchos sistemas de órganos del cuerpo, dependiendo de las funciones de la proteína²⁵⁶.

En la mayor parte de las mutaciones (más de 76), que provocan el síndrome de Crouzon se han localizado en el dominio Ig III, aunque algunas se han llegado a producir en el dominio tirosina quinasa del gen FGFR2. Normalmente son mutaciones de ganancia de función que conllevan a la activación constitutiva del receptor FGFR2 sin que sea necesaria la unión al ligando²⁵⁷.

Las alteraciones genéticas en el FGFR que provocan el síndrome de Crouzon son de origen hereditario y son de forma autosómica dominante. La mayor parte de las enfermedades genéticas están determinadas por el estado de las dos copias de un gen, una que será recibida de la madre y otra del padre. Los trastornos genéticos dominantes ocurren cuando se necesita una sola copia de un gen anormal para provocar una enfermedad en particular²⁵⁷.

El gen anormal puede ser heredado por alguno de los padres o este puede ser el resultado de una nueva mutación. El riesgo, tanto en hombres para mujeres, puede ser transmitido de un padre afectado a su descendencia es del 50% por embarazo²⁵⁶.

El gen FGFR2 se encarga de la regulación de la producción de una proteína conocida como receptor del factor de crecimiento de fibroblasto. Las mutaciones genéticas que interrumpen el correcto funcionamiento de estas proteínas pueden desencadenar anomalías en el crecimiento y desarrollo óseo, lo que conllevaría a ciertas malformaciones del área craneofacial⁽²⁵⁶⁾.

Epidemiología

El síndrome de Crouzon es una entidad poco frecuente, que afecta tanto a hombres como a mujeres, aunque en algunos artículos de la literatura médica indican que afecta más al sexo masculino que al femenino. Se estima que ocurre en 1 de cada 60000 recién nacidos, no obstante, es considerado el segundo síndrome de craneosinostosis más común después del síndrome de Muenke y posiblemente también del síndrome de Saethre-Chotzen. Todas las formas de craneosinostosis se estima que afectan a 1 de 2000 nacidos vivos^{253,257,258}.

Alrededor del 70-85% de los casos no son sindrómicos. El resto consta de más de 180 síndromes. Hay dos explicaciones para la inconsistencia de la prevalencia de nacimientos reportada. Primero, las características fenotípicas no deberían estar presentes en el nacimiento y pueden presentarse gradualmente en el primer año de vida. Segundo, si hay una penetrancia alta o completa de un alelo mutado, la expresividad varía contando con un rango amplio, de muy grave a leve²⁵⁷.

Fisiopatología

Las múltiples articulaciones de los huesos que constituyen el cráneo se denominan líneas de sutura. Si las líneas de sutura se fusionan durante el período fetal o durante el período posnatal temprano debido a anomalías genéticas, es posible que los huesos de la cabeza y la cara no crezcan, lo que

puede dar lugar a derivados del aumento de la presión en el cerebro, como la protrusión de los globos oculares, dolores de cabeza y náuseas²⁵⁹.

Los factores de crecimiento de fibroblasto (FGF) comprenden un amplio grupo de moléculas de señalización fisiológica y de desarrollo. Los FGF desempeñan papeles críticos en la proliferación, migración y particularmente en la diferenciación de células endoteliales, y sirven para promover la angiogénesis²⁵⁹.

La especificidad de las interacciones FGFs-receptor de FGF y los factores que van a afectar la estabilidad de este complejo, han sido el centro de muchos estudios. La estructura común del FGFR comprende un dominio intracelular con actividad de tirosina quinasa, un dominio de ligando extracelular con tres dominios similares a inmunoglobulina (Ig), Igl, IglI e IglII, y un único dominio de hélice transmembrana²⁶⁰.

La craneosinostosis es una causa importante de morbilidad infantil. El síndrome de Crouzon surge de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblasto (gen FGFR2). Este síndrome con acantosis negricans, también conocido como Crouzonodermoesquelético, es causado por una mutación en el gen FGFR3²⁶⁰.

Las suturas tienen cantidad de funciones importantes, incluyendo la provisión de flexibilidad del cráneo, lo que va a permitir cambios en el volumen del cráneo, el cual se va a ir acomodando a causa del crecimiento del cerebro en los primeros años de vida. También se encarga de mantener rígida las conexiones con los huesos adyacentes y, luego del completo crecimiento del sistema nervioso central (SNC), dará paso a la alineación y fusión de los huesos adyacentes²⁶⁰.

En el caso del síndrome de Crouzon, la sinostosis prematura de las suturas coronal, sagital, y en ciertas ocasiones, lambdoidea, inicia en el primer año de vida y continúa hasta completarse en el segundo o tercer año. El orden de estas, y la velocidad de fusión de las suturas va a determinar el grado de deformidad y discapacidad²⁵⁶.

Las displasias del esqueleto, incluyendo la disostosis craneofacial, son causadas por las malformaciones del mesénquima y el ectodermo. Se debe tomar en cuenta los factores teratogénicos desconocidos. Las displasias son de origen hereditario y cuentan con un patrón autosómico dominante²⁵⁶.

La herencia puede provenir de uno o varios de los padres afectados, aunque también se presentan casos en los que se manifiestan mutaciones de

novo. La mutación del gen (locus 10q26) para el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) se ha establecido como un factor que provoca el síndrome de Crouzon²⁶¹.

Clínica

Clínicamente, los pacientes pueden tener órbitas poco profundas con exoftalmos y desviación ocular desconjugada en el examen físico. Las malformaciones de Chiari I son consecuencia del síndrome de Crouzon en aproximadamente del 70% de los casos²⁶².

Las condiciones incluyen craneosinostosis aislada o sindrómica, microsomía craneofacial, hendiduras faciales congénitas, quistes y tumores, desequilibrio esquelético facial, tumores óseos primarios y otras lesiones de la base del cráneo^{263,264}.

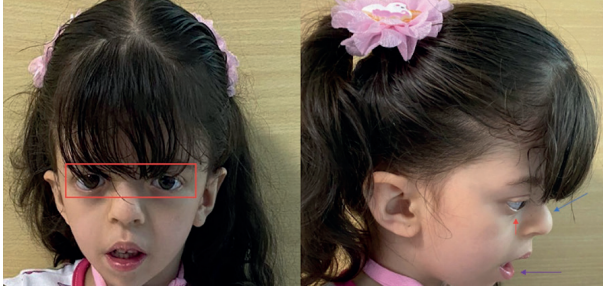
La sintomatología del síndrome de Crouzon variarán de persona a persona. Puede haber incluso diferencias dramáticas en los síntomas dentro de una misma familia o entre personas que han heredado exactamente la misma versión de una mutación²⁶⁴.

Las características más comunes del síndrome de Crouzon son las anomalías faciales que provienen del crecimiento óseo inusual (Ilustración 37). Estas anomalías pueden incluir:

- Mejillas pequeñas y curva hacia adentro en la parte superior de la cara.
- Ojos muy separados que sobresalen de la cara.
- Ojos cruzados.
- Dientes demasiado juntos.
- Una mandíbula inferior sobresaliente en el rostro.
- Una mandíbula superior muy pequeña.
- Un cráneo que es demasiado largo²⁶².

Ilustración 37.

*Paciente con síndrome de Crouzon. Imagen 1. Se puede observar el hipertelorismo (recuadro rojo). Imagen 2. Proptosis (flecha roja), nariz picuda (flecha azul), micrognatia y retrognatia (flecha morada)*²⁵⁴.



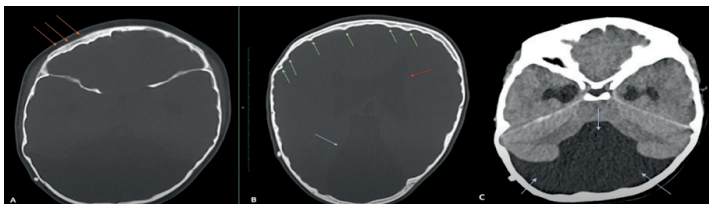
Fuente: Arámbula JG. (2022). Computed tomography findings of Crouzon syndrome: A case report. *Radiology Case Reports*. 17(4):1288-1292.

Diagnóstico

Los médicos diagnostican el síndrome de Crouzon observando la forma del cráneo y la cara del bebé durante un examen. También se utilizan pruebas de diagnóstico por imagen, como rayos X, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) para poder observar la fusión de las suturas y la presión intracraneal aumentada (Ilustración 38)²⁵⁴.

Ilustración 38.

*TC axial de cráneo sin contraste en ventana ósea. Imagen A. Engrosamiento asimétrico de la bóveda craneal en el hueso frontal derecho (flechas naranjas). Imagen B. se observa hidrocefalia moderada (flecha roja). Imagen B y C. se evidencia un gran quiste ubicado en la fosa posterior (flechas azules) y una indentación difusa de la tabla interna del cráneo (flechas verdes)*²⁵⁴.



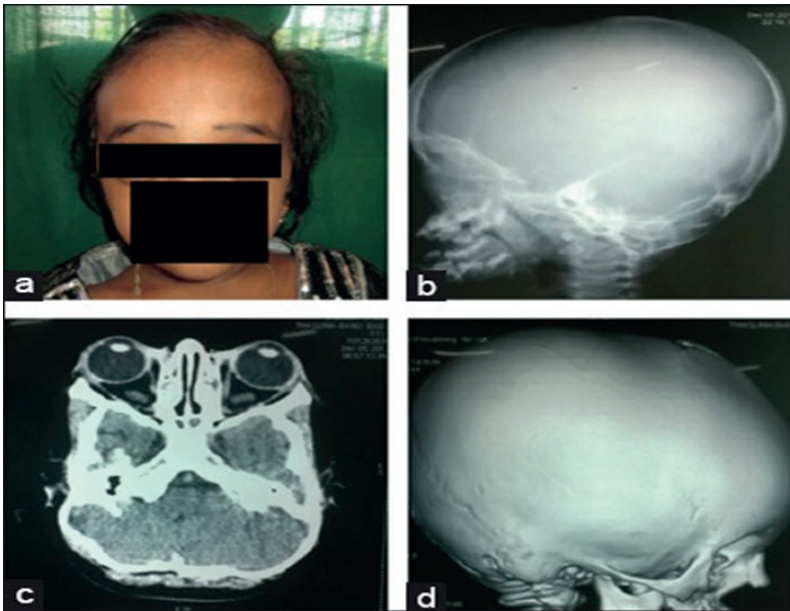
Fuente: Arámbula JG. (2022). Computed tomography findings of Crouzon syndrome: A case report. *Radiology Case Reports*. 17(4):1288-1292.

Una vez que hay la sospecha del síndrome de Crouzon, debemos solicitar métodos de imagen avanzados, y luego tenemos las pruebas genéticas que solo deben ordenarse para realizar el diagnóstico en casos específicos, donde los hallazgos clínicos y radiológicos no son lo suficientemente claros²⁶⁵.

Las craneosinostosis se caracterizan radiológicamente por la fusión de las suturas del cráneo, generalmente comprometiendo las suturas coronales (20%-25%), metópica (5%-15%), lambdaoidea (<5%) y sagital (40%-55%). Esto explica la particular hipoplasia del tercio medio facial y la obstrucción que va a presentar en las vías respiratorias superiores que presentarán estos pacientes (Ilustración 39)²⁶⁶.

Ilustración 39.

(a-d) Radiografía lateral de cráneo extraoral y tomografía computarizada de un paciente²⁶³.



Fuente: Kalanjiam V. et al. (2017). Crouzon syndrome – A rare case report. International Journal of Health Sciences.11(4):74-75. Pmd: 29085273.

Estudios de Laboratorio

Análisis genético molecular. Identificación de una mutación indica que debería llevar un seguimiento con una prueba genética de los padres. Se sugiere iniciar con pruebas de mutaciones de FGFR3, seguidas de pruebas de mutaciones de FGFR2, FGFR1 y TWIST1. La tasa de detección de mutaciones conocidas varía en diferentes síndromes de craneosinostosis, y se darán a conocer en la Tabla 15²⁵⁷.

Tabla 15.

Eficacia (tasa de identificación) de pruebas moleculares²⁵⁷.

Síndrome	Gen	Tasa de detección de mutaciones
Pfeiffer	FGFR1, FGFR2	67%
Apertura	FGFR2	>98%
Crouzon	FGFR2	>50%
Crouzonodermoesquelético	FGFR3	100%
Muenke	FGFR3	100%
Saethre-Chotzen	TWIST	46-80%

Fuente: Tolarova M. et al. (2018). Genetics of Crouzon Syndrome Clinical Presentation. Medscape.

Nota. FGR1: receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos. FGFR2: receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. FGFR 3: receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Tratamiento

El tratamiento para el síndrome de Crouzon puede ser un proceso complicado y será diferente para cada persona. En algunos casos, no se requiere cirugía, sin embargo, la mayoría de las veces, algún tipo de cirugía ayudará a aliviar sus síntomas o los de su hijo/a²⁶⁵.

El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible después del nacimiento. La mejor manera de formar un plan de tratamiento es encontrar un hospital o institución que comúnmente se ocupe de estas anomalías del desarrollo a gran escala²⁶⁶.

Es necesario utilizar distintos tipos de especialistas para tratar los problemas únicos y variados causados por esta afección. Por ejemplo, los cirujanos orales pueden ayudar con problemas dentales y los audiólogos con proble-

mas de audición. Se podría necesitar también un genetista para diagnosticar inicialmente la afección²⁶⁶.

Los cirujanos plásticos y neurocirujanos podrán ayudar con las cirugías reconstructivas que se necesiten para el cráneo de un recién nacido. Se debe elegir un cirujano que tenga experiencia previa en cirugías reconstructivas pediátricas²⁶⁷.

Las formas más graves de craneosinostosis que requieren los tratamientos más intensivos suelen ser los trastornos sindrómicos y monogénicos. El síndrome de Crouzon afecta a cada niño de manera diferente. El tratamiento puede incluir cirugía con el objetivo de mejorar los síntomas, prevenir complicaciones, como el aumento de la presión intracraneal que puede provocar una lesión cerebral y ayudar al desarrollo físico y mental²⁶⁷.

El propósito de la cirugía es asegurar que haya suficiente espacio en la cabeza para que crezca el cerebro y darle un mejor aspecto a la cara y a la cabeza del infante. Además de los tratamientos quirúrgicos, las personas con síndrome de Crouzon y sus familias pueden beneficiarse del asesoramiento y apoyo genético que consiste en terapias que a menudo les ayudan a sobrellevar los efectos psicológicos de vivir con una condición genética²⁶⁸.

El Boston Children's Hospital ofrece los tratamientos más avanzados disponibles para el síndrome de Crouzon y otras anomalías craneofaciales, que incluyen:

Reparación del cráneo mínimamente invasiva

Para muchos pacientes, se les puede liberar bandas de tejido que conectan los huesos de cráneo, conocidas como suturas, por medio de algunas incisiones pequeñas, para evitar lo que vendría a ser tradicionalmente la cirugía abierta²⁶⁸.

Avance fronto-orbitario o remodelación de la bóveda calvarial

En caso de que el tratamiento mínimamente invasivo (endoscopia) no es una opción para el paciente, se lo puede reemplazar con una cirugía para corregir el cráneo cuando este tenga entre 9 y 11 meses de edad. Se utiliza una técnica de incisión en zigzag, que contribuye a disimular la cicatriz y disminuyendo la visibilidad de esta²⁶⁸.

Avances de Le Fort

Estas cirugías de la mandíbula superior corrigen anomalías del maxilar, incluyendo la alineación de los dientes. Implican seccionar (cortar) y reposicionar el maxilar superior para corregir su posición anormal²⁶⁸.

Osteogénesis por distracción

Un procedimiento que separa lentamente dos segmentos de hueso para que el hueso nuevo ocupe ese espacio. En el transcurso de este procedimiento, un cirujano hace una ruptura (osteotomía) en el hueso anormal y coloca un dispositivo conocido como distractor en ambos lados de la osteotomía. Este distractor es gradualmente ajustado durante un período de días para ampliar el espacio y dar paso a que el nuevo tejido lo rellene²⁶⁹.

Diagnóstico diferencial

Síndrome de Apert

El diagnóstico de síndrome de Apert se establece en un caso probando con características clínicas clásicas (craneosinostosis multisutura, retrusión del tercio medio facial y sindactilia) y/o mediante la identificación de una variante patógena heterocigota en FGFR2 mediante pruebas genéticas moleculares Y características fenotípicas compatibles con el síndrome de Apert²⁷⁰.

Síndrome cutis gyrate Beare-Stevenson

La craneosinostosis está asociada con trastornos cutáneos, como cutis gyrate y acantosis nigricans. Esta es una condición genética caracterizada por anomalías en la piel (cutis gyrate, que causa una apariencia surcada y arrugada, y acantosis). Esta fusión temprana impide que el cráneo crezca normalmente y afecta la forma de la cabeza y cara. El síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate es causado por cambios genéticos en el FGFR2. Se hereda con un patrón dominante²⁷¹.

Síndrome de Cole-Carpenter

El síndrome de Cole-Carpenter, comúnmente clasificado como un tipo raro de osteogénesis imperfecta, es un trastorno con fragilidad ósea severa, craneosinostosis y rasgos faciales distintivos. Recientemente, la mutación sin sentido heterocigótica, c.1178A>G, p.Tyr393Cys, en el exón 9 de P4HB que codifica la proteína disulfuro isomerasa, se ha encontrado en tres pacientes caucásicos con CCS²⁷¹.

Se sabe que el origen étnico afecta las manifestaciones clínicas, especialmente las características faciales de los síndromes dismórficos. Características comunes del CCS, como frente abultada, proptosis ocular, hipoplasia del tercio medio facial, deformidad de huesos largos, epífisis en palomitas de maíz, fracturas vertebrales y escoliosis, huesos vermiformes ni dentinogénesis imperfecta, que se observan comúnmente en pacientes caucásicos²⁷².

Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans

Es causado por una mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3), que se presenta clínicamente como características craneofaciales crouzonoides en asociación con otras anomalías como acantosis nigricans y tumores odontogénicos benignos²⁷³.

Síndrome de Jackson-Weiss

Craneosinostosis, hipoplasia medio facial y anomalías en los pies en una familia Amish. Dedos gordos del pie anchos con desviación en varo y fusiones tarsianas/metatarsianas, carencia de anomalías en el pulgar, características sugestivas del síndrome de Pfeiffer. La herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el dominio Ig III del gen FGFR2²⁷⁴.

El diagnóstico diferencial se resume en la siguiente tabla 16.

Tabla 16.

Trastornos considerados para el diagnóstico diferencial del síndrome de Crouzon²⁵⁷.

Trastorno	Pulgares	Manos	Dedos grandes de los pies	Pies	Objetivo para pruebas genéticas
Síndrome de Crouzon	Normal	Normal	Normal	Normal	FGFR2
Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans	Normal	Normal	Normal	Normal	FGFR3
Síndrome de Apert	Ocasionalmente, el pulgar se fusiona a otro dedo	Tejido blanco con o sin sindactilia ósea	Ocasionalmente, fusión del dedo gordo del pie a otro dedo	Tejido blanco con o sin sindactilia ósea	FGFR2
Síndrome de Pfeiffer	Amplia, desviada medialmente	Braquidactilia variable	Amplia, desviada medialmente	Variable braquidactilia	FGFR1, FGFR2

Síndrome de Muenke	Normal	Con o sin fusión carpal	Puede o no ser amplio	Con o sin fusión tarsal	FGFR3
Síndrome de Jackson-Weiss	Normal	Variable	Amplia, desviada medialmente	Tarsianos anormales	FGFR2
Síndrome de Beare-Stevenson	Normal	Normal	Normal	Normal	FGFR2

Fuente: Tolarova M. et al. (2018). Genetics of Crouzon Syndrome Clinical Presentation. Medscape.

Nota. FGR1: receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos. FGFR2: receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. FGFR 3: receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Pronóstico

El diagnóstico correcto y anticipado del síndrome de Crouzon es crítico para la planificación y el momento de cada procedimiento. El pronóstico depende del grado de severidad del síndrome de Crouzon²⁶⁷.

El cuidado de un equipo multidisciplinario y el manejo de casos en un centro craneofacial es muy importante. Sin embargo, incluso en los casos más graves de síndrome de Crouzon en los cuales se requieren varias cirugías y un tratamiento multidisciplinario desafiante desde la infancia hasta la edad adulta, eventualmente se pueden presentar resultados excelentes²⁶⁷.

Complicaciones

Las características del síndrome de Crouzon son craneales y físicas. Pueden variar, desde leves hasta potencialmente graves, incluso entre miembros de la misma familia, y afectan la apariencia de un bebé o niño. Las estructuras subdesarrolladas pueden causar síntomas y provocar complicaciones^{275,276}.

Presenta muchos de los mismos problemas asociados con el síndrome de Apert, incluyendo las vías respiratorias comprometidas, apnea del sueño, la hidrocefalia y los problemas de exposición ocular. Es importante que los pacientes con síndrome de Crouzon sean tratados por un equipo de atención multidisciplinaria que se especialice en el cuidado de niños con estos trastornos complejos²⁷⁷.

Las complicaciones del síndrome de Crouzon pueden incluir:

Problemas auditivos

Algunas veces las anomalías crean dificultades en la capacidad de los oídos para transmitir información de sonido al cerebro. Los problemas de audición ocurren en aproximadamente el 50% de las personas con síndrome de Crouzon. Y como complicación de esta, podría terminar en la pérdida de la audición²⁷⁶.

Hidrocefalia

Alrededor del 30% los recién nacidos que presentan síndrome de Crouzon también desarrollan esta condición. Es el resultado de un flujo deteriorado o reabsorción de los fluidos en el cerebro. Esto conduce a que exista mucha presión dentro del cráneo²⁷⁷.

Problemas de visión

Debido al ajuste inapropiado de los globos oculares en las cuencas de los ojos. Inflamación en la parte frontal de los ojos (queratitis por exposición) o en la membrana que recubre el blanco de los ojos (conjuntivitis por exposición). Secado de la cubierta externa transparente del ojo (córnea). Y como complicación el paciente puede llegar a perder la visión^{267, 277}.

Problemas dentales

Las manifestaciones intraorales incluyen prognatismo mandibular, los dientes superiores pueden estar apiñados y arco maxilar en forma de V. También se pueden observar paladar estrecho, alto o hendido y úvula bífida. Además, se han reportado oligodoncia, macrodoncia, dientes en forma de clavija y muy espaciados ocasionalmente (Ilustración 40 y 41)²⁷⁸.

Ilustración 40.

*Fotografías extraorales*²⁷⁹.



Fuente: Jacinta AC. et al. (2018). Crouzon's syndrome: A case report and review. *Journal of Oral Research and Review*. 10(2):87-91.

Ilustración 41.

*(a-e) fotografías intraorales*²⁷⁹.



Fuente: Jacinta AC. et al. (2018). Crouzon's syndrome: A case report and review. *Journal of Oral Research and Review*. 10(2):87-91.

Problemas respiratorios

Esto puede resultarse debido a vías respiratorias pequeñas. Puede aparecer apnea del sueño u otros problemas respiratorios. En la mayoría de los

casos, las personas con síndrome de Crouzon no tienen ningún problema cognitivo o de pensamiento a causa de esta condición. Comúnmente tienen una inteligencia normal, pero a veces puede haber retrasos en el desarrollo^{267,280}.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

VII

Síndrome de Proteus



Definición

El nombre Proteus proviene de una deidad griega, que tenía la habilidad de cambiar su apariencia, a quien también se le conocía como “polimorfo” o “el viejo hombre del mar”. Fue descrito por primera vez por Cohen y Hayden en 1979, sin embargo, en 1983 recibió su designación en un artículo publicado³⁰¹.

El síndrome de Proteus (SP) es un trastorno congénito raro que se caracteriza por un sobrecrecimiento desproporcionado, segmentario y progresivo con afectación variable en piel, tejido óseo, adiposo y otros tejidos conectivos en un patrón en mosaico³⁰².

Tiene una prevalencia de 1/1000000. Causada por una alteración somática en el gen AKT1, el cual está implicado en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis. Se caracteriza por la afectación multisistémica dando como resultado una clínica variada³⁰³.

Etiología

El SP es un trastorno congénito causado por una variante activadora somática en AKT1, conocida como homólogo 1 del oncogén viral del timoma murino V-Akt, un efector clave de las vías de señalización del crecimiento, los individuos afectados muestran un cariotipo relativamente normal, es decir, que no se produce un cambio estructural o numérico³⁰⁴.

Lindhurst quien dirigió un equipo de investigación, confirmó la herencia genética de este síndrome en el año 2011, realizando un análisis a la secuenciación genética de estos pacientes, donde halló una mutación en el oncogén AKT1 y mosaicismo para una mutación, siendo letal en el estado no mosaico³⁰⁴.

La única causa informada del SP se ha asociado exclusivamente con la variante patogénica mosaico c.49G > A, p. (Glu17Lys) en AKT1, sin embargo, Buser et al., en su investigación “Allelic heterogeneity of Proteus syndrome” detecta un individuo que presenta una variante mosaico c.49_50delinsAG p.(-Glu17Arg) en AKT1³⁰⁵.

Mediante los estudios que se le realizaron al paciente se evidenció que esta variante se activa de forma constitutiva mediante fosforilación de AKT (S473). Debido a ello se recomiendan realizar pruebas para otras variantes en AKT1 en personas negativas para la variante p. (Glu17Lys), ya que existe una heterogeneidad alélica del SP³⁰⁵.

Además, en otro estudio realizado por AlAnzi et al., se encontró una duplicación heterocigota que abarcaba los exones 3 a 15, la cual se obtuvo de un panel de duplicación/delección del gen AKT1, siendo el primer caso detectado en niños del cual se conoce, clasificándola como una variante probablemente patógena de clase 2³⁰⁶.

La etiología del SP no se ha dilucidado por completo, pero las alteraciones genéticas somáticas, como las mutaciones somáticas de AKT en el tejido afectado pueden ser el principal factor causal, y la gravedad del síndrome varía entre los diferentes individuos afectados³⁰⁷.

Lo expuesto anteriormente sustenta que el gen AKT1 juega un papel importante en el SP, ya que la activación somática de la enzima AKT1 puede promover el crecimiento desproporcionado de los tejidos y la aparición de diversos tumores en todo el organismo según la proporción de sus mutaciones⁽³⁰⁴⁾.

Epidemiología

El SP es un trastorno complejo extremadamente raro, razón por la cual según la literatura se han notificado unos 200 casos, con una prevalencia estimada de 1/1.000.000 nacidos vivos. Es más frecuente en el sexo masculino con una relación hombre: mujer de 2:1^{308, 309}.

Sin embargo, algunos investigadores afirman que el número de casos es incluso menor, debido a la inexactitud en el diagnóstico, ya que se suele confundir al síndrome con otras patologías que causan una alta proliferación celular y crecimiento anormal en ciertas áreas del cuerpo³⁰⁴.

El riesgo de un nuevo embarazo de los padres que ya tienen un hijo que presenta este trastorno no aumenta en comparación con la población en general. Además, dada la prevalencia de este síndrome no se conocen riesgos para la descendencia de la persona afectada³⁰⁴.

Fisiopatología

El SP se caracteriza por una hipertrofia segmentaria, en mosaico y progresiva que puede afectar a cualquier órgano o tejido. Sucede cuando la mutación somática que activa c.49G>A, p. Glu17Lys ocurre en la serina/treonina quinasa AKT1 durante el desarrollo e induce células mutantes de tipo salvaje en el individuo³¹⁰.

La hipertrofia observada en las personas con este síndrome por lo general es asimétrica, comenzando después del nacimiento y progresando rápida y desproporcionadamente; suele producir una distorsión del tejido normal,

siendo el óseo, subcutáneo, dérmico y conjuntivo los más afectados. Presentando cada paciente un conjunto único de anomalías³¹⁰.

La fisiopatología del SP vincula la hipertrofia con la malignidad a través de la vía de señalización del fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) /AKT. La translocación del segundo mensajero fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato [PI (3,4,5) P 3] a la membrana celular, mediante la unión de su dominio de homología a pleckstrina activará AKT³¹⁰.

Cuando ocurre esta interacción, AKT es fosforilada en la treonina 308 (T308) por la quinasa dependiente de fosfoinositol-1, y también se une a PI (3,4,5) P3. AKT se activa por completo cuando el residuo de serina en la posición 473 (S473) es fosforilado por el complejo mTORC2³¹⁰.

En las células quiescentes, el nivel PI (3,4,5) P3 es bajo y AKT se encuentra inactiva, pero luego ocurre la estimulación del factor de crecimiento, PI3K se activa y convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfomás abundante en PI (3,4,5) P3, que queda disponible para activar AKT³¹⁰.

La proteína AKT1 es una serina-treonina quinasa que emite señales en la vía AKT/PI3K/mTOR. La fisiopatología del SP se asigna a la activación constitutiva de AKT1, dicha activación limita la apoptosis y promueve el crecimiento y proliferación de las células³⁰⁵.

Clínica

El sobrecrecimiento localizado que se desarrolla puede provenir de la capa germinal de las células afectadas, ya que los múltiples hallazgos que surgen en la ontogénesis se deben a las mutaciones somáticas. La hiperplasia segmentaria progresiva suele afectar a la piel, el SNC, el tejido óseo y adiposo³¹¹.

Las primeras características que se suelen evidenciar son los agrandamientos esqueléticos como la macrodactilia, las anomalías vertebrales como la escoliosis y la hiperostosis, sin embargo, también se presentan otras manifestaciones. El mismo individuo puede presentar regiones de hiperplasia e hipoplasia³¹¹.

La mayoría de los individuos afectados muestran poca o ninguna característica clínica al nacer, las primeras manifestaciones aparecen entre los 6 y 18 meses de edad, iniciando con un crecimiento asimétrico de las manos y el sobrecrecimiento completo del área comprometida ocurre a los 6 años³¹².

El SP muestra una amplia gama de manifestaciones clínicas causadas por un crecimiento excesivo y multifocal en los tejidos, provocando un gigantismo parcial de extremidades, malformaciones vasculares y organomegalia; la gravedad es distinta en cada paciente. El desarrollo neuropsicomotor es normal en la mayoría de los individuos³¹².

Además, se presentan lesiones cutáneas firmes con surcos y circunvoluciones similares al cerebro denominadas nevus de tejido conjuntivo, característica patognomónica del síndrome. El sobrecrecimiento lipomatoso regional y la lipoatrofia se presenta en varios pacientes³¹³.

El SP se diferencia de otros trastornos de sobrecrecimiento segmentario debido a que la proliferación es de carácter severa y de progresión rápida. Exceptuando la hemimegalencefalia, el sobrecrecimiento es mínimo o totalmente desapercibido al nacer, iniciándose en ciertos casos a los 12 años³¹⁴.

Los huesos especialmente afectados son los tubulares de las extremidades, junto con los cuerpos vertebrales y el cráneo desarrollan un sobrecrecimiento calcificado irregular, extraño y distorsionado que puede hacer que el hueso sea irreconocible con el tiempo³¹⁴.

El sobrecrecimiento ocurre en cualquier hueso, además por lo general puede existir una afectación unilateral en las amígdalas y adenoides. También, es frecuente encontrar que el bazo, los riñones y testículos tengan un aumento de tamaño³¹⁴.

Uno de los hallazgos dermatológicos que se presentan en los pacientes es el nevus del tejido conectivo cerebriformes (CCTN). Se caracterizan por ser firmes y tener un patrón distintivo, por ello no se debe confundir con arrugas plantares o palmares prominentes que se observan en otros trastornos³¹⁴.

Los CCTN rara vez ocurre en niños pequeños, generalmente aparecen en la infancia y progresan en la adolescencia, una vez llegada a ésta suelen detener su progreso y los surcos a menudo son profundos. Las manos, planta de los pies, orejas y los puntos lagrimales son los lugares de común aparición³¹⁴.

El nevus de tejido conectivo cerebriforme plantar es la manifestación cutánea más común y problemática del SP. Aunque no existe una manifestación clínica de esto al nacer, el CCTN plantar se presenta y prolifera a lo largo de la infancia³¹⁵.

Además de los nevus de tejido conectivo cerebriforme otros de los hallazgos dermatológicos son los nevus epidérmicos y desregulación del tejido adiposo subcutáneo. Es importante saber reconocerlas para proporcionar un diagnóstico adecuado³¹⁶.

Los nevus epidérmicos se muestran como placas planas de superficie aterciopelada y junto con las manchas hipertrícóticas, pueden seguir las líneas de Blaschko, indicando mosaicismo. Histológicamente se ha observado queratitis e hiperqueratosis³¹⁷.

Existe poca información acerca del cabello en este síndrome, sin embargo, los resultados de una investigación sostienen que pacientes con Proteus presentan patrones de hipertrichosis asimétricos, no obstante, se requieren de más estudios para explicar la patogenia de estos hallazgos³¹⁸.

Pithadia et al., en su estudio observaron otros hallazgos dermatológicos que no forman parte de los criterios para diagnosticar Proteus, estas lesiones mostraban morfología cerebriforme como no cerebriforme. La cara y los dedos fueron los sitios habituales donde se hallaron los CTN no cerebriformes³¹⁸.

Otros de los hallazgos como el crecimiento en los tejidos mucocutáneos, cambios en las encías, esmalte dental, uñas, y pigmentación de la piel se han descrito poco o nada en el SP y su aparición puede deberse a la variante AKT1 de las células afectadas³¹⁸.

Los resultados de dicha investigación indican que las características mucocutáneas que se presentan en el SP son más amplias de lo que se pensaba, brindando no sólo conocimientos de la patogenia sino también de los criterios de diagnósticos para futuros estudios³¹⁸.

Existe poca información sobre las anomalías vasculares en SP, sin embargo, es de conocimiento que se presentan malformaciones venosas y capilares de flujo lento, estas últimas mostrándose en formas más complejas; las malformaciones linfáticas también ocurren³¹⁹.

Las malformaciones craneofaciales no son habituales, el crecimiento del hueso membranoso causa deformidades dentofaciales y maloclusión; la dolicocefalia, cara alargada, puente nasal bajo, narinas antevertidas, ptosis leve, y boca abierta en reposo es el fenotipo facial típico en las anomalías cerebrales³²⁰.

La radiografía simple permite hallar manifestaciones orales como agenesia dental, maloclusión, crecimiento y maduración dental asimétrica, línea frontal desplazada y erupción ectópica. La lengua puede desarrollar un crecimiento desproporcionado³²⁰.

Debido al sobrecrecimiento óseo las manifestaciones maxilofaciales pueden incluir hemihipertrofia y asimetría mandibular, presencia de exostosis/hiperostosis, alteraciones del maxilar y en la articulación temporomandibular³²⁰.

Los tumores que se detectan son meningiomas, cistoadenomas ováricos y adenomas monomórficos de parótida. El SP causa un aumento significativo en varios tipos de tumores. Por lo general, la mayoría de las tumoraciones son benignas³¹⁴.

Este síndrome tiene múltiples anomalías viscerales, entre ellas se encuentra el pulmón. Esta afectación ocurre rara vez, dando lugar a la enfermedad pulmonar bullosa, y cuando esto llega a suceder progresa con gran rapidez, sobre todo en la adolescencia³¹⁴.

Otros órganos afectados son el hígado y el bazo, Takyar et al., describen anomalías del sistema porta hepático. Estos hallazgos reflejan agrandamiento marcado en el circuito porta esplénico, lesiones vasculares y no vasculares en ambos órganos³²¹.

Los pacientes también pueden presentar esplenomegalia acompañada de trombocitopenia relativa, y agrandamiento de la vena porta sin causar disfunción hepática o hipertensión portal. La hepatomegalia no tiene relación con la disfunción hepatobiliar³²¹.

Las manifestaciones ginecológicas rara vez han sido reportadas en la literatura. En la actualidad solo hay 13 casos registrados de afectación ginecológica en SP, la mayoría detectados antes de los 11 años. Los hallazgos ginecológicos informados son cistoadenomas serosos ováricos asociados a quistes ováricos y miomas uterinos³²².

Diagnóstico

Sapp, JC et al., indican que los criterios de diagnóstico para el SP expuestos en 1999 se basaron en el fenotipo, actualizándose en el año 2006. Más tarde se descubrió que la alteración genética causante del mosaicismo se debía a la variante c.49G>A.Pe17K en AKT1³²³.

Además, en la actualidad se han evidenciado una serie de trastornos de sobrecrecimiento superpuestos que se atribuyen a variantes mosaicas de PIK3CA, a lo cual se le otorga la denominación de espectro de síndrome de sobrecrecimiento relacionado a PIK3CA (PROS)³²³.

Existen criterios de diagnóstico estándar que son utilizados ante la sospecha del síndrome; en donde el individuo debe presentar lesiones con un patrón mosaico, de curso progresivo y con una ocurrencia esporádica (no heredado), para así evitar un diagnóstico erróneo³¹⁴.

Además de que el paciente presente los criterios generales ya mencionados; para la confirmación diagnóstica se requiere la presencia de hallazgos de la categoría AC, en donde se debe hallar una característica en la categoría A, o dos en la categoría B, o tres en la categoría C³¹⁴.

Categorías de criterios específicos para establecer el diagnóstico de SP³²³:

Categoría A. Nevus de tejido conjuntivo cerebriforme (CCTN).

Categoría B

- Nevus epidérmico lineal.
- Sobrecrecimiento asimétrico y desproporcionado (≥ 1 de los siguientes):

Nota: El sobrecrecimiento asimétrico y desproporcionado debe distinguirse cuidadosamente del sobrecrecimiento asimétrico, proporcionado o abultado.

- Extremidades.
- Hiperostosis del cráneo.
- Hiperostosis del conducto auditivo externo.
- Megaespondilodisplasia.
- Vísceras: bazo/timo.
- Tumores específicos con aparición antes de la segunda década (cualquiera de los siguientes):
- Cistoadenoma de ovario bilateral.
- Adenoma monomórfico de parótida.

Categoría C

- Tejido adiposo desregulado (cualquiera de los siguientes):
- Sobrecrecimiento lipomatoso.
- Lipoatrofia regional.

Malformaciones vasculares (una de las siguientes):

- Malformación capilar.
- Malformación venosa.

- Malformación linfática.

Degeneración pulmonar ampollosa.

Fenotipo facial (todos los siguientes):

- Dolicocefalia.
- Cara larga.
- Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y/o ptosis leve.
- Puente nasal deprimido.
- Narinas anchas o antevertidas.
- Boca abierta en reposo.

Las investigaciones que se encuentran en desarrollo permiten que se reevalúen los criterios diagnósticos del SP, ya que a través de nuevos estudios se puede caracterizar mejor este trastorno, ayudando a identificar rasgos adicionales que podrían ser útiles al momento de diagnosticar³²³.

En la investigación “A dyadic genotype–phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus síndrome” de Sapp JC et al., señalan que todos los trastornos pleiotrópicos poseen una superposición fenotípica y puede ser difícil desarrollar criterios de diagnóstico clínico para distinguirlos con precisión⁽³²³⁾.

Los trastornos pleiotrópicos en forma de mosaico son mucho más complicados, porque las diferencias en la frecuencia alélica de la variante (VAF) entre los tejidos afectados dentro de un individuo agregan otra dimensión de variabilidad a este problema ya difícil³²³.

Como se expuso anteriormente existen criterios originales para el diagnóstico clínico de Proteus, sin embargo, los autores señalan en su estudio que aquellos pacientes que no cumplían dichos criterios presentaban una entidad diagnóstica diferente, distinta, de sobrecrecimiento somático³²³.

Lo que el grupo de investigadores propone es que la díada gen-fenotipo sea aceptada para el diagnóstico del SP, debido a que, los resultados que obtuvieron de los individuos evaluados fue que cumplían con los criterios, pero no todos presentaban la variante AKT1, ya que un grupo presentó variantes de PIK3CA³²³.

El enfoque diádico para diagnosticar el trastorno de sobrecrecimiento en mosaico, reconoce que las características fundamentales del individuo afectado, incorporando las manifestaciones fenotípicas y la variante genética patogénica, son consideraciones clave para el diagnóstico³²³.

Las personas diagnosticadas con Proteus serán aquellas que presenten una ponderación de 10 o más puntos con una variante de mosaico AKT1, o 15 o más puntos con o sin una variante de mosaico AKT1. Y se considerará como espectro de sobrecrecimiento relacionado con AKT1 en una puntuación de 2 a 9 con una variante de mosaico de AKT1³²³.

El diagnóstico exacto de trastornos raros, como los trastornos de mosaico sigue siendo un reto, sin embargo, el objetivo de este enfoque es aumentar la precisión y la facilidad del diagnóstico clínico, por ello se ha otorgado una ponderación a cada uno de los siguientes criterios³²³:

Criterios generales

1. Distribución en mosaico de las lesiones.
2. Aparición esporádica.
3. Curso progresivo.

Criterios clínicos positivos

1. Nevus de tejido conjuntivo cerebriforme (5 puntos).
2. Crecimiento excesivo asimétrico y desproporcionado (uno o más) (5 puntos).
 - a) Extremidades.
 - b) Hiperostosis del cráneo.
 - c) Hiperostosis del conducto auditivo externo.
 - d) Megaespondilodisplasia, escoliosis o hiperostosis costal.
3. Sobrecrecimiento de órganos/viscerales (dos o más) (5 puntos).
 - a) Sistema nervioso central.
 - b) Sistema urogenital.
 - c) Ojo.
 - d) Bazo.
 - e) Riñón.
 - f) Hígado.
 - g) Amígdalas o adenoides.
 - h) Encía o lengua.

4. Bullas o quistes de los pulmones (2 puntos).
5. Tejido adiposo desregulado (uno o más) (2 puntos).
 - a) Lipomas.
 - b) Lipodistrofia.
 - c) Lipoma del tabique miocárdico.
6. Nevus epidérmico verrugoso lineal (2 puntos).
7. Malformaciones vasculares (una o más) (2 puntos).
 - a) Malformación capilar.
 - b) Malformación venosa.
 - c) Malformación linfática.
8. Tumores específicos (1 punto).
 - a) Cistoadenoma genitourinario femenino (<11 años).
 - b) Adenoma monomórfico de parótida (<11 años).
 - c) Meningioma (subtipo meningotelial y de transición).
 - d) Cistoadenomas o cistadenocarcinomas testiculares.
9. Fenotipo facial (tres o más características) (2 puntos).
 - a) Dolicocefalia.
 - b) Cara larga.
 - c) Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo y/o ptosis leve.
 - d) Puente nasal bajo.
 - e) Narinas anchas o antevertidas.
 - f) Boca abierta en reposo.
10. Trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar (2 puntos).

Criterios clínicos negativos

1. Sobrecrecimiento extracraneal prenatal sustancial (–5 puntos).
2. Crecimiento excesivo de globos (–5 puntos).

En otra investigación se propuso el desarrollo de una escala de impresión clínica visual global para el SP denominada Evaluación Clínica Gestalt (CGA),

la cual se basa en la evaluación de los cambios a lo largo del tiempo de esta enfermedad fenotípicamente diversa³²⁴.

La CGA plantea los desafíos de evaluar individuos con fenotipos complejos en poblaciones heterogéneas. El estudio de enfermedades raras muchas veces está limitado por poblaciones pequeñas, especialmente cuando existe una heterogeneidad fenotípica que subdivide aún más la enfermedad³²⁴.

La Evaluación Clínica Gestalt se basa en la recopilación de radiografías y fotografías de cada paciente para evaluar el cambio clínico del SP a lo largo del tiempo, y además de utilizarse para demostrar la historia natural progresiva de la enfermedad es útil para medir resultados en futuros estudios terapéuticos³²⁴.

Existen pruebas genéticas moleculares las cuales pueden orientarse para realizar un análisis dirigido, el uso de un panel multigénico, o pruebas genómicas más completas³¹⁴.

El análisis dirigido para la variante patogénica c.49G>A (p.Glu17Lys) se realiza en el tejido afectado, como la variante es somática y en mosaico se debe de realizar más de una muestra del tejido, además, la ausencia de la variante patógena en una muestra de sangre periférica no permite excluir el diagnóstico³¹⁴.

El uso de un panel multigénico incluye AKT1 y otros genes de intereses, sin embargo, es importante determinar que panel multigénico tiene más probabilidades de identificar la causa genética de la enfermedad, excluyendo al mismo tiempo variantes patogénicas que no explican el fenotipo subyacente³¹⁴.

Es importante que se desarrollen pruebas genómicas más completas en donde se incluya la secuenciación del exoma y la secuencia del genoma, ya que podría ayudar a proporcionar un diagnóstico que no se haya considerado previamente frente a una patología con una clínica similar³¹⁴.

Debido a que el síndrome no se hereda y no existe una ocurrencia entre hermanos las pruebas prenatales no se indican. Los datos muestran que la variante patógena ocurre después de la fertilización de una célula del embrión multicelular. Además, no se reconoce que las PGT tengan un papel potencial en el síndrome³¹⁴.

La literatura sostiene que las manifestaciones clínicas del SP ocurren después del nacimiento, se presentó un caso donde se hallaron anomalías a través de un ultrasonido, permitiendo un diagnóstico prenatal del síndrome, el cual se confirmó postmortem³²⁵.

En investigaciones anteriores los fetos habían presentado una masa abdominal quística, agrandamiento de una extremidad y mala posición de los dedos de manos y pies, características del SP observadas mediante ecografías³²⁵.

Además, un estudio presenta el primer informe del SP con diagnóstico prenatal y una confirmación molecular, en donde se realizó una secuenciación del exoma en amniocitos cultivados que mostró una variante patógena de AKT1, brindando información del fenotipo postnatal del síndrome³²⁶.

El diagnóstico prenatal y su confirmación molecular, no cambia la progresión del síndrome, pero sí influye en el tratamiento prenatal, postnatal y a lo largo de la vida del paciente. Además, permite mejorar el apoyo y la educación de la familia sobre el pronóstico esperado³²⁶.

Tratamiento

El SP carece de un tratamiento efectivo, dado que presenta una amplia gama de manifestaciones la conducta terapéutica va dirigida a cada una de las necesidades de los pacientes, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y reducir el grado de discapacidad³²⁷.

En trabajos investigativos se está usando el Miransertib para tratar al SP. Este fármaco es un inhibidor pan-AKT selectivo, alostérico y oral que inhibe las formas activas e inactivas de AKT. Los resultados que se han obtenido a partir de su uso son positivos³²⁸.

Una de las investigaciones que se realizó tenía como objeto de estudio a los niños. Se les administró dosis de miransertib teniendo como resultado la disminución de dolor y de las lesiones CCTN, demostrando así la importancia del uso de fármacos oncológicos en trastornos de sobrecrecimiento³²⁹.

Por otra parte, una paciente con Proteus que presentaba carcinoma de ovario se le administró dosis de miransertib, demostrando una disminución de la masa tumoral, reducción de los pliegues CCTN y una mejoría en su calidad de vida ya que podía desplazarse con mayor facilidad³³⁰.

El sobrecrecimiento afecta a los huesos, por lo general se presentan casos de discrepancia de longitud de miembros inferiores (DLMI), Crenshaw et al., realizaron la colocación de placas de banda de tensión a un grupo de niños que presentaban la enfermedad³³¹.

La colocación de las placas de banda a tensión no mejora la DLMI, pero sí retrasa el sobrecrecimiento hasta que el paciente tenga una edad adecuada

para realizar una epifisiodesis para corregir la discrepancia del miembro afectado, resultado que se ha obtenido en otras investigaciones³³¹.

Las personas con SP presentan complicaciones vasculares, entre ellas, el tromboembolismo venoso (TEV), se recomienda iniciar una profilaxis anticoagulante, sobre todo en aquellos pacientes que presenten COVID-19, debido a que también se asocia a un mayor riesgo de TEV³³².

Diagnóstico diferencial

Existe una confusión diagnóstica importante referente al SP. Hay trastornos que comparten ciertas características con SP, pero el curso natural y la manifestación de los síntomas son diferencias importantes útiles en el diagnóstico clínico³¹⁴.

Debe distinguirse de otros trastornos congénitos, como la neurofibromatosis, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome de Bannayan, el síndrome de Maffucci y el síndrome de hemihiperplasia/lipomatosis. Además de otras patologías como el síndrome tumoral hamartomatoso (PHTS) y el síndrome CLOVES³³³.

El PHTS incluye anomalías del crecimiento con nevus lineal y aunque presenta malformaciones vasculares estas son diferentes a las del SP. Además, las implicaciones genéticas son distintas en ambas patologías ya que el PHTS es hereditario³¹⁴.

El síndrome de tumor hamartoma asociado al gen PTEN se caracteriza por una expresividad variable y una proliferación anormal en varios sistemas corporales. Sus síntomas clínicos incluyen lipomas, crecimiento proximal, lesiones cutáneas y neoplasias malignas³³⁴.

Los individuos con síndrome tumoral hamartoma PTEN (PHTS) son aquellos que presentan mutaciones de línea germinal en el gen PTEN, caracterizándose por presentar una clínica variable y múltiples síndromes subclasificados dentro del PHTS³³⁴.

Los síndromes de Cowden, la enfermedad de Lermite-Ducro del adulto, el síndrome de Bannayan-Riley-Rubarkaba (BRRS), se los evaluaban como síndromes por separado, pero actualmente están incluidos en PHTS³³⁴.

El síndrome de CLOVES, se presenta debido a la mutación activadora en el oncogén PIK3CA, que forma parte de la vía de señales intracelulares PI3K-Akt-mTOR. Se caracteriza por sobrecrecimiento lipomatoso congénito

del tronco; malformaciones vasculares linfáticas, capilares, venosas y de tipo combinado; nevos epidérmicos, anomalías esqueléticas y espinales³³⁵.

El síndrome de CLOVES y Proteus comparten características clínicas debido a la mutación somática de AKT1, presentándose de forma esporádica. Ambos síndromes de sobrecrecimiento muestran escoliosis y nevos epidérmicos lineales (Tabla 17)³³⁵.

Estos trastornos se diferencian, porque aquellos que tienen el SP nacen con pocas manifestaciones presentándose estas en la etapa posnatal; mientras que los pacientes con CLOVES nacen con masas lipomatosas, lo cual se presenta desde el período neonatal³³⁵.

Tabla 17.

Características clínicas diferencias síndromes CLOVES y Proteus³³⁵.

CLOVES	PROTEUS
Masas lipomatosas	Nevus de tejido conectivo
Malformaciones vasculares mixtas y complejas, principalmente en el tronco	Malformaciones vasculares mixtas, rara vez en el tronco
Sobrecrecimiento lipomatoso congénito, de aspecto globuloso, no progresivo, que crece en forma proporcional con el paciente, y por lo general, es simétrico en las extremidades inferiores.	El aumento de volumen no se encuentra desde el nacimiento, sino es un crecimiento progresivo, desproporcionado y asimétrico, que afecta cualquier tejido, incluyendo tejido óseo
Infrecuente compromiso ocular	Compromiso ocular frecuente (ptosis, cataratas, nistagmus lateral)
Planta de los pies gruesas y arrugadas	Plantas de los pies y otras zonas con pliegues cerebriformes (el nevo cerebriforme de tejido conectivo es patognomónico de esta condición)
Manifestaciones clínicas no evolutivas	Agravamiento clínico evolutivo

Fuente: De Grazia, R et al. (2019). CLOVES Syndrome: Treatment with oral Rapamycin. Report of two cases. Revista chilena de pediatría. 90(6): 662-667. doi:10.32641/rchped.v90i6.1025.

Nota. Presencia e infrecuencia de características clínicas del síndrome de Proteus y Cloves.

Además, la hemihiperplasia debe considerarse como un hallazgo aislado o asociado a una variedad de otras manifestaciones. Principalmente la forma no progresiva del síndrome de hemihiperplasia con lipomatosis múltiple a menudo se confunde con el SP³¹⁴.

El síndrome de Klippel-Trenaunay se caracteriza por el sobrecrecimiento ipsilateral y malformaciones de los vasos sanguíneos, en donde la anomalía venosa lateral se presenta comúnmente. El sobrecrecimiento esquelético no progresa como en el SP³¹⁴.

Pronóstico

La ubicación y el grado de sobrecrecimiento, así como la presencia o ausencia de complicaciones significativas como embolia pulmonar, enfermedad pulmonar bullosa y hemimegalencefalia definirán el pronóstico de la enfermedad. Existen más niños que adultos con SP, la esperanza de vida oscila entre los nueve meses y veintinueve años, dependiendo de la gravedad de las anomalías^{314, 333}.

Debido a que el SP es uno de los trastornos más raros, conocer la morbilidad y mortalidad de este síndrome es esencial para respaldar la toma de decisiones clínicas, por ello un grupo de investigadores realizó un estudio sobre la cuantificación de la supervivencia en los individuos que lo padecen⁽³³⁶⁾.

A través de los datos de dicho estudio se concluyó que el SP es un trastorno grave de aparición típica en la infancia. Los niños y adultos jóvenes corren el riesgo de muerte prematura, por ello es importante abordar estos desafíos para la longevidad a través de múltiples investigaciones⁽³³⁶⁾.

Complicaciones

Las anomalías vasculares son comunes, razón por la cual los individuos con SP tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), siendo esta última una de las causas de muerte prematura³¹⁴.

Debido a que es raro que los niños tengan TVP y EP el diagnóstico es tardío. Se presentan como una masa subcutánea palpable en forma de cuerda, hinchazón, eritema, dolor y oclusión venosa distal. La EP se manifiesta con dificultad para respirar, dolor torácico, y tos a veces asociada a hemoptisis³¹⁴.

Existe literatura en donde se puede evidenciar los síntomas cardioráquicos en el SP, pero no existe un estudio detallado que permita evaluar su prevalencia. Otra de las complicaciones que se dan son la neumonía e insuficiencia respiratoria³³⁷.

La prueba del dímero D es útil para detectar TVP y EP en los pacientes, incluidos los pediátricos, para posteriormente iniciar con la terapia anticoagulante. Así las malformaciones vasculares deben evaluarse con mucho cuidado para no dar un diagnóstico erróneo de SP³³⁸.

Las complicaciones neurológicas, revelan poca información, se reportó un caso de un niño de 7 años que presentó convulsiones acompañado de crecimiento de la mitad de su cuerpo. Se realizó RM cerebral y mostró hemimegalencefalia derecha acompañado de anomalías de la sustancia blanca³³⁹.

Con respecto a las complicaciones oftálmicas que se presenta en el SP, existe una amplia variación fenotípica que incluye estrabismo, nistagmo, cataratas, anomalías pigmentarias, de la retina, anomalías del nervio óptico y hamartomas³⁴⁰.

Marmoy et al., evidenciaron que un paciente que cumplía con los criterios diagnósticos para Proteus presentaba además desalineación foveal y disfunción retiniana, manifestaciones que no habían sido anteriormente registradas, lo cual incrementa el fenotipo ocular clínico de este trastorno genético³⁴⁰.

ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)

Capítulo

VIII

Síndrome de Seckel



Definición

El Síndrome de Seckel (SSk) o enanismo primordial microcefálico (MPD-*Microcephalic Primordial Dwarfism*), también conocido como enanismo con cabeza de pájaro, síndrome de Harper, enanismo de Virchow-Seckel y enanismo con cabeza de pájaro de Seckel, es un espectro de trastornos congénitos que se caracteriza principalmente por defectos del crecimiento intrauterino provocando microcefalia grave y enanismo. Es un enanismo de carácter autosómico recesivo, llegando a afectar 1 de cada 10 000 nacidos vivos sin predilección de género^{351, 352, 353}.

El SSk es causado por mutaciones en genes asociados con el crecimiento celular (TRAIP), integridad y reparación genómica (ATR, NSM-CE2, DNA2 y RBBP8) y función del centrosoma (NIN, CEP63). El conjunto de síntomas que caracteriza al SSk son baja estatura proporcional grave, retraso mental de moderado a grave, nariz aguilera y protuberante, micrognatia, ojos grandes, orejas malformadas, cara estrecha y microcefalia^{354, 355}.

El SSk se encuentra dentro del grupo de enfermedades raras, no hay un tratamiento médico específico para la enfermedad. Por lo tanto, solo se realiza tratamiento basado en los síntomas que presenta el paciente. El SSk, es un síndrome genético raro de herencia autosómica recesiva. Es una herencia Mendeliana en el hombre número 210600 (#210600)^{356, 357, 358}.

Etiología

El SSk pertenece a un conjunto de síndromes de MPD que incluye los MPD osteodisplásicos (MOPD- *Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism*) I/III y II, Silver Roussell y Meier- Gorlin³⁵⁹.

La etiología de este síndrome no está clara. Pero se ha identificado 10 genes (*ATR, RBBP8, CEP152, CENPJ, CEP63, DNA2, ATRIP, NINEIN, PLK4 (quinasa tipo Polo 4)* y *CDK5RAP2*, responsables de la patogénesis del SSk y todos muestran un patrón autosómico recesivo, los cuales están asociados a genes de respuesta del daño del ADN o genes de la biogénesis de los centriolos^{352, 360, 361}.

Por lo tanto, las mutaciones del SSk afectan a grupos de genes que tienen funciones en la replicación/reparación del ADN y la segregación del genoma replicando las células hijas, entonces cuando los procesos se ven afectados, la proliferación celular se ve interrumpida³⁶².

La evaluación funcional de estos genes que utiliza para identificar la patogénesis celular detalla que los genes asociados al SSk poseen funciones

críticas en los procesos celulares esenciales, como la biogénesis del centriolo, funciones con el centrosoma y estabilidad genómica. Por lo tanto, la deficiencia de estos genes puede llegar a producir un desequilibrio homeostático desarrollando proliferación celular y como resultado se produce reducción de la masa global como se observa en la MPD³⁶¹.

El SSk es genéticamente heterogéneo y las causas más conocidas se han relacionado a genes que actúan como socios dependientes y estos a su vez generan mutaciones en la respuesta del estrés durante la replicación del ADN, los genes más conocidos que causan SSk son: ATR y ATRIP³⁵⁹.

La primera mutación encontrada causante del SSk fue el gen ATR, cuyos hallazgos mostraron que los fibroblastos en los pacientes portadores de este gen se encuentran sometidos a una respuesta defectuosa de estrés en la replicación del ADN y como consecuencia se produce una mutación del gen ATR generando omisión del axón 9, y a su vez conduce a la patogénesis de la microcefalia³⁵².

Actualmente, el SSk está causado por una variedad de mutaciones alterando el cromosoma 3(3q22-q24) para Seckel 1, cromosoma 18 (18p11.31-q11) para Seckel 2 y cromosoma 14 (14q21-q22) para Seckel 3³⁶³.

En el año 2017 se describió una nueva variante en el gen PLK4 asociado con el SSk, los resultados mostraron que la deficiencia de PKL4 genera una biogénesis defectuosa del centriolo, desorden genómico y ascenso de la apoptosis. Estos factores podrían conducir a una deficiencia en la proliferación celular y explicar finalmente el fracaso del crecimiento global³⁶¹.

Se han delineado las características clínicas y la mutación genética de un caso con SSk, donde las mutaciones recién descubiertas han ampliado el espectro de mutaciones del gen CEP152. En un estudio de casos se observó que los padres y dos hermanas eran fenotípicamente normales, aunque se encontró que el probando albergaba mutaciones compuestas heterocigóticas c.1535T>A (p.L512X) y c.3346-5T>C (empalme) del gen CEP152, que fueron respectivamente heredadas de su madre y su padre³⁶⁴.

Epidemiología

El término “enano con cabeza de pájaro” fue introducido inicialmente por Rudolf Virchow. El SSk fue informado por primera vez en 1959 por Mann y Russel, posteriormente en 1960 Helmut Seckel describió las primeras características basado en 13 casos de la literatura y 2 casos estudiados personalmente^{351,356}.

Únicamente se han reportado alrededor de 170 casos en la literatura. El SSk es poco frecuente, con una incidencia $<1: 10,000$ nacidos vivos. Afecta a ambos sexos por igual, sin evidencia de grupo etario, ni geográfico^{365, 366}.

Por otro lado, se ha comprobado por medio de hallazgos arqueológicos la existencia del SSk en un pueblo prehispánico y preincaico "Los Moche" que habitó el noroeste de Perú desde el año 50 hasta el 850 d. C. y dejaron una gran cantidad de obras de arte en cerámica (Ilustración 42)³⁶⁶.

Ilustración 42.

Dos macetas con estribo que muestran individuos con posible SS. Las características incluyen retro o micrognatia, nariz en forma de pico, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y posible microcefalia. Museo Larco-Lima, Perú³⁶⁷.



Fuente: Pachajoa, H., et al. (2021). Genetic and congenital disorders in pre-Hispanic Moche pottery. *American Journal of Genetics*. 187(2); 269-277. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31904>.

Se investigaron 26 piezas de 5 museos, que parecen mostrar individuos con malformaciones, anomalías menores y posibles síndromes genéticos. Los posibles diagnósticos incluyen labio leporino y paladar hendido, anomalías oculares como hipertelorismo y distopía orbitaria, oligo y polidactilia, gemelos siameses, pie zambo, síndrome de Down, síndrome de Crouzon y SSk. Estos retratos de cerámica sugieren que estas personas recibieron cierto respeto o incluso un estatus elevado dentro de su sociedad³⁶⁷.

Fisiopatología

Antes de cada división celular, el ADN tiene que replicarse y los cromosomas deben distribuirse por igual entre las células hijas, ya que el déficit de mantenimiento de la integridad del ADN puede provocar envejecimiento prematuro. Las lesiones que sufren el ADN pueden surgir a través de factores endógenos y exógenos³⁶⁸.

Estos factores incluyen el estancamiento de la horquilla de replicación del ADN, roturas de cadenas de ADN, metabolitos, especies reactivas de oxígeno, toxinas ambientales y radiación. El daño al ADN es una de las amenazas más críticas para los organismos. La célula ha desarrollado un mecanismo de respuesta al daño del ADN susceptible pero rígido que controla la reparación del ADN, la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la transcripción, para proteger la integridad del genoma³⁶⁹.

La vía de señalización del punto de control del daño del ADN es un mecanismo de vigilancia altamente conservado que asegura la integridad del genoma mediante la activación secuencial de las cascadas de proteína quinasa. En los mamíferos, la vía principal está orquestada por dos cinasas sensoras centrales, *Ataxia-telangiectasia mutada (ATM Ataxia-Telangiectasia Mutated)* y ATR, que se activan en respuesta al daño del ADN y al estrés de la replicación del ADN³⁷⁰.

En las anomalías genéticas modificadas se encuentran mutaciones en los genes de ATR, y ATRIP que contribuyen a un gran número de centrosomas en las células mitóticas, más la fragmentación nuclear, detección de G2/M y aumento de la formación de micronúcleos³⁵⁵.

Los centrosomas son muy importantes en la regulación del ciclo celular, la correcta segregación de los cromosomas y la orientación del huso en la fase de mitosis y, en particular, tienen un papel muy importante en el tejido cerebral³⁵⁵. ATR es una quinasa clave en la respuesta al daño del ADN involucrada en la estabilidad de la horquilla y el manejo del estrés de replicación³⁶⁸.

La proteína relacionada con ATR pertenece a la familia de proteínas quinasas y estas se relacionan con la fosfoinositida tres quinasas, que incluye otras moléculas encargadas de la respuesta al daño del ADN como ATM y DNA-PK. ATR se activa principalmente por el estrés de replicación y las roturas monocatenarias del ADN. El ATR activado puede fosforilar muchos sustratos, principalmente sus sustratos clásicos TopBP1 y Chk1, y también inicia el punto de control de la fase S mediado por ATR-Chk1³⁶⁹.

Una función importante de ATR es la coordinación de respuestas al estancamiento de la horquilla de replicación, que surge durante la replicación normal, posiblemente como consecuencia de daños endógenos en el ADN. Estas se caracterizadas como células ATR-Seckel³⁷¹.

La proteína del dedo ANULAR TRAIP protege la integridad del genoma y su mutación provoca el SS. TRAIP codifica una proteína nucleolar que migra a lesiones de ADN inducidas por UV a través de una interacción directa con la pinza de replicación de ADN. Si bien la TRAIP humana codifica una proteína que reside en el nucléolo, la evidencia reciente ha establecido que la TRAIP es un componente clave de la respuesta al estrés replicativo de los mamíferos. De hecho, TRAIP refuerza la duplicación del genoma al promover la recuperación de las horquillas de replicación estresadas y la reanudación de la replicación del ADN después del daño por UV³⁷².

En la literatura médica se ha informado cinco mutaciones **ATR** asociadas con SSk, las cuales crean defectos de corte y empalme, y la primera mutación **ATR** identificada (c.2101 A>G), localizada en el exón 9, induce un corte y empalme aberrante de este exón. Las mutaciones homocigóticas pueden reducir la traducción de la proteína ATR debido a la terminación prematura del ARNm³⁵².

La omisión del exón 9 ocurre de forma parcial, manteniendo una pequeña proporción de la isoforma correcta de longitud completa, esta mutación se clasifica como hipomórfica y debido a que el deterioro del desarrollo neural suele acompañar a los trastornos microcefálicos³⁵².

Las vías de respuesta al daño del ADN detectan, señalizan y reparan diferentes tipos de daño en el ADN y son cruciales para mantener la estabilidad genómica. La quinasa relacionada con ATR regula la activación de la horquilla de replicación y la estabilidad para garantizar el momento adecuado de la replicación del ADN durante la fase S y los puntos de control del ciclo celular para prevenir la mitosis en células con ADN replicado insuficientemente³⁷³.

Los estudios que se han enfocado en analizar el mecanismo patológico del SSk se han centrado principalmente en la biología de las células progenitoras neurales. Con este fin, varios informes han establecido un modelo específico de mutación **ATR** (c.2101 A>G) con alelos de ratón humanizados. Con este modelo, sin embargo, se observaron características además de los síntomas del paciente, como anomalías oftalmológicas. Otras dificultades en el estudio de la enfermedad son los desafíos técnicos en el mantenimiento in vitro de células ATR inactivadas y en su diferenciación en células de linaje neural³⁵².

Además, una desactivación específica de ATR en el sistema nervioso central (SNC) muestra una función crucial de ATR en la proliferación de neuroprogenitores y la muerte celular mediada por la respuesta al daño del ADN. Estas funciones biológicas de ATR derivadas de modelos celulares y animales resaltan la importancia de la DDR mediada por ATR-CHK1 en células altamente replicativas. Por lo tanto, las mutaciones hipomórficas del gen ATR son responsables del síndrome de ATR-Seckel humano³⁶⁹.

La inactivación de ATRIP en el SNC condujo a un deterioro del crecimiento del desarrollo, que incluye microftalmía y microcefalia, lo que refleja con la pérdida de ATR. Además, la inactivación de ATRIP disminuyó el contenido de proteína ATR, estableciendo una conexión directa entre ATRIP y la función ATR in vivo. El papel de ATRIP durante el desarrollo apoya su relación con la etiología del SSK³⁷³.

Dado que se ha informado que ATR estabiliza los centrosomas y aumenta el número de centrosomas en células defectuosas de ATR, y debido a que las mutaciones en una serie de genes asociados al centrosoma se asociaron con SSK, se determinó que la mitosis en los NPC es importante porque refleja el desarrollo adecuado de la corteza cerebral³⁵².

Una investigación realizada en 2020 documentó que la inactivación de ATR compromete el desarrollo del cerebelo, lo que se asocia con la acumulación de defectos mitóticos. A diferencia del cristalino en desarrollo, la inactivación de Trp53 no rescató la muerte celular o el aumento del daño del ADN mitótico inducido por la pérdida de ATR en las células progenitoras del cerebelo. Por otra parte, se demostró que las células de leucemia linfocítica crónica deficientes en TP53 presentaban un aumento de defectos mitóticos tras la inhibición de ATR. Además, la acumulación de defectos mitóticos después de la inactivación de ATR también se mostró en líneas celulares transformadas³⁷³.

Estos datos indican que la inactivación de ATRIP-ATR puede tener diferentes resultados según el tipo de célula y los antecedentes genéticos. La vía ATRIP-ATR se activa por el estrés replicativo, mediante los hallazgos investigativos se planteó la hipótesis de que los niveles de estrés replicativo endógeno pueden ser, al menos en parte, responsables de estos efectos específicos del tipo de célula³⁷³.

En los seres humanos, las mutaciones ATR se han asociado con telangiectasia cutánea familiar y síndrome de cáncer y SSK. Potter y sus colaboradores, mencionan en su estudio que los vínculos entre ATR y mitosis brindan una explicación de cómo la función reducida de ATR y la aneuploidía subsi-

guiente pueden ser la base de la pérdida de células neuronales durante el desarrollo que conduce a la microcefalia y la disfunción cognitiva, los principales factores clínicos y patológicos, y características incapacitantes del SSk, la función ATR reducida da como resultado aneuploidía que conduce a la apoptosis neuronal^{368, 374}.

En otro estudio realizado por Kabeche y sus colegas informan sobre la inhibición aguda o la degradación de ATR en la mitosis induce la segregación errónea de cromosomas completos³⁷⁵.

La pérdida de la función ATR y de la quinasa ATM relacionada se ha relacionado con la reparación defectuosa del ADN, que se supone causa la inestabilidad genómica³⁷⁴.

Llorens y sus colaboradores reportaron el caso de un paciente con SSk, el cual presentó mutaciones heterocigotas compuestas en ATR. Un alelo tiene una mutación intrónica que afecta el empalme de los exones vecinos, el otro una mutación sin sentido exónica, que produce la variante p.Lys1665Asn, de patogenicidad desconocida. Los datos indicaron que ambas mutaciones sin sentido no tienen un efecto directo sobre la función de la proteína, sino que dan como resultado un empalme ATR defectuoso. Estos resultados enfatizan la importancia de las mutaciones de empalme en el SSk³⁷⁶.

Se han descrito varios pacientes con SSk que presentan mutaciones causales en DNA2. Tres de las cuatro mutaciones mapeadas son mutaciones intrónicas que causan una reducción en los niveles de DNA2 de tipo salvaje y/o expresión de transcritos empalmados incorrectamente. Entre los pacientes de DNA2 -Seckel, se ha identificado un individuo con una mutación intrónica en un alelo y una mutación en el dominio helicasa cerca del sitio de unión a ATP (DNA2 T665A) en el otro, el paciente presentó la reducción más severa en la circunferencia de la cabeza y la altura del cuerpo³⁶².

DNA2 es una nucleasa-helicasa esencial implicada en la reparación del ADN, la síntesis de ADN de cadena retrasada y la recuperación de horquillas de replicación de ADN estancadas³⁷⁷.

Una nueva justificación para el requisito esencial de DNA2 de la viabilidad celular, consiste en establecer el equilibrio correcto entre las diferentes vías de recuperación y reinicio de replicación de las horquillas. La respuesta desequilibrada al bloqueo de replicación de las horquillas que resulta en una disminución de la proliferación celular durante el desarrollo proporciona una explicación plausible para las mutaciones causantes de DNA2 en pacientes con el trastorno de enanismo primordial o SSk³⁷⁸.

Se ha informado de las variantes bialélicas en el gen de la nucleoporina 85 (NUP85), componente del complejo de poros nucleares como causa del síndrome nefrótico resistente a los esteroides. El análisis estructural predice que las variantes identificadas de NUP85 causan cambios conformacionales que podrían tener un efecto en la arquitectura del complejo del poro nuclear o en su interacción con otras nucleoporinas³⁷⁹.

En el estudio realizado por Ravindran y sus colegas, demostró que la NUP85 mutante está asociada con un número reducido del complejo de poro nuclear, pero con una compartimentación nucleocitoplásmica inalterada, una morfología anormal del huso mitótico y una disminución de la viabilidad y proliferación celular en las células de un paciente. Los resultados también indican el vínculo de los mecanismos celulares comunes implicados en los trastornos del espectro microcefalia autosómica recesiva primaria y SSk (MCPH-SCKS) y las enfermedades asociadas a NUP85³⁷⁹.

La reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR *reverse transcription - Polymerase Chain Reaction*) de CENPJ en hermanos afectados usando sus líneas celulares derivadas del virus de Epstein-Barr (EBV) mostró transcripciones aberrantes que sugerían omisión de exón confirmada por secuenciación de Sanger. Una transcripción/proteína de tipo salvaje significativamente reducida en los hermanos afectados que tienen la variante de empalme indica una expresión génica con fugas de relevancia patológica³⁸⁰.

Según la función CENPJ conocida, la evaluación de las alteraciones mitóticas reveló un defecto en la duplicación del centrosoma que causa mono/multicentrosomas en la profase, retraso en la metafase y segregación cromosómica desigual en las células del paciente. Las características clínicas observadas en este estudio amplían el espectro de la microcefalia primaria asociada al CENPJ y el SSk³⁸⁰.

La proteína centrosomal 152 (Cep152) regula la duplicación del centríolo como un andamio molecular durante el ciclo celular. Sus anomalías genéticas son responsables de la microcefalia primaria autosómica recesiva 9 y del SSk. Por lo tanto, las mutaciones en CENPJ y CEP152, también podrían causar una afección alélica conocida como SSk autosómico recesivo^{354, 381}.

Clínica

El SSk se caracteriza clínicamente por restricción del crecimiento, microcefalia, dimorfismos craneofaciales. La restricción del crecimiento es intrauterino y postnatal, afectando cuerpo y cabeza (Ilustración 43)^{382, 383}.

Ilustración 43.

*La cara de pájaro, la retrognatia, la microcefalia y los pelos finos prominentes en las vistas frontal (A) y lateral (B)*³⁵⁵.



Fuente: Saidi, M., et al. (2020). A child with Seckel Syndrome and arterial stenosis: Case report and Literatura review. *Internacional Medics Case Reports Journal*. 13; 159-163. Doi: 10.2147/IMCRJ.S241601.

La baja estatura generalmente se presenta asociada con otras características físicas como microcefalia severa, perfil de cabeza de pájaro, mentón y frente retraídos, nariz de pico, retraso mental y otras anomalías congénitas. Rudolf Virchow introdujo el término “enano con cabeza de pájaro” en el contexto del enanismo proporcional con bajo peso al nacer, retraso mental, nariz puntiaguda y micrognatia³⁸⁴.

En la exploración física, los pacientes con SSk muestran una estatura proporcional característica. Algunos pacientes muestran una postura particular caracterizada por la flexión de las caderas y la pronación de los antebrazos. Se han descrito contracturas de las caderas, las rodillas y los codos, así como displasia y/o de la luxación de las caderas y de la coxa vara y valga. Así mismo, se ha descrito una variedad de anomalías del pie, como talipes equinovaro congénito o pie zambo, pie plano, metatarso aducto, deformidad del dedo de la sandalia y sindactilia del segundo y tercer dedo del pie. La clinodactilia del dedo meñique es una de las anomalías más frecuentes en niños con SSk. Algunos pacientes muestran braquidactilia, aracnodactilia o un pliegue de simiesco³⁸⁵.

Se observa a menudo el cierre temprano de las fontanelas anteriores y posteriores, y como resultado se obtiene fontanelas que no son palpables. Otras anomalías comunes en tronco son pectus excavatum, escoliosis, costillas anguladas posteriormente, esternón corto y 11 pares de costillas. El retraso en la edad ósea y los cambios osteoporóticos con frecuencia se observan en el examen radiográfico. En algunos casos, se ha informado de un leve arqueado de la cabeza del radio, deformidad en forma angulada del extremo inferior de los fémures, espinas ílfacas estrechas, hipoplasia del radio, epifisiolisis distal del fémur, leve aplanamiento y epifisis mal definida en los huesos tubulares, y techos acetabulares deformados; sin embargo, estos son más característicos de MOPD³⁸⁵.

Además, en este síndrome se han notificado casos de desprendimiento de retina grave probablemente debido a la degeneración coriorretiniana, por lo que se debe considerar el riesgo de pérdida repentina de la visión en el cuidado de estos pacientes. El cuidado dental también es muy importante en este síndrome porque se ha descrito hiperplasia gingival, apiñamiento dental significativo, hipoplasia del esmalte y pérdida temprana de dientes permanentes³⁵⁵.

Aunque el glaucoma es una asociación rara en el SS, la detección en una etapa temprana podría ayudar a prevenir la pérdida de la visión³⁸⁶.

Se han notificado trastornos hematopoyéticos en aproximadamente el 15% de los pacientes con SS. Los autores sugieren que los pacientes con SSk pueden tener un alto riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. Sin embargo, también se ha observado riesgo de leucemia mieloide crónica tras las biopsias por aspiración de la médula ósea. Además, se han notificado casos con bajo nivel de vitamina D y osteomalacia. La vitamina D desempeña un papel esencial en el desarrollo del esqueleto el mantenimiento de la salud ósea y el funcionamiento neuromuscular. Las características clínicas incluyen el fracaso del crecimiento, hipotonía, huesos raquíuticos e hipoplasia del esmalte³⁸⁴.

Las manifestaciones cardiovasculares no son comunes en este síndrome. Sin embargo, se reportan bradicardia sinusal severa, hipertensión maligna, vasculopatía cerebral tipo moyamoya y recientemente se ha reportado estenosis de la arteria femoral superficial. La miocardiopatía dilatada y la comunicación interventricular aislada se han notificado recientemente. Se debe realizar una evaluación cardiovascular en todos los pacientes con SSk^{355, 387}.

Anomalías en el sistema endocrino, gastrointestinal, SNC también se observan en el SSk. Aproximadamente, el 25% de los pacientes tienen anemia

aplásica o neoplasias. Es un sistema de amplia heterogeneidad genética.⁽³⁸⁸⁾ Sin embargo, las manifestaciones oculares, esqueléticas y otras neurológicas pueden variar sobre la misma base genética³⁸⁹.

Para la microcefalia hereditaria primaria (MCPH) clásica y el SSk, se ha observado con frecuencia variabilidad clínica tanto intrafamiliar como interfamiliar (incluso para la misma variante), lo que dificulta inferir una correlación genotipo-fenotipo³⁹⁰.

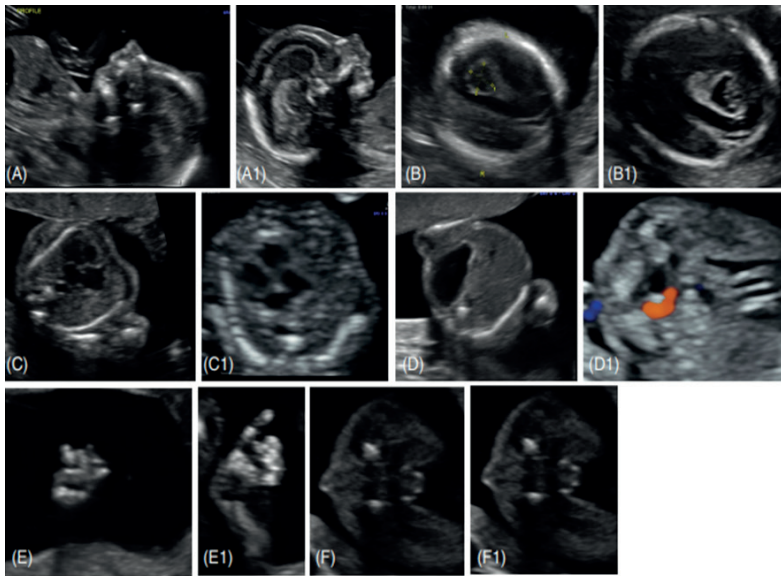
Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico del SSk se basa en las características clínicas principales como el retraso del crecimiento intrauterino grave, la microcefalia, la apariencia de perfil de cabeza de pájaro característico y el retraso mental³⁹¹.

La consulta pregestacional y el diagnóstico genético prenatal son de particular importancia ya que el próximo hijo de una familia con un caso conocido de SSk tiene un 25% de probabilidad de estar afectado. Las características del ultrasonido intrauterino, que incluyen apariencia anormal de la cabeza, microcefalia extrema, higroma quístico, encefalocele, quistes de la fosa posterior, displasia cortical y agenesia del cuerpo calloso, también pueden aprovecharse para el diagnóstico prenatal. Además, la resonancia magnética fetal puede mostrar trastornos de la migración cerebral y la ecografía 3D ayuda en el diagnóstico (Ilustración 44)³⁵⁵.

Ilustración 44.

(A) perfil de ave (micrognatia, frente hundida) en el primer embarazo. (A1) perfil de pájaro (micrognatia, frente hundida) en el segundo embarazo. (B) quiste del plexo coroideo en el primer embarazo. (B2) quiste del plexo coroideo en el segundo embarazo. (C) pectus excavatum en el primer embarazo. (C2) pectus excavatum en el segundo embarazo. (D) burbuja estomacal agrandada en el primer embarazo. (D2) la arteria umbilical única en el segundo embarazo. (E) mano cerrada en el primer embarazo. (E2) mano cerrada en el segundo embarazo. (F) columna vertebral anormal/genitales ambiguos en el primer embarazo. (F2) columna vertebral/genitales ambiguos anormales en el segundo embarazo³⁸².

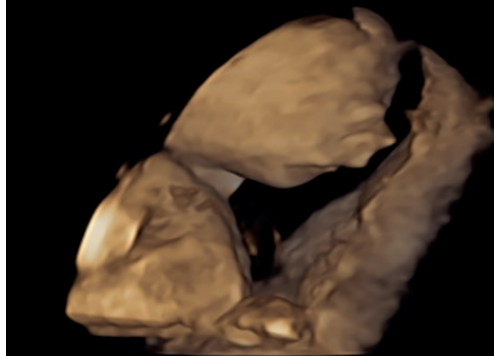


Fuente: Conrad, D., et al. (2021). Prenatal ultrasound diagnosis of Seckel syndrome with bi-allelic variant in TRAIP via exome sequencing. *Journal of Clinic Ultrasound*. 50 (3); 1-4. doi: 10.1002/jcu.23040.

La secuenciación del exoma completo para el diagnóstico prenatal y posnatal aporta efectivamente las variantes del gen de TRAIP, el cual podría ayudar a validar el diagnóstico prenatal del SSK (Ilustración 45)³⁸².

Ilustración 45.

Imagen tridimensional del feto afectado del primer embarazo afectado que muestra la micrognatia y la nariz en pico³⁸².



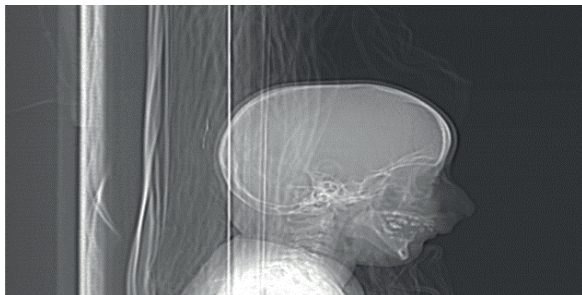
Fuente: Conrad, D., et al. (2021). Prenatal ultrasound diagnosis of Seckel syndrome with bi-allelic variant in TRAIP via exome sequencing. *Journal of Clinic Ultrasound*. 50 (3); 1-4. doi: 10.1002/jcu.23040.

Un paciente con SSk suele presentar un cerebro pequeño que muestra atrofia cerebral, un patrón giral simplificado, ventrículos dilatados y/o cuerpo calloso hipoplásico en el examen radiológico (Ilustración 46). El cerebro es hipoplásico o atrófico y puede parecer incluso comparativamente grande. Hay al menos dos informes sobre pacientes con el SSk que han mostrado una hernia amigdalal cerebelosa de las amígdalas del cerebelo, así como dos informes sobre la holoprosencefalia en pacientes con el síndrome y uno que describe la falta de esclarecimiento de los ganglios basales y del lóbulo frontal³⁸⁵.

La IRM ha mostrado una reducción de la materia blanca, en contraste con la materia gris que se ha descrito como engrosada. Al igual que en los pacientes con MOPD I/III, se han encontrado quistes cerebrales. Clínicamente, los pacientes pueden presentar hipotonía generalizada, hipertonía y/o hiperreflexia³⁸⁵.

Ilustración 46.

Imagen de exploración que presenta las características dismórficas que incluyen micrognatia, nariz en forma de pico y frente hundida³⁵³.



Fuente: Khojah, O., et al. (2021). Central nervous system vasculopathy and Seckel syndrome: case illustration and systematic review. *Child's Nervous Systems*. 37(12); 3847-3860. Doi: 10.1007/s00381-021-05284-8.

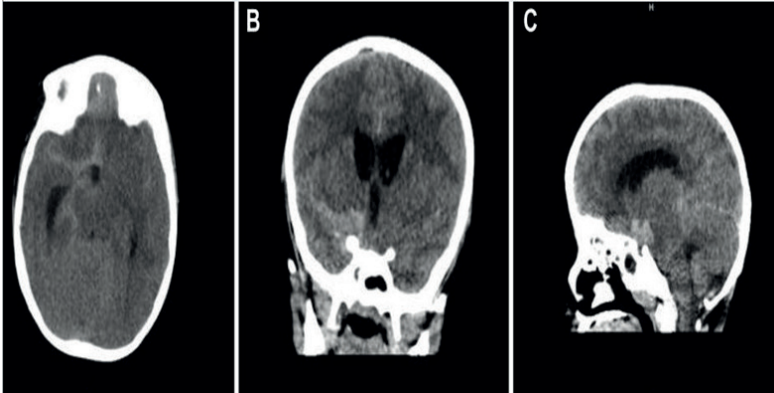
Se han descrito casos de convulsiones no relacionadas con la fiebre ni con la hemorragia cerebral. La ausencia de la adenohipófisis ha sido reportada en autopsias, así como como el trastorno de migración neuronal cortical, la hipoplasia del tracto de la materia blanca, y agotamiento prematuro de la matriz germinal con transformación quística y ausencia en parches de la capa celular granular externa del cerebelo. El SSk en general muestra una amplia gama de manifestaciones de anomalías cerebrales, pero también se han descrito imágenes cerebrales normales³⁸⁵.

El SSk se asocia con bastante frecuencia con anomalías vasculares del SNC. Los aneurismas son comunes en los pacientes con SSk y se detectan sobre todo por los síntomas de hemorragia cerebral. Algunos pacientes han presentado insuficiencia respiratoria aguda, convulsiones o coma abrupto. Otros han presentado con cefaleas, adormecimiento de las extremidades o hemiparesia. Hasta ahora en tres casos los hallazgos angiográficos han sido consistentes incluso con la enfermedad de “moyamoya”, pero esta consistencia es rara comparada con MOPD II. Los pacientes han mostrado incluso un infarto en la región frontal derecha debido a la poliarteritis nodosa, pero esto es muy raro y sólo se ha descrito una vez³⁸⁵.

Se ha detectado con la tomografía computarizada (TC) una marcada dilatación en el ventrículo lateral derecho en un paciente con SSk. Además, se ha demostrado agenesia del cuerpo calloso, agenesia del vermis cerebeloso, displasia cortical cerebral y quiste dorsal medial en un paciente con SSk (Ilustración 47)³⁹².

Ilustración 47.

TC inicial con vistas axial, coronal y sagital que demuestra la hemorragia sub-aracnoidea basal (A – C)³⁵³.

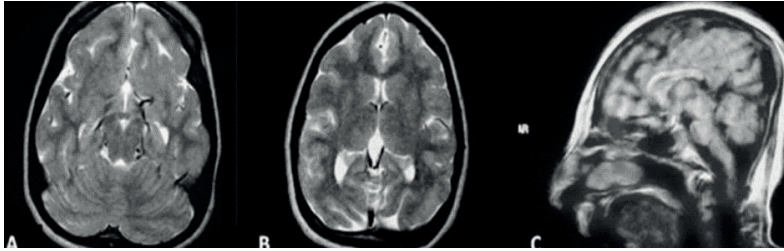


Fuente: Khojah, O., et al. (2021). Central nervous system vasculopathy and Seckel syndrome: case illustration and systematic review. *Child's Nervous Systems*. 37(12); 3847-3860. doi: 10.1007/s00381-021-05284-8.

Además, los niños más pequeños tienden a presentar arteriopatía oclusiva, mientras que los pacientes mayores tienen aneurismas. Un enfoque de detección recomendado propuesto es iniciar la detección en el momento del diagnóstico utilizando imágenes por resonancia magnética (IRM) y angiografía por resonancia magnética (ARM) del polígono de Willis y las arterias cervicales. Se prefiere la ARM para la detección, ya que evita a los pacientes el riesgo de hemorragia intracraneal y las consecuencias adversas de modalidades más invasivas (Ilustración 48)³⁵³.

Ilustración 48.

Los cortes axiales de RM ponderados en T2 muestran lisencefalia en ambas regiones frontotemporales y leve dilatación de las astas posteriores del ventrículo lateral. (C) La sección sagital de RM ponderada en T2 muestra una nariz prominente en forma de pico, hipoplasia mandibular e hipoplasia del cuerpo calloso³⁹².



Fuentes: Haydar, M. (2018). Cranial MRI findings in a case with Seckel syndrome. Cumhuriyet Medical Journal. 40(3); 312-314. Doi: <http://dx.doi.org/10.7197/223.vi.417787>.

Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre el desarrollo y la progresión de las lesiones cerebrovasculares en esta población, el cribado debe realizarse de forma precoz y frecuente. Las imágenes deben realizarse en un intervalo anual hasta los 10 años y luego ampliarse a cada 2 años con el objetivo de detectar aneurismas. Los datos actuales sugieren que este enfoque es de por vida³⁵³.

La edad ósea estaba más de 2 años por detrás de la edad crónica y los niveles de hormona de crecimiento eran normales. ⁽³⁹³⁾ Como las características clínicas del SSk también se superponen sustancialmente con las de otros síndromes de baja estatura o microcefalia, hoy en día un diagnóstico preciso se basa en el gen afectado y se clasifica en uno de cada 10 subtipos de SSk³⁹⁴.

El diagnóstico precoz de las cardiopatías congénitas y adquiridas reducirá la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes³⁸⁷.

Tratamiento

El tratamiento es de base etiológica, apoyo psicoterapéutico, consejo genético, seguimiento pediátrico periódico, seguimiento odontoestomatológico y oftalmológico trimestral, con lo mencionado se logrará un manejo adecuado del SS. ⁽³⁵⁸⁾ Además, está dirigido a la prevención de complicaciones asociadas como la comunicación interauricular, arritmias cardíacas y otros trastornos renales, neurológicos, endocrinológicos u oftalmológicos³⁷¹.

El asesoramiento psiquiátrico permite conocer y comentar el estado mental del paciente, el cociente inteligencia era normal, por lo que se recomienda mantener al paciente en seguimiento³⁷¹.

El tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales en SSk es más desafiante debido a la presencia de cambios vasculopáticos, las características físicas de los pacientes, como el retraso del crecimiento, y los diámetros de los vasos relativamente pequeños que dificultan los procedimientos endovasculares. Los pacientes con SSk deben ser tratados de manera similar a los pacientes infantiles porque la autorregulación del cerebro no es adecuada. Sin embargo, el tratamiento endovascular se puede realizar sin complicaciones graves a pesar de las dificultades mencionadas. El tratamiento endovascular de los aneurismas múltiples en estos pacientes como alternativa al abordaje quirúrgico es técnicamente factible³⁹⁵.

Diagnóstico Diferencial

Las características craneofaciales del SSk permiten diferenciarlo de otros síndromes de deficiencia del crecimiento con microcefalia, como el síndrome de Dubowitz, el síndrome de alcoholismo fetal, el síndrome de trisomía 18, el síndrome de Lange y el síndrome de Fanconi³⁶⁰.

También hay que diferenciar de otros síndromes como el síndrome de Bloom, síndrome de rotura de Nijmegen, síndrome de Cockayne, muy parecido, y de la progeria, el síndrome de Hallermann-Streiff y el síndrome de Dyggve- Melchior Clausen³⁸⁴.

El enanismo primitivo puede asociarse a un tamaño de cabeza pequeño (microcefalia) o al tamaño normal de la cabeza (normocefalia). Algunos síndromes asociados al MPD son el MOPD tipos I, II, III, Meier-Gorlin y Seckel³⁹⁶.

El primer síntoma del enanismo primordial es el retraso de crecimiento intrauterino grave. El MOPD I se asocia a la microcefalia, agenesia del cuerpo calloso, convulsiones, vértebras cortas, clavícula alargada, fémur arqueado y cadera. En la MOPD II, la microcefalia se asocia con voz chillona, microdoncia, dientes primarios muy espaciados, patrones de sueño alterados y aneurismas cerebrales. En MOPD III, se observan anomalías de la pelvis y las clavículas. El síndrome de Meier-Gorlin se caracteriza por orejas pequeñas grados variables de sordera y ausencia de rótulas, clavículas curvadas y microcefalia. La cabeza normocefálica se observa en el síndrome de Russell-Silver. Se asocia con dedos de los pies palmeados, testículos no descendidos, hipospadias, tono muscular débil y retraso en la edad ósea. Las estaturas de los individuos con síndrome de Russell-Silver y Meier-Gorlin exceden cuando se comparan con otros casos de enanismo³⁹⁶.

El SSk se distingue de la MOPD por un retraso del crecimiento menos grave y extremidades proporcionadas. Sin embargo, el retraso mental en el SSk puede ser más grave con características faciales distintivas, como una protuberancia de la nariz en forma de pico^{395,397}.

Es importante tener en cuenta que MOPD II con frecuencia se diagnostica erróneamente como SSk debido a las similitudes entre ellos. Además, diagnosticar correctamente el SSk se vuelve especialmente difícil cuando el paciente no presenta todas las características del SSk. Una forma de diferenciar es examinar la proporcionalidad, ya que SSk muestra un retraso del crecimiento proporcional y MOPD II muestra un retraso del crecimiento desproporcionado³⁵³.

Pronóstico

Los niños afectados por el SSk tienen una esperanza de vida normal, aunque a menudo tienen profundos déficits mentales y físicos. Se registró la supervivencia de estos pacientes hasta la edad de 75 años. La recurrencia de la enfermedad puede sospecharse por la observación de retraso del crecimiento intrauterino con microcefalia en el segundo trimestre del embarazo, cuando nace un primer hijo con SS, se puede realizar un diagnóstico prenatal molecular temprano para la pareja si las mutaciones familiares han sido identificadas³⁶⁰.

Se ha informado que se observan altas tasas de mortalidad en niños que pesan <1500 g al nacer o con una edad gestacional <28 semanas. Los marcapasos cardíacos han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, aunque se pueden observar fallos de funcionamiento^{396, 398}.

Complicaciones

Las complicaciones de la inestabilidad cromosómica incluyen una mayor predisposición al cáncer, infecciones y disfunción orgánica. La mayor revisión y estudio de la historia natural más amplio, fue realizado por Hall y sus colaboradores en 11/58 pacientes (19%), de los cuales cuatro murieron por hemorragia subaracnoidea o enfermedad cerebrovascular (ECV). Brancati describió ECV en 15/63 (23,8%) pacientes de la literatura. En otra serie de casos realizada por Bober documentó ECV en 13/25 (52%) pacientes de su registro^{399,400}.

Los pacientes con SSk son genéticamente heterogéneos, y se ha observado fragilidad cromosómica, hipogammaglobulinemia y pancitopenia. Los pacientes son propensos a la inmunodeficiencia, y los casos de neumonía recu-

rrente pueden estar asociados al SSk. Por lo tanto, se planifica una consulta de genética e inmunología³⁹⁸.

Además, en este síndrome se ha informado de desprendimiento de retina grave probablemente debido a la degeneración coriorretiniana, por lo que se debe considerar el riesgo de pérdida de visión repentina en el cuidado de estos pacientes. El SSk puede presentarse con una variedad de manifestaciones clínicas, incluidas las complicaciones vasculares periféricas (tabla 18)³⁵⁵.

Tabla 18.

*Complicaciones cardiovasculares notificadas en el síndrome de Seckel*³⁵⁵

Perfil del paciente	Complicaciones	Compromisos cardiovasculares	Método de diagnóstico	Tratamiento	Resultado
Niña de 16 años	Dolor de cabeza persistente, entumecimiento de manos y cara	Vasculopatía tipo moyamoya	Angiografía	Revascularización quirúrgica como sinangiosis pial	Murió 1 año después debido a un aneurisma craneal agrandado
Niño de 9 años	Hemiparesia izquierda, ERC	HTA maligna, poliarteritis nodosa	Angiografía	Fármacos antihipertensivos, prednisona, hemodiálisis	No indicado
Niño de 10 años	Convulsiones y coma	Aneurisma de la arteria cerebral, hipertensión	Angiografía	Fármacos antihipertensivos, embolización	Mejoría clínica con remanente de afasia moderada
Niño de 16 años	Síncope recurrente	Bradicardia severa intermitente	Monitoreo holter	Marcapasos permanente	Sin recurrencia
Niño de 12 años	Síndrome de Horner del lado izquierdo	Aneurisma de la arteria cerebral media	ARM	Cirugía endovascular	Mejoría clínica
Niño de 19 años	Miocardopatía dilatada, nefrosclerosis, cefalea	Hipertensión maligna	Ecocardiografía, autopsia	Medicamentos antihipertensivos	Falleció 2 días después del alta por rotura de aneurisma craneal
Niño de 13 años	Palpitaciones, fácil fatigabilidad	Canal aurículoventricular incompleto, HTA pulmonar	Ecocardiografía	No indicado	No indicado
Niña de 18 años	Hemorragia subaracnoidea espontánea	Vasculopatía tipo moyamoya	ARM, angiografía cerebral	Cuidados paliativos	Mejora
Niño recién nacido	Soplo cardíaco en examen	TOF	Ecocardiografía	No indicado	No indicado

Niña de 16 años	Coma de inicio brusco	Múltiples aneurismas intracraniales	Angiografía	Intervención quirúrgica	Mejoría clínica con hemiparesia izquierda leve
-----------------	-----------------------	-------------------------------------	-------------	-------------------------	--

Fuente: Saidi, M., et al. (2020). A child with Seckel Syndrome and arterial stenosis: Case report and Literatura review. *Internacional Medics Case Reports Journal*. 13; 159-163. doi: 10.2147/IMCRJ.S241601.

Nota. ERC, enfermedad renal crónica; HTA, hipertensión; ARM, angiografía por resonancia magnética; TOF, tetralogía de Fallot.

ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)

Capítulo

IX

Síndrome de Nager



Definición

El síndrome de Nager (SNG) está considerado dentro de los trastornos de disostosis acrofacial (DAF). Se evidenció por primera vez en 1948 tras ser descrito por los investigadores Nager y de Reyenier. Mientras que en 1988 mediante ultrasonografía prenatal fue detectado y reportado el primer caso de SNG. Se trataba de un feto de 30 semanas de gestación que presentaba mandíbula hipoplásica, miembros superiores truncados y oídos internos malrotados⁴⁰¹.

Las DAF se deben a defectos morfogénicos y pueden comprometer individualmente a los huesos de la cara o también a varios de ellos. Además, son casi nulo los casos en los que se ve comprometido los huesos de la cara del feto⁴⁰².

El gen SF3B4 es el más afectado en el SNG, se trata de una proteína encargada de ensamblar complejos esplicosomales. La haploinsuficiencia en SF3B4 es considerado el defecto genético con el mayor número de casos diagnosticados clínicamente, con más del 50%⁴⁰³.

Muchos describen al SNG como una DAF que se expresa a través de malformaciones craneofaciales, además, de acompañarse de anomalías de pulgar y anomalías en el antebrazo. De los hallazgos más característicos que afectan al rostro se describe la retrognatia, anomalías auriculares, fisura palpebral descendidas e hipoplasia malar⁴⁰⁴.

Al hacer mención del SNG, se debe saber que esta condición forma parte de las DAF, que se definen como un grupo de trastornos clínicamente heterogéneo. De acuerdo con las manifestaciones clínicas posnatales y las anomalías de las extremidades superiores las DAF se pueden dividir en dos grupos: aquellos donde predominan los defectos preaxiales como es el SNG y aquellos donde predominan los defectos postaxiales⁴⁰⁵.

Investigaciones a lo largo de los años demostraron que en el SNG las anomalías preaxiales son ocasionadas por un desarrollo anómalo del primer y segundo arco branquial, incluido las anomalías de los esbozos del miembro superior⁴⁰⁵.

El SNG es uno de muchas de las condiciones raras que afectan a los niños y una de las formas más rápidas de diferenciarlas de deficiencias postaxiales examinadas en otras DAF, es al observar las extremidades superiores. En ellas se manifiestan anomalías como deficiencias de los rayos preaxiales y radiales, entre ellas sinostosis radiocubital, hipoplasia radial y carencia de pulgar⁴⁰⁴.

Etiología

La herencia de esta patología es heterogénea, que en la mayoría de los casos que se han informado se presentan de manera aislada, se plantea que se da de manera autosómica dominante, siendo así que en el año 1993 se conoce el gen afectado en el locus 9p22.1-q32⁴⁰⁶.

La manera en la que se detectó el principal gen afectado en el SNg se debe a un trabajo realizado por investigadores de la universidad de Calgary como parte de un consorcio de Canadá llamado Hallazgo de Genes en Enfermedades Raras (FORGE) en compañía de investigadores de la universidad de Washington (UW) que forman parte de uno de los Institutos Nacionales de Centros de Salud para la Genómica Mendeliana, los cuales realizaron una secuenciación del exoma donde se reveló que una mutación en SF3B4, debido a una haploinsuficiencia era la causa principal del SNg⁴⁰⁷.

La principal etiología del SNg viene dada por una mutación de tipo heterocigótica que ocasiona una haploinsuficiencia del gen SF3B4, lo que da como resultado una expresión disminuida de los genes *sox10*, *snail2* y *twist1* en el borde de la placa neural. Siendo esta última muy importante ya que sus células son migratorias y multipotentes, lo que da lugar a las diversas estructuras que se derivan del primer y segundo arco faríngeo, implicados en la morfogénesis craneofacial⁴⁰⁸.

Un estudio realizado el 2021 en China recolectó diferentes estudios e informes del diagnóstico del SNg y su relación con el gen SF3B4, en donde todas determinaban que la haploinsuficiencia de este gen era la etiología principal del SNg autosómico dominante⁴⁰⁹.

Epidemiología

Como se ha mencionado, el SNg abarca malformaciones multiorgánicas y la mortalidad perinatal se encuentra alrededor del 20%. El SNg es extremadamente raro con menos de 100 casos informados en 2012⁴¹⁰.

Otros estudios pasados estimaron una incidencia de 3 por 1 000 000 para el SNg. Hasta la fecha, al igual como se mencionó antes, se han informado menos de 100 casos en la literatura médica. Además, una revisión de la literatura indica que el 45% de los casos confirmados también están afectados por hipoacusia conductiva, neurosensorial o mixta^{411, 412}.

Fisiopatología

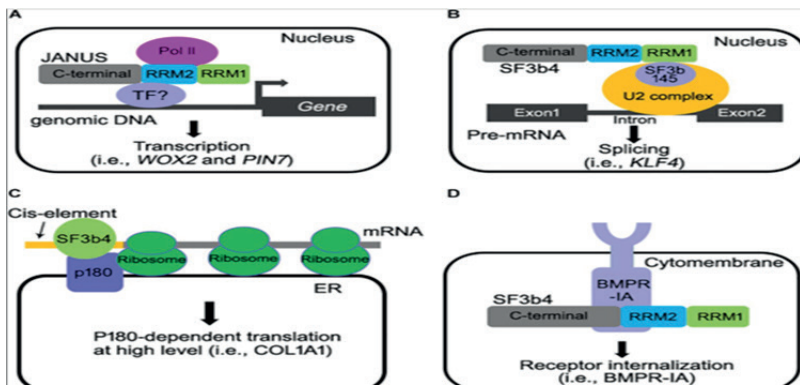
El gen involucrado en el SNg viene de la ribonucleoproteína nuclear pequeña U2 (snRNPs), la cual contiene dos complejos principales SF3a (factor de empalme 3a) y SF3b (factor de empalme 3b). SF3b consta de siete subunidades entre las cuales está el gen que interviene en el síndrome: el SF3B4, éste se encuentra ubicado en el cromosoma 1q12-q21, y codifica la proteína 49 asociada al espliceosoma (SAP49) que desempeña un papel crucial en el empalme pre-ARNm y la formación de ARNm maduro⁴⁰⁹.

Esta acción del SAP49 se da al unir el snRNP U2 al sitio de ramificación. Además, se ha demostrado que el SAP49 inhibe de forma específica la diferenciación de las células osteocondrales mediada por la señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP), vía que se encuentra implicada en la embriogénesis temprana y el desarrollo esquelético⁴¹³.

Entre otras funciones importantes del SF3B4 se encuentra la intervención en la regulación para la transcripción, traducción y señalización celular (Ilustración 49), por ende, el mal funcionamiento como la baja regulación o el agotamiento de SF3B4 puede dar como resultado diversas enfermedades entre ellas el SNg⁴¹⁴.

Ilustración 49.

Múltiples funciones moleculares de SF3b4 en eucariotas. (A) *Arabidopsis* JANUS interactúa directamente con la ARN polimerasa II a través de su dominio RRM2 y regula la transcripción mediada por Pol II de genes diana específicos. (B) SF3b4 puede interactuar con SF3b145 a través de su dominio RRM1 y unir la snRNP U2 al sitio de ramificación en el empalme previo al ARNm. (D) SF3b4 interactúa con el receptor quinasa BMPR-IA en la membrana celular y facilita su internalización. Tanto el motivo RRM2 como el C-terminal de SF3b4 son necesarios para la interacción⁴¹⁴.



Fuente: Xiong, F., y Li, S., (2020). SF3b4: A Versatile Player in Eukaryotic Cells. *Front Cell Dev Biol.* 8:14. doi: 10.3389/fcell.2020.00014.

Un estudio demostró que mutaciones en este gen conduce a trastornos en los procesos en los que intervienen (por ejemplo, la regulación baja de SF3B4 inhibe el empalme del ARN), lo cual genera una desregulación en el desarrollo esquelético, que conduce a una interrupción de la arquitectura de la placa de crecimiento y la osificación endocondral-defectuosa, por lo que se evidencia que este gen es importante para el desarrollo óseo⁴⁰⁹.

En las mutaciones detectadas en el SNg se encuentran formas como: “mutación de sentido erróneo o cambio de marco”, “mutaciones sin sentido o absurdas” o deleciones de genes completos. Tal como se puede apreciar en la tabla 19⁴¹⁵.

Tabla 19.

Resumen de las mutaciones de SF3B4 en enfermedades congénitas ⁽⁴⁰⁹⁾.

Publicación	Diagnóstico	Nucleótido	Sitio	Péptido	Efecto previsto	Herencia
Bernier et al. (2012) Petit et al. (2014) Ansart-Franquet et al. (2009) Zhao et al. (2020)	Nager	c.1A>G	Exón 1	p.Met1?	Pérdida de metionina iniciadora	de novo
Bernier et al. (2012)	Nager	c.88delT	Exón 2	p.Trp30Glyfs*10	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.452C>A	Exón 3	p.Ser151*	Mutación sin sentido	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.625C>T	Exón 3	p.Gln209*	Mutación sin sentido	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.661_664dupCCCA	Exón 3	p.Asn222Thrfs*265	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.769de1A	Exón 4	p.Ile257Tyrfs*63	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.796dupA	Exón 4	p.Met266Asnfs*220	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.827dupC	Exón 4	p.Ser277Ilefs*209	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.836_837insGGGTATG	Exón 4	p.Thr280Glyfs*208	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Bernier et al. (2012)	Nager	c.864delT	Exón 4	p.His288Glnfs*32	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Bernier et al. (2012) Denu and Burkard (2017) Marques et al. (2016)	Nager	c.1060dupC	Exón 5	p.Arg354Profs*132	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Bernier et al. (2012) Czeschik et al. (2013)	Nager	c.1147delC	Exón 6	p.His383Metfs*75	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo

Bernier et al. (2012)	Nager	c.1147dupC	Exón 6	p.His383profs*103	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	Familiar
Bernier et al. (2012)	Nager	c. 1148dupA	Exón 6	p.His383G1nfs*103	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.i 199delC	Exón 6	p.Pro400Leufs*58	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	Familiar
Bernier et (2012)	Nager	c. 1232delC	Exón 6	p.Pro411Glnfs*47	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Bernier et al. (2012)	Nager	c.i252 1258delCTTCCIAG	Exón 6	p.Leu418Alafs*38	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	Familiar
Bernier et al. (2012)	Nager	c.913t1G>A	Intrón 4	-	Corte y emplame	-
Lund et al. (2016)	Nager	arr lq122 (1498522674_150257430)x1dn	-	-	Delección en el cromosoma	-
Cassina et al. (2017)	Nager	c.417C>T	Exón 3	p.(Gly139=)	Sinónimos	Familiar
Castori et al. (2014)	Nager	c.35-2A>G	Intrón I, exón 2	Creación de un codón de terminación prematuro	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Petit et al. (2014)	Nager	c.S77C>T	Exón 3	pArg193*	Mutación sin sentido	de novo
Petit et al. (2014)	Nager	c.671 674delims CTCCCA	Exón 3	p.Val224Alafs*97	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	Heredado
Petit et al. (2014)	Nager	c.817delC	Exón 4	p.His273Metfs*47	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Petit et al. (2014) Bellanger et al. (2015)	Nager	c.1229delC	Exón 6	p.Pro410Hisfs*48	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Petit et al (2014)	Nager	c.914-IG>A	Intrón 4	p.?	Corte y empalme	Heredado
McPherson et al. (2014)	Rodríguez	c.i64-1Ci>A	Exón 4	-	¿Corte y empalme?	-
Drivas et al. (2019)	Rodríguez	c.i74dupT	Exón 3	p.Val59Cysfs*6	-	-

Marques et al.(2016)	Rodríguez	c.614_615imsG	Exón 3	p.Asp205Glu-fs*281	-	-
Irving et al. (2016)	Rodríguez	c.43_44delGT	Exón 2	p.Tyr16Argfs*6	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Irving et al. (2016)	Rodríguez	C560_561delAT	Exón 3	p.His187Argfs*18	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo
Czeschik et al. (2013)	Nager	c.2T>C	Exón 1	p.0?	Mutación sin sentido (afectando el codón de inicio)	-
Czeschik et al. (2013) Bukowska-Olech et al. (2020)	Nager	c.574G>T	Exón 3	p.Glu192*	Mutación sin sentido	-
Czeschik et al. (2013)	Nager	c.1006C>T	Exón 5	p.Arg336*	Mutación sin sentido	-
Czeschik et al. (2013)	Nager	c.382C>T	Exón 3	p.Gln128*	Mutación sin sentido	-
Czeschik et al. (2013)	Nager	c.546dupC	Exón 3	p.Lys183Glnfs*3	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Czeschik et al. (2013)	Nager	c.737dupC	Exón 4	p.Pro246Profs*240	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	-
Drozniewska et al. (2020)	Nager	arr 1q21.2 (149821840_150386661)x1dn	1q21.2		Delección en el cromosoma	de novo
Likar et al. (2018)	Hereditary hearing loss	c.827delC		p.Pro276fs	Mutación por desplazamiento del marco de lectura	de novo

Fuente: Yan, L., et al (2021). The Role of Splicing Factor SF3B4 in Congenital Diseases and Tumors. *Discov Med.* Nov-Dec 2021;32(167):123-132.

Nota. Evidencia de la amplia variedad de mutaciones de SF3B4.

Clínica

Las características principales del SNg incluyen anomalías craneofaciales y de las extremidades preaxiales (tabla 20). Se han identificado más de 700 síndromes craneofaciales distintos y las disostosis faciales humanas se dividen en dos grupos principales: disostosis mandibulofacial y disostosis acrofacial (DAF)⁴¹⁶.

Tabla 20.

Características del síndrome de Nager⁴¹⁶.

1.	Anomalías craneofaciales
a)	Anomalías craneofaciales
b)	Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo
c)	Micrognatia
d)	Hipoplasia mandibular (bilateral, severa, con trismo)
e)	Hipoplasia malar
f)	Ausencia de paladar blando
g)	Paladar duro de arco alto
h)	Paladar hendido
i)	Anomalías del oído externo (es decir, canales auditivos externos atrésicos)
j)	Anomalías del oído medio
2.	Anomalías de las extremidades preaxiales
a)	Aplasia o hipoplasia radial y del pulgar
b)	Duplicación de pulgar
c)	Sinostosis radiocubital proximal
3.	Sordera conductiva (Puede ser mixta)
4.	Defecto de la articulación del habla incluido hipernasalidad
5.	Algunos otros
a)	Puente nasal plano o alto
b)	Deformidades de miembros inferiores
c)	Pestañas ausentes
d)	Coloboma palpebral
e)	CAP
f)	CIA
g)	Anomalías genitales
h)	Anomalías renales

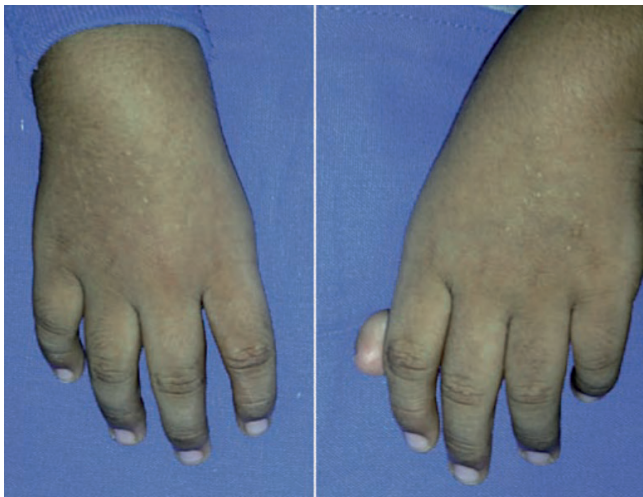
Fuente: Greydanus, DE., et al. (2016) Other Syndromes: Nager Syndrome. En: Rubin, IL., Merrick, J., Greydanus, DE., Patel, DR. Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan. 3ed. Switzerland: Springer; p. 887-889. doi: 10.1007/978-3-319-18096-0.

Nota. CIA: Comunicación interauricular, CAP: Conducto arterioso persistente.

Varios de los hallazgos son la micrognatia, deformidades preaxiales de las extremidades superiores, antebrazos cortos, hipoplasia malar y maxilomandibular, fisuras palpebrales con inclinación antimongoloide, hipoplasia o ausencia del pulgar y sinostosis radiocubital proximal (Ilustración 50)⁴¹⁷.

Ilustración 50.

Hipoplasia de pulgar, característico del síndrome de Nager⁴¹⁸.



Fuente: Menjívar, ME., et al (2015). Pulgarización en Síndrome de Nager. Caso clínico. Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana. 41(2):197-202. doi: 10.4321/S0376-78922015000200012.

Con menos frecuencia se da la disminución del número de pestañas y los colobomas en el párpado inferior. Entre las manifestaciones orales con más frecuencia están el paladar hendido y la ausencia del paladar blando. Los defectos en las extremidades son hallazgos esenciales en este síndrome. Las malformaciones en los pulgares generalmente son asimétricas y se han dado casos de pulgares duplicados y trifalángicos⁴¹⁰.

También están los defectos en el oído como atresia del canal auditivo, problemas de audición, orejas bajas con rotación posterior, puente nasal plano. También pueden existir deformidades de los miembros inferiores, labio leporino y velo del paladar corto, problemas del habla y la alimentación. La hipoplasia mandibular con micrognatia son los responsables de los problemas respiratorios y alimenticios (Ilustración 51)⁴¹⁷.

Ilustración 51.

(A) Imagen sagital preoperatoria que evidencia hipoplasia del tercio medio facial y pirámide nasal superior prominente. (B) Imagen sagital que muestra distracción mandibular y del tercio medio facial, seis meses después de la operación donde se observa una proyección corregida del tercio medio facial y la proyección de la pirámide nasal superior en relación con la parte inferior de la nariz. (C) Imagen frontal preoperatoria que muestra hipoplasia del tercio medio facial, retrusión mandibular y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. (D) Imagen frontal de distracción mandibular y del tercio medio facial seis meses después de la operación donde se observa una corrección de la proyección del tercio medio facial y la mandíbula⁴¹⁹.



Fuente: Simpson, AM., et al (2018). Modified Lefort Distraction Osteogenesis for the Treatment of Nager Syndrome-Associated Midface Hypoplasia: Technique and Review. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 29(6):e621-e623. doi: 10.1097/SCS.0000000000004713.

Por otra parte, estudios han demostrado que SF3B4 tiene un papel positivo en el desarrollo del corazón, por lo cual, los pacientes con SNg con mutaciones en SF3B4 tienen riesgo de sufrir una malformación cardíaca. Investigaciones actuales informan de algunas de estas malformaciones como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y la comunicación inter-ventricular, siendo esta última la más frecuente⁴⁰⁹.

La inteligencia de los pacientes con SNg tradicionalmente es normal. La discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo son temas que se describen idóneamente en esta condición, no obstante, son aspectos que se tienden a subestimar. Existen reportes que describen una cantidad considerable de pacientes con retraso en el crecimiento, pero este tema no suele discutirse, tal vez por su baja prevalencia⁴²⁰.

Entre las malformaciones anatómicas esta la anquilosis fibrosa o ósea de la articulación temporomandibular que produce una severa limitación de la apertura de la boca. La heterogeneidad que abarcan las manifestaciones clínicas en el SNg hace que se dificulte la realización de un protocolo estándar para abordar y brindar un tratamiento eficaz (Tabla 21). Estos pacientes demandan un enfoque multidisciplinario centrado⁴⁰⁸.

Tabla 21.

Protocolo de manejo para pacientes con síndrome de Nager. Protocolo de Treacher Collins Modificado⁴²¹.

Protocolo del síndrome de Nager	
Primera época	
Recién nacido	<ul style="list-style-type: none">• Manejo respiratorio• Manejo de las vías respiratorias• Progreso de la alimentación
Primeros 3 meses	<ul style="list-style-type: none">• Evaluación visual/ corneal• Evaluación de la audición/oído• Evaluación dental• Asesoramiento genético
3 meses a 2 años	<ul style="list-style-type: none">• Monitorización auditiva• Reparación palatal si es necesario• Polinización• Fisioterapia intensiva en miembros superiores según sea necesario
Segunda época	
2 años a 5 años	<ul style="list-style-type: none">• Estudio del sueño si es necesario• Evaluación del habla según sea necesario
6 a 12 años	<ul style="list-style-type: none">• Otoplastia y cirugía de retoque
Tercera época	
13 a 18 años	<ul style="list-style-type: none">• Cirugía ortognática• Revisión/ repetición del injerto óseo enhendiduras cigomáticas

Fuente: Chummun, S., et al (2016). The Craniofacial and Upper Limb Management of Nager Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 27(4): 932–937. doi:10.1097/scs.000000000000262.

Nota. Los miembros del equipo multidisciplinario revisan a todos los pacientes anualmente hasta la madurez.

El SNg no tiene preferencia, afecta por igual a cualquier grupo étnico y racial, por lo tanto, puede darse en cualquier parte del mundo. Cuando se produce un estrechamiento de las vías respiratorias orofaríngeas causadas por trismo y glosoptosis, puede resultar letal para la integridad del paciente con SNg, dado que produce dificultad respiratoria potencialmente mortal⁴¹⁷.

Debido a que regularmente la mayoría de paciente con SNG en el periodo perinatal presentan hipoplasia maxilomandibular acompañado de un compromiso grave de las vías respiratorias, se debe considerar realizar una traqueotomía temprana en este tipo de pacientes, dado que ya se han reportado muertes por dificultad respiratoria en aproximadamente el 12% de los casos⁴²².

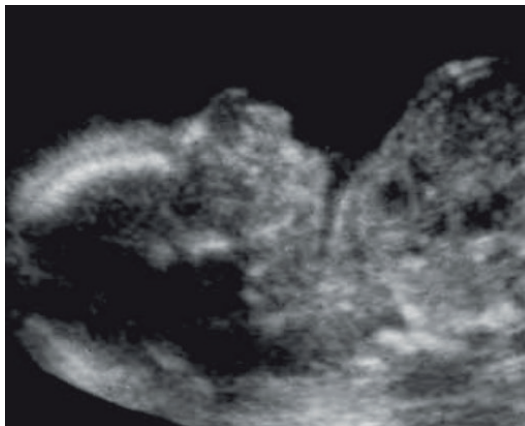
Diagnóstico

En el pasado se creía que el diagnóstico del SNG no se lo podía realizar hasta después del nacimiento, ya que no se había encontrado la localización genética donde ocurría la alteración. No obstante, en los últimos años se encontró que las mutaciones en el gen SF3B4 como el principal gen causante del SNG autosómico dominante^{423,424}.

Actualmente se puede encontrar una amplia gama de técnicas de diagnóstico prenatal, que les permite tanto a los médicos como a los padres prepararse para la tratar la condición del paciente y discutir sobre el tratamiento que se llevará a cabo. Se suele usar el ultrasonido para detectar ciertas anomalías que indicarían SNG como micrognatia o la hipoplasia radial (Ilustración 52)⁴²⁵.

Ilustración 52.

Ultrasonido de micrognatia en feto con síndrome de Nager. Este tipo de micrognatia severa puede ser igual en otros fetos como en los síndromes de Treacher Collins, Pierre Robin⁴²⁶.



Fuente: Sosa, MO. (2015). Diagnóstico fetal de las disostosis mandibulo faciales. Rev. Latin. Perinat. 2016, 19 (1): 53-71.

El informe de un caso reveló que se pudo llegar al diagnóstico de SNg a través de la ecografía prenatal. Es posible identificar en estos pacientes micrognatia e hipoplasia radial mediante ultrasonido. La trisomía 18 o Síndrome de Edwards, es la principal condición con la que se puede confundir el diagnóstico, dado que todas las características clínicas del SNg están presentes en este trastorno. Aunque la trisomía 18 se la relaciona más a clinodactilia y no a agenesia dactilar⁴²⁷.

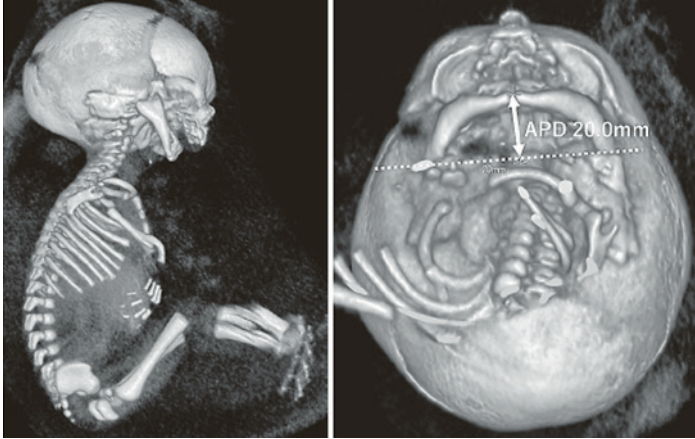
Además del ultrasonido, el SNg al ser un trastorno el cual se tiende a confundir con otros síndromes, será necesaria un diagnóstico precoz por medio de un apropiado tamizaje prenatal, que permite diferenciar entre otros síndromes como el de Treacher Collins (TCS), Miller, Roberts y Pierre-Robin. Este proceso facilita no solo el abordaje prenatal y pronóstico del paciente, sino que también, les da tiempo a los padres de meditar y prepararse para los futuros desafíos que librarán junto a su hijo⁴²⁵.

Con respecto al diagnóstico clínico, este se vuelve un dolor de cabeza debido a la correlación genotipo-fenotipo y su alta complejidad con las mutaciones en SF3B4. No obstante, estudios comparativos sugieren que en el SNg existe un mayor índice en manifestaciones clínicas como la pérdida auditiva, paladar hendido hipoplasia del tercio medio facial, y agenesia de pulgar⁴²⁸.

En definitiva, el diagnóstico del SNg se apoya en los hallazgos clínicos que se han venido describiendo a lo largo del capítulo, sin embargo, el diagnóstico confirmativo es completamente genético por medio de la identificación de una mutación en SF3B4, debido a que este síndrome comparte un número considerable de manifestaciones clínicas con otras condiciones genéticas. Es menester mencionar que la tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional es de mayor utilidad para detectar defectos mandibulares específicos (Ilustración 53)^{429,425}.

Ilustración 53.

Examen 3D-TC fetal, donde se observó hipoplasia mandibular y fusión de húmero, radio y cúbito, además de fractura de pulgar⁴³⁰.



Fuente: Hayata, K., et al (2019). A Case of Nager Syndrome Diagnosed Before Birth. Acta Med Okayama. 73(3): 273-277. doi: 10.18926/AMO/56872.

Tratamiento

El Sng es un grupo de DAF que como se ha ido aclarando a lo largo del capítulo, resulta en malformaciones de las extremidades y craneofaciales, estos últimos son muy similares a la disostosis mandibulofacial. Se necesita una intervención muy temprana para la habilitación del paciente, especialmente cuando está comprometido el desarrollo del habla y el lenguaje⁴³¹.

El reconocimiento temprano del Sng es importante, de modo que se pueda iniciar el tratamiento de las anomalías de los órganos afectados y realizar la detección de malformaciones asociadas. El tratamiento debe adaptarse a las necesidades específicas de cada individuo⁴¹⁰.

Se recomienda asesoramiento genético para las personas afectadas y sus familias. El apoyo psicosocial para toda la familia también es esencial. Por lo tanto, la planificación del tratamiento debe hacerse individualmente, considerando las principales quejas de los pacientes y respetando las limitaciones en cuanto a anatomía y disponibilidad de materiales quirúrgicos adecuados⁰⁸.

El manejo debe centrarse en la dificultad respiratoria neonatal si aparece (traqueotomía). La cirugía también puede ser necesaria para crear una pe-

queña abertura en el estómago que permita que permita la inserción de una sonda de alimentación en los bebés que experimente dificultades para comer a fin de mantener una nutrición adecuada⁴²⁵.

Es posible que se requiera cirugía para corregir anomalías de las mandíbulas, las extremidades y los ojos. La cirugía y/o la terapia del habla pueden ser necesarias cuando hay paladar hendido o labio de leporino. Las malformaciones esqueléticas, como anomalías en las costillas, rango de movimiento limitado de los codos y escoliosis, puede requerir una intervención quirúrgica. Los defectos cardíacos congénitos a menudo requieren cirugía⁴²⁵.

Debido a que los pacientes con hipoplasia mandibular severa eventualmente vienen acompañados de obstrucción de la vía aérea superior por reposición de la lengua en la zona faríngea posterior, como primera medida se utiliza el tratamiento postural, se ubica al paciente en decúbito prono y se monitorea la saturación de oxígeno⁴³².

Según la complejidad del caso se puede hacer uso de la inserción de un tubo nasofaríngeo o endotraqueal. Y en los casos donde el paciente presenta pausas prolongadas con apnea frecuente que no mejora, puede hacerse uso de la traqueostomía, no obstante, este procedimiento está relacionado a mayor índice de morbilidad y mortalidad⁴³².

En pacientes con apnea obstructiva del sueño se utiliza como tratamiento la suspensión hioidea, la cual mejora la posición epiglotal. Un estudio demostró que la combinación de la distracción osteogénica mandibular con la suspensión hioidea, son de gran ayuda en el tratamiento de apnea obstructiva del sueño, también se demostró que sirven para lograr la eliminación de la traqueostomía en pacientes postquirúrgicos por cirugía mandibular que han desarrollado oclusión de clase 1⁴³³.

Diagnóstico diferencial

En el SNG existen diversos síndromes con los que se puede realizar un diagnóstico diferencial; entre esto se encuentran el síndrome de Miller, TCS, síndrome de Richieri Costa-Pereira, síndrome de disostosis acrofacial tipo Rodríguez y con disostosis mandibulofacial con microcefalia⁴³⁴.

Principalmente recalcar el TCS ya que comparte características craneofaciales similares (Tabla 22) que incluyen micrognatia, hipoplasia malar, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y anomalías del oído, pero la hipoplasia mandibular tiende a ser más severa (Ilustración 54). Las anomalías de las extremidades son un signo cardinal del SNG en combinación con los rasgos faciales⁴³⁵.

Ilustración 54.

Paciente neonato con hipoplasia mandibular micro/retrognatia⁴³⁶.



Fuente: Opitz, C., et al (2000). Nager syndrome. Problems and possibilities of therapy. *J Orofac Orthop.* 61(4):226-36. doi: 10.1007/s000560050008.

Tabla 22.

Frecuencia comparativa de rasgos faciales entre los síndromes Nager y Treacher Collins⁴³⁷.

	TCS %	SN %
Fisuras palpebrales oblicuas antimongoloides	89	85
Hipoplasia malar	81	85
Mandibular hipoplasia	78	76
Coloboma del párpado inferior	69	19
Ausencia parcial o total de pestañas inferiores.	53	60
Malformación de aurículas	77	85
Defecto del conducto auditivo externo	36	70
Sordera conductiva	40	60
Paladar hendido	35	57
Proyección del cabello del cuero cabelludo en la mejilla lateral	26	14

Fuente: Halal, F., et al (1983). Differential diagnosis of Nager acrofacial dysostosis syndrome: report of four patients with Nager syndrome and discussion of other related syndromes. *American journal of medical genetics.* 14(2): 209–224. doi:10.1002/ajmg.1320140203.

El TCS es un trastorno del desarrollo craneofacial muy bien caracterizado que conduce a un fenotipo facial similar al del SNg. Se pudieron identificar los genes causantes de tres subtipos que se heredan de forma autosómica dominante (gen T *606847 y gen *613715) y autosómica recesiva⁴³⁸.

Sin embargo, TCS no conduce a las malformaciones de las extremidades preaxiales observadas en el SNg. También están otras disostosis mandibulofaciales: tipo Toriello (síndrome del arco branquial ligado al cromosoma X) con microcefalia, dismorfismo facial, hipoacusia, criptorquidia y problemas de aprendizaje⁴³⁸.

Podemos mencionar además el tipo Hedera-Toriello-Petty (disostosis mandibulofacial con ptosis) con características similares a TCS, tipo Bauru con malar hipoplasia, labio leporino y/o paladar hendido, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba y anomalías del oído, y tipo Verloes (disostosis mandibulofacial con macroblefaron y macrostomía) con hipertelorismo, fisuras palpebrales largas, ectropión y macrostomía. Para estos síndromes mencionados, los genes causales aún no han sido identificados⁴³⁸.

En cuanto a las características de la secuencia de Pierre Robin son frecuentes entre los individuos con SNg, pero hay pocos pacientes que tengan la tríada completa. Si un paciente encuentra bajo sospecha del SNg, el profesional de salud también debe tener en cuenta el síndrome de Pierre Robin y en especial debido a las implicaciones en el cuidado y tratamiento de estos pacientes. puesto que se pueden presentar complicaciones como dificultad respiratoria. A continuación, se observarán algunas patologías que se pueden diferenciar con el SNg en la tabla 23⁴³⁹.

Tabla 23.

Condiciones similares al Síndrome de Nager⁴⁴⁰

Diagnóstico diferencial	Factores diferenciadores
Síndrome de Edwards (trisomía 18)	<ul style="list-style-type: none">• Cariotipo (cromosoma 18 adicional), clinodactilia
Síndrome de Treacher Collins	<ul style="list-style-type: none">• Sin anomalías en los dedos/extremidades, retraso mental comúnmente autosómico dominante
Síndrome de Mohr (síndrome oral-facial-digital)	<ul style="list-style-type: none">• Polidactilia, alux bifido
Síndrome de Roberts	<ul style="list-style-type: none">• Cariotipo (separación prematura del centrómero), focomelia)
Síndrome TAR	<ul style="list-style-type: none">• Focomelia, sin anomalías faciales

Fuente: Ho, AS., et al (2008). Airway management in Nager Syndrome. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 72(12): 1885–1888. doi:10.1016/j.ijporl.2008.09.007.

Nota. TAR (trombocitopenia radio ausente)

Destacar que las DAF o AFDs por sus siglas en inglés son un grupo raro de afecciones congénitas en las que la disostosis mandibulofacial se asocia con malformaciones en las extremidades. Las manifestaciones sugestivas de SNg pueden ser anomalías faciales y preaxiales en las extremidades superiores⁴⁴¹.

Para el diagnóstico diferencial de la hipoplasia mandibular como se ha mencionado anteriormente también va a incluir la diferenciación de todos estos síndromes tanto el de Nager, como el Miller, TCS, Richieri Costa-Pereira, disostosis acrofacial tipo Rodríguez y en general disostosis mandibulofaciales con microcefalia (malformaciones craneofaciales asociadas a microcefalia, atresia de coanas, hipoacusia neurosensorial, paladar hendido)⁴³⁴.

El Síndrome de Rodríguez forma parte también del grupo de DAF. Algunos autores consideran que esta condición podría ser una forma complicada del SNg, debido a la relación genética que poseen al mostrar alteraciones en SF3B4, el mismo gen relacionado al mayor número de casos del SNg. Todos los pacientes reportados con este síndrome o han muerto al nacer o mueren en periodo neonatal por obstrucción respiratoria, por lo que se lo considera altamente letal⁴⁴².

Por otro lado, las malformaciones en las extremidades inferiores y los órganos internos son más sugestivas del síndrome de Rodríguez (SR). Dado

el caso que se presente una superposición clínica de NS y SR no podemos descartar la posibilidad de que las dos condiciones sean expresiones clínicas diferentes de un mismo síndrome⁴⁴¹.

Así mismo entre otros síndromes se pueden incluir al diagnóstico diferencial de DAF, Nager, la trisomía 18, trisomía 7 mosaicismo, síndrome de Kelly y el síndrome de malformaciones congénitas anal, auricular, renal y radial⁽⁴³⁷⁾.

La DAF o síndrome de disostosis mandibulofacial con “aplasia” de radio o SNg puede diferenciarse de otros síndromes malformativos así tenemos un síndrome informado por Kelly en hermanos con disostosis mandibulofacial leve, sin falangismo de los pulgares y retraso mental⁴⁴³.

Un segundo síndrome malformativo abarca la asociación de hemimelia radial bilateral o unilateral con síndrome de Goldenhar unilateral o bilateral. Tercero la asociación de microsomía hemifacial (displasia otofacial) con malformaciones ipsilaterales del tórax y miembros superiores (disostosis acrofacial postaxial). Este tipo, se suele confundir con DAF⁴⁴³.

En resumen, para comparar el TCS de otros síndromes se debe considerar principalmente las deformidades craneofaciales, en menor frecuencia las anomalías corporales y, por último, defectos en otros órganos. El diagnóstico confirmatorio es totalmente genético. Por otra parte, el Síndrome de Miller, mantiene una gran similitud en sus manifestaciones con el SNg, pero, generalmente está ligado a alteraciones del sistema nervioso central. Mientras que, en el SNg se diferencia sobre todo por presentar anomalías múltiples del sistema óseo, ausencia de uno o varios huesos, estructuras supernumerarias, defectos articulares, y en inusuales ocasiones trastornos neurológicos (Tabla 24)⁴⁴⁴.

Tabla 24.

Malformaciones asociadas a SNg, se compara con otras de fenotipo similar⁴⁴⁵.

Malformación	Propositus	Sx Nager	Sx Miller	Sx. 1 y 2 arco braquial
Cráneo	sí	25%	Si	10% plagiocefalia
Hipoplasia malar, maxilar y mandíbula	sí, mandíbula	si mandíbula	sí malar mandíbula	65% asimetría esquelética. Hipoplasia de temporal, malar, rama y condilo
Ectropión	no	No	sí	Blefaroptosis
Filtrum largo	sí	No	sí	No
Fisuras palpebrales inclinadas	sí	100%	no	Estrechamiento (suras palpebrales)
Ausencia de pestañas	no	80%	no	Tumores epibulbares 35%. Coloboma de párpado inferior 20 %
Coloboma párpado inferior	no	50%	sí	
Puente nasal ancho con punta descendida	si	Constante	no	No
Anquilosis mandibular	no	25%	no	Si
Macrostomía	no	20%	no	Si
Paladar hendido	no	60%	no	15%
Agenesia o agenesia parcial del paladar blando	no	60%	no	No
Paladar blando corto	sí	60%	constante	Parálisis 35%, insuficiencia VF
Paladar alto y estrecho	sí	60%	constante	No
Paladar hendido submucoso	no	60%	constante	No
Uvula bífida	no	60%	constante	No
Labio hendido	no	10%	constante	No
Hipoplasia oligodoncia	sí	Constante	no	No
Pabellones auriculares displásicos	si	80%	constante forma de copa	Pabellones auriculares dismórficos 65 %, microtia, anotia, apéndices o hendiduras preauriculares
Hipoplasia hélix antihelio y tragus	no	Constante	constante	
Atresia CAE	sí	85%	constante	
Sordera conductiva	sí	85%	constante	15%
Sistema musculoesquelético				
Anomalías radiales	sí	75%	no	10%
Hipoplasia o aplasia radial	no	25%		no
Sinostosis de huesos carpales	no	Constante	sí	sí
Ausencia de 5 metacarpiano	no	No	sí	no
Agenesia de dedos de pie	no	No	constante	no
Anomalías de miembros pélvicos	sí	Constante	sí	
Retraso en el crecimiento	sí	10%	no	
Sistema cardiovascular				
Tetralogía de Fallot	no	Frecuente	no	65%
Defecto ventriculoseptal	no	Frecuente	no	sí

Sistema genitourinario	no	Frecuente	no	no
Reflujo vesicouretral	no	Frecuente	no	sí
Agenesia renal	no	Frecuente	no	no
Sistema nervioso central				Parálisis facial
Inteligencia normal	sí	Sí	no	Retardo mental 5 a 15 %
Dificultad de aprendizaje	sí	Constante	no	sí
Fusión de vértebras cervicales	no	No	no	60%
Anomalías costales	no	No	no	30%
Genética		9q32 de- lección 1q12-q21		5p del 6 q, trisomía 7 mosaicis- mo, del 8q

Fuente: Prado, NYB., et al (2013). Distracción osteogénica mandibular en síndrome de Nager. Reporte de un caso. Revista Mexicana de Ortodoncia. 1(1): 45-54. doi: 10.1016/S2395-9215(16)30007-1.

Nota. Sx: síndrome. CAE: conducto auditivo externo.

Pronóstico

Principalmente la esperanza de vida de pacientes con este tipo de síndrome es normal pero las anomalías del miembro superior distal se han reportado en el 100% de los pacientes con SNg con una inclusión de pulgares y deformidades del paladar⁴⁴⁶.

En estos pacientes las intervenciones necesarias como la traqueotomía y la gastrostomía también alteran la vocalización y las actividades tempranas del habla debido a la apertura mandibular y anomalías coexistentes en las extremidades, además el mantenimiento de la higiene oral adecuada puede representar un problema importante⁴⁴⁶.

El diagnóstico del SNg es factible prenatalmente, tan pronto como sea posible, usualmente se da a la semana 22 de gestación y sospechase si se detecta micrognatia severa, acortamiento del antebrazo y ausencia de uno o más dedos⁴³⁴.

En estos pacientes, la microrretrognatia grave puede provocar una obstrucción aguda de las vías respiratorias superiores después del nacimiento y dificultades de alimentación durante el período neonatal⁴³⁴.

Puede ser necesaria una traqueotomía para asegurar la respiración y una gastrostomía para la alimentación. Las malformaciones pueden requerir corrección quirúrgica. Por lo tanto, el diagnóstico prenatal es fundamental para ayudar a los padres a tomar su decisión y al médico a estar adecuadamente preparado para los cuidados posnatales⁴³⁴.

Dejar al niño en decúbito prono es un método conservador para permitir que la lengua caiga hacia adelante. Si bien existe una placa extendida destinada a forzar la lengua hacia adelante a menudo produce buenos resultados en pacientes con secuencia de Robin. La placa extendida sin embargo no es particularmente exitosa en pacientes de Nager debido a la mayor gravedad de los síntomas mandibulofaciales⁴³⁶.

De acuerdo con el estudio realizado por Van Lierde y colaboradores, el manejo del habla y el lenguaje debe centrarse en las habilidades del lenguaje receptivo y expresivo y la conceptualización lingüística, la colocación fonética correcta y la modificación de la hipernasalidad y la emisión nasal⁴⁴⁷.

Una terapia del habla resulta ventajosa para aumentar la actividad oral y la apertura de la boca para disminuir la resonancia y mejorar la producción de vocales abiertas. El levantamiento de la lengua y la inteligibilidad general está severamente limitado por la poca movilidad mandibular y micrognatia. Las técnicas quirúrgicas maxilofaciales pueden mejorar la inteligibilidad general y los aspectos fonéticos de la articulación⁴⁴⁷.

Complicaciones

Los niños con anomalías craneofaciales tienen obstrucción de las vías respiratorias superiores, que varía clínicamente desde obstrucción nasal, aumento del trabajo respiratorio y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) grave hasta dificultad respiratoria⁴⁴⁸.

Las secuelas conocidas de la obstrucción incluyen retraso en el crecimiento, desarrollo neurológico subóptimo y retraso en el desarrollo. Aunque la traqueotomía temprana puede ayudar a evitar estas secuelas, las traqueotomías permanentes en bebés y niños conllevan el riesgo de mortalidad por taponamiento⁴⁴⁸.

Incluso sin complicaciones, la traqueotomía distorsiona aún más la apariencia y la voz del niño. Se han informado protocolos de vía aérea intraoperatoria y descripciones de SAOS en síndromes craneofaciales, pero la mayoría de las preguntas básicas relacionadas con el manejo de la vía aérea siguen sin abordarse en gran medida⁴⁴⁸.

La traqueotomía es un procedimiento que salva vidas para un recién nacido, pero el uso prolongado del tubo de traqueotomía causa crecimiento desviado e infecciones. Por tanto, la decanulación precoz es el objetivo del tratamiento. La distracción osteogénica (DO) además brinda la posibilidad de un alargamiento mandibular temprano⁴⁴⁹.

Un claro ejemplo de estas complicaciones puede ser el primer caso de un niño con SNg con ausencia de la epiglotis en 1954 donde el niño falleció poco después de nacer, ya que además de tener ausencia de epiglotis, tenía laringe hipoplásica y cuerdas vocales ausentes, lo que desencadenó la dificultad respiratoria que le ocasionó la muerte⁴⁵⁰.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

X

Síndrome de West



Definición

La historia establece que fue el primer síndrome descrito dentro de las encefalopatías epilépticas, refiriendo que dicha condición favorece al deterioro de las funciones cognitivas y neurológicas. Además de observar carencia de la vivencia intelectual y de movimientos en las extremidades con relación a su edad^{451,452}.

No fue hasta 1950 que el Síndrome de West (SW) fue incluido como un trastorno epiléptico gracias al trabajo de Gibbs en ayuda con otros investigadores, donde describieron con amplitud las características principales del electroencefalograma (EEG) con hipsarritmias⁴⁵³.

La Liga Internacional Contra La epilepsia (ILAE) describe el SW como una condición electroclínica que comienza en la infancia y se acompaña de espasmos epilépticos de tipo convulsivo⁴⁵⁴.

Tomando en consideración la existencia de múltiples causas subyacentes y al desarrollo neurológico anormal, es común que este síndrome sea clasificado en grupos diagnósticos. Siendo el grupo más destacado el propuesto por la ILAE, organismo que los describe como espasmos infantiles sintomáticos y criptogénicos⁴⁵⁵.

El SW, trata de una condición que forma parte del grupo de encefalopatías epilépticas dependiente de la edad, caracterizada por presentar específicamente un único tipo de ataque, espasmos infantiles, que generalmente ocurren en clúster. Viene acompañado de irregularidades severas en el EEG como hipsarritmias y al mismo tiempo de retraso en el desarrollo psicomotor⁴⁵⁶.

Típicamente, los espasmos infantiles se los cataloga como un síndrome epiléptico catastrófico que frecuenta en niños entre 3 meses y 2 años de edad, causando en su mayoría severos retrasos en el desarrollo cerebral, además de hacer más complejo el tratamiento de la epilepsia⁴⁵⁷.

Etiología

Anteriormente, se clasificaba la etiología del SW en sintomática y criptogénica. Los sintomáticos se diferenciaban por presentar una causa subyacente clara, con retraso del desarrollo psicomotor que antecede al comienzo de la convulsión. Mientras que, los criptogénicos mostraban una causa subyacente con desarrollo normal que anteceda a los espasmos⁴⁵⁸.

A través de los años se ha asociado a los espasmos infantiles a varias etiologías. La lista va desde enfermedades genéticas, metabólicas, inmunoló-

gicas, infecciones, hasta lesiones cerebrales adquiridas, entre ellas, lesiones traumáticas, hipóxicas o isquémicas⁴⁵⁷.

Existía un problema al momento de clasificar a un paciente entre sintomático y criptogénico, por lo que se empezó a utilizar el término idiopático, en pacientes que presentaban desarrollo normal al inicio de la enfermedad, patrón de hipsarritmias sin anomalías focales, examen y neuroimagen sin anomalías⁴⁵⁸.

En la actualidad, existe una nueva propuesta por parte de la ILAE, que reemplaza estos términos por categorías etiológicas específicas que se distinguen entre genética, estructural/metabólica y desconocida. Según un estudio en el Hospital de Xiangya, China, se clasificó etiológicamente 541 casos de espasmos infantiles (Tabla 25)^{458,459}.

Tabla 25.

Las causas específicas del grupo (N = 541)⁴⁵⁹

Categorías etiológicas (n)	Causas específicas	N
Adquirido estructuralmente (n = 137)		
	HIE con o sin ICH/hipoglucemia	
	• lesión perinatal	62
	• lesión postnatal	8
	Infeccción intracraneal	
	• Meningitis bacteriana (perinatal)	9 (1)
	• Meningoencefalitis viral	8
	Lesión cerebral secundaria a hipoglucemia neonatal	18
	ICH	
	• Lesión perinatal	13
	• Lesión postnatal	3
	Encefalomalacia con otras causas	
	• Insulto perinatal indefinido	2
	• CVM	2
	• Pigmentos de incontinencia	1
	• Causas desconocidas	8
	Neuroglioma	2
	Lesión cerebral focal de causa desconocida	1

Genético-estructural (n = 39)		
	Complejo de esclerosis tuberosa	
•	Variante TSC1	4
•	Variante TSC2	10
•	NA	17
	Neurofibromatosis	
•	Variante NF1	2
•	NA	2
	Variante NEDD4L (heterotopía, paquigiria-lisencefalia)	1
	Variante DCX (paquigiria-lisencefalia, agenesia del cuerpo calloso)	1
	Variante NPRL3 (paquigiria-lisencefalia)	1
	17p13.3 microdelección (paquigiria-lisencefalia, heterotopía)	1
Estructural-congénita (n = 27)		
	Paquigiria-lisencefalia	12
	Displasia cortical focal	4
	Heterotopía	2
	Polimicrogiria	1
	Esquizencefalia	1
	≥ 2 Malformaciones	
•	Paquigiria-lisencefalia, heterotopía, esquizencefalia, agenesia del cuerpo calloso	1
•	Heterotopía, displasia cortical focal, agenesia del cuerpo calloso	1
•	Heterotopía, agenesia del cuerpo calloso, encefalomalacia con causa desconocida (no epileptogenicidad)	1
•	Displasia cortical focal, esquizencefalia	1
	Hemangioma intracraneal	3
Genética (n = 70)		
	Variante STXBP1	12
	Variante CDKL5	12
	Variante KCNQ2	5

Variante CLCN4	3
Variante IRF2BPL	4
Variante GNAO1	2
Variante SCN8A	2
Variante KCNB1	2
Variante SCN2A	2
Variante SCN10A	1
CyFIP2 + variante KMT2D	1
Variante MECP2	1
Variante DNM1	1
Variante ARX	1
Variante GRIN2B	1
Variante AARS	1
Variante NTRK2	1
Variante SPTAN1	1
Variante CACNA1A	1
Variante GNB1	1
Variante GABRE	1
Variante KMT2D	1
Variante UFC1	1
Variante SMARCA2	1
Microdelección Xp22.13 (alberga el exón del gen CDKL5)	1
Microdelección 20q13.33 (alberga los genes EEF1A2, KCNQ2)	1
Microdelección 9q33.3-34.11 (alberga el gen STXBP1)	1
Microdelección 9p24.3-22.3	1
Microduplicación 5p12-11 (alberga el gen HCN1)	1
Microdelección 3p25.3 (alberga el gen SETD5)	1
Microdelección 1p36.33 (alberga el gen GNB1)	2
Microdelección 1p36.33-32 (alberga el gen GNB1)	1
Microduplicación Xp22.11-21.3 (alberga el gen ARX)	1
Microduplicación 15q11.2	1
<hr/>	
Metabólico (n = 13)	
<hr/>	
Trastorno de la glicosilación	
• Variante SLC35A2	2

	• Variante ALG1	1
	• Variante ALG13	1
	Metabolismo de los metales	
	• Enfermedad de Menkes (variante ATP7A)	1
	• Neurodegeneración cerebral con hierro acumulado (variante WDR45)	3
	MMA (variante MMACHC)	1
	Epilepsia dependiente de piridoxina (variante ALDH7A1)	1
	Deficiencia de SCAD (variante de ACADS)	1
	Enfermedades de almacenamiento lisosomal	
	• Variante HEXA	1
	Trastornos mitocondriales (variante MT-ND1)	1
<hr/>		
Infeción (n = 2)		
	Infeción intrauterina	2
<hr/>		
Desconocido (n = 253)		
	Genética probable	
	• Variante CD99L2	2
	• Variante TAF1	2
	• Variante GPT2	1
	• Variante ATP2A2	1
	• Variante CYFIP1	1
	• Variante MYO18A	1
	• Variante CLCN6	1
	• Variante CACNA1C	1
	• Variante MED12	1
	• Variante TCF4	1
	• Variante TCF20	1
	Metabolismo probable (evidencia de apoyo)	
	• Epilepsia dependiente de piridoxina (resuelta con suplementos de B6)	1
	• Síndrome de deficiencia de GLUT-1	1
	• (Hipoglicorraquia)	
	• Leucoencefalopatía (lesiones en el cerebro)	1
	• Resonancia magnética	

• Hipofosfatasa (variante ALPL)	1
Otros	236

Fuente: Peng, P., et al (2022). Etiologic Classification of 541 Infantile Spasms Cases: A Cohort Study. *Front Pediatr.* 10: 10:774828. doi: 10.3389/fped.2022.774828.

Nota. CVM: malformación venosa cerebral; GLUT: transportador de glucosa; HIE: encefalopatía hipoxi- isquémica; ICH: hemorragia intracraneal; MMA, academia metilmalónica; Resonancia magnética; NA, no aplicable; SCAD, acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

Más del 40% de los casos se deben a etiologías de origen prenatales y perinatales. No obstante, también hay casos de origen natales, de síndromes neurocutáneos, como otras previamente mencionadas (tabla 26) ^(460, 461).

Tabla 26.

Etiología del Síndrome de West⁴⁶¹

Agresiones Prenatales
<ul style="list-style-type: none"> • TORCH • Tóxicos • Accidentes Cerebrales Vasculares • Hipoxia Isquemia
Agresiones Perinatales
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía Hipóxico-Isquémica • Hipoglicemia • Hemorragias • Traumatismos • Infecciones del Sistema Nervioso Central
Agresiones Post Natales
<ul style="list-style-type: none"> • Accidente Cerebral Vascular • Encefalopatía Hipóxico Isquémica • Infección del Sistema Nervioso Central • Absceso Cerebral • Traumatismo
Trastorno de la Migración Cortical
<ul style="list-style-type: none"> • Lisencefalia-Paquigiria • Esquisencefalia • Polimicrogria • Holoprosencefalia • Megalencefalia
Síndromes Neurocutáneos

- Sturge Weber
- Incontinencia Pigmenti
- Esclerosis Tuberosa
- Neurofibromatosis
- Nevó Sebáceo de Jadasson

Enfermedades Metabólicas

- Errores innatos del Metabolismo
- Hipoglucemia neonatal
- Enfermedades Mitocondriales

Cromosómicas

- Síndrome Down
 - Síndrome de COFS
 - Síndrome de Aicardi y Otahara (evolución)
 - Mutación en el gen *cdk15*
-

Fuente: Zaldívar G., (2013). Síndrome de West / West's Syndrome. Acta Pediátrica Hondureña. 4(1):272-277.

Nota. TORCH: toxoplasmosis, rubéola citomegalovirus, herpes simple y VIH. COFS: cerebro-óculo-facio-esquelético.

La etiología subyacente por lo general se ve arraigada a la genética, se pueden presentar como anomalías cromosómicas o también como defectos de un solo gen. Los genes específicos que presentan mutaciones son ARX, GAMT, ALG13, CDKL5, SCN2A, STXBP1, SCN1A, ALG13, GABRB3, DNMT1, SCN8A, MAGI2, ACADS, WDR45 y GABRA1⁴⁶⁰.

Las lesiones perinatales adquiridas, como la hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular, son etiologías relacionadas a los espasmos infantiles que ha demostrado con el tiempo una creciente respecto a su incidencia. Es muy seguro que esto se presente como resultado al aumento de supervivencia en los bebés prematuros⁴⁵⁷.

Es de suma importancia explicar la etiología del SW y hallar su dependencia con el pronóstico. Dado que, la literatura indica que el pronóstico está en gran parte influenciado por la etiología⁴⁶².

Aproximadamente el 70% de infantes con esta condición se presentan como un grupo sintomático con una etiología subyacente reconocible, entre ellas se encuentra el complejo de esclerosis tuberosa, siendo el más destacado⁴⁶³.

Son diversos los factores que pueden llegar a causar espasmos infantiles, estos pueden presentarse como eventos causales aislados o asociados. De tal manera, que no se puede confiar en una distinción etiológica obvia, ya

que diferentes eventos pueden concurrir al mismo tiempo y causar los espasmos⁴⁶⁴.

Epidemiología

Los espasmos infantiles, son un subconjunto de los espasmos epilépticos, se encuentran catalogados como una encefalopatía epiléptica, donde por cada 10000 nacidos vivos 2 a 4 se ven afectados por esta patología⁴⁶⁵.

Mientras que la incidencia del SW va entre 1/2000 y 1/4000, y representa el 47% de epilepsias en el primer año de vida. Es predominante en varones, aunque no varía mucho respecto a las mujeres y es el más común en este intervalo de edad⁴⁶⁶.

La mayor incidencia de espasmos infantiles se da entre los 3 a 12 meses de edad. Presentando cualquier variante etiológica, ya se criptogénica, sintomática o idiopática⁴⁶⁷. No se tiene registros nacionales sobre datos epidemiológicos del SW. Sin embargo, en Lima, Perú, se realizó un estudio donde se demostró que por cada 2640 niños sanos 1 se encuentra afectado por esta condición. Dato que se ha considerado como un valor de incidencia generalizado para Latinoamérica⁴⁶⁶.

En un estudio realizado en el hospital pediátrico universitario de Centro Habana en 39 pacientes con SW, se demostró un predominio de la etiología genética, siendo las causas principales la encefalopatía hipóxica isquémica con un 25,6% y los síndromes neurocutáneos con un 17,9%⁴⁶⁸.

En un estudio realizado en los hospitales Garrahan, Niño Jesús y en la Clínica San Lucas de Argentina, se evaluaron a 178 pacientes con SW, de los cuales se eligió una muestra de 26 pacientes únicamente con etiología idiopática⁴⁶⁹.

Se demostró que todos los pacientes presentaron espasmos en grupos, bilaterales y simétricos. El 34,7% fueron de tipo flexor, el 7,6% fueron de tipo extensor y el 57,7% fueron de carácter mixto. Además, de que en cada uno de ellos se presentó un patrón típico de hipsarritmias en el EEG⁴⁶⁹.

Fisiopatología

La fisiopatología en este síndrome no está del todo clara, y por lo tanto no se puede establecer un agente causal directo que ocasione el inicio de la patología. En términos generales lo más probablemente es que una interrupción en la red cerebral normal ya sea a nivel molecular o celular sea una de las

posibles causas de este síndrome, induciendo alteraciones anormales a nivel de las estructuras corticales y subcorticales^{464, 470}.

No obstante, se conoce que existen mecanismos que podrían estar relacionados al origen del síndrome, entre los más destacados, una mayor excitabilidad y una pérdida de inhibición, aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y N-metil-D-ácido aspártico (NMDA) el cual se caracteriza por el aumento de la excitabilidad neuronal y la pérdida de interneuronas⁴⁷⁰.

Es posible que la explicación más aceptada sea la teoría de Baram acerca de los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Exponiendo que las múltiples causas del síndrome de West dan como consecuencia una mayor liberación de mediadores activados por estrés en el cerebro, siendo el mayor responsable de los espasmos, la CRH⁴⁷¹.

Los CRH juegan un papel fundamental en la regulación del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, y se la asocia al desarrollo fetal temprano, implantación embrionaria y al detonante del parto⁴⁷². En el periodo neonatal temprano se puede encontrar a estos receptores en grandes cantidades, es considerado un poderoso convulsivo y tiene propiedades excitadoras en varias neuronas⁴⁷¹.

Hay una hipótesis que describe como las lesiones corticales focales pueden llegar a extenderse hasta los ganglios, lo que probablemente sería una respuesta a la aparición de las manifestaciones clínicas de espasmos y patrón de hipsarritmias⁴⁶⁴.

Clínica

El SW se compone de una triada en especial que consta de la presencia de espasmos, retraso en el desarrollo cognitivo (tabla 27) y patrón de hipsarritmia en el EEG⁴⁷³.

Tabla 27.

Características clínicas de los niños con síndrome de West, de una muestra de 30 niños provenientes del Norte de la India⁴⁷⁴.

Características clínicas de los niños con síndrome de West	
Parámetro	Número (Porcentaje)
Proporción de hombres	21 (70%)
Retraso en el desarrollo antes del inicio	28 (93.2%)
Microcefalia	16 (53.3%)
Parálisis cerebral	20 (66.7%)
Parámetro	Mediana (IQR)

Edad de inicio (meses)	4 (3,6,5)
Edad en el momento del diagnóstico (meses)	12 (6,21)
Desfase temporal (meses)	5 (2,14)
Número de clústeres por día	9 (6,12)
Número de espasmos por clúster	5 (4,6)

Fuente: Gehlawat, VK., et al (2021). Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. *J Family Med Prim Care*. 10(1):350–353. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1405_20.

Nota. Se describe las frecuencias de presentación de características clínicas en el síndrome de West

La característica clínica principal del SW radica en los espasmos musculares, contracciones que surgen en cualquier momento y suelen ser de baja duración, afectando músculos del cuello, tronco y extremidades⁴⁷⁵.

Los espasmos se presentan como convulsiones mioclónicas-tónicas que pueden originarse por movimientos flexores, extensores o mixtos, los cuales se pueden analizar solo con la observación. Mientras que, la regresión del desarrollo psicomotor depende de la clínica y el examen físico y, por último, el patrón de hipsarritmias que solo se detecta en el EEG⁴⁷³.

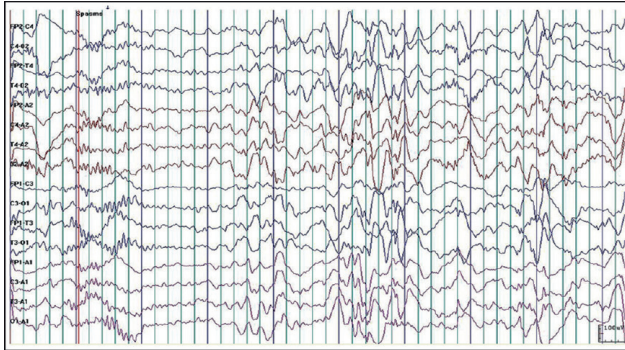
Las contracciones pueden ser variables con una duración aproximada de 1 a 2 segundos. Este síndrome se manifiesta regularmente con espasmos en racimos, presentándose hasta cientos de contracciones en un solo día, y se suscitan por una extensión o flexión súbita, acompañado o no de pérdida de movimiento del tronco⁴⁷⁶.

Es normal hallar otros sucesos clínicos asociados a esta patología, por ejemplo, signos y síntomas, como cianosis, palidez, desviación de los ojos y alteración de la frecuencia respiratoria o cardíaca. El paciente al mismo tiempo puede presentar llanto y gritos⁴⁷⁰.

Existe la teoría de que el SW se basa sobre una actividad agresiva epileptogénica ictal y electrográfica (Ilustración 55), que cursa sobre todo en el periodo de maduración cerebral, de tal manera, que esta pueda ser la causa principal del deterioro cognitivo progresivo, mediado por variaciones en la conectividad cerebral y neurogénesis disminuida⁴⁷⁷.

Ilustración 55.

Actividad rápida similar a un huso correspondiente al espasmo. Registro de EEG ictal que muestra una velocidad del papel de 30 mm/s y una ganancia de 10 microvoltios/mm⁴⁷⁸.



Fuente: Lype, M., et al (2016). The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol.* 19(1):52-7. doi: 10.4103/0972-2327.168627.

El hallazgo de hipsarritmias en EEG es considerado un importante biomarcador clínico para corroborar un mal pronóstico. Se caracteriza por mostrar cambios aleatorios bruscos, con ondas lentas de gran magnitud, multifocal, acompañado de picos que se entremezclan⁴⁷⁹.

La amplitud varía entre > 200 o 300 μV , al igual que varían la frecuencia y la distribución de picos. Esta variabilidad de patrones ocasiona que sea poco confiable evaluar y clasificar las hipsarritmias, sumando además que se debe separar de los espasmos epilépticos asociados y de la etiología subyacente⁴⁷⁹.

Datos actuales que considerar en la clínica de un paciente con SW son las comorbilidades asociadas, secundarias a la etiología subyacente. Hospitalizaciones recurrentes por infección respiratoria, reflujo esofágico, aspiración, espasmos epilépticos, marcadores pronósticos pobres, entre otros, sugieren un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2⁴⁸⁰.

Aquellos que desarrollen fiebre, tos y muestren síntomas respiratorios durante el tratamiento de SW, debe considerarse hacer una prueba de SARS-CoV-2. Y en caso de ser positivo debe ser hospitalizado y aislado⁴⁸⁰.

Otro punto que destacar, sobre todo para los países latinoamericanos, es la relación que existe entre el síndrome del Zika congénito (CZS) con el

aumento de la prevalencia de epilepsias en bebés, el cual ha demostrado un alza del 54%. Estadística importante considerando que las infecciones congénitas son una etiología potencial del SW sintomático⁴⁸¹.

Un estudio realizado por Bustamante et al. Define que el CZS puede ser una causa subyacente de SW. Demostrando que la presencia de complicaciones como las convulsiones en este tipo de pacientes deben ser consideradas y debidamente analizadas en las manifestaciones clínicas⁴⁸¹.

Diagnóstico

La ILAE reconoce la presencia de una triada típica para el diagnóstico del SW. El paciente característico debe presentar espasmos infantiles, retraso del desarrollo psicomotor e hipsarritmias. Al mismo tiempo, mencionan que no es necesario presentar la triada completa para ser diagnosticado como SW. Basta con presentar dos de ellos⁴⁸².

En un taller de ILAE en el año 1992, se hizo énfasis sobre la combinación de espasmos e hipsarritmias, sin la necesidad de presentar retraso en el desarrollo psicomotor, para el diagnóstico de SW. Que a pesar de existir un gran número de pacientes que vienen acompañados de retraso mental, se hace mayor énfasis, a los otros parámetros, por su importancia pronóstica⁴⁸².

La hipsarritmia es el patrón de EEG interdicial relacionado con mayor medida a los espasmos infantiles. La presencia de este patrón, con frecuencia, viene escoltado de una regresión del desarrollo. De tal manera, que la identificación y la erradicación de la hipsarritmia es fundamental para el bienestar del paciente⁴⁸³.

Cabe destacar que la relatividad de los espasmos, la hipsarritmia, entre otros factores clínicos/EEG, no están del todo claras, respecto a si la presencia de espasmos infantiles junto a las hipsarritmias deba considerarse de un peor pronóstico a diferencia de un paciente con espasmos infantiles sin hipsarritmias⁴⁸³.

En síntesis, los criterios para definir y diagnosticar el SW son: Presencia de espasmos infantiles con un rango de edad entre 2 meses y 2 años. Presencia de anomalías en el desarrollo con EEG definitivamente epiléptico o sin anomalías en el desarrollo, pero con encefalopatía epiléptica Probable o Definitivo. Y entre las características exclusivas puede presentar retraso del desarrollo temprano o tardío, o el Síndrome de Lennox-Gastaut⁴⁸².

Tratamiento

Existen declaraciones de consenso, lineamientos de organizaciones nacionales, revisiones de literatura y medidas de calidad, que respaldan la evidencia de ensayos aleatorios de gran calidad sobre la recomendación de utilizar corticotropina (ACTH), prednisolona y vigabatrina, como tratamiento de primera línea en el SW⁴⁸⁴.

Es de importancia mencionar, que la prednisolona en dosis alta (4mg-8mg/kg/d o 40-60 mg/d) no se incluyó como tratamiento recomendado hasta el 2017, a través del Conjunto de medidas de calidad de la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad de Neurología Infantil. Un estudio realizado el 2021 en el Norte de la India logró analizar la respuesta al tratamiento contra el síndrome de West en 30 niños que lo padecían (tabla 28)^{485,474}.

Tabla 28.

Respuesta al tratamiento de los niños con síndrome de West de una muestra de 30 niños provenientes del Norte de la India⁴⁷⁴.

Drogas	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	No se ha intentado
Piridoxina	0	0	2 (6.6%)	28 (93.3%)
Levetiracetam	1 (3.4%)	11 (36.6%)	2 (6.7%)	16 (53.3%)
Valproato	0	3 (10%)	25 (83.3%)	2 (6.7%)
Vigabatrina	7 (23.3%)	7 (23.3%)	11 (36.6%)	5 (16.7%)
Prednisolona	7 (23.3%)	9 (30%)	2 (6.7%)	12 (40%)
Metilprednisolona	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	28 (93.3%)
ACTH	3 (10%)	3 (10%)	1 (3.3%)	23 (76.6%)

Fuente: Gehlawat, VK., et al (2021). Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. J Family Med Prim Care. 10(1):350–353. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1405_20.

Nota. ACTH: hormona corticotropina

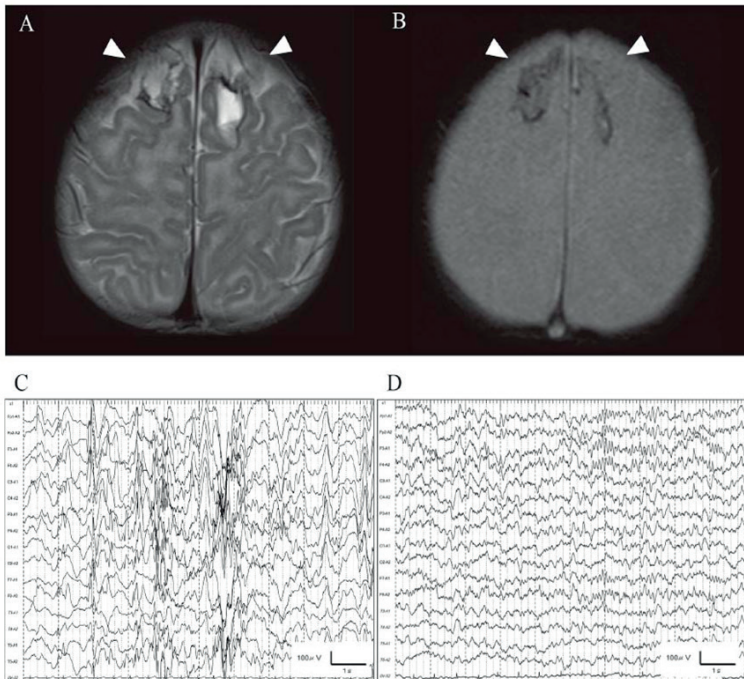
Aunque no se conoce con exactitud como trabaja la ACTH, se sabe que puede reducir la excitabilidad neuronal, lo que es posible al disminuir la producción y liberación de la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina y al afectar las neuronas límbicas mediante los receptores específicos de melanocortina⁴⁸⁶.

En un metaanálisis se determinó que los corticoides orales como la prednisolona, son igual de efectivos que la ACTH para la remisión electroclínica

a largo plazo. Al mismo tiempo los efectos adversos de ambos son bastante parecidos e igual de tolerables. En el centro médico de Nagoya, Japón, una niña a los 6 meses de edad presentó los espasmos, evidenciados en el EEG y en la imagen por resonancia magnética (MIR), dando como tratamiento ACTH, evidenciándose desde los 11 meses de edad desaparición de estos (Ilustración 56)⁴⁸⁵.

Ilustración 56.

RM y EEG: Las imágenes axiales ponderada en T2 (A) y axial ponderada en T2 (B) revelan hendiduras parenquimatosas en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales (punta de flecha). (C) Al ingreso, el EEG durante el sueño revela hirsarritmia. (D) El EEG durante el sueño era normal a los 2 años y 7 meses de edad⁴⁸⁷.*



Fuente: Takeda, R., et al (2020). Post-Traumatic West Syndrome due to Abusive Head Trauma in Two Infants with Different Brain Imaging Findings. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 250(3): 167–171. doi:10.1620/tjem.250.167.

El trabajo de Espasmos Infantiles del Reino Unido (UKISS), un estudio controlado aleatorizado de clase III, demostró que la prednisolona en dosis altas (40-60 mg/d) comparado con el tratamiento con ACTH sintética (150 IU/d), demostraron una eficacia bastante ajustada del 70% y 76% respectivamente. Sumándole que prednisolona es una opción mucho más económica y accesible⁴⁷¹.

Por otra parte, se estima que entre el 40 a 50% de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa manifiestan espasmos infantiles. Se ha estudiado que la vigabatrina y sus análogos, reducen selectivamente las interneuronas corticales de parvalbúmina, siendo el mecanismo más probable de su eficacia en este complejo⁴⁸⁸.

La vigabatrina es considerado el fármaco de primera línea en pacientes con el complejo de esclerosis tuberosa. No obstante, estudios mencionan que es fármaco es menos eficaz en presencia de otras etiologías, donde la ACTH y la prednisolona prevalecen⁴⁸⁹.

La vigabatrina se administra por vía oral, 50 mg/kg/d el primer día; se aumenta a 100 mg/kg/d los siguientes 3 días, si los espasmos persisten, se puede administrar hasta 150 mg/kg/d⁴⁹⁰.

No es recomendable iniciar tratamiento administrando otros tipos de medicamentos anticonvulsivantes o empezar con terapias dietéticas que no sean los de primera línea. Debido a la poca efectividad que han demostrado como tratamiento inicial. Por lo tanto, se debe mantener a la terapia hormonal (ACTH) o la vigabatrina como principal opción⁴⁸⁴.

Diagnóstico Diferencial

Frecuentemente se puede diferenciar a los espasmos infantiles, por cólicos, reflejos de Moro y el síndrome de sobresalto. Además, se pueden confundir con sacudidas hipnagógicas, que suelen ocurrir en el transcurso del sueño, golpes en la cabeza, también por flexión o extensión transitoria de la postura del tronco y extremidades de descendencia no epiléptica, entre otros tipos de actividad mioclónica⁴⁹¹.

Los síndromes que pueden causar mayores problemas en el diagnóstico son: La encefalopatía mioclónica temprana, encefalopatía epiléptica mioclónica temprana y el síndrome de Lennox-Gastaut, debido a que comparten la misma fisiopatología base, pero varían al expresarse en edades distintas. Las características ictales e interictales de estas patologías junto a otras epilepsias mioclónicas se describen en la tabla 29⁴⁹¹.

Tabla 29.

Comparación de los Síndromes Epilépticos Infantiles: Características típicas o más comunes⁴⁹¹.

	Encefalopatía epiléptica infantil temprana	Encefalopatía mioclónica temprana	Espasmos Infantiles	Síndrome de Lennox-Gastaut	Epilepsia mioclónica benigna en la infancia	Epilepsia mioclónica severa en la infancia	Epilepsia con convulsiones extáticas mioclónicas
Edad de inicio	0-3 m	0-3 m	3-8 m	1-8 y	1-2 y	3 m-7 y	7 m-10 y
Eventos letales							
Espasmos epilépticos (tónicos)	+++	+	+++	+	-	-	-
Convulsiones tónicas	-	-	+	+++	-	+	+
Convulsiones clónicas	-	-	+	+	-	+++	+
Convulsiones tónico-clónicas	-	-	+	++	+	+	+
Convulsiones mioclónicas	-	+++	+	+	+++	++	+++
Convulsiones atónicas	-	-	-	+++	-	-	-
Convulsiones de ausencia	-	-	-	+++	-	+	+
Convulsiones parciales	++	++	++	++	-	++	-
Patrón de EEG interictal							
Hipsarritmia	-	-	+++	-	-	-	-
Su- presión-ráfaga	+++	+++	+	-	-	-	-
Onda de pico lento	-	-	-	+++	-	-	-

Otra Anormalidad	-	-	+	+	+	+++	+++
Normal	-	-	-	-	+++	-	-

Fuente: Millichap, JJ. (2017) West Syndrome. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock’s pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 4 ed. New York: Demos Medical Publishing; p. 433-449. doi: 10.1891/9781617052439.

Nota. EEG: electroencefalograma

Los espasmos infantiles pueden ser muy bien imitados por diferentes tipos de convulsiones y por sacudidas benignas no epilépticas. Las convulsiones tónicas en racimos son breves y las sacudidas mioclónicas se diferencian por presentar las primeras contracciones tónicas sostenidas y con una apariencia difusa con ritmos rápidos en el EEG ictal. Además, se lo relaciona a un EEG interictal e ictal normal⁴⁹².

Mientras que los espasmos infantiles, se observan como sacudidas breves y lentas con una duración aproximada de 1 segundo. Se asocian a una descarga ictal de onda lenta y prominente en el EEG. Con presencia o no de superposición rápida en formas de onda⁴⁹².

Es muy fácil confundir este síndrome con reflujos gastroesofágicos, ataques de escalofríos benignos, mioclonías benignas de la infancia, entre otros tipos de convulsiones. Por lo que es necesario apoyar el diagnóstico en el EEG, dado que se puede observar si existe o no presencia de anomalías epileptiforme potenciadas por el sueño⁴⁸⁴.

Pronóstico

El pronóstico del SW es en gran medida desfavorable, entre el 65-90% de los casos. En este síndrome se ven altamente afectadas las funciones motoras, y cognitivas. Es normal observar retraso en el desarrollo y alcanza una mortalidad del 20%. Además, entre el 25-54% puede progresar a epilepsias refractarias como el síndrome de Lennox-Gastaut⁴⁹³.

En los casos en las que se conoce la etiología subyacente en el SW, como lesiones cerebrales o esclerosis tuberosas, se denomina “sintomática”. En este tipo el pronóstico puede llegar a ser catastrófico, llegando a trastornos convulsivos significativos, daño cerebral, regresión del desarrollo e incapacidad mental⁴⁹⁴.

En los casos de SW donde no se desconoce la etiología, se lo cataloga como “idiopático o criptogénico”. El pronóstico para este grupo es positivo

con tratamiento temprano. Estudios pasados con una perspectiva psicoeducativa demuestran a pacientes de esta índole con capacidades cognitivas aproximadamente en el rango promedio, donde posteriormente fueron incluidos a entornos de educación general, sin mayor problema⁴⁹⁴.

En el SW de causa metabólica, la encefalopatía por glicina o hiperglicinemia no cetósica (NKH) se identifica por manifestarse en periodo neonatal, infantil e incluso posterior. este último en especial, se relaciona con un mejor pronóstico, al igual que en el NKH transitorio⁴⁹⁵.

La deficiencia de proteína D-bifuncional (DBP) es otra de las causas metabólicas en el SW. Se lo relaciona a un muy mal pronóstico, debido a una mutación en el gen DBP, que conlleva a una oxidación imperfecta de los ácidos grasos, además de generar síntesis de sales biliares⁴⁹⁵.

Un diagnóstico precoz de las causas metabólicas no solo permite un tratamiento temprano y apropiado, también permite un mejor pronóstico, donde en ciertos casos la sintomatología es casi nula y en el mejor de los casos la enfermedad desaparece, como en la fenilcetonuria (PKU) y la deficiencia de vitamina B12. Estas situaciones pueden prevenirse a través del tamizaje genético o metabólico del recién nacido⁴⁹⁵.

En un estudio dedicado a demostrar que el tratamiento precoz de las convulsiones en el SW es un factor pronóstico de supervivencia. Se llegó a la conclusión que la usencia temprana de convulsiones está directamente compaginada a un mejor pronóstico a largo plazo, con resultados alentadores⁴⁹⁶.

En otro estudio se corroboró que entre más temprano es el inicio de los espasmos, las consecuencias en el neurodesarrollo del infante serán peores. Muy a parte de los efectos que puedan surgir con relación al tiempo de espera en el tratamiento⁴⁹⁷.

Complicaciones

Las complicaciones más comunes que se observan en pacientes con espasmos infantiles son defectos mentales y alteraciones en el desarrollo. Pueden verse afectados el habla, la vista, la audición, habilidades de escritura, rasgos autistas y el desarrollo motor fino y grueso⁴⁹⁸.

Otra complicación en el SW es su evolución al síndrome de Lennox-Gastaut. Se ha relacionado este drástico cambio, al retraso del desarrollo y a antecedentes de convulsiones antes del comienzo de los espasmos infantiles y a respuestas pobres al primer tratamiento⁴⁹⁹.

Una explicación sobre el por qué el SW se presenta mayormente en varones que mujeres, puede ser por un mayor riesgo de complicaciones perinatales, entre ellas, la encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI), restricción del crecimiento intrauterino e hipoglucemia en el lactante⁵⁰⁰.

Una de las complicaciones que se puede generar en el tratamiento con vigabatrina, es la toxicidad que produce este fármaco en la retina, causando anormalidades en el campo visual. Se plantea que, en una quinta parte de niños tratados con vigabatrina, sufren de esta condición y es posible asociarlo con casos donde el tratamiento dura más de 6 meses⁴⁵¹.

De igual manera, la terapia hormonal ya sea con ACTH o prednisolona, causan inmunosupresión e hipertensión marcada, que, a pesar de ser temporales, son complicaciones por tomar en cuenta⁴⁸³.

ENFERMEDADES RARAS **más frecuentes de los niños de** **ALTO RIESGO (NAR)**

Capítulo

XI

Síndrome de Noonan



Definición

El Síndrome de Noonan (SNn) es un trastorno autosómico dominante o recesivo. Se lo reconoce por presentar un aspecto craneofacial distintivo, cardiopatía congénita y talla baja. Se sabe que su origen puede deberse a mutaciones involucradas en la vía de la proteína cinasas activadas por mitógenos o mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK)⁵⁰¹.

El SNn es uno de los trastornos monogénicos frecuentes que alteran el desarrollo y el crecimiento. Hasta la fecha, se reconocen variantes patogénicas en más de diez genes, que podrían estar asociados como eventos causales subyacentes. El SNn es considerado como una condición multiorgánica y sistémica. Es la segunda causa más habitual de cardiopatía congénita. Está relacionado en un 20% con trastornos linfáticos graves, quilotórax y enteropatía con pérdida de proteínas^{502, 503}.

Entre las características fenotípicas se mencionan frente y cuello ancho, hipertelorismo, ptosis, estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, criptorquidia y deformidad de la pared. También se presentan trastornos hemorrágicos, como pruebas de coagulación alteradas⁵⁰⁴.

Se ha estimado que en el 50% de los casos, se debe a mutaciones dominantes en PTPN11. Mutaciones activadoras heterocigóticas presentes en SOS1, RAF1 Y RIT1, también se pueden encontrar como causas relativamente comunes. Por otra parte, en un número más pequeño se presentan mutaciones en los genes NRAS, SOS2, RRAS2 y MRAS⁵⁰⁵.

El SNn es un trastorno inusual que fue definido por primera vez por el Dr. Jacqueline A. Noonan en 1963. El SNn es una enfermedad hereditaria con predominio autosómico dominante, no obstante, se han informado casos de autosómicos recesivos de SNn. El SNn consiste en un trastorno genético y multisistémico. Forma parte de las rasopatías, que se caracterizan por generar retraso en el neurodesarrollo, causado por mutaciones genéticas debido a cambios en la regulación de la cascada de señalización RAS/MAPK^{506- 508}.

Etiología

Al ser una enfermedad hereditaria autosómica dominante pleomórfica, los padres que padecen de este síndrome tienen el 50% de probabilidad de transferir el gen mutado a su descendencia. El SNn está relacionado a la edad paterna avanzada. Puede deberse también, a mutaciones de novo o a mutaciones esporádicas. Los genes que se encuentran afectados se encuentran implicados en la vía de señalización celular RAS/MAPK⁵¹⁰.

Una gran cantidad de personas con SNn autosómico dominante presentan una variante patogénica de novo, aun así, se puede detectar a un padre afectado en el 30 - 75% de los casos. Cuando el padre no está clínicamente afectado, el riesgo para los hermanos de un probando generalmente es menor del 1%⁵¹¹.

La mutación más común en este síndrome es la identificada en el gen PTPN11 en aproximadamente el 50% de los casos y se ha demostrado que en un menor porcentaje en alrededor de un 10% se encuentran mutaciones en los genes SOS1 y RAF1. Las mutaciones en el gen KRAS se da en menos del 2%. Se ha analizado que una docena de genes están comprometidos en el SNn, pero la identificación genética sigue siendo un problema en un 30% de pacientes que presenten SNn^{512, 513}.

El SNn puede ser igualmente causado por variantes patogénicas en LZTR1, con la diferencia de que se puede heredar de manera autosómica dominante o autosómica recesiva. Cuando el paciente con SNn es autosómico recesivo, lo más probable es que el padre sea heterocigoto, en otras palabras, posee una variante patógena LZTR1. Pueden ser asintomáticos o presentar ligeras características de SNn⁵¹¹.

En el caso de que ambos padres sean heterocigotos y sean portadores de la variante patógena LZTR1, cada hermano de cada individuo afectado al momento de la concepción tiene un 25% de posibilidades de ser afectado, un 50% de poseer la variante patógena LZTR1 y un 25% de no padecer la mutación y no ser portador⁵¹¹.

Por el momento, se han identificado a más de 60 mutaciones relacionadas al gen PTPN11 con el SNn. Se ha proporcionado información de que afectan principalmente a la interacción entre el dominio SH2 y los dominios de la proteína tirosina fosfatasa (PTP). También, se ha descrito aproximadamente 20 mutaciones, todas dirigidas a residuos específicos internos del dominio PTP, y se los ha relacionado al síndrome de Noonan con lentigos múltiples (NSML)⁵¹³.

Todos los genes implicados en el SNn codifican proteínas involucradas en la vía RAS/MAPK, siendo parte de las reconocidas rasopatías. Otras rasopatías a considerar son el NSML, neurofibromatosis, síndrome de Costello (CS), y el síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC)⁵¹⁴.

Epidemiología

El SNn forma parte de los trastornos genéticos más comunes con una prevalencia estimada entre 1 por cada 1000-2500 nacidos vivos. Mientras que

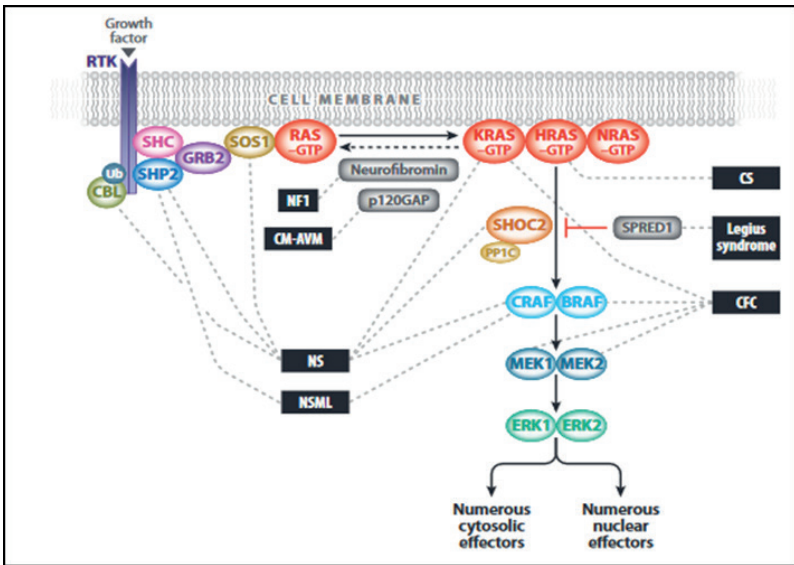
el NSML tiene una prevalencia de 1 por cada 100000 nacidos vivos. Y el síndrome de Noonan-like con cabello anágeno caduco (NS/LAH) comprende una prevalencia de 1 por cada 100 casos reportados^{509, 515}.

Fisiopatología

El síndrome de Noonan es considerada una rasopatía, por lo cual, son síndromes genéticos que ocasionan mutaciones de la línea germinal en la vía RAS/MAPK, que afectarán el desarrollo normal del feto, ya que esta vía es de vital importancia para la división, proliferación, diferenciación, migración y apoptosis (Ilustración 57)⁵¹⁶.

Ilustración 57.

La vía de transducción de señales Ras/MAPK. La vía de señalización MAPK de las proteínas quinasas está críticamente involucrada en la proliferación, diferenciación, motilidad, apoptosis y senescencia celular. Las RASopatías son síndromes genéticos médicos causados por mutaciones en genes que codifican componentes o reguladores de la vía Ras/MAPK (indicados por líneas discontinuas). Estos trastornos incluyen neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (SNn), síndrome de Noonan con múltiples lentigos (NSML), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y síndrome de Legius⁵¹⁷.



Fuente: Rauen, KA. (2013). The RASopathies. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 14(1): 355–369. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153523.

En la vía RAS/MAPK, RAS tiene la función de un interruptor molecular que estimulará de manera secuencial la cascada de las MAPK produciendo modificación transcripcional, y las mutaciones con respecto a esta vía generalmente son de aumento de función o desregulación⁵¹⁶.

Este efecto puede ser producido por la actividad regulada al aumento de las proteínas RAS, puede deberse también a una función mejorada de trans-

ductores de señal anterógrados o efectores RAS retrógrados, como también puede darse por una nula e ineficiente señalización debido a mecanismos de retroalimentación⁵⁰².

El retraso en el crecimiento en pacientes con SNn también requiere su explicación fisiopatológica, esta se presenta en un modelo murino donde la causa se debe a una mutación en el gen PTPN11 que afecta la producción sistémica del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), mediado por una hiperactividad de la vía de señalización RAS/MAPK⁵¹⁸.

Por lo tanto, la inhibición de la vía RAS/MAPK a través de un inhibidor específico, estimula el aumento de los niveles de IGF1 in vitro e in vivo, lo cual se asocia a un progreso significativo en el crecimiento⁵¹⁸.

En los seres humanos se ha demostrado que las mutaciones inactivadoras de la línea germinal del gen PTPN11, está estrechamente relacionado con la metacondromatosis. Y una activación prolongada de la vía RAS/MAPK a nivel de la placa de crecimiento es el causante de anomalías como la acondroplasia⁵¹⁸.

Clínica

Las mutaciones que ocurren en genes que codifican proteínas relacionadas en la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPK, producen no solo el SNn, si no también, otros trastornos como el síndrome de Costello, el síndrome cardiofaciocutáneo, el NSML y la neurofibromatosis tipo 1. Estas características han hecho que sean denominados “síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos” o también conocidos como “rasopatías”⁵¹⁶.

El SNn es una anomalía congénita múltiple, que puede alterar varios sistemas a la vez, la clínica es variable y es relativamente común encontrar rasgos faciales anormales, estatura baja, acompañado de enfermedad cardíaca, principalmente estenosis pulmonar (Ilustración 58). Puede tener otras características, tal como se muestra en la Ilustración 59⁵¹⁹.

Ilustración 58.

*Síndrome de Noonan en diferentes edades*⁵²⁰.



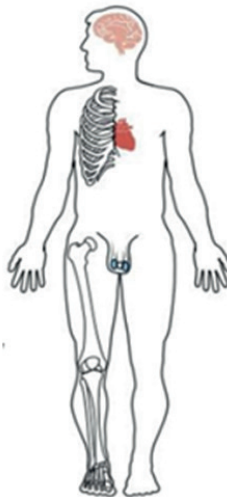
Fuente: Tafazoli, A., et al (2017). Noonan syndrome - a new survey. Arch Med Sci. 13(1):215-222. doi: 10.5114/aoms.2017.64720.

Ilustración 59.

*Características del Síndrome de Noonan (SNn)*⁵²¹.

Características altamente sugestivas de NS (2 o más)

1. Rasgos faciales dismórficos
2. Defecto cardíaco
3. Baja estatura
4. Deformidad torácica
5. Familiar de primer grado que tiene SN o cualquiera de las características anteriores
6. Retraso en el desarrollo/problemas de aprendizaje
7. Criptorquidia
8. Displasia linfática
9. Pubertad retrasada



Otras características potenciales

- Cabello grueso, rizado o escaso
- Problemas de visión/ojos
- Problemas dentales/bucales
- Problemas de alimentación
- Fracaso para prosperar
- Problemas de riñón
- linfedema
- Problemas de sangrado/coagulación
- Condiciones de la piel
- Problemas de comportamiento
- Trastornos del habla
- Escuchando problemas

Fuente: Zenker, M., et al (2022). Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. Arch Dis Child. 0:1-6. doi:10.1136/archdis-child-2021-322858.

Rasgos Craneofaciales

Los afectados presentan típicamente dimorfismo craneofacial, frente ancha, fisuras palpebrales descendentes, ptosis, hipertelorismo, orejas con implantación baja, cuello corto y puente nasal ancho⁵²².

Es característico las facies en forma de triangulo invertido, que consiste en frente ancha que se va estrechando conforme llega a la barbilla, tal como se observa en la Ilustración 60. Otras características son las cejas arqueadas en forma de diamante, labios superiores con picos altos, el iris suele estar de color azul o verde azulado, nariz con punta bulbosa y raíz deprimida, cabello de implantación baja en forma de "W", y si se trata de un recién nacido se puede encontrar exceso de piel en la nuca⁵¹⁶.

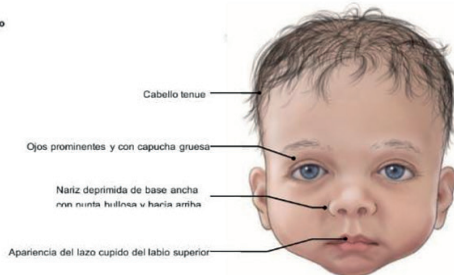
Ilustración 60.

La cara del síndrome de Noonan a lo largo del tiempo⁵²¹.

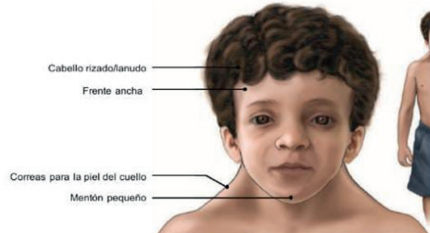
1. Recién nacido



2. Niño



3. Niño



4. Adolescente/adulto



Fuente: Zenker, M., et al (2022). Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. Arch Dis Child. 0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2021-322858.

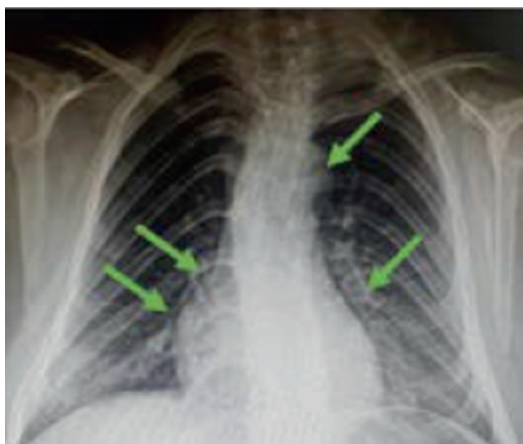
Manifestaciones Cardiovasculares

Las cardiopatías congénitas están presentes en un 80% en el SNn. Es el segundo síndrome después de la trisomía 21 con más frecuencia de cardiopatías congénitas. La estenosis de la válvula pulmonar está presente en el 60% ubicándose como la cardiopatía más frecuente, seguido por la miocardiopatía hipertrófica en un 20%. Otras anomalías como defectos septales o valvulares, coartación aortica y conducto arterial persistente permeables también forman parte de esta lista⁵²³.

En menor proporción se encuentran comunicación interauricular, comunicación interventricular, displasia de la válvula mitral, coartación y tetralogía de Fallot. En la Ilustración 61 se puede observar la radiografía de tórax de un niño de 14 años con SNn donde se aprecia los ligeros cambios cardiovasculares que ocurren en este tipo de pacientes^{524, 525}.

Ilustración 61.

Radiografía de tórax de paciente de 14 años en Ambato, Ecuador. Se puede observar ligera cardiomegalia. Las flechas verdes indican incremento de la trama vascular pulmonar y arco pulmonar dilatado⁵²⁵.



Fuente: Villaroel-Vargasa, J., et al (2020). Reporte de un caso de síndrome de Noonan diagnosticado en atención primaria. Medwave. 20(2):e7826. Doi: 10.5867/medwave.2020.01.7826.

Hasta en una cuarta parte de pacientes que presentan miocardiopatía hipertrófica existe la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca fatal o

muerte súbita durante el primer año de vida. La exploración cardiaca durante el seguimiento y el diagnóstico quedan totalmente explicados debido a la alta prevalencia y mortalidad de este síndrome⁵²³.

Manifestaciones en el Crecimiento y Desarrollo

La baja estatura proporcional posnatal es una de las principales características del SNn. En la etapa del crecimiento prenatal en casi todos los casos se encuentra al paciente dentro de los rangos normales de longitud y peso. El problema empieza en la primera etapa de la infancia, y una de las razones puede ser el tipo de alimentación, esto explica por qué la quinta parte de los lactantes presentan nutrición enteral⁵¹⁸.

En la infancia, la estatura en ambos sexos se mantiene en un límite inferior en comparación a la población normal, con un crecimiento prepupal en percentil 3, retraso de inicio puberal con escasez de estirón y una talla adulta entorno a - 2 desviaciones estándar. Con el tiempo esta condición no mejora llegando a una pubertad retrasada y crecimiento puberal atenuada. Alrededor de 2 años la madurez ósea se retrasa, y se recupera en la edad adulta temprana, llegando a una estatura final que bordea el percentil 3 en ambos sexos, a pesar de que la mitad, ni si quiera llega a este umbral⁵¹⁸.

Los pacientes con SNn con alteración en el gen PTPNT11 y RAF1, son los de peor pronóstico, el deterioro en el crecimiento es grave comparado a los otros genotipos. En aquellos con mutación en KRAS, a menudo son más grande para su edad gestacional y menor presencia de macrosomía. En pacientes con NSML con mutación en PTPN11 y aquellos en SOS1, se tienen registros de ser más altos al nacer y durante la infancia comparados a las mutaciones anteriores⁵¹⁸.

La proteína tirosina-fosfatasa 2 (SHP2) se expresa ampliamente en el organismo y es vital en el desarrollo y la homeostasis. Controla los principales factores de crecimiento y vías de señalización mediadas por hormonas, es especial la vía RAS/MAPK. Cuando existe una mutación en PTPN11 se genera una hiperactivación de la función catalítica de SHP2, mutación que es de ganancia funcional y que conlleva a una actividad aumentada de RAS/MAPK. Estudios aseveran que esta es la base del desarrollo de anomalías craneofaciales, alteraciones cardiacas y déficits cognitivos en el SNn⁵²⁶.

Ciertos trabajos clínicos han demostrado que las personas con SNn tienden a generar insensibilidad a la hormona del crecimiento (GH), relacionándolo a niveles altos de GH y niveles bajos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1). Esta podría ser evidencia para comprender que de las mutaciones

de SHP2 afectan la producción de IGF1 a través de la hiperactividad de la vía RAS/MAPK. Dado que, casualmente la inhibición de la actividad de RAS/MAPK por un inhibidor específico origina el aumento de los niveles de IGF1. Explicando la singularidad del retraso en el crecimiento⁵²⁶.

Manifestaciones nutricionales y alteraciones en la homeostasis energética

Existe información respecto a un bajo Índice de Masa Corporal en pacientes con SNn que van desde la infancia hasta la edad adulta. También, se ha registrado una prevalencia baja respecto a casos de sobrepeso y obesidad con SNn en comparación a la población general adulta. Una posible respuesta a este problema tiene que ver con la dificultad temprana en la alimentación, que pudo ser ocasionado por un ineficiente control de la saciedad⁵²³.

No obstante, un estudio realizado en ratones dedicado a explorar las alteraciones metabólicas menciona que existen cambios en la composición corporal, relacionando a esta condición con una adipogénesis defectuosa, mejor señalización de la insulina y a un mayor gasto energético⁵²⁷.

Manifestaciones Neurológicas

Los problemas neurológicos no forman parte de las manifestaciones principales, pero pueden estar presentes. Se estima que entre el 10-13% de pacientes con SNn desarrollan trastornos convulsivos. Pueden darse diferentes subtipos de convulsiones, pueden ser generalizados, epilepsias del lóbulo temporal o convulsiones febriles. Las anomalías significativas en las estructuras cerebrales son muy raras⁵²⁸.

Un estudio menciona que se ha observado malformaciones de Chiari I. en un 4-20% en pacientes adultos con SNn. Esta patología ocasiona desplazamiento inferior y herniación de las amígdalas cerebelosas mediante el foramen magnum llegando hasta el canal cervical. No obstante, no se tiene información confiable acerca de estos datos, por lo que no se puede afirmar esta relación. Otras anomalías descritas en el SNn es la hidrocefalia, así como anomalías cerebrovasculares estructurales, que incluye malformaciones arteriovenosas y cavernosas cerebrales, aneurismas y enfermedad de Moyamoya⁵²⁸.

Por otra parte, en otro artículo se ha observado un patrón distinto de alteraciones neuroanatómicas encontradas en estudios de imágenes de varios niños con mutaciones del gen SHOC2, donde se describió megalencefalia relativa, espacios subaracnoideos ligeramente agrandados y fosa posterior pequeña⁵²⁸.

Manifestaciones Genitourinarias y Renales

Tanto en hombres como mujeres existe retraso de la pubertad asociado a disminución de crecimiento puberal, debido a anomalías en el eje hipotálamo-pituitario gonadal. Las mujeres no presentan alteraciones respecto a la fertilidad a diferencia de los varones en los cuales se ha descrito disfunción gonadal con espermatogénesis deficiente. Se piensa que la criptorquidia presente en el 80% de los casos, sea el causante del deterioro fértil en el varón⁵²⁹.

También se ha mencionado una disfunción de las células de Sertoli en pacientes con SNn, con presencia de descenso testicular normal y posiblemente se deba a defecto intrínseco de estas células. Esta hipótesis se basa en datos científicos fundamentados por el papel que juega el gen PTPN11 en la regulación de la espermatogénesis y la fertilidad masculina⁵²⁹.

También se ha informado que pacientes con SNn con difusión de las células de Sertoli, entre el inicio de la pubertad y la adultez, presentan niveles altos de LH y FSH y niveles más bajos de inhibina B y hormona antimülleriana (HAM) independientemente si presentan o no criptorquidia⁵²⁹.

Manifestaciones Oculares

Es frecuente encontrar anomalías oculares en el SNn. En aproximadamente el 57% se puede encontrar anomalías del segmento anterior en aquellos positivos para PTPN11, donde los hallazgos a destacar son las anormalidades corneales, especialmente, cataratas y nervios corneales prominentes⁵³⁰.

En otro estudio, se describen otras anormalidades respecto a las características externas como hipertelorismo, ptosis, pliegues epicánticos y aperturas palpebrales inclinadas hacia abajo. Ahora, las características internas se observan defectos de refracción, estrabismo, ambliopía, nistagmo; además de, variaciones en el fondo de ojo, nervios corneales prominentes y cataratas. Es inusual hallar queratocono con hidropesía aguda⁵³¹.

Manifestaciones Dentales

Los hallazgos más usuales reportados en estudios de casos son: Micrognatia, paladar ojival, maloclusión dental, lesiones de células gigantes en maxilar y mandíbula, dientes impactados. En un estudio de cohorte, se analizó a pacientes con SNn, donde se observó una distribución normal de oclusiones de clase I y maloclusiones de clase II, pero con un aumento de la incidencia de mordida abierta y mordida cruzada, en comparación de la población normal⁵³².

También se han reportado casos más severos donde existen pacientes con múltiples dientes permanentes no erupcionados, al igual que dientes temporales sumergidos, retenidos y dientes supernumerarios. Por otro lado, las lesiones múltiples de células gigantes (LMCG) de tejidos duros o blandos, son bastante inusuales, pero, se sabe que se producen en la región craneofacial de los pacientes con SNn, donde se produce un agrandamiento de mandíbula en el 46% de los casos, además de lesiones de la mandíbula, y en menor medida afectan al maxilar superior. Se tiene a detectar entre los 2 a 19 años de vida⁵³².

Manifestaciones cutáneas

Los defectos cutáneos que se observan en el SNn encierran nevos pigmentados en un 25%, maculas cutáneas color café con leche (CALM) en un 10%, y lentigos en un 3%. Mientras que el uleritema ofriogénesis se presenta en el 14% de los casos y puede generar falta de cejas. También se puede observar queratosis pilaris sobre todo en la parte superior de los brazos. Un tercio de los afectados tiene cabello grueso y rizado y un 10 % posee cabello fino y escaso. Por último, en el 67% de los casos se muestra almohadillas fe-tales en los dedos de manos y los pies⁵³³.

Manifestaciones linfáticas

De acuerdo con las anomalías linfáticas se puede encontrar displasia, hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos en un 20%. La linfedema periférica, la linfangiectasia pulmonar o intestinal, pueden conllevar a linfedema generalizado. Lo más frecuente es hallar linfedemas en la parte dorsal de los miembros, los cuales desaparecen en la infancia. En la vida intrauterina se puede hallar edema o hidropesía, y a través del ultrasonido en la primera etapa del embarazo, se puede descubrir un higroma quístico. El resumen de las manifestaciones clínicas antes mencionadas se las puede encontrar en la tabla 30⁵³³.

Tabla 30.

Manifestaciones Clínicas del Síndrome de Noonan⁵¹⁹.

<p>Cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía hipertrofica. • Estenosis Pulmonar (frecuentemente con displasia valvular). 	<p>Genitourinario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criptorquidia. • Fertilidad normal en el caso de las mujeres. • Infertilidad en los hombres (por ejemplo, alteraciones en espermatogénesis causada por criptorquidia, disfunción gonadal debido a alteraciones en la células de Sertolli). • Malformaciones (dilatación de la pelvis renal, riñón solitario, duplicidad de sistema colector). • La pubertad se puede atrasar tanto en hombres como mujeres. 	<p>Neurológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del comportamiento (terquedad, irritabilidad, distorsión de imagen corporal, pobre autoestima). • Malformaciones del sistema nervioso central. • Desarrollo motor retardado (hipotonía y laxitud articular). • Problemas de aprendizaje. • Retraso mental moderado (33% de los pacientes). • Mayoría de individuos con inteligencia normal. • Problemas de lenguaje.
<p>Bucodental:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones articulares. • Arco palatino profundo y arqueado. • Maloclusión • Micrognatia 		
<p>Dis morfismo facial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas rotadas y de implantación baja, implantación baja del cabello. 		
<p>Ojos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en segmento anterior. • (nervio corneal prominente, catarata, distrofia corneal estromal). • Nistagmus. • Ptosis, hipertelorismo, pliegues epicánticos. • Alteraciones refractivas. • Estrabismo. 	<p>Crecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso y talla normales en el nacimiento. • Baja talla durante desarrollo (50 a 70% de pacientes). • Talla promedio en adultos es 1.60 a 1.68 m (en hombres) y 1.50 a 1.55 m (en mujeres). 	<p>Músculo esquelético:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cubito valgo. • Anormalidades espinales (escoliosis, pie equinovaro). • Deformidades del esternón (pectus carinatum o tórax en quilla superiormente, pectus excavatum inferiormente).
	<p>Linfático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfedema. 	
<p>Oídos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia. 	<p>Hematológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en velocidad de coagulación (debido a deficiencia de factores, alteraciones cuantitativas o cualitativas en plaquetas). • Leucemia. • Desordenes Mieloproliferativos. 	<p>Dermatológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uñas distróficas. • Prominencia de almohadillas de dedos en manos y pies. • Queratosis folicular. • Piel Hiper elástica. • Nevus (lunares). • Lentiginosis. • Cabello rizado y grueso, o escaso cabello
<p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dificultades para alimentación (succión pobre o ineficaz, tiempo de alimentación prolongado, vómito recurrente y reflujo). 		

Fuente: Silvia, AH., et al (2015). Síndrome de NOONAN. Revisión bibliográfica y reporte de caso clínico. Revista Científica Odontológica. 11(2):24-33.

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal

Durante el embarazo es recomendable realizar una ecografía obstétrica dentro de las 12-14 y 20 semanas de gestación, en el caso de que se observen posibles signos clínicos o que el paciente tenga familiares de primer grado con SNn, se recomienda una ecocardiografía obstétrica y una ecocardiografía fetal, ya que, estos son los principales métodos de diagnóstico prenatales⁵²⁰.

También se han utilizado otros métodos de diagnóstico entre ellos el análisis del ADN de la sangre, las vellosidades coriónicas o el líquido amniótico, dentro de los cuales se trata identificar posibles mutaciones⁵²⁰.

Se sospecha de SNn en el periodo prenatal cuando se encuentran manifestaciones clínicas como alteraciones renales/y o cardíacas, polihidramnios, alteraciones en el sistema linfático, entre las que destacan el aumento de la translucencia nucal, linfagiomias, distensión de los sacos linfáticos yugulares, derrame pericárdico/pleural, hidropesía fetal, ascitis⁽⁵³⁴⁾.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico en esta enfermedad es clínico, y se comenta que realizarlo es difícil, ya que los rasgos fenotípicos presentan gran variabilidad. Estas características diagnósticas se pueden observar en la tabla 31⁵³³.

Tabla 31.

Características diagnósticas del síndrome de Noonan y la importancia relativa de estas características⁵²¹.

Rasgos	A=mayor	B=menor		
1.Facial	Rostro típico	Cara sugerente		
2.Cardíaco	Estenosis de la válvula pulmonar y/u otro defecto cardíaco miocardiopatía hipertrófica	Otro defecto cardíaco		
3.Altura	Percentil < 3	Percentil < 10		
4.Pared torácica	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho		
5.Historia Familiar	Pariente de primer grado con SNn definido	SNn sugestivo relativo de primer grado		
6.Otros	Retraso leve en el desarrollo, criptorquidia y displasia linfática	Retraso leve en el desarrollo, criptorquidia o displasia linfática		
	Criterio 1A (cara típica) MÁS	Criterio 1B (cara sugerente) MÁS		
SNn definitivo:	1X criterio mayor (2A-6A)	2X criterios menores (2B-6B)	2X criterios mayores (2A-6A)	3X criterios menores (2B-6B)

Fuente: Zenker, M., et al (2022). Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. Arch Dis Child. 0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2021-322858.

Nota. Síndrome de Noonan (SNn)

Tratamiento

La hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) se utiliza como tratamiento en algunas condiciones que interrumpen el desarrollo, con el fin de aumentar el crecimiento lineal y la altura. Incluso se utilizar en ocasiones en las que no existe alteración de la secreción de la GH. Fue en 1980 cuando se introduce por primera vez la rhGH como tratamiento en el SNn. En el 2007 fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos⁵³⁵.

Norditropin, es una GH humana recombinante (rhGH) utilizada como terapia en pacientes con deficiencia de GH y otras alteraciones que engloban crecimiento insuficiente. Este fármaco es actualmente el único reconocido y aprobado por La Unión Europea, Estados Unidos, Japón, Israel, Brasil, Argentina, Canadá, Suiza y Corea del Sur, como tratamiento de estatura baja en niños con SNn⁵³⁶.

Estudios establecen, que la terapia con GH durante 4 años, manifiesta mejores resultados de crecimiento en pacientes con SNn prepuberales que

nunca habían recibido tratamiento previo con GH. Sin importar el estado de mutación de PTPN11. Determinando que este método sí promueve el crecimiento y otorga seguridad a largo plazo⁵³⁶.

Los pacientes con SNn por lo general presentan anomalías cardiovasculares, y una de las más famosas es la estenosis de la válvula pulmonar. Cuando llegan a ser moderadas u obstructiva grave, la tasa de intervención va entre un 50-100%. En esta condición las valvas de la válvula pulmonar comúnmente son displásicas, están engrosadas y muestran fusión comisural⁵³⁷.

El tratamiento estándar en el pasado era la valvuloplastia percutánea con globo, pero en la actualidad, se ha demostrado que el gradiente pulmonar es desfavorable en el 80% de las intervenciones, con un 65% de reintervenciones, en las que en muchas ocasiones el cateterismo falla y es necesaria una valvulotomía quirúrgica, opción que resulta ser verdaderamente exitosa en la mayoría de los casos. El manejo general recomendado se ve en la tabla 31⁵³⁷.

Tabla 31.

*Recomendaciones de manejo*⁵³⁸.

Problema de especialidad clínica	Recomendaciones
Problema de genotipo/fenotipo	<p>Consulta y seguimiento genético. La decisión de realizar pruebas genéticas en individuos con fenotipo SNn debe tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las pruebas genéticas positivas pueden confirmar el diagnóstico de SNn. • Los resultados negativos de la prueba no pueden excluir el diagnóstico. • La frecuencia esperada de mutaciones entre pacientes con SNn definido mediante la secuenciación de los 6 genes conocidos hasta la fecha es del 60%. <p>Si se determina que está indicado el análisis molecular secuencial (en lugar del análisis simultáneo basado en chips):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe realizar primero la secuenciación de PTPN11, ya que este gen explica el mayor número de casos. • Si es normal, se debe usar el fenotipo para guiar la elección del próximo gen a secuenciar. • Si los retrasos en el desarrollo están ausentes o son leves, hay hallazgos en la piel y el cabello similares al síndrome CFC y/o el paciente tiene una estatura normal, considere la secuenciación SOS1. • Si HCM está presente, considere la secuenciación RAF1. • Para retrasos significativos en el desarrollo o problemas cognitivos, considere la secuenciación KRAS. • Para cabello escaso, delgado y de crecimiento lento, considere la secuenciación SHOC2. <p>Si se encuentra una variante, considere probar a los padres para proporcionar riesgos de recurrencia precisos.</p>
Problemas cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las personas deben someterse a una evaluación cardíaca por parte de un cardiólogo en el momento del diagnóstico, incluidos un electrocardiograma y un ecocardiograma. • Aquellos que tengan problemas cardíacos deben tener un seguimiento regular a intervalos determinados por el cardiólogo; la atención cardíaca debe individualizarse de acuerdo con los trastornos específicos presentes. • Algunos requerirán tratamiento como valvuloplastia con globo o cirugía; La reevaluación a largo plazo de estos pacientes después del tratamiento es esencial (específicamente, después de una cirugía cardíaca exitosa, no se debe interrumpir la atención cardíaca). • Las personas sin enfermedad cardíaca en su evaluación inicial deben someterse a una reevaluación cardíaca cada 5 años. Los adultos no deben interrumpir las evaluaciones cardíacas periódicas, incluso si sus evaluaciones en la infancia o la adolescencia fueron normales; hallazgos cardíacos inesperados pueden ocurrir en cualquier momento.

<p>Problemas endocrinos y de crecimiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El proveedor de atención primaria debe pesar y medir a los niños con regularidad, y los datos deben representarse en tablas de crecimiento adecuadas (tres veces al año durante los primeros 3 años de vida y una vez al año a partir de entonces). • Los niños con evidencia de retraso del crecimiento (desaceleración del crecimiento, altura inferior a 2 SD o altura inapropiada para el antecedente genético) que no se puede explicar por una comorbilidad deben ser monitoreados con más frecuencia, optimizar su nutrición, realizar pruebas de laboratorio de referencia y/o ser derivado a un endocrinólogo pediátrico • Se deben obtener pruebas de función tiroidea y anticuerpos de cualquier niño con bocio y/o síntomas de hipotiroidismo (fatiga, estreñimiento, crecimiento deficiente, etc.). • Los niños con evidencia de pubertad retrasada (sin desarrollo mamario en las niñas a la edad de 13 años, sin agrandamiento testicular en los niños a los 14 años) deben ser derivados a un endocrinólogo pediátrico Intervenciones terapéuticas según se indique (GH para la falla del crecimiento, reemplazo de hormona tiroidea para el hipotiroidismo, estrógeno o testosterona para el retraso puberal).
<p>Problemas renales y genitourinarios</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los individuos deben tener una ecografía renal en el momento del diagnóstico; puede ser necesario repetir la prueba dependiendo de los hallazgos iniciales problemas Las personas pueden tener un mayor riesgo de infecciones del tracto urinario si hay una anomalía estructural presente. • Se puede considerar la profilaxis antibiótica para hidronefrosis y/o infección recurrente del tracto urinario. • La orquidopexia debe realizarse a la edad de 1 año si los testículos no han descendido en ese momento.
<p>Problemas gastrointestinales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta de gastroenterología/nutrición pediátrica por dificultades de alimentación/vómitos recurrentes. • Pruebas adicionales según se indique (serie gastrointestinal superior, endoscopia superior, estudios de pH, etc.). • Intervenciones terapéuticas según se indique (medicamentos antirreflujo, terapia de alimentación, sonda de alimentación, consulta quirúrgica si se sospecha malrotación, etc.).

<p>Problemas hematológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de CBC con diferencial y tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial activada en el momento del diagnóstico y después de los 6 a 12 meses de edad si la detección inicial se realizó en la infancia. • Síntomas de sangrado: <ul style="list-style-type: none"> • Primer nivel: CBC con recuento diferencial y tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial activada. • Segundo nivel (en consulta con hematólogo): actividad de factores específicos (factor XI, factor XII, factor IX, factor VIII, factor de von Willebrand) y función plaquetaria (tiempo de sangrado o agregación plaquetaria). • Cirugía: evaluación preoperatoria (pruebas de primer y segundo nivel) del riesgo de sangrado; consulta de hematología según sea necesario para el manejo del riesgo de sangrado. • Esplenomegalia: CBC con recuento diferencial. • Hepatoesplenomegalia: CBC con recuento diferencial, pruebas de función hepática. • Evitar la aspirina y los medicamentos que contienen aspirina.
<p>Problemas neurológicos, cognitivos y conductuales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del desarrollo anualmente. • Pruebas neuropsicológicas completas si el resultado de la prueba es anormal. • Evaluaciones para patología del habla, PT y OT si hay retrasos en el habla, motricidad gruesa y motricidad fina, respectivamente. • Programas de intervención temprana que comienzan en la infancia si se observan retrasos. • Terapia del habla para problemas del habla y la articulación, PT y OT para retrasos motores finos y gruesos. • Evaluaciones regulares y detalladas del desarrollo a lo largo de la infancia. • Plan educativo individualizado para niños en edad escolar. • Electroencefalografía y derivación a neurología si se sospechan convulsiones. • Resonancia magnética del cerebro y de la parte superior de la columna con cualquier problema neurológico (dolores de cabeza, debilidad, entumecimiento, falta de equilibrio, etc.), aberración del tamaño del cráneo. • Angiografía por resonancia magnética (después de MRI) si hay signos neurológicos focales/repentinos.
<p>Problemas de ojos y oídos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ocular detallado en la infancia y/o en el momento del diagnóstico. • Reevaluaciones oculares según se indica si se encuentran problemas o al menos cada 2 años a partir de entonces. • Prueba de audición en la infancia y/o en el momento del diagnóstico con prueba de audición anual durante la primera infancia. • Manejo atento de las infecciones del oído para minimizar la pérdida auditiva.
<p>Problemas ortopédicos y dentales.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Examen anual de tórax y espalda, radiografía si es anormal. • Examen oral cuidadoso en cada visita. • Referencia dental entre las edades de 1 y 2 años y visitas anuales a partir de entonces. • Radiografía dental según lo indicado.

Problemas linfáticos	<ul style="list-style-type: none">• Derivación de personas con linfedema periférico a clínicas especializadas en linfedema.
Riesgo de anestesia	<ul style="list-style-type: none">• Las personas con síndrome nefrótico deben considerarse en riesgo estándar de hipertermia maligna cuando reciben anestesia general.• Evitar los anestésicos asociados con la hipertermia maligna en aquellos individuos con fenotipo similar a SNn, una miopatía esquelética y un nivel de creatina fosfoquinasa normal a moderadamente elevado y MCH.• Se debe considerar la biopsia del músculo esquelético para buscar husos musculares excesivos (diagnóstico sospechoso de miopatía congénita con husos musculares excesivos) en aquellos con fenotipo similar a SNn, una miopatía esquelética y un nivel de creatina fosfoquinasa normal a moderadamente elevado y MCH.

Fuente: Romano, AA., et al (2010). Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *PEDIATRICS*. 126(4): 746–759. doi:10.1542/peds.2009-3207.

Nota. CBC, indica hemograma completo; PT, fisioterapia; TO, terapia ocupacional; MCH, hormona concentradora de melanina; SNn, Síndrome de Noonan.

Diagnóstico Diferencial

En el SNn existe la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial por medio del cariotipo con el síndrome de Turner (ST), la cuál es única en pacientes femeninos y se asocia con disgenesia gonadal. La diferenciación por medio del cariotipo se da por la presencia de monosomía parcial o completa de los cromosomas sexuales en el ST, a comparación de los pacientes con SNn que tienen un cariotipo normal⁵³⁹.

Además del ST, en el diagnóstico diferencial del SNn estarán incluidas otra diversidad de RASopatías como la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Costello, síndrome cardio-facio-cutáneo, síndromes tipo Noonan, como síndrome de Aarskog, síndrome de Baraitser-Winter y el síndrome de Escobar. Algunas de estas son mencionadas en la tabla 32⁵⁴⁰.

Tabla 32.

Genes de interés en el diagnóstico diferencial del síndrome de Noonan⁵¹¹.

Gen(es)	Trastorno	MOI	Características Clínicas / Comentario
BRAF KRAS MAP2K1 MAP2K2	Síndrome cardiodiaciocráneo	AD	El síndrome CFC y el SNn tienen la mayor superposición de características. El síndrome CFC tiene hallazgos cardíacos y linfáticos similares, pero ID más grave, con mayor probabilidad de anomalías estructurales del SNC; la patología de la piel es más florida; Los problemas gastrointestinales son más graves y duraderos; la diátesis hemorrágica es rara. La apariencia facial tiende a ser más tosca, la dolicocefalia y las cejas ausentes son más frecuentes, los ojos azules son menos comunes.
BRAF MAP2K1 PTPN11 RAF1	Síndrome de Noonan con múltiples lentigos	AD	Anteriormente conocido como síndrome LEOPARD. NSML está asociado con expresión variable y muestra una superposición significativa con SNn. En la primera infancia, el fenotipo de NSML puede ser típico de SNn; Con la edad, se desarrollan otros rasgos característicos (incluidos lentigos y pérdida auditiva).
CBL	Trastorno similar al síndrome de Noonan ± leucemia mielomonocítica juvenil	AD	Fenotipo variable caracterizado por una frecuencia relativamente alta de características neurológicas, predisposición a la LMMJ, baja prevalencia de defectos cardíacos, crecimiento ↓ y criptorquidia.
FGD1	Síndrome de Aarskog ligado al cromosoma X	XL	Caracterizado por DD, baja estatura, defectos cardíacos congénitos y facies distintiva.
HRAS	Síndrome de Costello	AD	Caracterizado típicamente por falta de crecimiento en la infancia debido a graves dificultades de alimentación posnatal; baja estatura; DD o DNI; rasgos faciales toscos; pelo rizado o escaso, fino; piel floja y suave con pliegues palmares y plantares profundos; papilomas de la cara y región perianal; hipotonía difusa y laxitud articular con desviación cubital de muñecas y dedos; tendones de Aquiles apretados; y afectación cardíaca. La macrocefalia relativa o absoluta es típica.
NF1	Neurofibromatosis 1 (NF1)	AD	NF1 comparte algunas características con SNn, incluida baja estatura, dificultades de aprendizaje y parches de café con leche. Las personas raras afectadas pueden tener una apariencia facial similar a la de SNn. 4El síndrome de Watson, una variante de NF1, se caracteriza por múltiples manchas café con leche, estenosis pulmonar, DI y baja estatura.
PPP1CB SHOC2	Síndrome de Noonan con cabello anágeno	AD	Características similares a SNn o, en una pequeña proporción de personas afectadas, el fenotipo clásico de SNn. La variante 4A>G patogénica con pérdida de SHOC2 recurrente se ha encontrado en un subgrupo con características de SNn, pero también deficiencia de GH; comportamiento hiperactivo distintivo que mejora con la edad en la mayoría; anomalías del cabello; piel de pigmentación oscura con eczema o ictiosis; voz hipernasal; y sobrerrepresentación de displasia de la válvula mitral y defectos septales en comparación con el SNn clásico.

SPRED1	Síndrome de Legius	AD	Mayoría: Máculas café con leche, 30%-50% pecas en la piel, 30% problemas de desarrollo, 15% rasgos faciales similares a los de Noonan.
--------	--------------------	----	--

Fuente: Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

Nota. AD = autosómica dominante; CFC = cardiofaciocutáneo; LEOPARD = lentigos, anomalías en el ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías en los genitales, retraso del crecimiento, sordera; SNML = Síndrome de Noonan con múltiples lentigos; DD = retraso en el desarrollo; GH = hormona del crecimiento; GI = gastrointestinal; DI = discapacidad intelectual; JMML = leucemia mielomonocítica juvenil; MOI = modo de herencia; SNn = síndrome de Noonan; XL = ligado al X.

Pronóstico

El pronóstico del SNn es variable, este puede mostrarse con una forma muy leve a una grave, incluso a una potencialmente mortal. El problema radica en algunos padres que no reconocen la forma leve del síndrome que padece su hijo⁵⁴¹.

De igual forma, en la mayoría de los casos de estos niños con SNn, los síntomas o problemas de salud que padecen pueden tratarse o se volverán menos prominente con el tiempo. Lo cual indicaría un buen pronóstico para el niño que nace con este síndrome, y pueda llegar a la edad adulta⁵⁴¹.

Un ejemplo de esto pueden ser los niños con leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) que padezcan SNn, los cuales presentaran en el 85% de los casos, mutaciones en NF-1, NRAS, KRAS, PTPN11 y CBL. No obstante, estos pacientes tendrán un pronóstico favorable, además de una probable resolución espontánea con conducta expectante⁵⁴².

Sin embargo, las cardiopatías congénitas asociadas pueden afectar al pronóstico de la enfermedad, siendo las más comunes, la estenosis pulmonar (EP), la comunicación interauricular (CIA) y la miocardiopatía hipertrófica (MCH)⁵⁴³.

La MCH tiene una prevalencia del 20% en los casos de SNn con mutaciones genéticas no sarcómeras (PTPN 11 en el 50% de los casos, SOS 1 en el 25%, RAF1 en el 15% y KARS en el 5%), lo que conduce a un peor pronóstico a comparación con el tipo familiar o idiopático⁵⁴³.

Además, se conoce bien que los pacientes con rasopatías (Síndrome de Noonan, síndrome de Noonan con lentigos múltiples y el síndrome de Costello) tienen riesgo de padecer arritmias cardíacas debido a la presencia de anomalías electrofisiológicas cardíacas en estos pacientes. La presencia de estas arritmias en el primer día de vida puede indicar un pésimo pronóstico y un elevado riesgo de mortalidad⁵⁴³.

Complicaciones

Complicaciones Alimenticias

Las complicaciones de alimentación suelen ser frecuentes en los niños con SNn, estas pueden ser de tipo moderada y grave; entre las complicaciones moderadas están los vómitos recurrentes, la mala succión, alimentación lenta, y en la mitad de estos pacientes se ha evidenciado la presencia de reflujo gastroesofágico⁵⁴⁴.

Dentro de las graves se encuentra el requerimiento de alimentación por sonda nasogástrica por 2 semanas o más, la evaluación de estos pacientes mediante electrogastrografía de superficie (EGG) y manometría antro duodenal (ADM), mostro una actividad mioeléctrica gástrica anormal, y una actividad contráctil inmadura⁵⁴⁴.

Complicaciones del Habla y del Leguaje

En el SNn es muy común observar alteraciones en el lenguaje incluso en edades adultas, estos problemas dan como resultado dificultades en la ortografía y en la lectura, lo cual genera retraso en las habilidades académicas, ya que estas se encuentran en relación con las capacidades cognitivas⁵⁴⁵.

Estudios demuestran que las complicaciones de alimentación sirven como factores predictivos en el desarrollo del lenguaje, ya que quienes tuvieron una alimentación sin problemas pronunciaban frases de dos palabras a los 26 meses, en comparación a los que si tuvieron dificultades que lo hicieron a los 39 meses⁵⁴⁵.

Complicaciones Esqueléticas

En el fenotipo esquelético de este síndrome se encuentran problemas en el tórax, cara dismórfica, baja estatura. Además, existe una alta prevalencia de osteopenia/osteoporosis que puede dar como resultado la escoliosis⁵⁴⁶.

Una de las recientes complicaciones esqueléticas analizadas en el SNn es la craneosinostosis, y actualmente se recomienda una evaluación adecua-

da para que cuando se presenta se brinde un tratamiento adecuado, y prevenir las deformidades craneales y el retraso en el desarrollo^{547,548}.

Complicaciones Hematológicas

EL SNn presenta una amplia asociación con el desarrollo de hematomas y hemorragias, los hallazgos de laboratorio han demostrado que en múltiples ocasiones estos pacientes presentan anomalías plaquetarias y deficiencia en el factor XI. Sin embargo, se solicita un mayor enfoque para evaluar los riesgos⁵⁴⁹.

EL enfoque hematológico completamente adecuado y asertivo aún es desconocido, sin embargo, dentro de la evaluación se solicita hemograma completo, diferencial de PT/aPTT; el hematólogo pediatra solicita niveles FIX, FXI, Factor de Von Willebrand y agregación plaquetaria⁵⁵⁰.

Los resultados de laboratorio de manera individual no pueden explicar el fenotipo hemorrágico que presenta el SNn. Sin embargo, se cree que cuando hay anomalías combinadas, pueden presentarse problemas en todas las etapas de la coagulación (Hemostasia primaria, secundaria y fibrinólisis), lo cual, puede tener relación con las hemorragias presentadas en los pacientes⁵⁰⁴.

El conocimiento de las complicaciones hematológicas es fundamental, ya que actualmente no existe un gold estándar en el manejo de las hemorrágicas, por ende, se debe llevar a cabo evaluaciones exhaustivas cuando se diagnostica la enfermedad, y cuando el paciente se vaya a someter a un procedimiento quirúrgico⁵⁴⁹.

En las rasopatías (entre ellas el SNn) existen múltiples mutaciones en la vía RAS-MAPK, varias de estas mutaciones están asociadas a una mayor predisposición de presentar cáncer, por ende, los pacientes con SNn tienen más posibilidades de desarrollar una neoplasia en comparación a la población general⁵⁵¹.

En el SNn prevale un riesgo relativamente alto de desarrollar una enfermedad similar a la leucemia mielomonocítica juvenil, la cual es considerada rara pero agresiva; con menor riesgo se desarrollan tumores neuroepiteliales disembrionarios (NDE), leucemia linfoblástica aguda (LLA), neuroblastoma y rhabdomyosarcoma⁵⁵¹.

ENFERMEDADES RARAS
más frecuentes de los niños de
ALTO RIESGO (NAR)

Glosario y
Abreviaturas



CAPÍTULO I

- **C5HCH:** Dominio C-terminal.
- **AMC:** Análisis de microarrays cromosómico.
- **Esporádicas:** Dicho de una enfermedad, sin carácter epidémico ni endémico.
- **GCA:** Habilidad conceptual general.
- **Hipotonía:** Disminución.
- **Luz LED:** Es un elemento capaz de recibir una corriente eléctrica moderada y emitir una radiación electromagnética transformada en luz.
- **Microarrays:** Es una tecnología en desarrollo para estudiar la expresión de muchos genes a la vez. Consiste en colocar miles de secuencias génicas en lugares determinados sobre un portaobjetos de vidrio llamado chip.
- **Microdelección:** Consisten en la pérdida de material cromosómico, que comprende, en la mayoría de los casos entre 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, las cuales no pueden ser detectadas por análisis cromosómico convencional.
- **NSD1:** Gen de la proteína 1 del dominio SET de unión al receptor nuclear.
- **PHD:** Homodominio de plantas el catalítico.
- **Pirosecuenciación:** Se basa en el principio de “secuenciación por síntesis” en el que se detecta la incorporación de nucleótidos al ADN por acción de la ADN polimerasa.
- **PWWP:** Prolina-triptófano-triptófano-prolina.
- **RN:** Receptor nuclear.
- **SET:** Su(var)3-9 potenciador zeste, Trithorax.
- **TEA:** Trastorno del espectro autista.

CAPÍTULO II

- **BDNF:** Factor Neurotrófico derivado del cerebro.
- **BHE:** Barrera hematoencefálica.
- **CDKL5:** Quinasa tipo 5 dependiente de ciclina. Gen que se encuentra en el cromosoma X.
- **CdLS:** Síndrome de Cornelia de Lange.
- **CFTR:** Regulador de conductancia transmembrana de la FQ. Proteína que se expresa en diversos tejidos.
- **DI:** Discapacidad Intelectual.
- **EKG:** Electrocardiograma.
- **EM:** Esclerosis Múltiple.
- **Epilepsia Mioclónica-atónica:** El término mioclónica hace referencia a sacudidas cortas y atónica se refiere a que los músculos se relajan.
- **Estereotipias:** Movimientos involuntarios, posturas o voces repetitivas sin un determinado fin.
- **FOC:** Circunferencia Cefálica Fronto-occipital.
- **FOXG1:** Gen “Factor 1 del cerebro”, produce una proteína que regula a otros genes.
- **FQ:** Fibrosis Quística.
- **GRIN2B:** Subunidad 2B del Receptor Ionotrópico de Glutamato tipo NMDA.
- **H+:** Iones de Hidrógeno.
- **HCN1:** Canal de potasio dependiente de nucleótido cíclico activado por hiperpolarización 1. Gen ubicado en el cromosoma 5.
- **HCO3-:** Bicarbonato.
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **Labilidad emocional:** Cambio brusco o exagerado en el estado anímico.
- **MBD:** Dominio de Unión MetilCpG.
- **MECP2:** Gen que codifica la Proteína de Unión a Metil CpG2.

- **MeCP2:** Proteína de Unión a Metil CpG2.
- **NMDA:** N-metil-D-aspartato.
- **NTNG1:** Gen que codifica a la proteína de adhesión netrin-G1 a la membrana axonal.
- **PPM-X:** Síndrome de DI ligada al cromosoma X-psicosis-macroorquidia.
- **PSG:** Polisomnografía.
- **R106W:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R133C:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R168X:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R255X:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R270X:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R294X:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **R306C:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **RGE:** Reflujo Gastroesofágico.
- **RSHFS:** Escala de la función de la mano del Síndrome de Rett.
- **RTT:** Síndrome de Rett Típico o Clásico.
- **SA:** Síndrome de Angelman.
- **SCN1A:** Mutación más comúnmente asociada al síndrome de Dravet.
- **SLC6A1:** Gen perteneciente a la familia de transportadores de solutos 6, miembro 1.
- **SMC1A:** Gen que codifica a la Proteína Estructural del Cromosoma 1A.
- **SNC:** Sistema Nervioso Central.
- **SR:** Síndrome de Rett.
- **Síndrome de Dravet:** Es una Encefalopatía Epiléptica de grado muy severo, generalmente inicia en el primer año, con cuadros de fiebre y epilepsia resistente a los medicamentos.
- **Síndrome de Hunter:** Es un trastorno genético poco frecuente, también denominado mucopolisacaridosis tipo II (MPS II), que se presen-

ta casi exclusivamente en el sexo masculino; produce diversos signos y síntomas entre los 2 y 4 años.

- **Síndrome de Pitt-Hopkins:** Es un trastorno genético en el cual hay un retraso en desarrollo, DI de moderada a grave, problemas conductuales y respiratorios; además de rasgos faciales distintivos.
- **T158M:** Mutación frecuente del gen MECP2.
- **TCF4:** Mutación más comúnmente asociada al síndrome de Pitt Hopkins.
- **Variante Hanefeld:** Tipo de SR Atípico, que se manifiesta con crisis epilépticas de aparición temprana en los primeros meses de vida y posteriormente adquiere los demás rasgos del RTT.
- **Variante Rolando:** También conocida como variante congénita, es la forma de mayor gravedad del SR Atípico, presentándose los rasgos del RTT durante los 3 primeros meses.
- **WASO:** Vigilia después del inicio del sueño.
- **Xq28:** Marcador genético del cromosoma X.

CAPÍTULO III

- **ANKRD11:** Dominio de repetición de Ankyrin 11, gen ubicado en el cromosoma 16.
- **Braquidactilia:** Es una malformación de las extremidades que hace referencia a dedos desproporcionadamente cortos, tanto en manos, como en pies.
- **BRD4:** Gen que codifica la proteína 4 que contiene bromodominio.
- **DAP:** Ductus arterioso persistente.
- **DVPAP:** Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial.
- **EAO:** Estenosis aórtica.
- **Filtrum largo:** El filtrum es el área anatómica situada en la zona media del labio superior, también se le conoce como surco naso labial, que es omnipresente en cualquier rostro humano. El filtrum largo hace referencia a una distancia entre el labio superior y la nariz más larga de lo normal.
- **HDAC8:** Histona desacetilasa 8.

- **Hipertrichosis:** Significa aumento en la cantidad de crecimiento de pelo en cualquier parte del cuerpo. Sobre todo, hace referencia a zonas del cuerpo donde habitualmente no crece pelo en tanta cantidad.
- **Hirsutismo:** En este caso, significa el crecimiento excesivo de vello en las mujeres, en zonas en las que usualmente no tienen. Básicamente es crecimiento de vello con patrón masculino, generalmente causado por un exceso de hormonas masculinas.
- **Mosaicismo:** En genética se considera un trastorno donde el individuo en cuestión tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética.
- **NIPBL:** Nipped-B-Like (Gen codificador del cargador de cohesina).
- **Oligodactilia:** Es un trastorno genético donde se nace con ausencia de algunos dedos de las manos o de los pies, también se le conoce como hipodactilia.
- **PCDH19:** Gen codificador de la proteína protocaderina 19.
- **Ploidía:** Es un número de conjuntos de cromosomas de una célula u organismo. Por ejemplo, haploide cuando existe solo un conjunto, y diploide cuando existen dos conjuntos.
- **RAD21:** Homólogo humano de Schizosaccharomyces pombe sensible a la radiación 21.
- **SCdL:** Síndrome de Cornelia de Lange.
- **Senescencia placentaria:** Básicamente es un envejecimiento propio de la placenta en el embarazo.
- **Sindactilia:** Es la fusión de los dedos de las manos o de los pies. Básicamente es la conexión de dos o más dedos, generalmente es una conexión únicamente dérmica, pero en raras ocasiones los huesos también pueden estar fusionados.
- **Sinofridia:** Es una implantación continua y anormal de las cejas. La persona tiene ambas cejas unidas por pelo.
- **Sinostosis:** Es la fusión de dos huesos al osificarse el tejido conjuntivo que los une.
- **SMC3:** Mantenimiento estructural de los cromosomas 3 (Structural Maintenance of Chromosomes 3), es un gen codificador de proteínas.

- **VAB:** Válvula aórtica bicúspide.

CAPÍTULO IV

- **AAE:** Aneurisma de la arteria esplénica.
- **ACr:** Aclaramiento de creatinina.
- **Activación histiocitaria:** Activación macrofágica.
- **Apraxia:** Incapacidad de realizar tareas o movimientos cuando se solicita.
- **Ataxia:** Dificultades de coordinación de los movimientos.
- **Bebés colodión:** Presentación de un recién nacido cubierto de una membrana transparente como celofán.
- **DMO:** Densidad mineral ósea.
- **EG:** Enfermedad de Gaucher.
- **EG1:** Enfermedad de Gaucher tipo 1.
- **EG2:** Enfermedad de Gaucher tipo 2.
- **EG3:** Enfermedad de Gaucher tipo 3.
- **Esfingolipidosis:** Enfermedades hereditarias con metabolismo y almacenamiento anormal de esfingolípidos, que se acumulan en el citoplasma y en células del sistema mononuclear fagocítico.
- **FDA:** Administración de Drogas y Alimentos.
- **Gammapatía monoclonal:** Es una afección en la cual hay una proteína anormal, conocida como proteína monoclonal o proteína M, en la sangre.
- **Hidropesía:** Es una afección seria que ocurre cuando se acumulan cantidades anormales de líquido en dos o más zonas del cuerpo de un feto o recién nacido.
- **Hipercitocinemia:** Reacción inmunitaria grave por la que el cuerpo libera muy rápido demasiadas citocinas en la sangre.
- **Ictiosis:** Conjunto de trastornos de la piel, incluye piel seca de aspecto escamosa, áspera y roja.
- **IgG:** Inmunoglobulina G.

- **Intrones:** Secuencia de ADN ubicada entre exones que se transcribe en ARN, pero se elimina del transcrito de ARN final, por tanto, no cambia el código de aminoácidos.
- **IV:** Intravenoso.
- **MI:** Metabolizadores intermedios.
- **ML:** Metabolizadores lentos.
- **Movimientos sacádicos:** Rápidos desplazamientos de la fijación de un punto a otro del campo visual.
- **MR:** Metabolizadores rápidos.
- **NBS:** Newborn screening o screening neonatal.
- **Pirexia:** Estado febril.
- **Sinucleinopatías:** Grupo de enfermedades que comprenden un depósito anormal de α -sinucleína en el citoplasma de neuronas o de células gliales.
- **TAL:** Trastornos de almacenamiento lisosomal.
- **TRS:** Terapia de reducción de sustrato.
- **TTPa:** Tiempo de tromboplastina parcial activada.

CAPÍTULO V

- **ACC:** Agenesia del cuerpo calloso.
- **CCHL:** Gen implicado en defectos lineales de la piel con múltiples anomalías congénitas y microftalmia.
- **FDH:** Focal dermal hypoplasia, hipoplasia dérmica focal.
- **FISH:** Hibridación in situ Fluorescente es una técnica que detecta secuencias de ácidos nucleicos en células o tejidos preservados mediante el empleo de una sonda marcada con un fluorocromo.
- **HCCS:** Holocitocromo C sintasa.
- **IP:** Índice de pulsatilidad.
- **MCOPS7:** Microphthalmia Syndromic 7.
- **MIDAS:** (Microphthalmia, Dermal Aplasia, and Sclerocornea) también llamado, microftalmia con aplasia dérmica y esclerocórnea.

- **MLS:** Microphthalmia with linear skin defects síndrome o síndrome de microftalmia con lesiones cutáneas lineales.
- **PEG:** Pequeños para la edad gestacional.
- **PFE:** Peso fetal estimado.
- **RCIU:** Restricción de crecimiento intrauterino, representa una falla en lograr el potencial óptimo de crecimiento fetal. Presencia de PFE menor del percentil 3 para la edad gestacional.
- **VCE:** Versión cefálica externa, método en el que los médicos colocan las manos sobre el abdomen de la mujer para intentar rotar suavemente al feto de posición podálica a cefálica.

CAPÍTULO VI

- **Alelo dominante:** Es el alelo que se expresa.
- **CCS:** Síndrome de Cole-Carpenter.
- **Craneofacial:** Terminología médica que hace referencia a los huesos del cráneo y de la cara.
- **Craneosinostosis:** Cierre prematuro de las suturas del cráneo (una o más).
- **Dentinogénesis imperfecta:** Estructura anómala de la dentina que da lugar a un desarrollo anómalo de los dientes.
- **Disostosis craneofacial:** Alteraciones en la región de la cara y del cráneo a causa del cierre temprano de las suturas del cráneo.
- **FGFR:** Receptor del factor de crecimiento de fibroblasto.
- **Heterogeneidad fenotípica:** Describe diferentes mecanismos genéticos que producen el mismo fenotipo o fenotipos similares.
- **Ligando:** Sustancia que forma un complejo con una biomolécula.
- **Macrodoncia:** Tamaño más grande de lo normal de uno o más dientes.
- **Morbilidad:** Índice de personas enfermas en un lugar y tiempo determinado.
- **Mutaciones de novo:** Alteración genética que se presenta por primera vez en algún miembro de la familia como consecuencia de una variante en una célula germinal.

- **Oligodoncia:** Ausencia de seis o más dientes.
- **Pacientes caucásicos:** Persona cuyos orígenes son de Europa, Oriente Medio o África del Norte.
- **Prognatismo mandibular:** Deformidad facial caracterizada por la presencia de una discrepancia anteroposterior entre la mandíbula y el maxilar.
- **Proptosis ocular:** Protrusión del globo ocular.
- **Queratitis:** Inflamación de la córnea.

Teratogénicos: Agente capaz que causar un defecto congénito.

CAPÍTULO VII

- **Amniocitos:** Células madre fetales somáticas que se desprenden del feto en el líquido amniótico y se aíslan durante la amniocentesis del segundo trimestre. Son multipotentes y se diferencian fácilmente en hueso, grasa y cartílago. No son tumorigénicos y presentan una baja inmunogenicidad.
- **Dolicocefalia:** Anomalía de la forma del cráneo caracterizada por un diámetro anteroposterior aumentado, es decir, una dimensión anteroposterior aumentada del cráneo. Índice cefálico inferior al 76%. Alternativamente, una longitud anteroposterior de la cabeza aparentemente aumentada en comparación con el ancho. A menudo debido al cierre prematuro de la sutura sagital.
- **Epifisiodesis:** Tratamiento quirúrgico de una fisis para detener su crecimiento futuro, generalmente utilizada para corregir una discrepancia en la longitud de las piernas.
- **Exoma:** Secuencia que abarca todos los exones de los genes que codifican proteínas en el genoma y cubre entre el 1 y el 2% del genoma.
- **Gen AKT1:** Pertenece a una clase de genes conocidos como oncogenes. Cuando mutan, los oncogenes tienen el potencial de hacer que las células normales se vuelvan cancerosas.
- **Hamartoma:** Malformación benigna similar a un tumor compuesta por una mezcla anormal de células y tejidos, que se encuentran en áreas del cuerpo donde el crecimiento ocurre. Se considera un error de desarrollo y puede ocurrir en varios sitios.

- **Hemimengalencefalia:** Afección neurológica rara en la que la mitad del cerebro, o un lado del cerebro, es anormalmente más grande que el otro. La estructura del cerebro del lado afectado puede ser marcadamente anormal o mostrar solo cambios sutiles. En cualquier caso, como consecuencia de este tamaño y diferencias estructurales, el tejido cerebral agrandado provoca convulsiones frecuentes, a menudo asociadas con discapacidades cognitivas o conductuales.
- **Hiperostosis craneal:** Aumento de masa ósea por unidad de volumen de etiología muy diversa, detectable en la radiografía como una mayor densidad del hueso, generalmente asociada a un trastorno de la arquitectura tisular.
- **Líneas de Blaschko:** Se cree que representan vías de migración y proliferación de células epidérmicas durante el desarrollo del feto. Las líneas se distinguen de otras líneas morfológicas de la piel y no representan estructuras vasculares, linfáticas o nerviosas. Por lo general, estas líneas no son visibles; sin embargo, ciertas enfermedades hereditarias y adquiridas de la piel siguen estas líneas.
- **Macroactilia:** Agrandamiento congénito de un dedo debido a una disregulación localizada del crecimiento. Ocurre con más frecuencia en las manos que en los pies. Uno o más dedos de las manos o de los pies pueden estar involucrados. Esta condición puede ocurrir en un solo lado o causar una alteración bilateral.
- **Mosaicismo genético:** Presencia de dos o más linajes celulares con diferentes genotipos que surgen de un solo cigoto en un solo individuo. Es una mutación poscigótica y puede ser de dos tipos, Mosaicismo somático o de la línea germinal.
- **Nevus de tejido conectivo:** Grupo de hamartomas con cantidades aumentadas de colágeno dérmico y cambios variables en el tejido elástico. Cada subtipo puede presentarse como una lesión única o lesiones múltiples. Pueden presentarse como parte de enfermedades sistémicas o trastornos hereditarios.
- **Ontogénesis:** Eventos de desarrollo de un organismo. Comienza con los cambios en el óvulo en el momento de la fecundación para la conformación de un cigoto durante reproducción sexual hasta su senescencia, pasando por la forma adulta.

- **Pleiotropía:** Propiedad de un solo gen o proteína para actuar de múltiples maneras.
- **Pruebas genéticas preimplantacionales (PGT):** Técnica utilizada para identificar defectos genéticos en embriones creados mediante fertilización in vitro. El diagnóstico genético preimplantacional se refiere específicamente a cuando uno o ambos padres tienen una anomalía genética conocida y se realizan pruebas en un embrión para determinar si también tiene una anomalía genética.

CAPÍTULO VIII

- **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico.
- **Alelo:** Es cada una de las formas de dos o más versiones de una secuencia de ADN, es decir, una base única o un segmento de bases en una ubicación genómica determinada.
- **Aracnodactilia:** Es una afección caracterizada por dedos son largos, delgados y curvados, atribuyendo la apariencia como las patas de una araña.
- **ATM:** Ataxia Telangiectasia Mutada.
- **ATR:** Ataxia Telangiectasia y proteína Rad-3.
- **ATRIP:** Gen Mutado en Síndrome de Seckel.
- **Autosómico recesivo:** El alelo alterado es recesivo sobre el normal por lo que con una sola copia del alelo alterado no se expresa la enfermedad.
- **Bialélicas:** Se refiere a ambos alelos de un gen (alelo paterno y materno).
- **CDK5RAP2:** Proteína asociada a la subunidad reguladora 2.
- **CENPJ:** Proteína del Centrómero J.
- **Centriolo:** Orgánulos tubulares que se encuentran en el citoplasma de las células animales, cerca de la membrana nuclear. Su función es organizar los microtúbulos, que son parte del sistema esquelético de la célula.
- **Centrosoma:** Es una estructura celular implicado en el proceso de división celular.
- **CEP152:** Proteína Centrosomal 152.

- **CEP63:** Proteína Centrosomal 63.
- **Chk1:** Proteína quinasa de serina/treonina Chk1.
- **Cinasas o quinasas:** Es un conjunto de enzimas presentes en todos los organismos vivos cuya función predominante es fosforilar otras proteínas o material genético.
- **Clinodactilia:** Es la angulación de un dedo en el plano radiocubital, alejándose del eje de flexión-extensión articular.
- **Congénito:** Es una afección o rasgo que se encuentra presente desde el nacimiento.
- **DNA2:** Helicasa/nucleasa de replicación del ADN 2.
- **DNA-PK:** Proteína quinasa dependiente del ADN.
- **EBV:** Virus de Eipsten Barr.
- **ECV:** Enfermedad Cerebrovascular.
- **Empalme:** Proceso durante el cual primero se produce la separación de los intrones del transcrito de ARN mensajero primario, y luego los intrones se unen con los exones para generar el ARN mensajero maduro que funciona como modelo para la síntesis de una proteína específica.
- **Enanismo primario osteodisplásico microcefálico:** Es un síndrome caracterizado por la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, deficiencia del crecimiento posnatal, microcefalia.
- **Enanismo:** Es la estatura baja producida por una enfermedad o por un trastorno genético.
- **Enfermedad de “moyamoya”:** Es un trastorno de los vasos sanguíneos, donde la arteria carótida del cráneo se bloquea o se estrecha, y reduce el flujo sanguíneo al cerebro.
- **Epifisiolisis:** Es una fractura del cartílago o fisis de un hueso largo.
- **Exónica:** Es una región del genoma que finaliza con una molécula de ARNm. Algunos exones son codificantes, es decir, contienen información para producir una proteína, mientras que otros no son codificantes.
- **Fenotipo:** Rasgos observables de una persona, como estatura, color de ojos. El fenotipo de una persona se determina a través de su com-

posición genómica y factores ambientales.

- **Fosfoinositida:** Es un tipo de enzima que transfiere señales en las células y que ayuda a examinar la multiplicación celular.
- **G2/M:** Punto de control de daños del ADN.
- **Genético:** Es la transferencia de información y características fenotípicas como el color de los ojos y genotípicas con mayor posibilidad de contraer alguna enfermedad determinada de padres a hijos.
- **Heterocigotas:** Se refiere a tener diferentes versiones de alelos heredados de un marcador genómico, cada uno de un progenitor biológico.
- **Hiptelorismo:** Es la distancia que existe entre los ojos, los cuales son más grandes de lo normal.
- **Hipogammaglobulinemia:** Es un trastorno en el que la concentración de anticuerpos en la sangre se encuentra disminuida y el riesgo de infección es elevado.
- **Hipomórfica:** Es un factor adquirido de una mutación genética cuando produce un efecto menor que el gen no mutado o gen standard.
- **Holoprosencefalia:** Es un defecto del nacimiento que se produce durante las primeras semanas del embarazo debido a que el cerebro del feto no se divide en los dos hemisferios cerebrales y en los ventrículos laterales.
- **Homocigotas:** Se refiere a poseer idénticas versiones de alelos heredadas de un marcador genómico de cada progenitor biológico.
- **Horquilla de replicación:** Es una zona de la doble hélice de ADN, donde se fabrica el desenrollamiento de las dos cadenas polinucleotídicas y posteriormente la síntesis de las nuevas cadenas.
- **Intrónica:** Es una secuencia de ADN que es parte de un gen, pero no realiza ninguna secuencia de codificación de aminoácidos de la proteína respectiva.
- **Isoforma:** Son productos proteicos diferentes entre sí, creados a partir del mismo gen.
- **Lisencefalia:** Es una malformación cerebral, donde no hay convoluciones (pliegues) normales en la corteza cerebral y la cabeza es más pequeña que lo normal.

- **MCPH:** Microcefalia Primaria Hereditaria.
- **Microcefalia:** Es una malformación neonatal caracterizada por una cabeza pequeña de tamaño muy inferior a la de otros niños de la misma edad y sexo, generalmente la cabeza deja de crecer después del parto.
- **Microftalmia:** Es una anomalía ocular, en la cual uno o ambos globos oculares presentan un tamaño inusualmente pequeño.
- **Micrognatia:** Se refiere a una mandíbula inferior, es decir que es más pequeña de lo normal.
- **Miocardopatía:** Enfermedad del músculo cardíaco que dificulta que el corazón bombee sangre a todo el cuerpo.
- **Mitosis:** Es un proceso mediante el cual una célula replica sus cromosomas y después los secreta, desarrollando dos núcleos idénticos durante la capacitación para la división celular.
- **MOPD:** Enanismo Primordial Osteodisplásico Microcefálico.
- **MPD:** Enanismo Primordial Microcefálico.
- **Mutación:** Es un cambio que se produce en la secuencia de ADN de un organismo, las cuales pueden producirse a partir de errores en la replicación del ADN, ya sea a través de la división celular, exposición a mutágenos o infección viral.
- **NINEIN:** Proteína centrosoma cuyo gen está mutado en el síndrome de Seckel.
- **Nucleoporina:** Son una familia de proteínas que forman la estructura del poro nuclear, están involucradas en el transporte activo, facilitado y pasivo de las moléculas dentro y fuera de las células del núcleo.
- **NUP85:** Nucleoporina 85.
- **Pancitopenia:** Afección, donde el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre se encuentran disminuidos de lo normal.
- **PLK4:** Quinasa tipo Polo 4.
- **RBBP8:** Proteína de unión 8 endonucleasa.
- **Replicación del ADN:** Es un proceso mediante el cual se duplica una molécula de ADN, es decir cuando una célula se divide, en primera

instancia, se debe duplicar su genoma para que cada célula hija contenga un juego completo de cromosomas.

- **Retrognatia:** Es un problema postural, la mandíbula presenta un tamaño normal, pero está posicionada más atrás que el cráneo y el maxilar.
- **Secuenciación de Sanger:** Es un método que se basa en sintetizar de forma secuencial, una hebra de ADN complementaria a una hebra de cadena simple, la cual se utiliza como molde en presencia de ADN polimerasa, los cuatro 2'-deoxinucleótidos que componen la secuencia del ADN y cuatro dideoxinucleótidos.
- **Siamés:** Significa gemelos unidos.
- **Síndrome de alcoholismo fetal:** Es un trastorno caracterizado por faciales anormales, problemas de crecimiento y del Sistema Nervioso Central. Además, pueden presentar problemas de aprendizaje, memoria, atención, comunicación, vista o audición.
- **Síndrome de Bloom:** Es un trastorno hereditario que se caracteriza por estatura más baja del promedio, cara estrecha, erupción roja en la piel expuesta al sol y mayor riesgo de cáncer.
- **Síndrome de Cockayne:** Es una enfermedad caracterizada por baja estatura, vejez prematura, fotosensibilidad y retraso de aprendizaje moderado o grave.
- **Síndrome de Cornelia Lange:** Es una enfermedad genética caracterizada por facies distintivas, retraso en el crecimiento, discapacidad intelectual y defectos en las extremidades.
- **Síndrome de Dubowitz:** Es un trastorno congénito múltiple caracterizado por retraso del crecimiento, microcefalia, dismorfia facial distintiva, eczema cutáneo, déficit intelectual de leve a grave y anomalías genitales.
- **Síndrome de Dyggve-Melchior Clausen:** Es un trastorno genético autosómico recesivo asociado con baja estatura, discapacidad intelectual y una serie de anomalías esqueléticas que pueden afectar las caderas, vértebras y extremidades.
- **Síndrome de Fanconi:** Es una disfunción global del túbulo proximal caracterizada por glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada y acidosis tubular renal tipo II.

- **Síndrome de Hallermann-Streiff:** Es un trastorno congénito raro caracterizado por discefalia, hipotricosis, microftalmía, anomalías dentales y atrofia cutánea.
- **Síndrome de Meier-Gorlin:** Es un trastorno de enanismo primordial autosómico recesivo, caracterizado por microtia, aplasia o hipoplasia patelar y una estatura baja proporcionada.
- **Síndrome de rotura de Nijmegen:** Es un trastorno hereditario raro que se caracteriza por una cabeza pequeña, estatura menor que la normal, rasgos faciales atípicos y otros problemas de crecimiento y desarrollo.
- **Síndrome de trisomía 18:** Es una enfermedad cromosómica constitucional también conocida como síndrome de Edwards, definida por la presencia de un cromosoma 18 supernumerario. Los lactantes con trisomía 18 tienen una alta tasa de mortalidad, secundaria a las malformaciones letales asociadas con este síndrome.
- **SSk:** Síndrome de Seckel.
- **Talipes equinovaro:** Es una afección ortopédica congénita, también conocida como pie zambo, caracterizada por un pie excesivamente girado (equinovaro) y un arco longitudinal medial alto (cavo).
- **TopBP1:** Proteína de unión a la topoisomerasa II del ADN 1.
- **TP53:** Proteína Tumoral 53 en humanos.
- **Trp 53:** Proteína Tumoral 53 en ratones.
- **UV:** Ultravioleta.

CAPÍTULO IX

- **Coloboma:** Afección en la que falta una parte del tejido del ojo. Es una afección genética y puede afectar uno o ambos ojos.
- **CAP:** Conducto arterioso persistente.
- **CIA:** Comunicación interauricular.
- **DAF:** Disostosis acrofacial.
- **DO:** Distracción osteogénica, este un proceso biológico de formación de hueso nuevo, entre la superficie de los segmentos óseos, éstos son gradualmente separados por aumento en la tracción.

- **Espliceosoma:** Conocido también como complejo de corte y empalme, es un complejo tipo máquina molecular que se encuentra principalmente en dentro del núcleo celular eucariota, y que está formado por cinco ribonucleoproteínas nucleares pequeñas.
- **Fisuras palpebrales antimongoloides:** Se dan cuando el canto externo del ojo es más bajo que el canto interno.
- **Glosoptosis:** Desplazamiento posterior de la lengua, hacia la faringe.
- **NAFD:** disostosis acrofacial de Nager.
- **Pedigríes:** Son los diagramas de la herencia de un rasgo o enfermedad, de varias generaciones.
- **SAOS:** Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- **SN:** Síndrome de Nager.
- **SR:** Síndrome de Rodríguez.
- **TCS:** Síndrome de Treacher Collins.
- **Trismo:** Enfermedad que dificulta la apertura de la boca. Puede ocurrir por un daño en los nervios o en una articulación.

CAPÍTULO X

- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina. Es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales.
- **Actividad Interictal:** Se ha definido como la presencia de ondas, punta y punta-onda en el trazado de electroencefalograma, sin la presencia clínica de un cambio motor o conductual observable.
- **Clúster:** Término que se utiliza frecuentemente en las ciencias para referir grupos o racimos de diferentes elementos.
- **Convulsiones mioclónicas-tónicas:** Períodos alterantes de contracciones y relajación.
- **Convulsiones tónicas:** Contractura muscular mantenida.
- **CRH:** Hormona hipotalámica liberadora de corticotropina.
- **Criptogénico:** Afección cuya causa tiene un origen oculto o desconocido.

- **CZS:** Zika congénito.
- **DBP:** Deficiencia de proteína D-bifuncional.
- **EEG:** Electroencefalograma.
- **Encefalopatía Epiléptica:** Es una enfermedad neurológica caracterizada por crisis epilépticas que comienzan en los recién nacidos, por lo general dentro de los primeros tres meses de vida.
- **Esclerosis tuberosa:** Trastorno genético raro que causa el crecimiento de tumores no cancerosos en el cerebro y otros órganos.
- **Hipsarritmias:** Patrón electroencefalográfico que se caracteriza por la presencia de continuas descargas de ondas lentas, puntas, ondas agudas, sin sincronización entre ambos hemisferios, y de alto voltaje, dando la sensación de un absoluto desorden del electroencefalograma.
- **Idiopático:** Describe una enfermedad de origen desconocido.
- **ILAE:** Liga Internacional Contra La epilepsia.
- **Mioclonías:** Son movimientos involuntarios, breves y rápidos, de amplitud variable, que se originan habitualmente en el Sistema Nervioso Central.
- **NKH:** Hiperglicinemia no cetósica.
- **Parvalbúmina:** Es una proteína de unión a calcio de bajo peso molecular. En los seres humanos, está codificado por el gen PVALB.
- **Periodo Ictal:** Corresponde a la crisis epiléptica. Es un evento intermitente y breve que puede durar desde segundos hasta minutos y que presenta un patrón electroencefalográfico hipsincrónico asociado con cambios conductuales.
- **PKU:** Fenilcetonuria.
- **Sacudidas hipnagógicas:** Se trata de una contracción muscular involuntaria, fuerte y repentina, también conocida como mioclonía, que se produce cuando el individuo empieza a quedarse dormido. Puede afectar sólo a una parte del cuerpo, como un brazo o una pierna.
- **SW:** Síndrome de West.
- **Síndrome de Lennox-Gastaut:** Encefalopatía epiléptica catastrófica. Los niños con esta afección presentan características electro-clíni-

cas definidas: Múltiples tipos de crisis epilépticas, deterioro cognitivo, presencia de complejos punta-onda lenta generalizados en el EEG y paroxismos generalizados de actividad rítmica rápida durante el sueño.

- **µV o Microvolt:** Medida de tensión eléctrica que equivale a una millonésima (10⁻⁶) de voltio.

CAPÍTULO XI

- **ADM:** Manometría antro duodenal.
- **CALM:** Maculas cutáneas color café con leche.
- **Coartación aortica:** Es un estrechamiento o constricción de una parte de la aorta.
- **Diástasis Hemorrágica:** Son un conjunto de desórdenes en diferentes patologías donde ocurre un trastorno de la coagulación de la sangre que se manifiesta principalmente por una ausencia de coagulación y por hemorragias importantes.
- **TND:** Tumores neuroepiteliales disembrío-plásicos.
- **EGG:** Electrogastrografía de superficie.
- **GH:** Hormona del crecimiento.
- **HAM:** Hormona antimülleriana.
- **IGF1:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1.
- **inhibina B (INHB):** Hormona producida por las células de Sertoli que ejerce un feedback negativo sobre la secreción de la FSH.
- **Linfangiectasia Intestinal:** Trastorno raro caracterizado por la obstrucción o malformación de los linfáticos intramucosos del intestino delgado.
- **Linfangiectasia Pulmonar:** Se manifiesta como dificultad respiratoria en el neonato instaurada en los primeros minutos de vida, con taquipnea y cianosis refractarias al tratamiento.
- **Linfedema:** Inflamación de los tejidos causada por una acumulación de líquido rico en proteínas que generalmente se drena a través del sistema linfático del cuerpo.
- **LLA:** Leucemia linfoblástica aguda.

- **Macrosomía:** Se refiere a un tamaño corporal muy grande. Con frecuencia, se utiliza para describir a un feto de gran tamaño.
- **LMCG:** Lesiones múltiples de células gigantes.
- **Monogénico:** Es aquella que está determinada por un único gen.
- **Mutación de novo:** Alteración genética que se presenta por primera vez en un miembro de una familia como consecuencia de una variante (o mutación) en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de sus progenitores, o de una variante que surge directamente en el cigoto durante la embriogénesis temprana.
- **Neurofibromatosis:** Trastorno genético del Sistema Nervioso. Afecta la manera en que las células crecen y se forman y provoca el crecimiento de tumores en los nervios. En general, los tumores son benignos (no cancerosos), pero a veces pueden convertirse en cáncer.
- **NSML:** Síndrome de Noonan con lentigos múltiples.
- **Pleomórfica:** Que se presenta en diversas formas.
- **PTP:** Proteína tirosina fosfatasa.
- **RAS/MAPK:** Vía de la proteína cinasas activadas por mitógenos.
- **Rasopatías:** Las rasopatías son un grupo de afecciones de origen genético. Se deben a problemas en la vía RAS, que es una de las maneras en que se comunican las células de nuestros cuerpos.
- **rhGH:** hormona de crecimiento humana recombinante.
- **SHP2:** La proteína tirosina-fosfatasa 2.
- **Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC):** Es un síndrome de múltiples anomalías congénitas, poco frecuente caracterizado por dismorfia craneofacial, cardiopatía congénita, anomalías dermatológicas (más frecuentemente hiperqueratosis y cabello escaso y rizado), manifestaciones neurológicas (hipotonía, crisis epilépticas), fallo de medro y discapacidad intelectual.
- **Síndrome de Costello:** Trastorno genético raro que se caracteriza por problemas de desarrollo, una estatura más baja que la normal, retraso mental, alteraciones cardíacas, rasgos faciales inusuales y pliegues en la piel que rodea la nuca, las manos y los pies.
- **Síndrome de Noonan-like con cabello anágeno caduco (NS/LAH):**

Síndrome relacionado con el amplio grupo de síndromes con fenotipo Noonan. Se caracteriza por anomalías faciales típicas, sugestivas de SN, una anomalía muy característica del cabello descrito como síndrome de cabello anágeno caduco lo que produce caída del pelo del cuero cabelludo a la mínima tracción y presencia de alopecia difusa; defectos cardíacos congénitos frecuentes; rasgos distintivos de la piel con zonas pigmentadas oscuras, queratosis pilar, eczema o ictiosis neonatal ocasional; baja estatura, a menudo asociada con una deficiencia de hormona de crecimiento (GH), y retraso psicomotor.

- **SNn:** Síndrome de Noonan.
- **TDHA:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
- **tetralogía de Fallot:** Es un defecto de nacimiento que afecta el flujo normal de sangre por el corazón. Se produce cuando el corazón del bebé no se forma correctamente mientras crece y se desarrolla en el vientre materno durante el embarazo.
- **Uleritema ofriogénesis:** Se caracteriza por pápulas queratóticas inflamatorias presentes en la cara, que pueden ir seguidas de cicatrices, atrofia y alopecia.
- **Valvulotomía quirúrgica:** Corrección quirúrgica de una válvula cardíaca estenótica mediante la escisión quirúrgica de las adherencias cicatriciales de las comisuras (comisurotomía) y el aparato subvalvular.

ENFERMEDADES RARAS
más frecuentes de los niños de
ALTO RIESGO (NAR)

*Referencias
Bibliográficas*



1. Harris, JR., et al. (2019). Disrupted epigenetics in the Sotos syndrome neurobehavioral phenotype. *Current Opinion in Psychiatry*. 32(2): 55–59. doi:10.1097/ycp.0000000000000481.
2. Choi, S., et al. (2021). Drosophila NSD deletion induces developmental anomalies similar to those seen in Sotos syndrome 1 patients. *Genes & Genomics*. 43(7): 737–748. doi:10.1007/s13258-021-01091-2.
3. Citoni B, et al. (2021). SARS-CoV-2 and Pre-Tamponade Pericardial Effusion. Could Sotos Syndrome Be a Major Risk Factor? *Genes (Basel)*. 12(11):1782. doi: 10.3390/genes12111782.
4. Zhang, Y., et al. (2017). Prenatal diagnosis of Sotos syndrome characterized by fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 139(2): 248–250. doi:10.1002/ijgo.12269.
5. Gupta, S., y Dayal, D., (2019). Precocious Puberty in an Infant with Sotos Syndrome. *Indian Pediatr*. 56(6):516.
6. Ragaie, C., et al. (2021). Non-convulsive status epilepticus in Sotos syndrome: rare first presentation in a rare syndrome. *International Journal of Neuroscience*. 1–5. doi:10.1080/00207454.2021.1886096.
7. Grand, K., et al. (2019). Hyperinsulinemic hypoglycemia in seven patients with de novo NSD1 mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 179(4):542-551. doi:10.1002/ajmg.a.61062.
8. Han, JY., et al. (2017). Identification of a novel de novo nonsense mutation of the NSD1 gene in monozygotic twins discordant for Sotos syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 470: 31–35. doi:10.1016/j.cca.2017.04.025.
9. Mencarelli A, et al. (2018). Expanding the Clinical Spectrum of Sotos Syndrome in a Patient with the New “c.[5867T>A]+[=]”; “p.[Leu-1956Gln]+[=]” NSD1 Missense Mutation and Complex Skin Hamartoma. *Int J Mol Sci*. 19(10):3189. doi: 10.3390/ijms19103189.
10. Verhofste, BP., et al. (2020). Spinal Deformity in Sotos Syndrome: First Results of Growth-friendly Spine Surgery. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 40(9): 453–461. doi:10.1097/bpo.0000000000001554.
11. Muhsin, E., et al. (2022). Neurodevelopment and Genetic Evaluation of Sotos Syndrome Cases with a Novel Mutation: a Single-Center Experience. *Journal of Molecular Neuroscience*. 72(1):149-157. doi:10.1007/s12031-021-01897-5.

12. Watanabe, H., et al. (2019). DNA methylation analysis of multiple imprinted DMRs in Sotos syndrome reveals IGF2 -DMR0 as a DNA methylation-dependent, P0 promoter- specific enhancer. *The FASEB Journal*. 34(1): 960–973. doi:10.1096/fj.201901757r.
13. Oshima T, et al. (2017). A novel mutation of NFIX causes Sotos-like syndrome (Malan syndrome) complicated with thoracic aortic aneurysm and dissection. *Hum Genome Var*. 4:17022. doi: 10.1038/hgv.2017.22.
14. Mubungu, G., et al. (2020). Phenotype and growth in Sotos syndrome patient from DR Congo (Central Africa). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 182(7):1572-1575. doi:10.1002/ajmg.a.61617.
15. Marzin, P., et al. (2019). SETD2 related overgrowth syndrome: Presentation of four new patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 181(4):509-518. doi:10.1002/ajmg.c.31746.
16. Lane, C., et al. (2018). The cognitive profile of Sotos syndrome. *Journal of Neuropsychology*. 13(2):240-252. doi:10.1111/jnp.12146.
17. Kamal, NM., et al. (2018). Sotos syndrome: A case report of 1st genetically proven case from Saudi Arabia with a novel mutation in NSD1 gene. *Medicine*. 97(47): e12867. doi:10.1097/MD.0000000000012867.
18. Tauchmann, S., y Schwaller, J. (2021). NSD1: A Lysine Methyltransferase between Developmental Disorders and Cancer. *Life (Basel, Switzerland)*. 11(9): 877. doi:10.3390/life11090877.
19. Oishi, S., et al. (2020). Investigating cortical features of Sotos syndrome using mice heterozygous for Nsd1. *Genes, brain, and behavior*. 19(4): e12637. doi:10.1111/gbb.12637.
20. Laccetta, G., et al. (2017). A Novel Missense Mutation of the NSD1 Gene Associated with Overgrowth in Three Generations of an Italian Family: Case Report, Differential Diagnosis, and Review of Mutations of NSD1 Gene in Familial Sotos Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 5: 236. doi:10.3389/fped.2017.00236.
21. Kuzucu, P., et al. (2020). First report of tethered cord syndrome in a patient with Sotos syndrome. *BMC pediatrics*. 20(1): 183. doi: 10.1186/s12887-020-02068-y.
22. Verma, A., et al. (2021). Sotos syndrome with a novel mutation in the NSD1 gene associated with congenital hypothyroidism. *Interna-*

- tional journal of pediatrics & adolescent medicine*. 8(3): 191–194. doi: 10.1016/j.jipam.2020.06.001.
23. Villate, O., et al. (2022). RNA Analysis and Clinical Characterization of a Novel Splice Variant in the NSD1 Gene Causing Familial Sotos Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 10: 827802. doi: 10.3389/fped.2022.827802.
 24. Tatton-Brown, K., Cole, T., & Rahman, N. (2004). [Updated 2019 Aug 1]. Sotos Syndrome. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
 25. Özçabi, B., et al. (2020). A case of sotos syndrome caused by a novel variant in the nsd1 gene: a proposed rationale to treat accompanying precocious puberty. *Acta endocrinológica*. 16(2): 245–249. doi:10.4183/aeb.2020.245.
 26. Castro, M., et al. (2021). Twenty-year follow-up of the facial phenotype of Brazilian patients with Sotos syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*. 185(12): 3916–3923. doi:10.1002/ajmg.a.62454.
 27. Foster, A., et al. (2019). The phenotype of Sotos syndrome in adulthood: A review of 44 individuals. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*. 181(4): 502–508. doi:10.1002/ajmg.c.31738.
 28. Panda, PK., et al. (2022). Developmental Delay and Epilepsy Without Gigantism: An Unusual Presentation of Soto's Syndrome Due to A Novel Mutation in the NSD1 Gene. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 25(1): 152–153. doi: 10.4103/aian.AIAN_209_21.
 29. Lane, C., et al. (2017). Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*. 47(1): 135–143. doi:10.1007/s10803-016-2941-z.
 30. Fortin, O., et al. (2021). Seizures in Sotos syndrome: Phenotyping in 49 patients. *Epilepsia open*. 6(2): 425–430. doi:10.1002/epi4.12484.
 31. Danis, DO., et al. (2021). The otolaryngologic manifestations of Sotos syndrome 1: A systematic review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 143: 110649. doi: 10.1016/j.jiporl.2021.110649.
 32. Sio, C., et al. (2017) Sotos syndrome associated with Hirschsprung's disease: a new case and exome-sequencing analysis. *Pediatr Res*. 82: 87–92. doi:10.1038/pr.2017.106.

33. Brennan, K., et al. (2022). NSD1 mutations deregulate transcription and DNA methylation of bivalent developmental genes in Sotos syndrome. *Human molecular genetics, ddac026*. *Advance online publication*. doi:10.1093/hmg/ddac026.
34. Chen, CP., et al. (2014). Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a 1.07-Mb microdeletion at 5q35.2-q35.3 associated with NSD1 haploinsufficiency and Sotos syndrome. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 53(4): 583–587. doi: 10.1016/j.tjog.2014.10.002.
35. Eugster, E. y Pescovitz, H. (2018) Gigantism. *The Journal of Clinical Endocrinology y metabolism*. 84(12): 4379-4383. PMID: 25905378.
36. Manor, J. y Lalani, S. (2020) Overgrowth Syndromes-Evaluation, Diagnosis, and Management. *Front Pediatr*. 30(8): 574857. doi: 10.3389/fped.2020.574857
37. Wang, J. et al. (2021) Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med*. 21(3):231. doi: 10.3892/etm.2021.9662.
38. Pitchik, H., et al. (2018) Prenatal nutrition, stimulation, and exposure to punishment are associated with early child motor, cognitive, language, and socioemotional development in Dar es Salaam, Tanzania. *Child Care Health Dev*. 44(6): 841-849. doi: 10.1111/cch.12605.
39. Salcedo, M., et al. (2020) Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gac Med Mex*. 156(1): 60-66. doi: 10.24875/GMM.19005275.
40. Brioude, F., et al. (2018) Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 14(4): 229-249. doi: 10.1038/nrendo.2017.166
41. Bedirli, N., et al. (2018) Clinically suspected anaphylaxis induced by sugammadex in a patient with Weaver syndrome undergoing restrictive mammoplasty surgery: A case report with the literature review. *Medicine (Baltimore)*. 97(3): e9661. doi: 10.1097/MD.0000000000009661.
42. Shaw, A., et al. (2010) Phenotype and natural history in Marshall-Smith syndrome. *Am J Med Genet A*. 152A (11): 2714-26. doi: 10.1002/ajmg.a.33709.

43. Priolo, M., et al. (2018) Further delineation of Malan Syndrome. *Hum Mutat.* 39(9): 1226-1237. doi: 10.1002/humu.23563
44. Coelho, S., y Almeida, A. (2020) Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 39(4): 215-226. doi: 10.1016/j.repc.2019.09.008.
45. Salinas, I., et al. (2021) Diffuse Gastrointestinal Polyposis in Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome: A Rare Phenotype Among Phosphatase and Tensin Homolog Hamartoma Tumor Syndromes. *Cureus.* 13(10): e18543. doi: 10.7759/cureus.18543.
46. Ridderbusch, K., et al. (2018) Strategies for Treating Scoliosis in Early Childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 115(22): 371-376. doi: 10.3238/arztebl.2018.0371.
47. Battig, L., et al. (2021) Sotos syndrome: a pitfall in the presurgical workup of temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 23(3): 506-510. doi: 10.1684/epd.2021.1287.
48. Lapunzina, P. (2005) Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 137C(1): 53-71. doi: 10.1002/ajmg.c.30064.
49. Tatton-Brown, K., et al. (2005) Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet.* 77(2): 193-204. doi: 10.1086/432082.
50. Sarismki, K. (2003) Behavioural and emotional characteristics in children with Sotos syndrome and learning disabilities. *Dev Med Child Neurol.* 45(3): 172-8. doi: 10.1017/s0012162203000331.
51. Longhir, G., et al. (2021). SÍNDROME DE RETT –RELATO DE UM CASO RARO. *Arquivos Catarinenses de Medicina.* 50(2): 363-367.
52. IP, J., (2018). Rett syndrome: insights into genetic, molecular and circuit mechanisms. *Nature Reviews. Neuroscience.* 19(6): 368-382. doi:10.1038/s41583-018-0006-3.
53. Gold, WA., et al. (2018). Rett síndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. *ACS Chemical Neuroscience.* 9(2): 167-176. doi:10.1021/acchemneuro.7b00346.
54. Liao, W. (2018). Psychomotor Dysfunction in Rett Syndrome: Insights into the Neurochemical and Circuit Roots. *Developmental Neurobiolo-*

- gy. 79(1): 51-59. doi:10.1002/dneu.22651.
55. Aron, CW., et al. (2019). Rett Syndrome: MECP2 gene molecular análisis in Chilean patients. *Revista Chilena de Pediatría*. 90(2): 152-156. doi:10.32641/rchped.v90i2.724.
 56. Hernández, O., et al. (2019). Síndrome de Rett. Informe de caso. *Acta Médica del Centro*. 13(1): 84-88.
 57. Kyle, SM., et al. (2018). Rett síndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biology*. 8(1): 1-17. doi: 10.1098/rsob.170216.
 58. García, L. (2018). El síndrome de Rett en el aula. *Revista Internacional de Apoyo a la Inclusión, Logopedia, Sociedad y Multiculturalidad*. 4(3): 66-75. doi:10.17561/riai.v4.n3.15.
 59. Rett syndrome [Internet]. nhs.uk. [citado el 29 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/rett-syndrome/>
 60. INSERM US14 -- TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Orphanet: Rett syndrome [Internet]. Orpha.net. [citado el 29 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=91&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Rett-syndrome&title=Rett%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=91&Disease(s)/group%20of%20diseases=Rett-syndrome&title=Rett%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)
 61. Hernández, C.E., et al. (2018). Síndrome de Rett: revisión de la literatura con primeros casos reportados en Colombia con caracterización clínica y molecular. *Acta Neurológica Colombiana*. 34(1): 2-15. doi:10.22379/24224022174.
 62. Guan, R., et al.(2020). Clinical practice guidelines for Rett síndrome. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 37(3): 308-312. doi:10.3760/cm.a.j.issn.1003-9406.2020.03.014.
 63. Reza, L., et al. (2018). Trastornos del espectro autista: síndrome de rett y su repercusión en el rendimiento académico. *Revista: Atlante. Cuadernos de Educación y Desarrollo*, ISSN: 1989-4155.
 64. MSP. (2017). Trastornos del espectro autista en niños y adolescentes: detección, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento. Guía de Práctica Clínica (GPC) 2017.
 65. Pejhan, S., et al. (2021). Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein

- MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. *Biomolecules*. 11(1): 1-27. doi:10.3390/biom11010075.
66. Gulmez, K., et al. (2019). MeCP2: A Critical Regulator of Chromatin in Neurodevelopment and Adult Brain Function. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(18): 1-17. doi:10.3390/ijms20184577.
67. Marano, D., et al. (2021). Transcriptomic and Epigenomic Landscape in Rett Syndrome. *Biomolecules*. 11(7): 1-26. doi:10.3390/biom11070967.
68. Renthall, W., et al. (2018). Characterization of human mosaic Rett syndrome brain tissue by single-nucleus RNA sequencing. *HHS Public Access*. 21(12): 1670-1679. doi:10.1038/s41593-018-0270-6.
69. Sharifi, O., et al. (2021). The Molecular Functions of MeCP2 in Rett Syndrome Pathology. *Frontiers in Genetics*. 12: 1-15. doi:10.3389/fgene.2021.624290.
70. Kahanovitch, U., et al. (2019). Glial Dysfunction in MeCP2 Deficiency Models: Implications for Rett Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(15): 1-18. doi:10.3390/ijms20153813.
71. Dong, Q., et al. (2018). Mechanism and consequence of abnormal calcium homeostasis in Rett syndrome astrocytes. *ELife*. 7: 1-29. doi:10.7554/eLife.33417.
72. Peters, SU., et al. (2019). Characterizing the Phenotypic Effect of Xq28 Duplication Size in MECP2 Duplication Syndrome. *Clin Genet*. 95(5): 575-581. doi:10.1111/cge.13521.
73. Ramírez, JM., et al. (2020). The Pathophysiology of Rett Syndrome With a Focus on Breathing Dysfunctions. *Physiology (Bethesda)*. 35(6): 375-390. doi:10.1152/physiol.00008.2020.
74. Pecorelli, A., et al. (2020). Compromised immune/inflammatory responses in Rett syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 152: 110-106. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.023.
75. Crivellari, I., et al. (2021). Impaired mitochondrial quality control in Rett Syndrome. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 700. doi:10.1016/j.abb.2021.108790.
76. Singh, J., et al. (2021). Movement disorders in patients with Rett syndrome: A systematic review of evidence and associated clinical con-

- siderations. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 75(12): 369-393. doi:10.1111/pcn.13299.
77. Kaur, S., y Christodoulou, J. (2019). MECP2 Disorders. *GeneReviews*. 1-26.
78. Candala, D., et al. (2021). Síndrome de Rett. *Revista Sanitaria de Investigación*.
79. Hidalgo, MT., et al. (2021). La musicoterapia como herramienta para mejorar el desarrollo del alumnado con síndrome de rett. *Educación y futuro digital*. (17): 133-155.
80. Anaya ÁG. Síndrome de Rett: cuando el director de orquesta falla [Internet]. GranadaDigital. 2016 [citado el 29 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.granadadigital.es/sindrome-de-rett-cuando-el-director-de-orquesta-falla/>
81. Downs, J., et al. (2021). Longitudinal Evaluation of the Stability of Hand Function in Rett Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 233: 244-249. doi:10.1016/j.jpeds.2021.06.060.
82. Downs, J., et al. (2010). Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 52(9): 817-823. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03636.x.
83. Jara, AC., et al. (2021). Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 12(8): 1-2. doi:10.3390/genes12081157.
84. Rocos, B., et al. (2021). Correcting Scoliosis in Rett Syndrome. *Cureus*. 13(6): 2-6. doi:10.7759/cureus.15411.
85. Humphrey, K., et al. (2020). Features of Menstruation and Menstruation Management in Individuals with Rett Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 34(2): 144-153. doi:10.1016/j.jpag.2020.11.002.
86. Mancini, J., et al. (2017). Effect of desipramine on patients with breathing disorders in RETT syndrome. *ANNALS of Clinical and Translational Neurology*. 5(2): 118-127. doi:10.1002/acn3.468.

87. Amaddeo, A., et al. (2019). Polysomnographic findings in Rett syndrome. *European Journal of Pediatric Neurology*. 23(1): 214-221. doi:10.1016/j.ejpn.2018.09.003.
88. Bianco, E., et al. (2018). Oral findings in Rett syndrome: An update and review of the literature. *Dental and medical problems*. 55(4): 441-445. doi:10.17219/dmp/99203.
89. Wong, L., et al. (2021). Dietary intake and growth deficits in Rett syndrome—A cross-section study. *Autism Research*. 14(7): 1512-1521. doi:10.1002/aur.2508.
90. Ivy, AS., et al. (2021). Rett Syndrome: A Timely Review From Recognition to Current Clinical Approaches and Clinical Study Updates. *Seminars in Pediatric Neurology*. 37: 1-7. doi:10.1016/j.spen.2021.100881.
91. Jara, AC., et al. (2021). Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 78(4): 356-361. doi:10.24875/BMHIM.20000121.
92. Lorenz, J. (2019). Can Rett syndrome be diagnosed before regression? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 104: 158-159. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.07.005.
93. Percy, AK., et al. (2018). When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Translational Science of Rare Diseases*. 3(1): 49-53. doi:10.3233/TRD-180021.
94. Arellano, L., et al. (2018). Patrones Neurorradiológicos en las Enfermedades Metabólicas Hereditarias: Claves Diagnósticas. *SERAM*, 1-27.
95. Fonzo, M., et al. (2020). Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sciences*. 10(7): 1-14. doi:10.3390/brainsci10070410.
96. Vashi, N., et al. (2019). Treating Rett syndrome: from mouse models to human therapies. *Mammalian Genome*. 30(5): 90-100. doi:10.1007/s00335-019-09793-5.
97. Schönewolf, et al. (2019). Clinician's guide to genes associated with Rett-like phenotypes—Investigation of a Danish cohort and review of the literature. *Clinical Genetics*. 95(2): 221-230. doi:10.1111/cge.13153.

98. Borloz, E., et al. (2021). Rett syndrome: think outside the (skull) box: A Systematic Review. *Faculty Reviews*. 10(59): 1-9. doi:10.12703/r/10-59.
99. Fu, C., et al. (2020). Multisystem comorbidities in classic Rett syndrome: a scoping review. *BMJ Paediatrics Open*. 4(1): 1-6. doi:10.1136/bmjpo-2020-000731.
100. Pascual, A., et al. (2021). MECP2-Related Disorders in Males. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(17): 1-16. doi:10.3390/ijms22179610.
101. Pogue, R., et al. (2018). Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov*. 23(1): 187-195. doi: 10.1016/j.drudis.2017.11.002.
102. Zhou, P., et al (2020) Interpretation of the first international consensus for Cornelia de Lange syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 22(8):815-820. doi: 10.7499/j.issn.
103. Singh, V., et al. (2020). Persistent DNA Damage and Senescence in the Placenta Impacts Developmental Outcomes of Embryos. *Dev Cell*. 54(3):333-347. doi: 10.1016/j.devcel.2020.05.025.
104. Piché, J., et al. (2019). The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all. *Cell Cycle*. 18(21): 2828-2848. doi: 10.1080/15384101.2019.1658476.
105. Huisman, et al. (2013). High rate of mosaicism in individuals with Cornelia de Lange syndrome. *J Med Genet*. 50(5):339-44. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101477.
106. Mills, J., et al. (2018). NIPBL^{+/-} haploinsufficiency reveals a constellation of transcriptome disruptions in the pluripotent and cardiac states. *Sci Rep*. 8(1):1056. doi: 10.1038/s41598-018-19173-9.
107. Deardorff, M., et al. (2007). Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet*. 80(3):485-94. doi: 10.1086/511888.
108. Ansari, M., et al. (2014). Genetic heterogeneity in Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and CdLS-like phenotypes with observed and predicted levels of mosaicism. *J Med Genet*. 51(10):659-68. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102573.

109. Jouret, G., et al. (2022). Understanding the new BRD4-related syndrome: Clinical and genomic delineation with an international cohort study. *Clin Genet*. doi: 10.1111/cge.14141.
110. Chen, Z., et al. (2022). Generation of an induced pluripotent stem cell line SJTUXHi001-A from an autism spectrum disorder patient carrying a heterozygous mutation in HDAC8 (p.P359S). *Stem Cell Res*. doi: 10.1016/j.scr.2022.102756.
111. Oguni, H., et al. (2019). A missense variant of SMC1A causes periodic pharmacoresistant cluster seizures similar to PCDH19-related epilepsy. *Epilepsy Res*. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.06.001.
112. Olley, G., et al. (2021). Cornelia de Lange syndrome-associated mutations cause a DNA damage signalling and repair defect. *Nat Commun*. 12(1):3127. doi: 10.1038/s41467-021-23500-6.
113. Dowsett, L., et al. (2019). Cornelia de Lange Syndrome in Diverse Populations. *Am J Med Genet A*. 179(2): 150-158. doi: 10.1002/ajmg.a.61033
114. Basel-Vanagaite, L., et al. (2016). Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis. *Clin Genet*. 89(5):557-63. doi: 10.1111/cge.12716.
115. Muenke, M., et al. (2016). An electronic atlas of human malformation syndromes in diverse populations. *Genet Med*. 18(11):1085-1087. doi: 10.1038/gim.2016.3.
116. Parenti, I., y Kaiser, F. (2021). Cornelia de Lange Syndrome as Paradigm of Chromatinopathies. *Front Neurosci*. doi: 10.3389/fnins.2021.774950.
117. Ran, Li., et al. (2021). A Chinese Case of Cornelia de Lange Syndrome Caused by a Pathogenic Variant in SMC3 and a Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12: 604500. doi: 10.3389/fendo.2021.604500.
118. Banerji, R., et al. (2017). Cohesin mediates Esco2-dependent transcriptional regulation in a zebrafish regenerating fin model of Roberts Syndrome. *Bio Open*. 6(12): 1802-1813. doi: 10.1242/bio.026013.
119. Zhu, Z., et al. (2019). Roles of cohesin in chromosome architecture and gene expression. *Semin Cell Dev Biol*. 90:187-193. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.08.004.

120. Di Muro, et al. (2021). Novel STAG1 Frameshift Mutation in a Patient Affected by a Syndromic Form of Neurodevelopmental Disorder. *Genes (Basel)*. 23;12(8):1116. doi: 10.3390/genes12081116.
121. Clark, D., et al. (2012). Identification of a prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): a review of 53 CdLS pregnancies. *Am J Med Genet A*. 158A (8):1848-56. doi: 10.1002/ajmg.a.35410.
122. Chinen, Y., et al. (2019). A novel nonsense SMC1A mutation in a patient with intractable epilepsy and cardiac malformation. *Hum Genome Var*. 13; 6:23. doi: 10.1038/s41439-019-0053-y.
123. Dorsett, D., y Krantz, I. (2009). On the Molecular Etiology of Cornelia de Lange Syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 1151:22-37 doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03450.x.
124. Luna, N., et al. (2019). The Cornelia de Lange Syndrome-associated factor NIPBL interacts with BRD4 ET domain for transcription control of a common set of genes. *Cell Death Dis*. 10(8): 548. doi: 10.1038/s41419-019-1792-x.
125. Yuan, B., et al. (2019). Clinical exome sequencing reveals locus heterogeneity and phenotypic variability of cohesinopathies. *Genet Med*. 21(3): 663-675. doi: 10.1038/s41436-018-0085-6.
126. Li, Q., et al. (2020). Clinical and molecular analysis in a cohort of Chinese children with Cornelia de Lange syndrome. *Scientific reports*. 10(1): 21224. doi:https://doi.org/10.1038/s41598-020-78205-5.
127. Meshram, G., et al. (2018). Cornelia De Lange Syndrome In A 4-Year-Old Child From India: Phenotype Description And Role Of Genetic Counseling. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 72(4):297-299. doi:10.5455/medarh.2018.72.297-299.
128. Selicorni, A., et al. (2021). Cornelia de Lange Syndrome: From a Disease to a Broader Spectrum. *Genes*. 12(7):1075. doi: 10.3390/genes12071075.
129. Sharawat, I., y Dawman, L. (2018). Cornelia de Lange Syndrome: A Case Series from a Resource-Limited Country. *Journal of pediatric neurosciences*. 13(3): 334-336. doi: 10.4103/JPN.JPN_25_18.

- 130.Li, S., et al. (2020). A report of 2 cases of Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and an analysis of clinical and genetic characteristics in a Chinese CdLS cohort. *Molecular genetics & genomic medicine*. 8(2): E1225. doi: 10.1002/mgg3.1066.
- 131.Ayersa, A., et al. (2017). Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. *Medicina clínica*. 149(7): 300-302. doi: 10.1016/j.medcli.2017.03.051.
- 132.Rodríguez, P., y Asturias, K. (2020). A 16-Day-Old Infant with a Clinical Diagnosis of Classical Cornelia de Lange Syndrome. *Case reports in pediatrics*. doi: 10.1155/2020/6482938.
- 133.Grados, M., et al. (2017). Behavioral and Psychiatric Manifestations in Cornelia de Lange Syndrome (CdLS). *Current opinion in psychiatry*. 30(2): 92-96. doi: 10.1097/YCO.0000000000000311.
- 134.Nelson, L., et al. (2017). An experimental study of executive function and social impairment in Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 9(1):33. doi: 10.1186/s11689-017-9213-x.
- 135.Kline, A., et al. (2017). Cornelia de Lange syndrome and molecular implications of the cohesin complex: Abstracts from the 7th biennial scientific and educational symposium 2016. *American journal of medical genetics. Part A*. 173(5): 1172-1185. doi: 10.1002/ajmg.a.38161.
- 136.Cascella, M., & Muzio, M. R. (2022). Cornelia de Lange Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 137.Pablo, MJ., et al. (2021). High rate of autonomic neuropathy in Cornelia de Lange Syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 16(1):458. doi: 10.1186/s13023-021-02082-y.
- 138.Hei, M., et al. (2018). Clinical and genetic study of 20 patients from China with Cornelia de Lange syndrome. *BMC Pediatrics*, 18(1):64. doi: 10.1186/s12887-018-1004-3.
- 139.Mangelov, M., et al. (2020). Parenchymal Organ Changes in Two Female Patients With Cornelia de Lange Syndrome: Autopsy Case Report. *Cureus*. 12(8): e9767. doi: 10.7759/cureus.9767.
- 140.Panaitescu, AM., et al. (2021). A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 11(1):142. doi: 10.3390/diagnostics11010142.

141. Kline, AD., et al. (2018). Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nature Reviews. Genetics*. 19(10): 649-666. doi: 10.1038/s41576-018-0031-0.
142. Kinjo, T., et al. (2019). A Case of Cornelia de Lange Syndrome: Difficulty in Prenatal Diagnosis. *Case reports in obstetrics and gynecology*. doi:10.1155/2019/4530491.
143. Avagliano, L., et al. (2017). Cornelia de Lange syndrome: To diagnose or not to diagnose in utero? *Birth Defects Research*. 109(10): 771-777. doi: 10.1002/bdr2.1045.
144. Sarogni, P., et al. (2020). Cornelia de Lange syndrome: from molecular diagnosis to therapeutic approach. *Journal of Medical Genetics*. 57(5): 289-295. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106277.
145. Deardorff, MA., et al. (2020). Cornelia de Lange Syndrome. (A. H. Adam MP, Ed.) GeneReviews®. Recuperado el 16 de Septiembre de 2005, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/>.
146. Grazioli, P., et al. (2021). Lithium as a possible therapeutic strategy for Cornelia de Lange syndrome. *Cell death Discovery*. 7(1):34. doi: 10.1038/s41420-021-00414-2.
147. Kline, AD., et al. (2019). Cornelia de Lange syndrome, related disorders, and the Cohesin complex: Abstracts from the 8th biennial scientific and educational symposium 2018. *American journal of medical genetics. Part A*. 179(6): 1080-1090. doi: 10.1002/ajmg.a.61108.
148. Demir, S., et al. (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Molecular Syndromology*. 12(1): 46-51. doi:10.1159/000511971.
149. De Graaf, M., et al. (2017). Successful Growth Hormone Therapy in Cornelia de Lange Syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 9(4): 366-370. doi: 10.4274/jcrpe.4349.
150. Cukrov, D., et al. (2018). Antioxidant treatment ameliorates phenotypic features of SMC1A-mutated Cornelia de Lange syndrome in vitro and in vivo. *Human molecular genetics*. 27(17): 3002-3011. doi: 10.1093/hmg/ddy203.
151. Mullin, S., et al. (2019). Neurological effects of glucocerebrosidase gene mutations. *Eur J Neurol*. 26(3):388-e29. doi: 10.1111/ene.13837.

152. Ferreira, C., y Gahl, W. (2017). Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis.* 2 (1-2):1-71. doi: 10.3233/TRD-160005.
153. Stirnemann, J., y Belmatoug, NC. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences.* 18(2):441. doi:10.3390/ijms18020441.
154. Almeida-Calpe, A., et al. (2021). Metabolizing profile of the cytochrome pathway CYP2D6, CYP3A4 and the ABCB 1 transporter in Spanish patients affected by Gaucher disease. *Chemico-biological interactions.* 345. doi:10.1016/j.cbi.2021.109527.
155. Zimran, A., et al. (2018). Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *American Journal of Hematology.* 93(2): 205-212. doi:10.1002/ajh.24957.
156. Drelichman, GI., et al. (2021). Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis. And Treatment of Gaucher Disease. *Molecular genetics and metabolism reports.* 29. doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100820.
157. Schawartz, I., et al. (2017). Characteristics of 26 patients with type 3 Gaucher disease: A descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Molecular genetics and metabolism reports.* 14: 73-79. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.10.011.
158. Valdés-Díaz, K., et al. (2020). Gaucher disease. Presentation of a clinical case and literature review. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 44(1): 104-107. doi:10.1016/j.htct.2020.04.006.
159. D'Amore, S., et al. (2021). In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 16(1):431. doi:10.1186/s13023-021-02034-6
160. Riboldi, GM., y Di Fonzo, AB. (2019). GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells.* 8(4): 364. doi:10.3390/cells8040364
161. Motta, I., et al. (2021) Splenomegaly Gaucher group. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and

- thrombocytopenia. *Sci Rep.* 28;11(1):2594. doi: 10.1038/s41598-021-82296-z.
162. Andrade-Campos, et al. (2017). Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 12(1): 84. doi:10.1186/s13023-017-0627-z.
163. Chis BA, Chis AF, Dumitrascu DL. (2021) Gaucher disease - bone involvement. *Med Pharm Rep.* (Suppl No 1): S61-S63. doi: 10.15386/mpr-2233.
164. Bennett, LL., y Fellner, C. (2018). Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management.* 43(5): 274–309.
165. Somaraju, UR., y Tadepalli, K. (2017). Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 10(10). doi:10.1002/14651858.CD006974.pub4.
166. Kartha, RV., et al. (2020). Neurochemical abnormalities in patients with type 1 Gaucher disease on standard of care therapy. *J Inherit Metab Dis.* 43(3):564-573. doi: 10.1002/jimd.12182.
167. Adar, T., et al. (2018). Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis.* 68:66-73. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.
168. Kannauje, PK., et al. (2021). Gaucher's Disease in an Adult Female: A Rare Entity. *Cureus.* 13(8): e17318. doi: 10.7759/cureus.17318.
169. Stirnemann J, et al. (2017). A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 18(2):441. doi: 10.3390/ijms18020441.
170. D'Amore, S., et al. (2021). In-depth phenotyping for clinical stratification of Gaucher disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 16(1): 431. doi:10.1186/s13023-021-02034-6.
171. Schiffmann, R., et al. (2020). The definition of neuronopathic Gaucher disease. *Journal of inherited metabolic disease.* 43(5): 1056–1059. doi:10.1002/jimd.12235.
172. Serratrice, C., et al. (2020). A Cross-Sectional Retrospective Study of Non-Splenectomized and Never-Treated Patients with Type 1 Gau-

- cher Disease. *Journal of clinical medicine*. 9(8): 2343. doi:10.3390/jcm9082343.
173. Andrade-Campos, et al. (2018). The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 68: 126–134. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.004.
174. Weinreb, NJ., et al. (2022) The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 136(1):4-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.001.
175. Roshan Lal, T., et al. (2020). The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study. *Neurology*. 95(15): e2119–e2130. doi:10.1212/WNL.0000000000010605.
176. Schwartz, I., et al. (2017). Characteristics of 26 patients with type 3 Gaucher disease: A descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey. *Molecular genetics and metabolism reports*. 14: 73–79. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.10.011.
177. Gary, SE., et al. (2018). Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 13(2):107-118. doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.
178. Ramaswami, U., et al. (2021). Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: Pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Mol Genet Metab*. 133(4):335-344. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.06.009.
179. Daykin, EC., et al. (2021). Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Molecular genetics and metabolism*. 132(2): 49–58. doi:10.1016/j.ymgme.2021.01.002.
180. Mistry, PK., et al. (2017). Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular genetics and metabolism*. 120(1-2): 8–21. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.006.
181. Potnis, KC., et al. (2018). Corticobasal syndrome in a man with Gaucher disease type 1: Expansion of the understanding of the neurological spectrum. *Mol Genet Metab Rep*. 17:69-72. doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.10.001.

182. Zhang, W., et al. (2017). A convenient approach to facilitate monitoring Gaucher disease progression and therapeutic response. *Analyst*. 142(18):3380-3387. doi: 10.1039/c7an00938k.
183. Stone, WL., et al. (2022) Gaucher Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
184. Revel-Vilk, S., et al. (2021). Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol*. 14(4):347-354. doi: 10.1080/17474086.2021.1908120.
185. Biegstraaten, M., et al. (2018). Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 68:203-208. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
186. Yu, CY., et al. (2018). Gaucher Disease in Ontario, Canada: Clinical Manifestations, Natural Progression, and Treatment Response. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment*. 3(2): 7-16. doi:10.29245/2572-9411/2018/2.1148.
187. Yang, M. (2018). Fever, pulmonary interstitial fibrosis, and hepatomegaly in a 15-year-old boy with Gaucher disease: a case report. *J Med Case Rep*. 12(1):306. doi: 10.1186/s13256-018-1848-z.
188. Baldini, M., et al. (2018). Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 68: 148–152. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.06.003.
189. Gupta, P., Pastores G. (2018). Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 11(12):1183-1194. doi: 10.1080/17512433.2018.1549486.
190. Zimran, A., et al. (2018). Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 13(1):36. doi: 10.1186/s13023-018-0776-8.
191. Muñoz, G., et al. (2019). Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel. *JIMD Rep*. 51(1):53-61. doi: 10.1002/jmd2.12078.
192. Benetó, N., et al. (2020). Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 21(21):7819. doi: 10.3390/ijms21217819.

193. Nicoli, ER., et al. (2021). GM1 Gangliosidosis-A Mini-Review. *Front Genet.* 12:734878. doi: 10.3389/fgene.2021.734878.
194. Bajwa H, Azhar W. (2022). Niemann-Pick Disease. In: *StatPearls* [Internet]. PMID: 32310589.
195. Rozenfeld, PA., et al. (2020). Unraveling the mystery of Gaucher bone density pathophysiology. *Molecular Genetics and Metabolism.* 132(2):76-85. doi:10.1016/j.yimgme.2020.07.011.
196. Davidson, BA., et al. (2018). Explorando modificadores genéticos de la enfermedad de Gaucher: el próximo horizonte. *Mutación humana.* 39(12): 1739–1751. doi:10.1002/humu.23611.
197. Ntanasis-Stathopoulos, I., et al. (2021). Screening for Gaucher disease among patients with plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma.* 62(3):761-763. doi: 10.1080/10428194.2019.1672059.
198. Serratrice, C., et al. (2019). Splenic Artery Aneurysms, A Rare Complication of Type 1 Gaucher Disease: Report of Five Cases. *J Clin Med.* 8(2):219. doi: 10.3390/jcm8020219.
199. Kundu, S., et al. (2021). Restrictive cardiomyopathy: A rare presentation of gaucher disease. *Ann Afr Med.* 20(2):138-140. doi: 10.4103/aam.aam_64_18.
200. Mistry, P, et al. (2020). Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges. *Mol Genet Metab.* 130(3):164-169. doi: 10.1016/j.yimgme.2020.05.002.
201. Kumar, P., et al. (2017). Microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome: familial presentation. *Clinical and Experimental Dermatology,* 43(2): 196–197. doi:10.1111/ced.13298.
202. Vendramini-Pittoli, S., et al. (2020). Microphthalmia, Linear Skin Defects, Callosal Agenesis, and Cleft Palate in a Patient with Deletion at Xp22.3p22.2. *Journal of Pediatric Genetics.* 9(4):258-262. doi:10.1055/s-0039-3402047.
203. Indrieri, A., et al. (2021). Linear Skin Defects with Multiple Congenital Anomalies (LSDMCA): An Unconventional Mitochondrial Disorder. *Genes.* 12: 263. doi:10.3390/genes12020263.

204. LaCour, M., et al. (2019). Geometric Facial Erosions on a Newborn. SKIN. *The Journal of Cutaneous Medicine*. 3(2): 98–101. doi:10.25251/skin.3.2.43.
205. Asadi, S., et al. (2018). Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. *Eye and Vision Science*. 1(2): 001-003.
206. Prepeluh, N., et al. (2018). A mosaic form of microphthalmia with linear skin defects. *BMC Pediatrics*. 18: 254. doi:10.1186/s12887-018-1234-4.
207. Morleo, M., et al. (2018). Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. *GeneReviews*. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7041/#microph-lsd.Minor_Criteria_in__70_of_aff
208. Garrison, P., et al. (2016). MLS Syndrome. *Consultant 360 Multidisciplinary Medical Information Network*. 15: 11. URL: <https://www.consultant360.com/articles/mls-syndrome>
209. Durack, A., et al. (2017). Linear skin defects and microphthalmia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 43: 860–862. doi: 10.1111/ced.13638.
210. Van Rahden, V., et al. (2014). Clinical spectrum of females with HCCS mutation: from no clinical signs to a neonatal lethal form of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 9(1): 53. doi:10.1186/1750-1172-9-53.
211. Rea, G., et al. (2017). Histiocytoid cardiomyopathy and microphthalmia with linear skin defects syndrome: phenotypes linked by truncating variants in NDUFB11. *Cold Spring Harb Molecular Case Studies*. 3: a001271. doi:10.1101/mcs.a001271.
212. Peirats, J., et al. (2015). Caracterización, evaluación y diseño de intervención en una niña afectada por el síndrome de MIDAS. ENSAYOS. *Revista de la Facultad de Educación de Albacete*. 30(1): 143 160. URL: <http://www.revista.uclm.es/index.php/ensayos>
213. Plaisancie, J., et al. (2016). Genetic Advances in Microphthalmia. *Journal of Pediatric Genetics*. 05(04): 184–188. doi:10.1055/s-0036-1592350.
214. Banganho, D, et al. (2019). Microphthalmia with linear skin defects syndrome (MIDAS). *BMJ Case Reports*. 12: e227791. doi:10.1136/bcr-2018-227791.

215. Larangeira, H., et al. (2014). Dermatoscopic aspects of the Microphthalmia with Linear Skin Defects (MLS) Syndrome. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 89(1). doi: 10.1590/abd1806-4841.20142240.
216. Bermejo, R., et al. (2013). Síndrome de MIDAS: diagnóstico posnatal tras detectar en el feto un retraso del crecimiento intrauterino. *Diagnóstico Prenatal*. 24(2):73–77. doi: 10.1016/j.diapre.2012.07.002.
217. Nakatsuka, A., et al. (2020). Peter's anomaly with microphthalmia and linear skin defects. *Clinical Ophthalmology Resource for Education*.
218. Van Rahden, et al. (2015). Mutations in NDUF11, Encoding a Complex I Component of the Mitochondrial Respiratory Chain, Cause Microphthalmia with Linear Skin Defects Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 96(4): 640–650. doi:10.1016/j.ajhg.2015.02.002.
219. Couser, N. (2019). Ophthalmic Genetic Diseases: A quick reference guide to the eye and external ocular adnexa abnormalities. *Elsevier. St. Louis*.
220. Couser, N., et al. (2017). Ocular manifestations in the X-linked intellectual disability syndromes. *Ophthalmic Genetics*. 38(5): 401–412. doi:10.1080/13816810.2016.124745.
221. Satcher, K., et al. (2019). Microphthalmia and linear skin defects syndrome: Precise diagnosis guides prognosis. *Pediatric Dermatology*. 37(1):217–218. doi:10.1111/pde.13946.
222. Torracco, A., et al. (2016). A novel mutation inNDUF11unveils a new clinical phenotype associated with lactic acidosis and sideroblastic anemia. *Clinical Genetics*. 91(3): 441–447. doi:10.1111/cge.12790.
223. Migeon, B. (2020). X-linked diseases: susceptible females. *Genetics in Medicine*. 22(7):1156–1174. doi:10.1038/s41436-020-0779-4.
224. Lenormand, C., et al. (2018). Mosaicismo. EMC – *Dermatología*. 52(2): 1–11. doi:10.1016/s1761-2896(18)90895-2.
225. Slavotinek, A. (2018). Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2: Syndromes associated with anophthalmia–microphthalmia. *Human Genetics*. 138:831–846. doi:10.1007/s00439-018-1949-1.
226. Dyal-Smith, D. (2011). Microphthalmia with linear skin defects syndrome |.

227. Prakash, SK., et al. (2002). Loss of holocytochrome c-type synthetase causes the male lethality of X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *Human molecular genetics*, 11(25): 3237–3248. doi:10.1093/hmg/11.25.3237.
228. Wimplinger, I., et al. (2006). Mutations of the mitochondrial holocytochrome c-type synthase in X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects syndrome. *American journal of human genetics*, 79(5): 878–889. doi:10.1086/508474.
229. Paul, L., et al. (2007). Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*. 8(4):287-299. doi: 10.1038/nrn2107.
230. Thompson, AC., et al. (2017). Microphthalmia, Dermal Aplasia, and Sclerocornea Syndrome: Endoscopic Cyclophotocoagulation in the Management of Congenital Glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 27(1):e7-e10. doi:10.1097/ijg.0000000000000812.
231. Wimplinger, I., et al. (2007). Mother and daughter with a terminal Xp deletion: implication of chromosomal mosaicism and X-inactivation in the high clinical variability of the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome. *European journal of medical genetics*. 50(6): 421–431. doi:10.1016/j.ejmg.2007.07.004.
232. Sharma, VM., et al. (2008). Microphthalmia with linear skin defects: a case report and review. *Pediatric dermatology*. 25(5): 548–552. doi:10.1111/j.1525-1470.2008.00724.x.
233. Hobson, GM., et al. (2009). A large X-chromosomal deletion is associated with microphthalmia with linear skin defects (MLS) and amelogenesis imperfecta (XAI). *American journal of medical genetics. Part A*. 149A(8): 1698–1705. doi:10.1002/ajmg.a.32968.
234. Harding, P., et al. (2020). Anophthalmia including next-generation sequencing-based approaches. *European journal of human genetics: EJHG*. 28(3): 388–398. doi:10.1038/s41431-019-0479-1.
235. Kayserili, H., et al. (2001). Molecular characterisation of a new case of microphthalmia with linear skin defects (MLS). *Journal of Medical Genetics*. 38(6):411-417. doi: 10.1136/jmg.38.6.411.
236. Cape, CJ., et al. (2004). Phenotypic Variation in Ophthalmic Manifestations of MIDAS Syndrome (Microphthalmia, Dermal Aplasia, and

- Sclerocornea). *Arch Ophthalmol*. 122(7):1070–1074. doi:10.1001/archophth.122.7.1070.
237. Cluver, C., et al. (2015). Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2): CD000184. doi: 10.1002/14651858.CD000184.pub4.
238. Diplomado en Ultrasonografía Médica. (7 de Febrero de 2019). Retraso del crecimiento intruterino.
239. Rodríguez, R., y Suescún, G. (2013). Aplicaciones e inconvenientes de la técnica Hibridación in situ Fluorescente (FISH) en la identificación de microorganismos. Salud Uninorte, http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522013000200017#:~:text=FISH%20o%20Hibridaci%C3%B3n%20in%20situ,observada%20por%20medio%20de%20un.
240. Nataro, L., et al. (2017). Ocular manifestations in the X-linked intellectual disability syndromes. *Ophthalmic Genetics*. 5: 401–412. doi: 10.1080/13816810.2016.1247459.
241. Cheng, H., et al. (2019). Phenotypic and biochemical analysis of an international cohort of individuals with variants in NAA10 and NAA15. *Human molecular genetics*. 28(17): 2900–2919. doi:10.1093/hmg/ddz111.
242. Harmsen, MB., et al. (2009). Goltz-Gorlin (focal dermal hypoplasia) and the microphthalmia with linear skin defects (MLS) syndrome: no evidence of genetic overlap. *European journal of human genetics*: EJHG. 17(10): 1207–1215. doi:10.1038/ejhg.2009.40.
243. Indrieri, A., et al. (2012). Mutations in COX7B cause microphthalmia with linear skin lesions, an unconventional mitochondrial disease. *American journal of human genetics*. 91(5): 942–949. doi:10.1016/j.ajhg.2012.09.016.
244. Weston, W., y Morelli, J. (2007). Color Textbook of Pediatric Dermatology. Mosby.
245. Ogata, T., et al. (1998). Microphthalmia with linear skin defects syndrome in a mosaic female infant with monosomy for the Xp22 region: molecular analysis of the Xp22 breakpoint and the X-inactivation pattern. *Human genetics*, 103(1): 51–56. doi:10.1007/s004390050782.

246. Bartoš, V., et al. (2019). Gorlin-Goltz syndrome. Gorlinov-Goltzov syndróm. *Klinická onkologie: časopis Ceske a Slovenske onkologicke spolocnosti*. 32(2): 124–128. doi:10.14735/amko2019124.
247. Vetró, É., et al. (2020). A Gorlin-Goltz-szindróma genetikai aspektusai [Genetic aspects of Gorlin-Goltz syndrome]. *Orvosi hetilap*, 161(49), 2072–2077. doi:10.1556/650.2020.31933.
248. Singh, RK., et al. (2021). Gorlin-Goltz syndrome without cutaneous manifestations. *The Pan African medical journal*. 39: 239. doi:10.11604/pamj.2021.39.239.30886.
249. Miraglia, E., et al. (2021). Electrochemotherapy in Gorlin-Goltz syndrome. *Italian journal of dermatology and venereology*, 156(1-6): 95–97. doi:10.23736/S2784-8671.20.06474-3.
250. Şereflican, B., et al. (2017). Gorlin-Goltz syndrome. *Türk pediatri ar-sivi*. 52(3): 173–177. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2992.
251. Geisler, EL., et al. (2021). Progressive Postnatal Pansynostosis in Crouzon Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 32(1):62-64. doi: 10.1097/SCS.0000000000006931.
252. Al-Namnam, NM., et al. (2019). Crouzon syndrome: Genetic and intervention review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial*. 9(1):37-39. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.08.007.
253. Tripathi, T., et al. (2022). Comprehensive management of Crouzon syndrome: A case report with three year follow up. *Journal of Orthodontics*. 49(1):71-78. doi: 10.1177/14653125211019412.
254. Arámbula, JG. (2022). Computed tomography findings of Crouzon syndrome: A case report. *Radiology Case Reports*. 17(4):1288-1292. doi: 10.1016/j.radcr.2022.01.060.
255. Betances EM, Mendez MD, M Das J. Craniosynostosis. [Updated 2022 Mar 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
256. Robin N. et al. (2019). Crouzon Syndrome. Rare Disease Database.
257. Genetics of Crouzon syndrome clinical presentation [Internet]. Medscape.com. 2022 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/942989-clinical>

258. Conrady CD, Patel BC. Crouzon Syndrome. [Updated 2021 Nov 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
259. Causes and Symptoms of Syndromic Craniosynostosis such as Crouzon Syndrome and Apert Syndrome [Internet]. Kanagawa-pho.jp. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <http://kcmc.kanagawa-pho.jp/department/crouzon-en.html>
260. Lounge, et al. (2019). Detection of G338R FGFR2 mutation in a Vietnamese patient with Crouzon syndrome. *Biomedical Reports*. 10(2):107-112. doi: 10.3892/br.2019.1181.
261. Crouzon syndrome [Internet]. Medscape.com. 2021 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1117749-overview>
262. Crouzon syndrome [Internet]. Ajnr.org. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/ajnr-case-collections-diagnosis/crouzon-syndrome>
263. Kalanjiam, V., et al. (2017). Crouzon syndrome – A rare case report. *International Journal of Health Sciences*. 11(4):74-75.
264. Demke, J., et al. (2021). Craneofacial Surgery for Congenital and Acquired Deformities. *Cummings Pediatric Otolaryngology*. 6(2):77-104. doi: 10.1016/B978-0-323-69618-0.00006-8.
265. Singh, G., et al. (2018). Crouzon syndrome: a case report. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 5(1):260-261. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20175597.
266. Neira, JG., et al. (2022). Computed tomography findings of Crouzon syndrome: A case report. *Radiology Case Reports*. 17(4):1288-92. doi: 10.1016/j.radcr.2022.01.060.
267. Anderson A. What is Crouzon syndrome? [Internet]. WebMD. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.webmd.com/children/what-is-crouzon-syndrome>
268. Burgess L. Crouzon syndrome: Symptoms, treatment, and outlook [Internet]. Medicalnewstoday.com. 2018 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321605>

269. Crouzon syndrome [Internet]. Childrenshospital.org. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.childrenshospital.org/conditions/crouzon-syndrome>
270. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert Syndrome. 2019 May 30. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
271. Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome - About the Disease - Genetic and Rare Diseases Information Center [Internet]. Nih.gov. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/332/beare-stevenson-cutis-gyrata-syndrome>
272. Porntaveetus, T., et al. (2018). Cole Carpenter syndrome in a patient from Thailand. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 176(8):1706-1710. doi: 10.1002/ajmg.a.40358
273. Xu, W., et al. (2017). Crouzon with acanthosis nigricans and odontogenic tumors: a rare form of syndromic craniosynostosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 55(2):296-300. doi: 10.1177/1055665617723918.
274. Genetics of Crouzon syndrome differential diagnoses [Internet]. Medscape.com. 2022. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/942989-differential>
275. Ferri B. Crouzon syndrome: Symptoms, causes, diagnosis, & treatment [Internet]. Verywell Health. 2019. Disponible en: <https://www.verywellhealth.com/crouzon-syndrome-4707073>
276. Crouzon syndrome causes, symptoms and Crouzon syndrome treatment [Internet]. Health Jade. 2018 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://healthjade.net/crouzon-syndrome/>
277. The Children's Hospital of Philadelphia. Crouzon syndrome [Internet]. Chop.edu. 2014 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/crouzon-syndrome>
278. Balyen, L., et al. (2017). Clinical characteristics of Crouzon syndrome. *Oman Journal of Ophthalmology*. 10(2):120-122. doi: 10.4103/0974-620X.209111.
279. Jacinta, AC., et al. (2018). Crouzon's syndrome: A case report and review. *Journal of Oral Research and Review*. 10(2):87-91. doi: 10.4103/jorr.jorr_14_18.

280. Watson S. Crouzon syndrome [Internet]. Healthline. 2017 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/crouzon-syndrome>
281. Helman, SN., et al. (2014). Revisiting Crouzon syndrome: reviewing the background and management of a multifaceted disease. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 18(4):373-9. doi: 10.1007/s10006-014-0467-0.
282. Gothwal, S., et al. (2014). Crouzon syndrome with bony upper airway obstruction: case report and review literature. *Fetal and Pediatric Pathology*. 33(4):199-201. doi: 10.3109/15513815.2014.913747.
283. Giordano, BP., et al. (2016). Crouzon Syndrome: Visual Diagnosis. *Journal of Pediatric Health Care*. 30(3):270-3. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.07.007.
284. Torun, GS., Akbulut, A. (2017). Crouzon syndrome with multiple supernumerary teeth. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 20(2):261-263. doi: 10.4103/1119-3077.187332.
285. Elmi, P. (2015). Mandibular asymmetry in patients with the crouzon or apert syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 52(3):327-35. doi: 10.1597/13-143.
286. Reitsma, JH., et al. (2014) Dental maturation in children with the syndrome of crouzon and apert. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 51(6):639-44. doi: 10.1597/13-071.
287. Mir, A., et al. (2013). Cutaneous features of Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *JAMA Dermatology*. 149(6):737-41. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3019.
288. Li, J., Li, S. (2016). The Phenotypes of Spheno-Occipital Synchronosis in Patients With Crouzon Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 27(5):1244-6. doi: 10.1097/SCS.0000000000002732.
289. Staal, FC., et al. (2015). Describing Crouzon and Pfeiffer syndrome based on principal component analysis. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery*. 43(4):528-36. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.005.
290. Weiss, AH., et al. (2014). Crouzon syndrome: relationship of rectus muscle pulley location to pattern strabismus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 55(1):310-7. doi: 10.1167/iovs.13-13069.

291. Pachajoa, H., Rodríguez, CA. (2012). Crouzon syndrome in pre-Hispanic populations in South America?. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 87(5):161-2. doi: 10.1016/j.oftal.2012.01.009.
292. Khominsky, A., et al. (2018). Extensive phenotyping of the orofacial and dental complex in Crouzon syndrome. *Archives of Oral Biology*. 86:123-130. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.10.022.
293. Coll, G., et al. (2018). Pattern of Closure of Skull Base Synchondroses in Crouzon Syndrome. *World Neurosurgery*. 109:e460-e467. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.208.
294. Imai, K. (2013). Preoperative and postoperative orbital volume in patients with Crouzon and Apert syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 24(1):191-4. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182668581.
295. Coll, G. (2012). The growth of the foramen magnum in Crouzon syndrome. *Child's Nervous System*. 28(9):1525-35. doi: 10.1007/s00381-012-1805-x.
296. Vidal, SR. (2012). Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes FGFR. *Anales de Pediatría*. 77(4):272-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.03.024.
297. Hariri, F., et al. (2018). Crouzon Syndrome: A Case Series of Cranio-maxillofacial Distraction Osteogenesis for Functional Rehabilitation. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 76(3):646.e1-646.e12. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.029.
298. Sastre-Ibáñez, M., et al. (2015). Crouzon syndrome: Ophthalmologic complications in an untreated adult patient. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 38(8):e177-8. doi: 10.1016/j.jfo.2014.11.019.
299. Mohan, RS., et al. (2012). Crouzon syndrome: clinico-radiological illustration of a case. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2:70. doi: 10.4103/2156-7514.104303.
300. Di Rocco., et al. (2011). Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. *Child's Nervous System*. 27(3):349-54. doi: 10.1007/s00381-010-1347-z.
301. Peña, C., et al. (2021). Síndrome de Proteus y embarazo. Reporte de un caso. *Ginecología y Obstetricia de México*. 89 (2): 151-159. doi:10.24245/gom.v89i2.4307.

- 302.He, M., et al. (2020). Proteus syndrome of the foot: A case report and literature review. *Experimental And Therapeutic Medicine*. 20(3):2716-2720. doi: 10.3892/etm.2020.8986.
- 303.Vestita, M., et al. (2018). Case Report: “Incognito” proteus syndrome [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 7:228. doi:10.12688/f1000research.13993.
- 304.Carino da Silva, L., et al. (2019). Síndrome de Proteus: Um Panorama Geral. *Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico*. 5(5). doi:10.20951/2446-6778/v5n5a142.
- 305.Buser, A., et al. (2020). Allelic heterogeneity of Proteus syndrome. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*. 6(3): a005181. doi:10.1101/mcs.a005181.
- 306.Alanzi, T., et al. (2021). Proteus syndrome caused by novel somatic AKT1 duplication. *Saudi Medical Journal*. 42(1): 95–99. doi:10.15537/smj.2021.1.25618.
- 307.Ou, M., et al. (2017). Proteus syndrome: A case report and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology*. 6(3): 381–383. doi:10.3892/mco.2017.1140
- 308.Amer, N., et al. (2020). Proteus Syndrome, a rare case with an unusual presentation: Case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 72: 339-342. doi:10.1016/j.ijscr.2020.06.052.
- 309.Mirmomen, SM., et al. (2021). Cardiothoracic imaging findings of Proteus syndrome. *Scientific Reports*. 11,1 6577. doi:10.1038/s41598-021-86029-0
- 310.Lindhurst, MJ., et al. (2015) Repression of AKT signaling by ARQ 092 in cells and tissues from patients with Proteus syndrome. *Scientific Reports*. 5: 17162. doi:10.1038/srep17162.
- 311.Friedrich, R., et al. (2021). Phenotype and Surgical Treatment in a Case of Proteus Syndrome With Craniofacial and Oral Findings. *In vivo*. 35(3): 1583–1594. doi:10.21873/invivo.12415.
- 312.Duarte, C., et al. (2021). Proteus Syndrome: A Rare Case in An Adult Ward. *European Journal of Case Reports in Internal medicine*. 8(4): 002554. doi:10.12890/2021_002554.

313. Amer, N., et al. (2020). Proteus Syndrome, a rare case with an unusual presentation: Case report. *International journal of surgery case reports*. 72: 339-342. doi:10.1016/j.ijscr.2020.06.052.
314. Biesecker, LG., Sapp JC. Proteus Syndrome. 2012 Aug 9 [Updated 2019 Jan 10]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
315. Nathan, N., et al. (2018). Pathogenetic insights from quantification of the cerebriform connective tissue nevus in Proteus syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 4: 725-732. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.018.
316. Pithadia, D., et al. (2021). Dermatologic findings in individuals with genetically confirmed Proteus syndrome. *Pediatric Dermatology*. 38(4): 794–799. doi:10.1111/pde.14624.
317. Garcias-Ladaria, J., et al. (2018). Nevus epidérmicos y síndromes relacionados. Parte 1: nevus queratinocíticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 109(8): 677-686. doi:10.1016/j.ad.2018.05.005.
318. Pithadia, D., et al. (2021). Hypertrichotic patches as a mosaic manifestation of Proteus syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2: 415-424. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.078.
319. Asilian, A., et al. (2017). Proteus Syndrome with Arteriovenous Malformation. *Advanced Biomedical Research*. 6:27. doi:10.4103/2277-9175.201684.
320. Munhoz, L., et al. (2019). Maxillofacial manifestations of Proteus syndrome: a systematic review with a case report. *Oral Radiology*. 37(1):2-12. doi:10.1007/s11282-019-00416-y.
321. Takyar, V., et al. (2018). Characterization of the hepatosplenic and portal venous findings in patients with Proteus syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 176(12): 2677–2684. doi.org/10.1002/ajmg.a.40636.
322. Abouzeid, B., et al. (2021). A rare gynecologic presentation of proteus syndrome: A case report. *Case Reports in Women's Health*. 33: e00373. doi:10.1016/j.crwh.2021.e00373.

- 323.Sapp, J., et al. (2019). A dyadic genotype-phenotype approach to diagnostic criteria for Proteus syndrome. *American journal of medical genetics. Part C. Seminars in medical genetics*. 4: 565-570. doi:10.1002/ajmg.c.31744.
- 324.Ours, C., et al. (2022). Development of the Clinical Gestalt Assessment: a visual clinical global impression scale for Proteus syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 17:173. doi:10.1186/s13023-022-02325-6.
- 325.Fogarty, L., et al. (2018). Prenatal diagnosis of a fetus with Proteus syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 38(6): 467–470. doi:10.1002/pd.5252.
- 326.Abell, K., et al. (2020). Prenatal diagnosis of Proteus syndrome: Diagnosis of an AKT1 mutation from amniocytes. *Birth Defects Research*. 112(19):1733-1737. doi:10.1002/bdr2.1801.
- 327.Zeng, X., et al. (2020). A case report of Proteus syndrome (PS). *BMC Medical Genetics*. 21(1): 15. doi:10.1186/s12881-020-0949-x.
- 328.Biesecker, L., et al. (2020). Clinical report: one year of treatment of Proteus syndrome with miransertib (ARQ 092). *Cold Spring Harbor molecular case studies*. 6: a004549. doi:10.1101/mcs.a004549.
- 329.Kepler-Noreuil, K., et al. (2019). Pharmacodynamic Study of Miransertib in Individuals with Proteus Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 104(3):484-491. doi:10.1016/j.ajhg.2019.01.015
- 330.Leoni, C., et al. (2019). First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. *American Journal of Medical Genetics A*. 179(7):1319-1324. doi: 10.1002/ajmg.a.61160.
- 331.Crenshaw, M., et al. (2018). Orthopaedic Management of Leg-length Discrepancy in Proteus Syndrome. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 38(3): e138–e144. doi:10.1097/bpo.0000000000001121.
- 332.Ours, C., et al. (2020). Prophylactic anticoagulation of individuals with Proteus syndrome and COVID-19. *American journal of medical genetics. Part A*. 182(12): 2829–2831. doi:10.1002/ajmg.a.61861.
- 333.Rocha, R., et al. (2017). Proteus syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 92(5): 717–720. doi:10.1590/abd1806-4841.20174496.

334. Abu-Shaban, K., et al. (2022). Proteus-Like Syndrome: A Rare Phenotype of Phosphatase and Tensin Homolog Hamartoma Tumor Syndrome. *The Cureus Journal of Medical Science*. 14(4): e24135. doi:10.7759/cureus.24135.
335. De Grazia, R., et al. (2019). CLOVES Syndrome: Treatment with oral Rapamycin. Report of two cases. *Revista chilena de pediatría*. 90(6): 662-667. doi:10.32641/rchped.v90i6.1025.
336. Sapp, JC., et al. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 19(12):1376-1379. doi:10.1038/gim.2017.65.
337. Mirmomen, S., et al. (2021). Cardiothoracic imaging findings of Proteus syndrome. *Scientific Reports*. 1: 6577. doi:10.1038/s41598-021-86029-0.
338. Keppler Noreuil, K., et al. (2019). Thrombosis risk factors in PIK-3CA related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 181(4):571-581. doi:10.1002/ajmg.c.31735.
339. Sachdeva, P., et al. (2017). Proteus Syndrome with Neurological Manifestations: A Rare Presentation. *Journal of pediatric neurosciences*. 12(1), 109–111. doi:10.4103/jpn.JPN_139_16.
340. Marmoy, O., et al. (2021). Misaligned foveal morphology and sector retinal dysfunction in AKT1-mosaic Proteus syndrome. *Doc Ophthalmol*. 142(1):119-126. doi: 10.1007/s10633-020-09778-9.
341. Cohen, M. (2014). Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clinical Genetics*. 85(2):111-9. doi:10.1111/cge.12266.
342. Abbo, O., et al. (2012). Proteus syndrome: Case report of bladder vascular malformation causing massive hematuria. *Proges en Urologie*. 22(2):132-5. doi: 10.1016/j.purol.2011.07.011.
343. Agarwal, R., et al. (2015). Targeted therapy for genetic cancer syndromes: Von Hippel-Lindau disease, Cowden syndrome, and Proteus syndrome. *Discovery Medicine*. 19(103):109-16.
344. Alves, C., et al. (2013). Proteus syndrome: Clinical diagnosis of a series of cases. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 17(6):1053-6. doi: 10.4103/2230-8210.122621.

345. Sakamoto, Y., et al. (2010). Management of craniofacial hyperostosis in Proteus syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 21(2):414-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181cfa7f0.
346. Angurana, SK., Angurana, RS. (2014). Proteus syndrome: More vigilance needed to diagnose it. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism*. 18(3):429-30. doi: 10.4103/2230-8210.131225.
347. Gandhi, NM., et al. (2015). Radiographic findings of Proteus Syndrome. *Radiology Case Reports*. 9(2):911. doi: 10.2484/rcr.v9i2.911.
348. Angurana, SK., et al. (2013). Proteus syndrome: Clinical profile of six patients and review of literature. *Indian Journal of Human Genetic*. 19(2):202-6. doi: 10.4103/0971-6866.116117.
349. Sarman, ZS., et al. (2014). Proteus syndrome: report of a case with developmental glaucoma. *Korean Journal of Ophthalmology*. 28(3):272-4. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.272.
350. El-Sobky, TA., et al. (2015). Orthopaedic manifestations of Proteus syndrome in a child with literature update. *Bone Reports*. 3:104-108. doi: 10.1016/j.bonr.2015.09.004.
351. Maheesh, N., et al. (2018). Seckel syndrome: A case report of the rare Syndrome. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*. 7(3):223-227. doi: 10.4103/JDRNTRUHS.JDRNTRUHS_100_14.
352. Ichima, J., et al. (2019). Verification and rectification of cell type-specific splicing of a Seckel Syndrome-associated ATR mutation using iPS cell model. *Journal of Human Genetics*. 64(5); 445-458. doi: 10.1038/s10038-019-0574-8.
353. Khojah, O., et al. (2021). Central nervous system vasculopathy and Seckel syndrome: case illustration and systematic review. *Child's Nervous Systems*. 37(12): 3847-3860. doi: 10.1007/s00381-021-05284-8.
354. Marakhonov, A., et al. (2018). Primary microcephaly case from the Karachay-Cherkess Republic poses an additional support for microcephaly and Seckel syndrome spectrum disorders. *BMC Medical Genomic*. 11(8): 92-95. doi: 10.1186/s12920-018-0326-1.
355. Saidi, M., et al. (2020). A child with Seckel Syndrome and arterial stenosis: Case report and Literatura review. *Internacional Medics Case Reports Journal*. 13: 159-163. doi: 10.2147/IMCRJ.S241601.

- 356.Lima, J., et al. (2022). Seckel Syndrome: case report of functional motor recovery using proprioceptive neuromuscular facilitation /Kabab Method. *Research Society and Development*. 11(2): 1-12. doi: 10.33448/rsd-v11i2.25080.
- 357.Ibrahim. A., et al. (2020). The Seckel Syndrome; A case observed in the pediatric department of the university hospital Center Sourou Sanoou. *Pediatric Reports*. 12(1): 20-21. doi: 10.4081/pr.2020.8231.
- 358.Pearls, J. (2021). Seckel Syndrome. *Journal of Pediatric Nursing*. 9(2); 27-31.
- 359.Matos, G., et al. (2020). Progenitor death drives retinal dysplasia and neural degeneration in a mouse model of ATRIP- Seckel Syndrome. *Disease Models and Mechanisms Journal*. 13(10). doi: 10.1242/dmm.045807.
- 360.Uppin, C., et al. (2018). A case report of Seckel Syndrome. *Journal of Dental Sciences*. 10(2): 39-42. Doi: 10.26715/rjds.10_2_7.
- 361.Dincer, T., et al. (2017). Analysis of centrosome and DNA damage response in PLK4 associated Seckel Syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 25(10): 1118-1125. doi: 10.1038/ejhg.2017.120.
- 362.Judson, J., et al. (2021). DNA in chromosome stability and cell survival. It is all about replication forks?. *Internacional Journal of Molecular Sciences*. 22(8): 1-24. doi: 10.3390/ijms22083984.
- 363.Ozgur, M., et al. (2017). Prenatal diagnosis of Seckel Syndrome at 21 weeks gestation and review of the literature. *Journal of Maternal-Fetal y Neonatal Medicine*. 32(11); 1905-1908. doi: 10.1080/14767058.2017.1419467.
- 364.Linliang, H., et al. (2019). Analysis of clinical feature and genetic mutation in a Chinese family affected with Seckel Syndrome. *Chinese Journal of Medical Genetic*. 36(6): 595-597. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.1003-9406.2019.06.016.
- 365.Abohelwa. M., et al. (2021). Seckel Syndrome presenting with complete heart block. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 34(3): 405-406. Doi: 10.1080/08998280.2020.1871265.

366. Jung, M., et al. (2018). Nephrolithiasis in a 17 Year Old Male with Seckel Syndrome and Horseshoe Kidneys: Case Report and Review of the Literature. *Journal Urology*. 120: 241-243. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.023.
367. Pachajoa, H., et al. (2021). Genetic and congenital disorders in pre-Hispanic Moche pottery. *American Journal of Genetics*. 187(2): 269-277. doi: 10.1002/ajmg.c.31904.
368. Pilzecker, B., et al. (2019). DNA damage tolerance in stem cells, ageing, mutagenesis, disease and cancer therapy. *Nucleic Acids Research*. 47(14): 7163-7181. doi: 10.1093/nar/gkz531.
369. Kirtay, M., et al. (2021). ATR regulates neuronal activity by modulating presynaptic firing. *Nature Communications*. 12: 1-18. doi: 10.1038/s41467-021-24217-2.
370. Choi, J., et al. (2020). Functional interplay between the oxidative stress response and DNA damage checkpoint signaling for genome maintenance in aerobic organisms. *Journal of Microbiology*. 85(2): 81-91. doi: 10.1007/s12275-020-9520-x
371. Ranjan, N., et al. (2020). Saga of Short Stature: Two Unusual Cases. *Journal of West Bengal Academy of Pediatrics*. 24(3): 22-26.
372. Chen, Y., et al. (2018). Nucleolar residence of the seckel syndrome protein TRAIIP is coupled to ribosomal DNA transcription. *Nucleic Acids Research*. 46(19): 10119-10131. doi: 10.1093/nar/gky775.
373. Matos, G., et al. (2020). ATRIP protect progenitor cells against DNA damage in vivo. *Journal of the Cell Death and Disease*. 11 (10): 923. doi: 10.1038/s41419-020-03090-9.
374. Potter, H., et al. (2019). Chromosome Instability and Mosaic Aneuploidy in Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Genetics*. 10: 1-10. doi: 10.3389/fgene.2019.01092.
375. Kabeche, L., et al. (2018). A Mitosis-Specific and R Loop-Driven ATR Pathway Promotes Faithful Chromosome Segregation. *Science Journal*. 359(6371): 108-114. doi: 10.1126/science.aan6490.
376. Llorens, M., et al. (2018). Analysis of novel missense ATR mutations reveals new splicing defects underlying Seckel syndrome. *Human Mutation*. 39(12): 1847-1853. doi: 10.1002/humu.23648.

- 377.Falquet, B., et al. (2020). Disease-associated DNA2 nuclease-helicase protects cells from lethal chromosome under-replication. *Nucleic Acids Research*. 48(13): 7265-7278. doi: 10.1093/nar/gkaa524.
- 378.Appanah, R., et al. (2020). Limiting homologous recombination at stalled replication forks is essential for cell viability: DNA2 to the rescue. *Current Genetics*. 66(6): 1085-1092. doi: 10.1007/s00294-020-01106-7.
- 379.Ravindran, E., et al. (2021). Expanding the phenotype of NUP85 mutations beyond nephrotic syndrome to primary autosomal recessive microcephaly and Seckel syndrome spectrum disorders. *Human Molecular Genetic*. 30(22): 2068-2081. doi: 10.1093/hmg/ddab160
- 380.Yadav, N., et al. (2022). A novel leaky splice variant in centromere protein J (CENPJ)-associated Seckel syndrome. *Annals of Human Genetics*. doi: 10.1111/ahg.12469.
- 381.Hamada, N., et al. (2022). Expression Analyses of Cep152, a Responsible Gene Product for Autosomal Recessive Primary Microcephaly, during Mouse Brain Development. *Developmenta Neuroscience*. 44(3): 162-170. doi: 10.1159/000523922.
- 382.Conrad, D., et al. (2021). Prenatal ultrasound diagnosis of Seckel syndrome with bi-allelic variant in TRAIP via exome sequencing. *Journal of Clinic Ultrasound*. 50 (3): 1-4. doi: 10.1002/jcu.23040.
- 383.Al-Mosawi. A. (2020). Virchow Seckel Syndrome: The First Case in Iraq and the Early Documentation of the Syndrome in the Literature. *SunKrist Journal of Neonatology and Pediatrics*. 2(1): 1-4
- 384.Bakhshani, S., et al. (2021). Seckel syndrome associated dental anomaly; case report. *Academic Journal of Health Sciences*. 36 (3): 73-83. doi: 10.3306/AJHS.2021.36.03.136.
- 385.Mona, A., et al. (2020). Skeletal and Neurological Features of Seckel Syndrome and Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism – A Review of the Literature. *American Journal of Pediatrics*. 6(3); 373-380. doi: 10.11648/j.ajp.20200603.44.
- 386.Pillai, M., et al. (2021). Secondary Childhood glaucoma – a rare association in Seckel syndrome. *European Journal of Ophthalmology*. doi: 10.1177/112067212111060949.

387. Nuran, Y., et al. (2021). Cardiovascular anomalies in Seckel syndrome: report of two patients and review of the literature. *Cardiology in the Young*. 32(3): 487-490. doi: 10.1017/S1047951121003097.
388. Ranjima, M., et al. (2021). Seckel's Syndrome- A rare entity. *Pediatric Oncall Journal*. 1-2. doi:10.7199/ped.oncall.2022.42.
389. Rivada, A., et al. (2020). Primary Dwarfism, Microcephaly, and Chorioretinopathy due to a PLK4 Mutation in Two Siblings. *Hormone Research in Pediatric*. 93(9): 567-562. doi: 10.1159/000514280.
390. Makhdoom, E., et al. (2021). Modifier Genes in Microcephaly: A Report on *WDR62*, *CEP63*, *RAD50* and *PCNT* Variants Exacerbating Disease Caused by Biallelic Mutations of *ASPM* and *CENPJ*. *Genes Basel*. 12(5):731. doi: 10.3390/genes12050731.
391. Fakiri, K., et al. (2021). Le syndrome de Seckel: une entité rare en pédiatrie. *PAMJ Clinical Medicine*. 5(43): 1-5. doi: 0.11604/pamj-cm.2021.5.83.26369.
392. Haydar, M. (2018). Cranial MRI findings in a case with Seckel syndrome. *Cumhuriyet Medical Journal*. 40(3): 312-314. doi: 10.7197/223.vi.417787.
393. Qiu, F., et al. (2021). Siblings Seckel's syndrome 1 caused by ATR gene variants in a sibpair. *Chinese Journal of Medical Genetics*. 38(10): 973-976. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20200415-00268.
394. Tingler, M., et al. (2022). DNA Replication proteins in primary microcephaly syndromes. *Biology of the Cell*. 114: 143-159. doi: 10.1111/boc.202100061.
395. Gunesli, A., et al. (2018). Endovascular Treatment of a Patient with Moyamoya Disease and Seckel Syndrome: A Case Report. *Journal of Pediatric Neuroscience*. 13(2): 245-248. doi: 10.4103/jpn.JPN_96_17.
396. Srinivasan, D., et al. (2018). Dental Management of Seckel Syndrome in a Child. *Journal Indian of Academy of Dental Specialist Research*. 5(1): 29-31.
397. Agrawal, S., et al. (2021). Recurrent Ptosis in a Case of Dubowitz Syndrome. *Careus*. 13(7): 1-3. doi: 10.7759/cureus.16436.

- 398.Laberinto, M., et al. (2021). Pulmonary hypertensive crisis: A potential reason for right ventricle and pacemaker lead failure. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 44(2): 402-405. doi: 10.1111/pace.14103.
- 399.Kaseb H, Rayi A, Hozayen S. Chromosome Instability Syndromes. [Updated 2022 May 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- 400.Monteiro, A., et al. (2020). Intracranial aneurysms in microcephalic primordial dwarfism: a systematic review. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 13(2): 171-176. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016069.
- 401.Lund, ICB., et al. (2016). Prenatal diagnosis of Nager syndrome in a 12-week-old fetus with a whole gene deletion of SF3B4 by chromosomal microarray. *European Journal of Medical Genetics*. 59(1): 48–51. doi:10.1016/j.ejmg.2015.12.001 .
- 402.Veduta, A., et al. (2021). Fetal Skeletal Dysplasias that Involve the Face: Binder Syndrome and Nager Syndrome. *Maedica (Bucur)*. 16(1):140-144. doi: 10.26574/maedica.2020.16.1.140.
- 403.Cassina, M., et al. (2017). A synonymous splicing mutation in the SF3B4 gene segregates in a family with highly variable Nager syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 25(3): 371–375. doi: 10.1038/ejhg.2016.176.
- 404.Drivas, TG., et al. (2019). The final demise of Rodriguez lethal acrofacial dysostosis: A case report and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 179(6): 1063-1068. doi: 10.1002/ajmg.a.61121.
- 405.Drozniowska, M., et al. (2020). Second-trimester prenatal diagnosis of Nager syndrome with a deletion including SF3B4 detected by chromosomal microarray. *Clin Case Rep*. 8(3): 508-511. doi: 10.1002/ccr3.2509.
- 406.Santana, EE. (2016). Síndrome de Nager: Presentación de caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 20(4): 515-518.
- 407.Bernier, FP., et al. (2012). Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 90(5):925-33. doi:10.1016/j.ajhg.2012.04.004.

408. Trindade, PAK., et al. (2021). The role of double-step advancement genioplasty and bilateral coronoidectomy in Nager Syndrome: A case report. *Special Care in Dentistry*. 41(4):512-518. doi: 10.1111/scd.12585.
409. Yan, L., et al. (2021). The Role of Splicing Factor SF3B4 in Congenital Diseases and Tumors. *Discov Med*. Nov-Dec 2021;32(167):123-132.
410. Ibrahim, R., y Eid, N. (2021). Possible autosomal recessive inheritance in a neonate with Nager syndrome: *Case report. Annals of Medicine and Surgery*. 70:102896. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102896.
411. Zhao, J., y Yang, L. (2020). Broad-spectrum next-generation sequencing-based diagnosis of a case of Nager syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 34(9):e23426. doi: 10.1002/jcla.23426.
412. Maharana, SK., y Saint-Jeannet, JP. (2021). Molecular mechanisms of hearing loss in Nager syndrome. *Dev Biol*. 476:200-208. doi: 10.1016/j.ydbio.2021.04.002.
413. Petit, F., et al. (2013). Nager syndrome: confirmation of SF3B4 haploinsufficiency as the major cause. *Clinical Genetics*. 86(3): 246–251. doi:10.1111/cge.12259.
414. Xiong, F., y Li, S. (2020). SF3b4: A Versatile Player in Eukaryotic Cells. *Front Cell Dev Biol*. 8:14. doi: 10.3389/fcell.2020.00014.
415. Drendel, HM., et al. (2021). Prenatal diagnosis of Acrofacial Dysostosis type 1 (Nager syndrome) by chromosomal microarray at the exon level. *Cancer Genetics*. 252:S5. doi: 10.1016/j.cancergen.2021.01.025.
416. Greydanus, DE., et al. (2016) Other Syndromes: Nager Syndrome. En: Rubin, IL., Merrick, J., Greydanus, DE., Patel, DR. Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan. 3ed. *Switzerland: Springer*; p. 887-889. doi: 10.1007/978-3-319-18096-0.
417. Bozatlıoğlu, R., y Münevveroğlu, AP. (2015). Dental Management of a Patient with Nager Acrofacial Dysostosis. *Case Rep Dent*. 2015:984732. doi: 10.1155/2015/984732.
418. Menjívar, ME., et al. (2015). Pulgarización en Síndrome de Nager. Caso clínico. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 41(2):197-202. doi: 10.4321/S0376-78922015000200012.

- 419.Simpson, AM., et al. (2018). Modified Lefort Distraction Osteogenesis for the Treatment of Nager Syndrome-Associated Midface Hypoplasia: Technique and Review. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 29(6):e621-e623. doi: 10.1097/SCS.0000000000004713.
- 420.Cadieux-Dion, M., et al. (2021). A. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 185(5): 1515–1518. doi:10.1002/ajmg.a.62113.
- 421.Chummun, S., et al. (2016). The Craniofacial and Upper Limb Management of Nager Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*. 27(4): 932–937. doi:10.1097/scs.000000000000262.
- 422.Tay, SY., et al. (2017). A Case Report of Absent Epiglottis in Children with Nager Syndrome: Its Impact on Swallowing. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 54(6): 754–757. doi:10.1597/15-315.
- 423.Becerril, HJC. (2008). SÍNDROME DE NAGER. Universidad Nacional Autónoma de México.
- 424.Abdalla, E. (2016). Nager Syndrome: Report of Clinical and Radiological Findings in an Egyptian. *Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 7(1):1103. doi:10.4172/2157-7412.10001103.
- 425.Loroch, AK., et al. (2017). Acrofacial dysostosis suggesting Nager syndrome in newborn – Diagnostic and therapeutic difficulties. *Polish Pediatric Society*. 92(5): 619-622. doi:10.1016/j.pepo.2017.04.003.
- 426.Sosa, MO. (2015). Diagnóstico fetal de las disostosis mandibulo faciales. *Rev. Latin. Perinat*. 2016, 19 (1): 53-71.
- 427.Paladini, D., et al. (2003). Prenatal ultrasound diagnosis of Nager syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 21(2): 195 – 19. doi: 10.1002/uog.52.
- 428.Catori, M., et al. (2014). A 22-Week-Old Fetus with Nager Syndrome and Congenital Diaphragmatic Hernia due to a Novel SF3B4 Mutation. *Molecular Syndromology*. 5(5):241-4. doi: 10.1159/000365769.
- 429.Galea, CJ., et al. (2018). Congenital Abnormalities of the Temporomandibular Joint. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 30(1): 71–82. doi:10.1016/j.coms.2017.09.003.
- 430.Hayata, K., et al. (2019). A Case of Nager Syndrome Diagnosed Before Birth. *Acta Med Okayama*. 73(3): 273-277. doi: 10.18926/AMO/56872.

431. Ahamed Raheel, SA., et al. (2016). Propranolol-induced gingival hyperplasia with Nager syndrome: A rare adverse drug reaction. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 7(2):64-8. doi: 10.4103/2231-4040.179749.
432. Gálvez, CM., et al. (2011). Distracción mandibular osteogénica en pacientes con malformaciones craneofaciales. *Cir Pediatr*. 24(2): 102-108.
433. Heller, JB., et al. (2006). Genioplasty distraction osteogenesis and hyoid advancement for correction of upper airway obstruction in patients with Treacher Collins and Nager syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 117(7):2389-2398. doi: 10.1097/01.prs.0000218796.87243.6d.
434. Nur, BG., et al. (2013). Possible autosomal recessive inheritance in an infant with acrofacial dysostosis similar to Nager syndrome. *American journal of medical genetics*. Part A, 161A(9): 2311–2315. doi:10.1002/ajmg.a.36051.
435. Ju-Li Lin. (2012). Nager Syndrome: A Case Report. *Pediatrics & Neonatology*. 53(2): 147-150. doi:10.1016/j.pedneo.2012.01.014.
436. Opitz, C., et al. (2000). Nager syndrome. *Problems and possibilities of therapy*. *J Orofac Orthop*. 61(4):226-36. doi: 10.1007/s000560050008.
437. Halal, F., et al. (1983). Differential diagnosis of Nager acrofacial dysostosis syndrome: report of four patients with Nager syndrome and discussion of other related syndromes. *American journal of medical genetics*. 14(2): 209–224. doi:10.1002/ajmg.1320140203.
438. Czeschik, JC., et al. (2013). Clinical and mutation data in 12 patients with the clinical diagnosis of Nager syndrome. *Human genetics*. 132(8): 885–898. doi:10.1007/s00439-013-1295-2.
439. Rosa, RF., et al. (2015). Nager syndrome and Pierre Robin sequence. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 57(2):e69–e72. doi:10.1111/ped.12562.
440. Ho, AS., et al. (2008). Airway management in Nager Syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 72(12): 1885–1888. doi:10.1016/j.ijporl.2008.09.007.
441. Gana, S., et al. (2013). Prenatal phenotype of Nager syndrome and Rodriguez syndrome: variable expression of the same entity?. *Clinical dysmorphology*. 22(4): 135–139. doi:10.1097/MCD.0b013e32836351c8.

442. McPherson, E., et al. (2014). Rodriguez syndrome with SF3B4 mutation: A severe form of Nager syndrome?. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 164(7): 1841–1845. doi:10.1002/ajmg.a.36555.
443. Pfeiffer, RA., y Stoess, H. (1983). Acrofacial dysostosis (Nager syndrome): synopsis and report of a new case. *American journal of medical genetics*. 15(2): 255–260. doi:10.1002/ajmg.1320150208.
444. Martínez, RV., et al. (2013). Disostosis craneofacial. Síndrome de Nager. *Rev Esp Méd Quir*. 18(1): 75–78.
445. Prado, NYB., et al. (2013). Distracción osteogénica mandibular en síndrome de Nager. Reporte de un caso. *Revista Mexicana de Ortodoncia*. 1(1): 45–54. doi: 10.1016/S2395-9215(16)30007-1.
446. Fakhim, SA., et al. (2012). A case report: nager acrofacial dysostosis. *Iranian journal of otorhinolaryngology*. 24(66): 45–50.
447. Van Lierde, KM., et al. (2011). Overall intelligibility, articulation, resonance, voice and language in a child with Nager syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 75(2): 270–276. doi:10.1016/j.ijporl.2010.11.017.
448. Sculerati, N., et al. (1998). Airway management in children with major craniofacial anomalies. *The Laryngoscope*. 108(12): 1806–1812. doi:10.1097/00005537-199812000-00008.
449. Halonen, K., et al. (2006). Craniofacial structures and dental development in three patients with Nager syndrome. *The Journal of craniofacial surgery*. 17(6): 1180–1187. doi:10.1097/01.scs.0000246494.08700.ab.
450. Tay, SY., et al (2017). A Case Report of Absent Epiglottis in Children with Nager Syndrome: Its Impact on Swallowing. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 54(6): 754–757. doi:10.1597/15-315
451. O'Callaghan, F., et al. (2017). Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 16(1): 33–42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
452. Wilmshurst, Jo M., et al. (2017). Epileptic spasms - 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure: Eur J Epilepsy*. 44: 81–86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021.

453. Nacamura, CA., et al. (2018). West syndrome: report of clinical case: 9 years of follow-up. *Rev Gaúch Odontol.* 66(4):369-374. doi: 10.1590/1981-8637201800040000113450.
454. Muthaffar, O. (2022). Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Infantile Spasms. *Neurol Int.* 14(1), 261–270. doi: 10.3390/neurolint14010021.
455. Calderón, M., et al. (2018). Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors. *An Pediatr.* 89(3):176-182. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.10.012.
456. Zeka, N., et al. (2017). Compare Of the West Syndrome with Other Syndromes in the Epileptic Encephalopathy - Kosovo Experience. *Open Access Maced J Med Sci.* 5(7):925-928. doi: 10.3889/oam-jms.2017.192.
457. Wallace, A., et al. (2017). Infantile Spasms and Injuries of Prematurity: Short-Term Treatment-Based Response and Long-Term Outcomes. *J Child Neurol.* 32(10):861-866. doi: 10.1177/0883073817712587.
458. Wirrell, E., et al. (2015). How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia.* 56(4):617–625. doi: 10.1111/epi.12951.
459. Peng, P., et al. (2022). Etiologic Classification of 541 Infantile Spasms Cases: A Cohort Study. *Front Pediatr.* 10: 10:774828. doi: 10.3389/fped.2022.774828.
460. Fernandez-Concepcion O y Lopez-Jimenez M. Epileptic Encephalopathies in Infants and Children. Isam Jaber Al-Zwaini IJ, Majeed BAH. *Epilepsy - Advances in Diagnosis and Therapy.* London: IntecOpen; 2019. p. 77-106.
461. Zaldivar, G. (2013). Síndrome de West / West's Syndrome. *Acta Pediátrica Hondureña.* 4(1):272-277.
462. Gul Mert, G., et al. (2017). Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *International Journal of Neuroscience.* 127(11): 1012–1018. doi: 10.1080/00207454.2017.12893.
463. Alqassas, MA., et al. (2018). Treatment of infantile spasms in Saudi Arabia. *Neurosciences.* 23 (3): 258-261. doi: 10.17712/nsj.2018.3.20180015.

464. Pavone, P., et al. (2020). West syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences*. 41:3547–3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.
465. Yuskaitis CJ., et al. (2019). Infantile Spasms of Unknown Cause: Who Can Have a Good Outcome?. *Epilepsy Currents*. 19(3): 171–173. doi: 10.1177/1535759719845640.
466. Arroyo, MF. (2018). West Syndrome. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*. 36(2):70-74.
467. Andia, C. (2014). Impacto del Síndrome de West en pacientes del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel. *Rev Cient Cienc Med*. 17(2):9-13.
468. Barbarrosa, EP., et al. (2020). West Syndrome: Clinical Characteristics, Therapeutics, Outcomes and Prognosis. *Electron J Gen Med*. 17(2): em190. doi: 10.29333/ejgm/7800.
469. Fortini, S., et al. (2020). West syndrome: A study of 26 patients receiving short-term therapy. *Epilepsy & Behavior*. 114: 107235. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107235.
470. D'Alonzo, R., et al. (2017). West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clinical Drug Investigation*. 38(2): 113–124. doi: 10.1007/s40261-017-0595-z.
471. Gowda, VK., et al. (2018). Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome – A Randomized Study. *Indian J Pediatr*. 86(2):165-170. doi: 10.1007/s12098-018-2782-1.
472. Makrigiannakis, A., et al. (2018). CRH Receptors in Human Reproduction. *Curr Mol Pharmacol*. 11(1):81-87. doi: 10.2174/1874467210666170224094146.
473. Lima, P., et al. (2022). Discrimination of secondary hypsarrhythmias to Zika virus congenital syndrome and west syndrome based on joint moments and entropy measurements. *Sci Rep*. 12(1):7389. doi: 10.1038/s41598-022-11395-2.
474. Gehlawat, VK., et al. (2021). Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. *J Family Med Prim Care*. 10(1):350–353. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1405_20.

- 475.Scher, MS. Pediatric Neurophysiologic Evaluation. Kenneth, F. Swaiman's Pediatric Neurology. 6 ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Elsevier; 2017. p. 212-265. doi:10.1016/C2013-1-00079-0.
- 476.Kelley, SA., et al. (2018). Infantile Spasms—Have We Made Progress?. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 18(5):27. doi: 10.1007/s11910-018-0832-8.
- 477.Sehgal, R., et al. (2016). Prognostic Utility of Clinical Epilepsy Severity Score Versus Pretreatment Hypsarrhythmia Scoring in Children With West Syndrome. *Clinical EEG and Neuroscience.* 48(4): 280-287. doi: 10.1177/1550059416662425.
- 478.Lype, M., et al. (2016). The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol.* 19(1):52-7. doi: 10.4103/0972-2327.168627.
- 479.Demarest, ST., et al. (2017). The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia.* 58(12): 2098-2103. doi:10.1111/epi.13937.
- 480.Sahu, JK., et al. (2020). Management of West syndrome during COVID-19 pandemic: A viewpoint from South Asian West Syndrome Research Group. *Epilepsy Research.* 167: 106453. doi: 110.1016/j.eplesyres.2020.106453.
- 481.Bustamante, J., et al. (2021). West Syndrome in Children With Congenital Zika Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 40(12):1108-1110. doi: 10.1097/INF.0000000000003230.
- 482.Mytinger, JR. (2021). Definitions and Diagnostic Criteria for Infantile Spasms and West Syndrome – Historical Perspectives and Practical Considerations. *Semin Pediatr Neurol.* 38:100893. doi: 10.1016/j.spen.2021.100893.
- 483.Hussain, SA., et al. (2014). Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: A threat to clinical trial validity. *Epilepsia.* 56(1):77–81. doi:10.1111/epi.12861.
- 484.Grinspan, ZM., et al. (2020). Management of Infantile Spasms During the COVID-19 Pandemic. *J Child Neurol.* 35(12):828-834. doi: 10.1177/0883073820933739.

- 485.Li, S., et al. (2020). Prednisolone/prednisone as adrenocorticotropic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dev Med Child Neurol.* 62(5):575-580. doi: 10.1111/dmcn.14452.
- 486.Paprocka, J., et al. (2022). Effectiveness of ACTH in Patients with Infantile Spasms. *Brain Sci.* 12(2):254. doi: 10.3390/brainsci12020254.
- 487.Takeda, R., et al. (2020). Post-Traumatic West Syndrome due to Abusive Head Trauma in Two Infants with Different Brain Imaging Findings. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 250(3): 167–171. doi:10.1620/tjem.250.167.
- 488.Janicot, R., et al. (2020). Infantile Spasms: An Update on Pre-Clinical Models and EEG Mechanisms. *Children.* 7(1):5. doi: 10.3390/children7010005.
- 489.Sánchez, et al. (2021). Cost-effectiveness of adrenocorticotropic hormone versus oral steroids for infantile spasms. *Epilepsia.* 62(2): 347–357. doi:10.1111/epi.16799.
- 490.Ko, A., et al. (2018). Vigabatrin and high-dose prednisolone therapy for patients with West syndrome. *Epilepsy Research.* 145: 127–133. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.06.013.
- 491.Millichap, JJ. (2017) West Syndrome. Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, Wheless JW. Pellock's pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. 4 ed. New York: Demos Medical Publishing; p. 433-449. doi: 10.1891/9781617052439.
- 492.Chopra, SS. (2020). Infantile Spasms and West Syndrome – A Clinician's Perspective. *Indian J Pediatr.* 87(12):1040-1046. doi: 10.1007/s12098-020-03279-y.
- 493.Rodríguez, MD., et al. (2020). Del Síndrome de West a Síndrome de Lennox Gastaut. Presentación de caso y revisión de la literatura. *Taller de enfermedades raras pediátricas.* 1 (6).
- 494.Chapple, C., et al. (2019). Psychoeducational implications of West Syndrome (infantile spasm) for primary school children. *Educational Psychology in Practice.* 35:271-288. doi: 10.1080/02667363.2019.1577222.
- 495.Salar, S., et al. (2018). Metabolic etiologies in West syndrome. *Epilepsia Open.* 3(2):134-166. doi: 10.1002/epi4.12102.

496. Krijgh, E.J., et al. (2018). Early Seizure Freedom Is a Prognostic Factor for Survival in Patients with West Syndrome. *Neuropediatrics*. 49(04): 279–282. doi:10.1055/s-0038-1654708.
497. Da Silva, F.M. (2020) West Syndrome: from etiology to prognosis [Tesis de postgrado]. Portugal: Universidad de Coimbra.
498. Smith MS, et al. (2022). Infantile Spasms. [Updated 2022 May 15]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
499. Nelson, J.A., et al. (2021). Evolution of Infantile Spasms to Lennox-Gastaut Syndrome: What Is There to Know?. *J Child Neurol*. 36(9):752-759. doi: 10.1177/08830738211000514.
500. Madaan, P., et al. (2020). Management practices for West syndrome in South Asia: a survey study and meta-analysis. *Epilepsia Open*. 5(3):461-474. doi: 10.1002/epi4.12419.
501. Niihori, T., et al. (2019). Germline-Activating RAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 104(6): 1233–1240. doi:10.1016/j.ajhg.2019.04.014.
502. Capri, Y., et al. (2019). Activating Mutations of RAS2 Are a Rare Cause of Noonan Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 104(6):1223-1232. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.04.013.
503. Dori, Y., et al. (2020). Severe Lymphatic Disorder Resolved With MEK Inhibition in a Patient With Noonan Syndrome and SOS1 Mutation. *Pediatrics*. 146(6):e20200167. doi: 10.1542/peds.2020-0167.
504. Briggs, B., et al. (2020). The Evaluation of Hematologic Screening and Perioperative Management in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Chart Review. *The Journal of Pediatrics*. 220:154-158.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.048.
505. Alfieri, P., et al. (2021). Manic and Depressive Symptoms in Children Diagnosed with Noonan Syndrome. *Brain Sciences*. 11(2): 233. doi:10.3390/brainsci11020233.
506. Xu, S., et al. (2017). Targeted/exome sequencing identified mutations in ten Chinese patients diagnosed with Noonan syndrome and related disorders. *BMC Medical Genomics*. 10(1):62. doi: 10.1186/s12920-017-0298-6.

- 507.Schuhmacher, AJ., et al. (2017). Noonan syndrome: lessons learned from genetically modified mouse models. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 12(5): 367–378. doi:10.1080/17446651.2017.1361821.
- 508.Roelofs, RL., et al. (2020). Personality and Psychopathology in Adults with Noonan Syndrome. *J Clin Psychol Med Settings*. 27(2):256-267. doi: 10.1007/s10880-019-09659-7.
- 509.Chinton, J., et al. (2019). Providing more evidence on LZTR1 variants in Noonan syndrome patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 182(2):409-414. doi: 10.1002/ajmg.a.61445.
- 510.Allen MJ, Sharma S. Noonan Syndrome. [Updated 2022 Jan 14]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- 511.Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- 512.Venugopal, V., Romero, CJ., (2019). Endocrine Complications of Noonan Syndrome beyond Short Stature. *Ped. Endocrinol. Rev*. 16(2):465-470
- 513.Cessans, C., et al. (2016). Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *European Journal of Endocrinology*. 174(5): 641–650. doi:10.1530/EJE-15-0922.
- 514.Dahlgren, J., y Noordam C. (2022). Growth, Endocrine Features, and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *J Clin Med*. 11(7): 2034. doi: 10.3390/jcm11072034.
- 515.Sleutjes, J., et al. (2022). Lymphatic Abnormalities in Noonan Syndrome Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Mol Syndromol*. 13(1):1-11. doi: 10.1159/000517605.
- 516.Carcavilla, A., et al. (2020). Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 93(1):61.e1-61.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.04.008.
- 517.Rauen, KA. (2013). The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 14(1): 355–369. doi:10.1146/annurev-genom-091212-153523.

518. Yart, A., y Edouard, T. (2018). Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 25(1):67-73. doi: 10.1097/MED.0000000000000380.
519. Silvia, AH., et al. (2015). Síndrome de NOONAN. Revisión bibliográfica y reporte de caso clínico. *Revista Científica Odontológica.* 11(2):24-33.
520. Tafazoli, A., et al. (2017). Noonan syndrome - a new survey. *Arch Med Sci.* 13(1):215-222. doi: 10.5114/aoms.2017.64720.
521. Zenker, M., et al. (2022). Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Arch Dis Child.* 0:1–6. doi:10.1136/archdis-child-2021-322858.
522. Lissewski, C., et al. (2020). Variants of SOS2 are a rare cause of Noonan syndrome with particular predisposition for lymphatic complications. *European Journal of Human Genetics.* 29(1): 51–60. doi:10.1038/s41431-020-00708-6.
523. Tajan, M., et al. (2018). The Rasopathy family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocrine Reviews.* 39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232.
524. Hickey, EJ., et al. (2011). Survival Implications: Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome. *Congenital Heart Disease.* 6(1):41–47. doi:10.1111/j.1747-0803.2010.00465.
525. Villaroel-Vargasa, J., et al. (2020). Reporte de un caso de síndrome de Noonan diagnosticado en atención primaria. *Medwave.* 20(2):e7826. Doi: 10.5867/medwave.2020.01.7826.
526. Tajan, M., et al. (2018). Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Human Molecular Genetics.* 27(13): 2276–2289. doi:10.1093/hmg/ddy133.
527. Tajan, M., et al. (2014). LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 111(42): E4494–E4503. doi:10.1073/pnas.1406107111.
528. Pierpont, EI. (2016). Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *Journal of Pediatric Neuro-*

- psychology*. 2(1-2): 14–33. doi:10.1007/s40817-015-0005-5.
- 529.Sophie Moniez, S., et al. (2018). Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 179(6): 409–418. doi: 10.1530/EJE-18-0582.
- 530.Guerin, A., et al. (2014). Expanding the clinical spectrum of ocular anomalies in Noonan syndrome: Axenfeld-anomaly in a child withPT- PN11mutation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 167(2): 403–406. doi:10.1002/ajmg.a.36841.
- 531.Lee, A., y Sakhalkar, MV. (2014). Ocular manifestations of Noonan syndrome in twin siblings: A case report of keratoconus with acute corneal hydrops. *Indian J Ophthalmol*. 62(12):1171-3. doi: 10.4103/0301-4738.126992.
- 532.Cao, H., et al. (2017). A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 20(1): 32–38. doi:10.1111/ocr.12144.
- 533.Van der Burgt, I. (2007). Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2:4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4.
- 534.García-Miñaur, S., et al. (2022). European Medical Education Initiative on Noonan syndrome: A clinical practice survey assessing the diagnosis and clinical management of individuals with Noonan syndrome across Europe. *Eur J Med Genet*. 65(1):104371. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104371.
- 535.Giacomozzi, C., et al. (2015). The Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Noonan Syndrome: A Systematic Review. *Hormone Research in Paediatrics*. 83(3), 167–176. doi:10.1159/000371635.
- 536.Jorge, AAL., et al. (2022). Outcomes in growth hormone-treated Noonan syndrome children: impact of PTPN11 mutation status. *Endocr Connect*. 11(4):e210615. doi: 10.1530/EC-21-0615.
- 537.Linglart, L., y Gelb, BD. (2020). Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 184(1):73-80. doi:10.1002/ajmg.c.31765.
- 538.Romano, AA., et al. (2010). Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *PEDIATRICS*. 126(4): 746–759. doi:10.1542/peds.2009-3207.

539. Torres, GX., et al. (2020). Clinical orofacial and myofunctional manifestations in an adolescent with Noonan Syndrome: a case report. *Rev. CEFAC*. 22(4):e16519. doi: 10.1590/1982-0216/202022416519.
540. Friedrich, RE., y Scheuer, HA. (2022). Sequential Loss of Mandibular Permanent Incisors in Noonan Syndrome. *In Vivo*. 36(2):1021-1029. doi: 10.21873/invivo.12797511.
541. Barber, C. (2017). HCA management of rare health and disability conditions: Noonan syndrome and aniridia. *British Journal of Healthcare Assistants*. 11(6): 288–291. doi:10.12968/bjha.2017.11.6.288.
542. O'Halloran, K., et al. (2017). Transient juvenile myelomonocytic leukemia in the setting of PTPN11 mutation and Noonan syndrome with secondary development of monosomy 7. *Pediatric Blood & Cancer*. 64(7): e26408. doi:10.1002/pbc.26408.
543. Făgărășan, A., et al. (2022). RAF-1 Mutation Associated with a Risk for Ventricular Arrhythmias in a Child with Noonan Syndrome and Cardiovascular Pathology. *The Journal of Critical Care Medicine*. 8(2):126-130. doi: 10.2478/jccm-2022-0007.
544. Martinelli, M., y Staiano, A. (2017). Motility Problems in Developmental Disorders: Cerebral Palsy, Down Syndrome, Williams Syndrome, Autism, Turner's Syndrome, Noonan's Syndrome, Rett Syndrome, and Prader-Willi Syndrome. *Pediatric Neurogastroenterology*, 303–309. doi:10.1007/978-3-319-43268-7_26.
545. Totoiu MO. (2019) Developmental and Neurological Features of Noonan Syndrome. En: Amrit Bhangoo. Noonan Syndrome Characteristics and Interventions. 1ed. Orange, CA, USA: Amrit Bhangoo. p. 93-111. doi: 10.1016/B978-0-12-815348-2.00006-2.
546. Shin-Young Yim. (2021). Medical genomic approach to early-onset scoliosis. *Journal of Genetic Medicine*. 18:94-100. doi: 10.5734/JGM.2021.18.2.94.
547. Nagara, S., et al. (2021). A case of Noonan syndrome with skull defect due to vitamin D deficiency rickets. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 30(1):71-73. doi: 10.1297/cpe.30.71.
548. Ueda, K., et al. (2017). Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype. Ueda, K., Yaoita, M., Niihori, T., Aoki, Y., & Okamoto, N. (2017). *American*

- Journal of Medical Genetics Part A*. 173(9): 2346–2352. doi:10.1002/ajmg.a.38337.
- 549.Nugent, DJ., et al. (2018). Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J Blood Med*. 9:185-192. doi: 10.2147/JBM.S164474.
- 550.Di Candia, F., et al. (2021). RASopathies and hemostatic abnormalities: key role of platelet dysfunction. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 16(1):499. doi: 10.1186/s13023-021-02122-7.
- 551.Gotesman M y Soni A. (2019) Hematology/Oncology in Noonan Syndrome. En: Amrit Bhangoo. Noonan Syndrome Characteristics and Interventions. 1ed. Orange, CA, USA: Amrit Bhangoo. p. 113-122. doi: 10.1016/B978-0-12-815348-2.00007-4.

ENFERMEDADES RARAS más frecuentes de los niños de ALTO RIESGO (NAR)



Publicado en Ecuador
Septiembre 2023

Edición realizada desde el mes de febrero del 2023 hasta julio del año 2023, en los talleres Editoriales de MAWIL publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito.

Quito – Ecuador

Tiraje 50, Ejemplares, A5, 4 colores; Offset MBO
Tipografía: Helvetica LT Std; Bebas Neue; Times New Roman.
Portada: Collage de figuras representadas y citadas en el libro.

ENFERMEDADES RARAS

más frecuentes de los niños de

ALTO RIESGO (NAR)



Cristian Rubén Vallejo
Zambrano MD



Clelia Celeste Ricaurte
Jijón Esp. MGS.



Cesar Iván
Álava Álava MD. Esp. MGS.



Ricardo Aspren
Jiménez Jiménez MD ESP.



Libeth Larrea
Ricaurte MD.



Vanessa Estefanía
Morán Rodríguez MD.



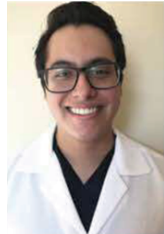
Diana Monserrate
Briones Cevallos MD.



Daniela Estefanía
Guzmán Andocilla MD.



Jonathan Isaías
Mendoza Loor MD.



Johan Zambrano
Zambrano MD.

ISBN: 978-9942-622-64-8



Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

