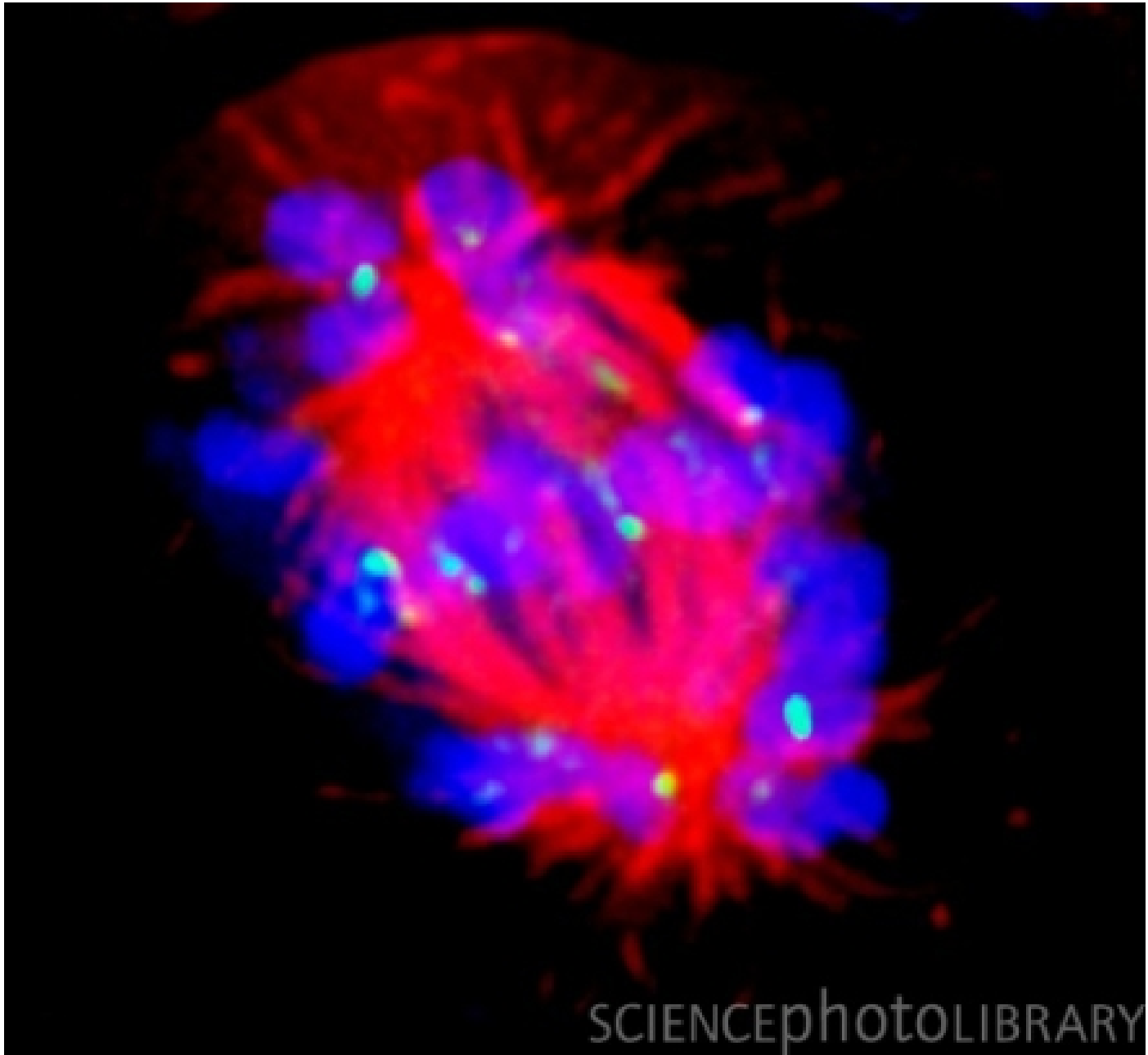


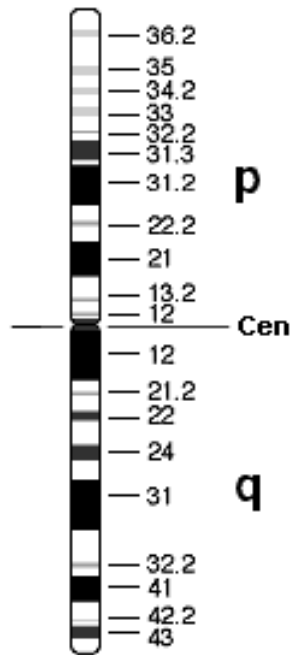
IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS CROMOSOMAS



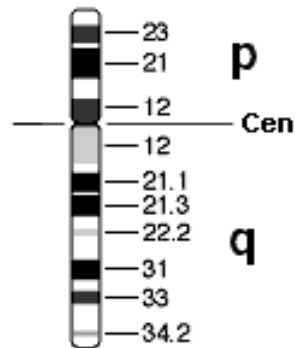




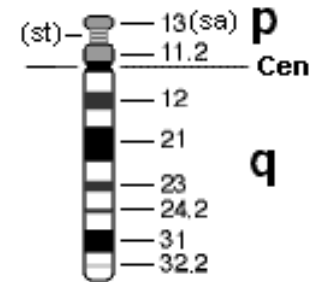
Cromosoma 1
(metacéntrico)



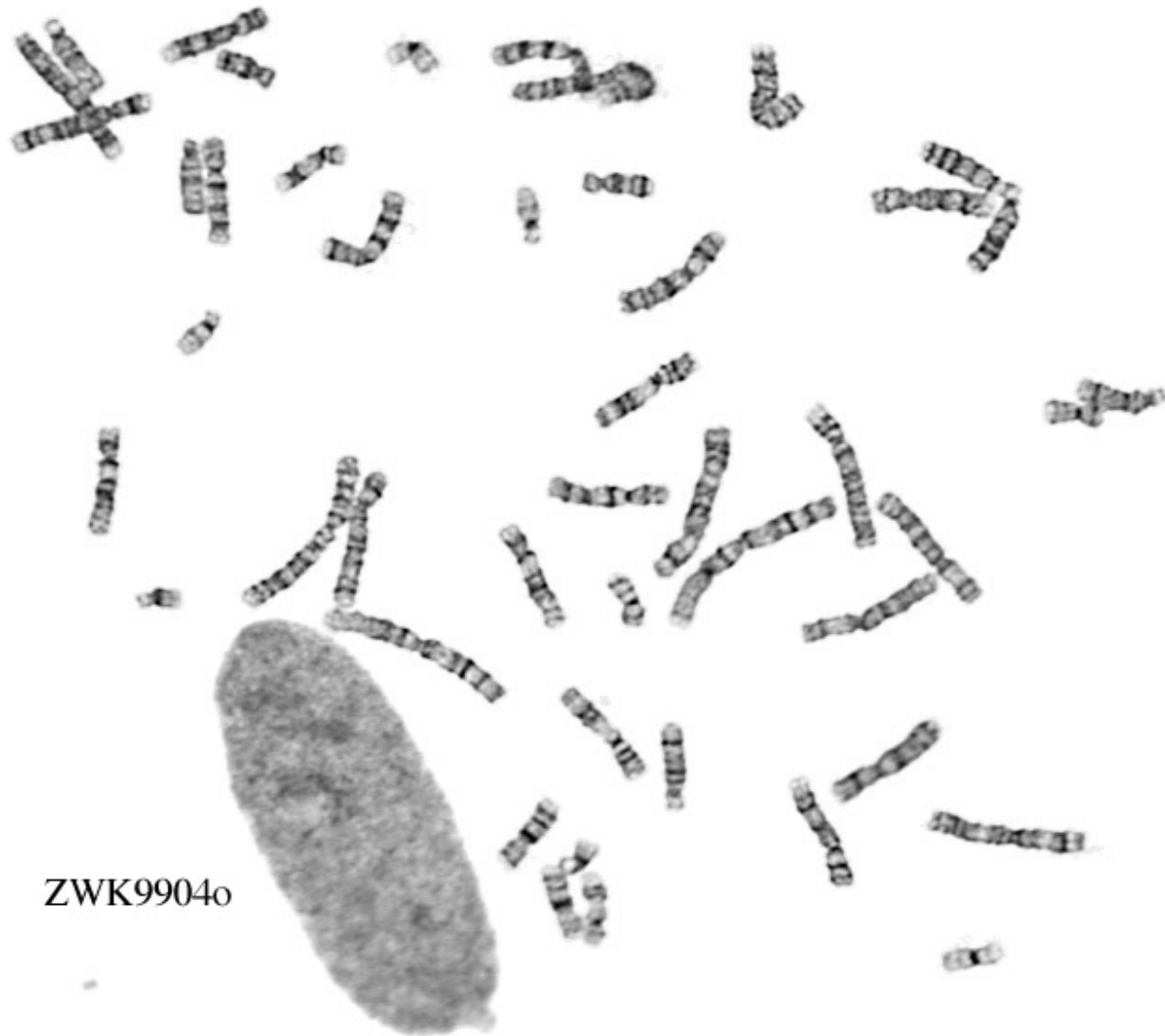
Cromosoma 9
(submetacéntrico)



Cromosoma 4
(acrocntrico)

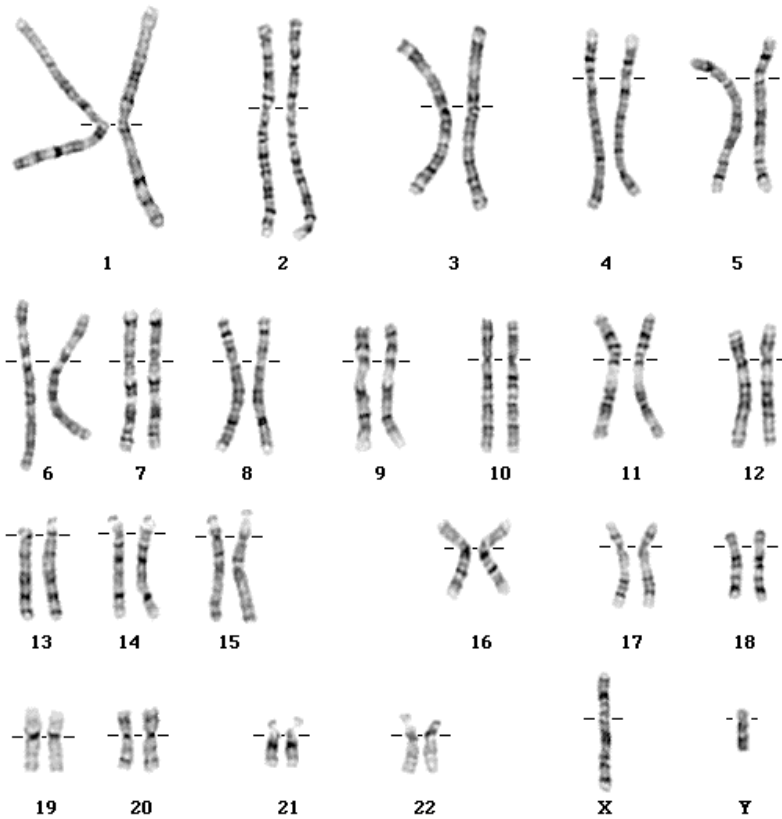


Metafase 46,XX

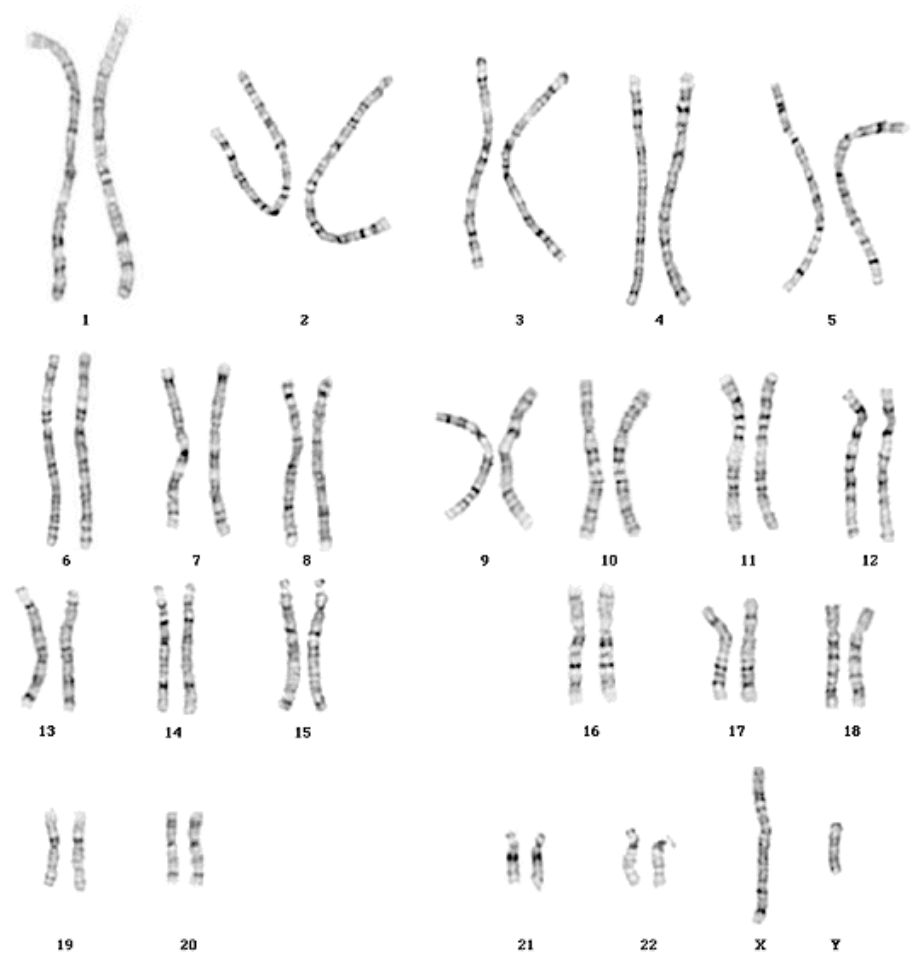


ZWK9904o

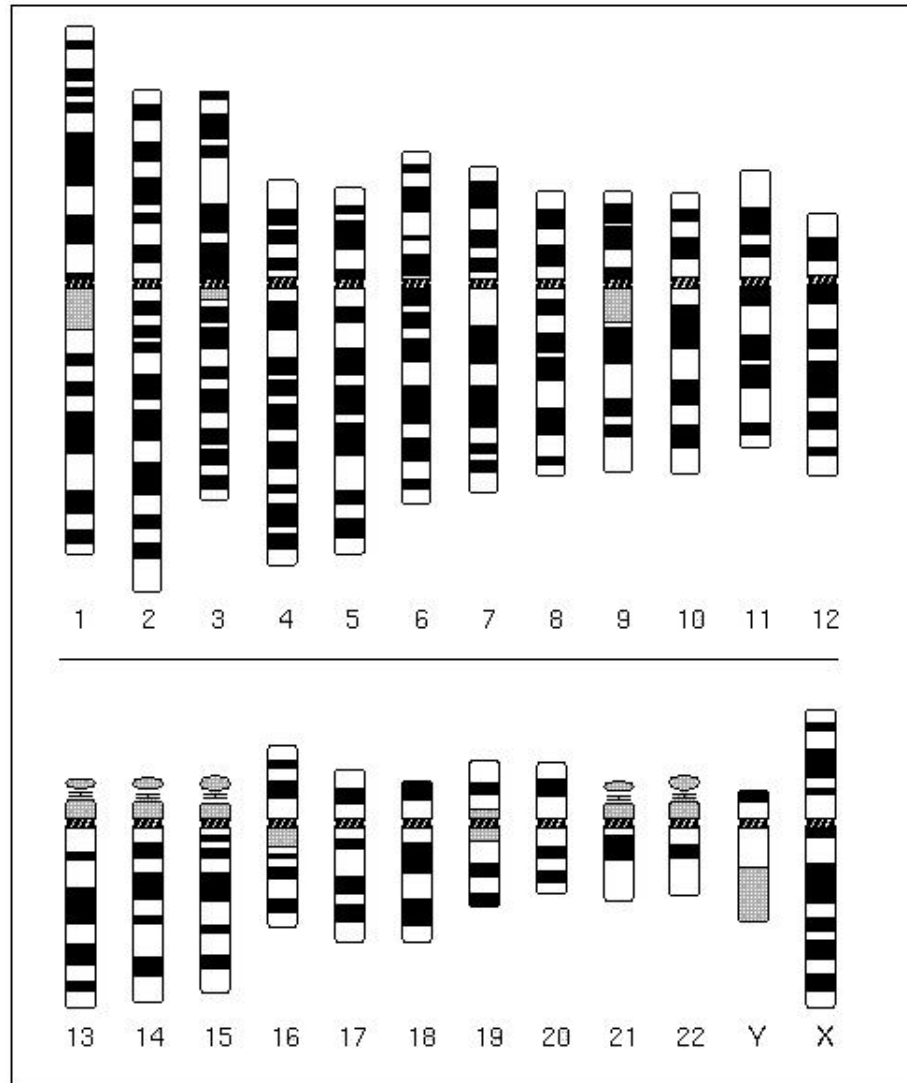
550 bandas



650 bandas

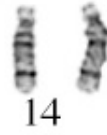


Idiograma = representación esquemática del patrón de bandas G de un cariotipo (se numeran los segmentos según la nomenclatura estándar)

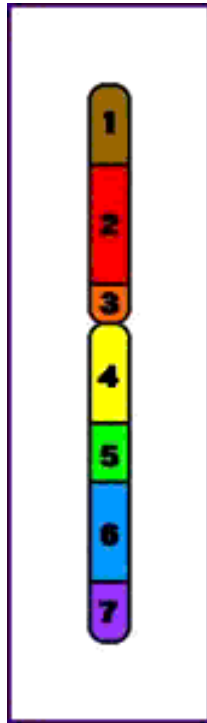


46,XX

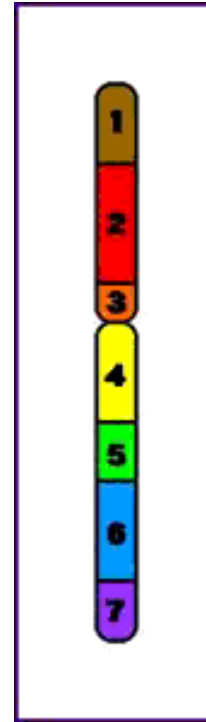
ZWK9904 KEY



Delecciones

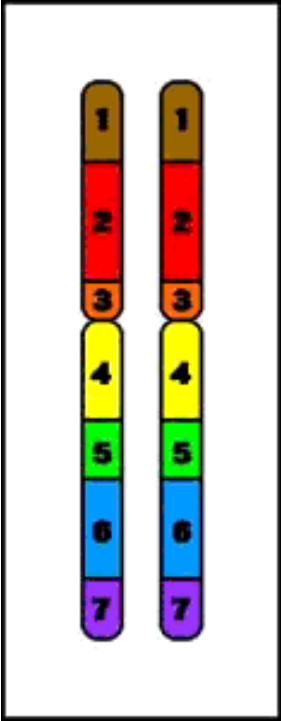


Terminal

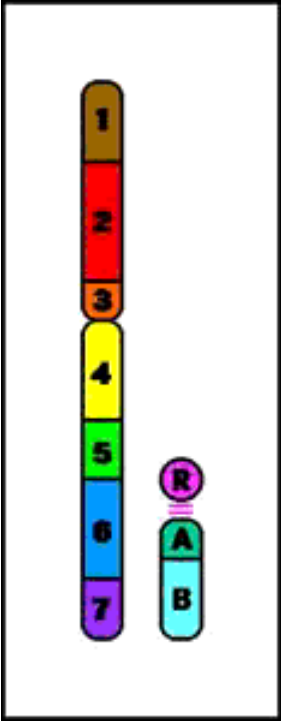


Interstitial

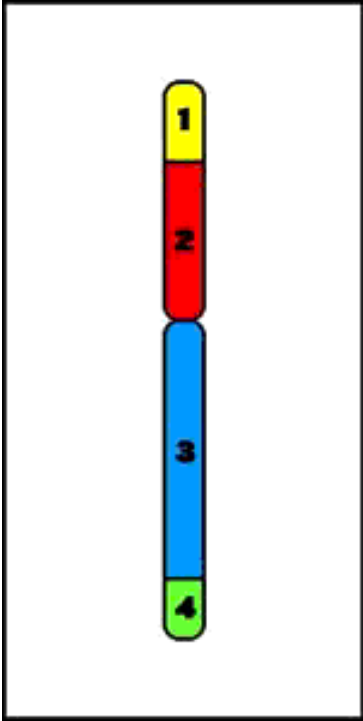
Duplicaciones



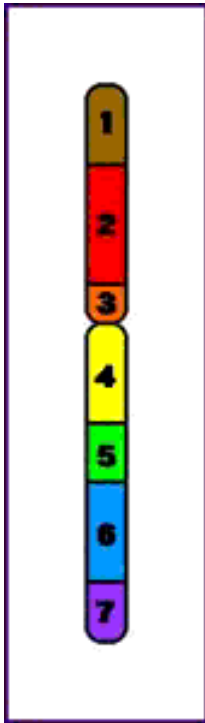
Inserciones



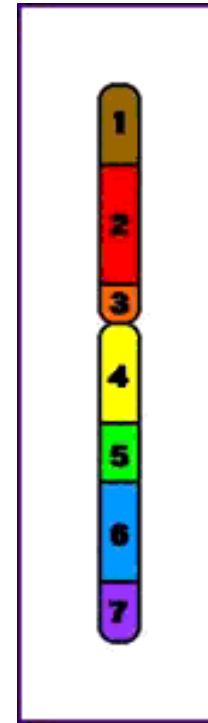
Cromosomas en anillo



Inversiones



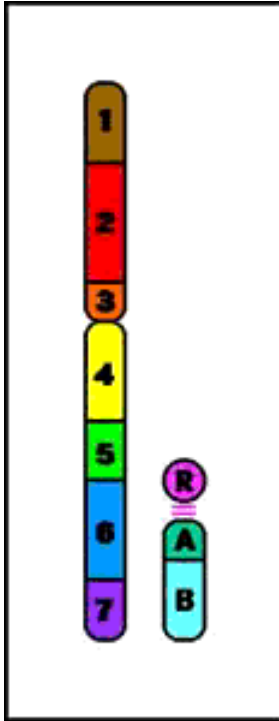
Pericentrica



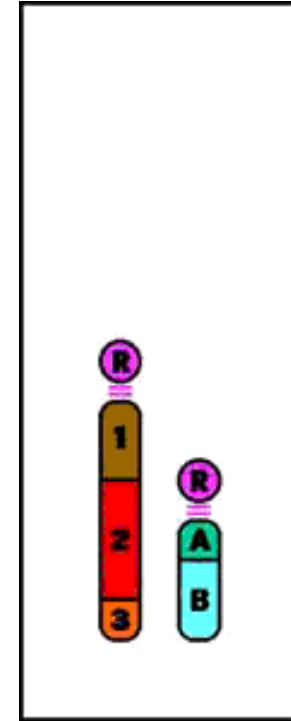
Paracentrica

restringida a los cromosomas
13,14,15, 21 y 22

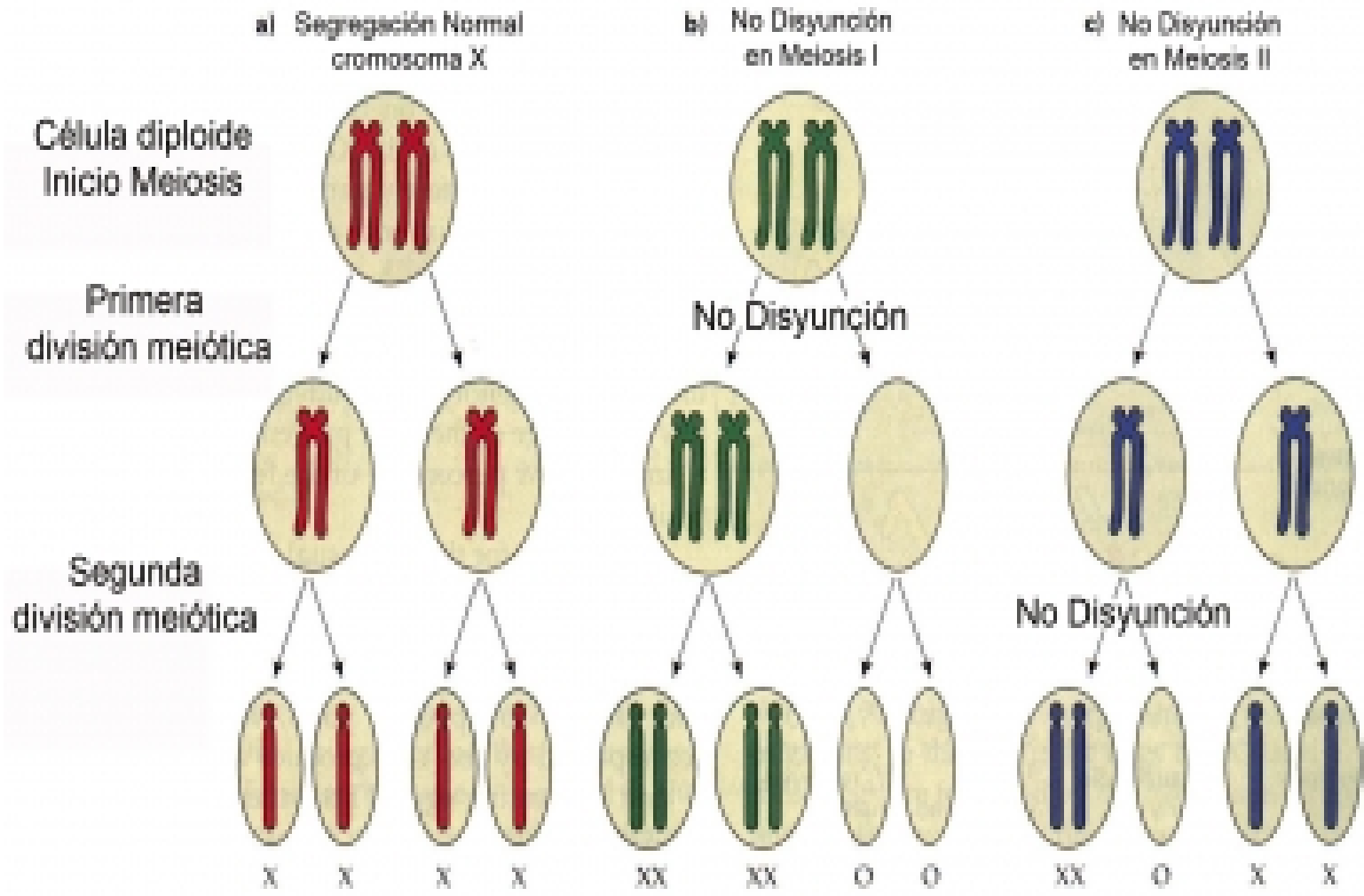
Translocaciones

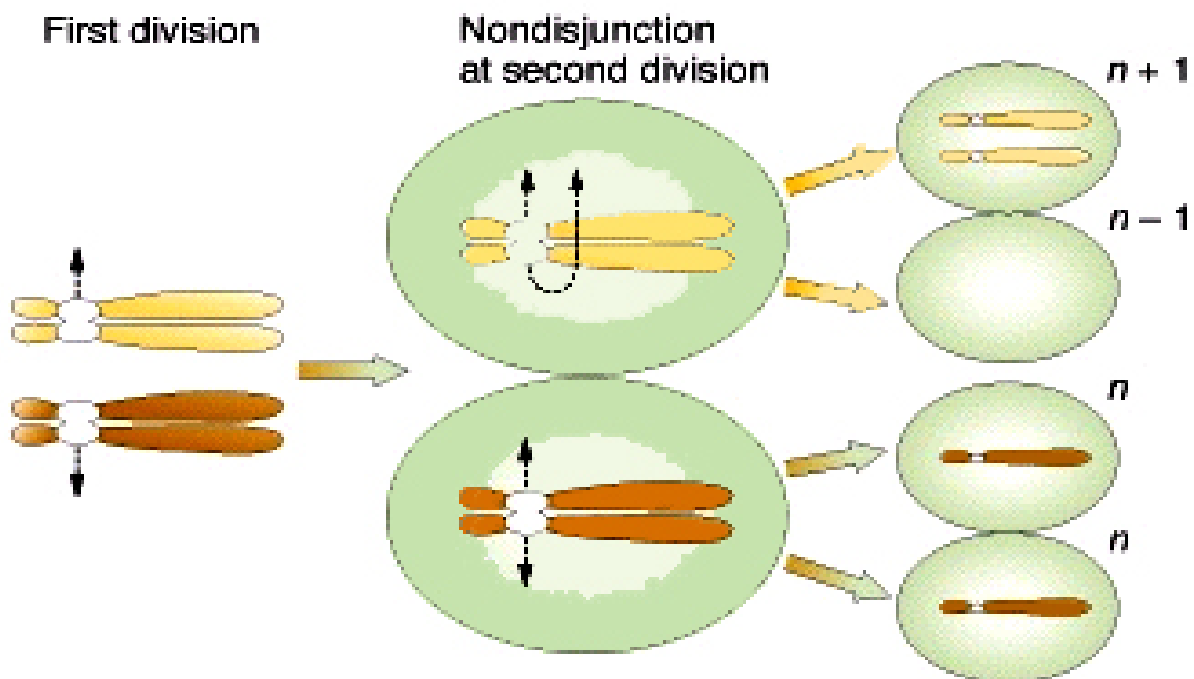
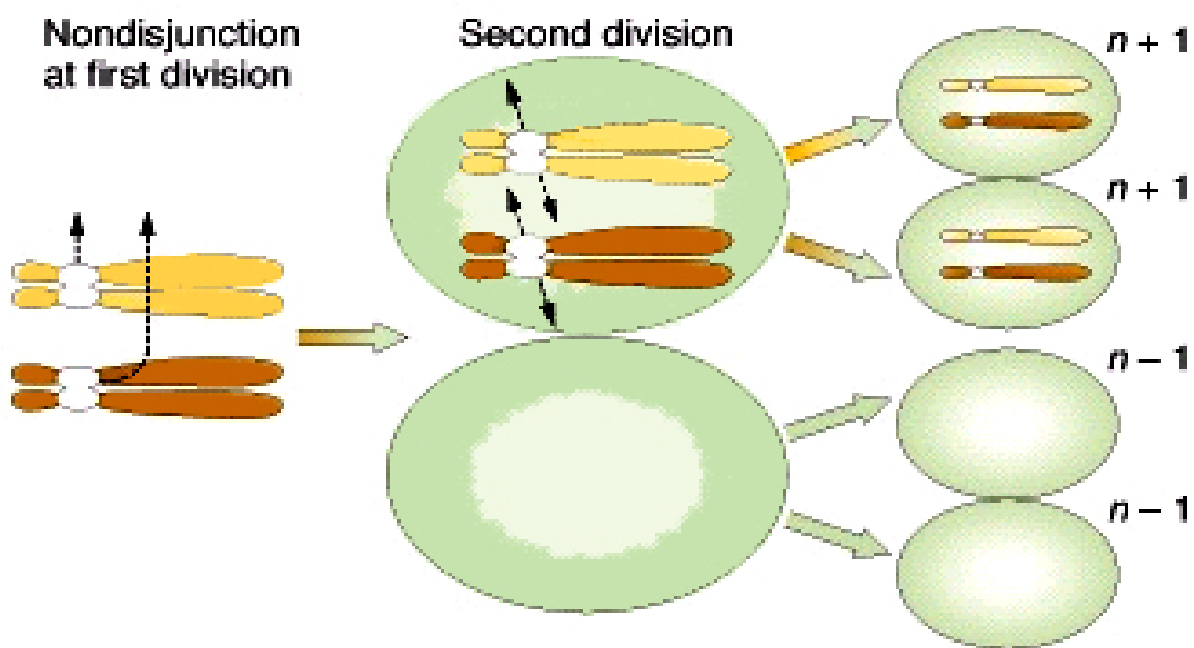


Recíprocas

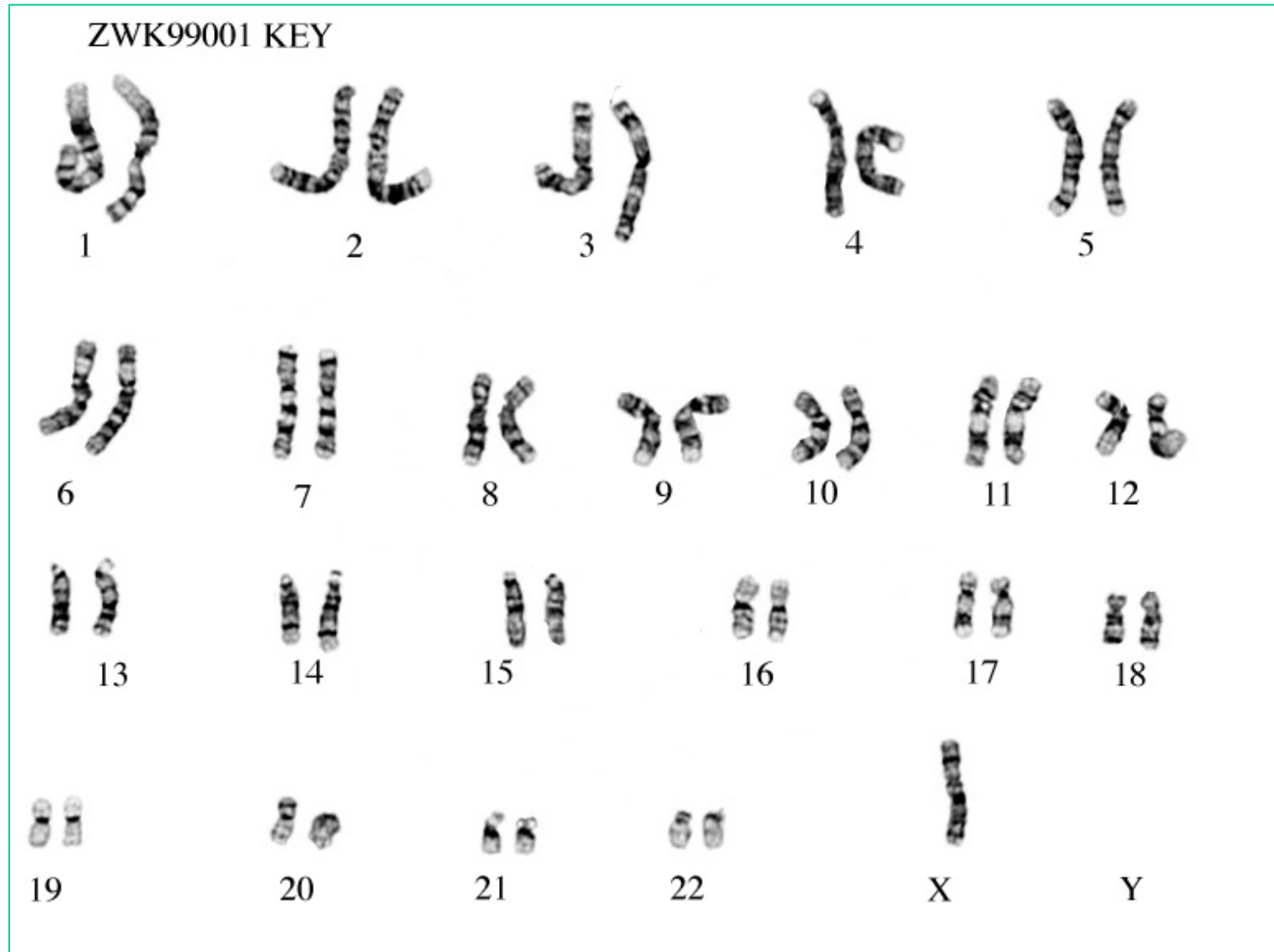


Robertsonianas





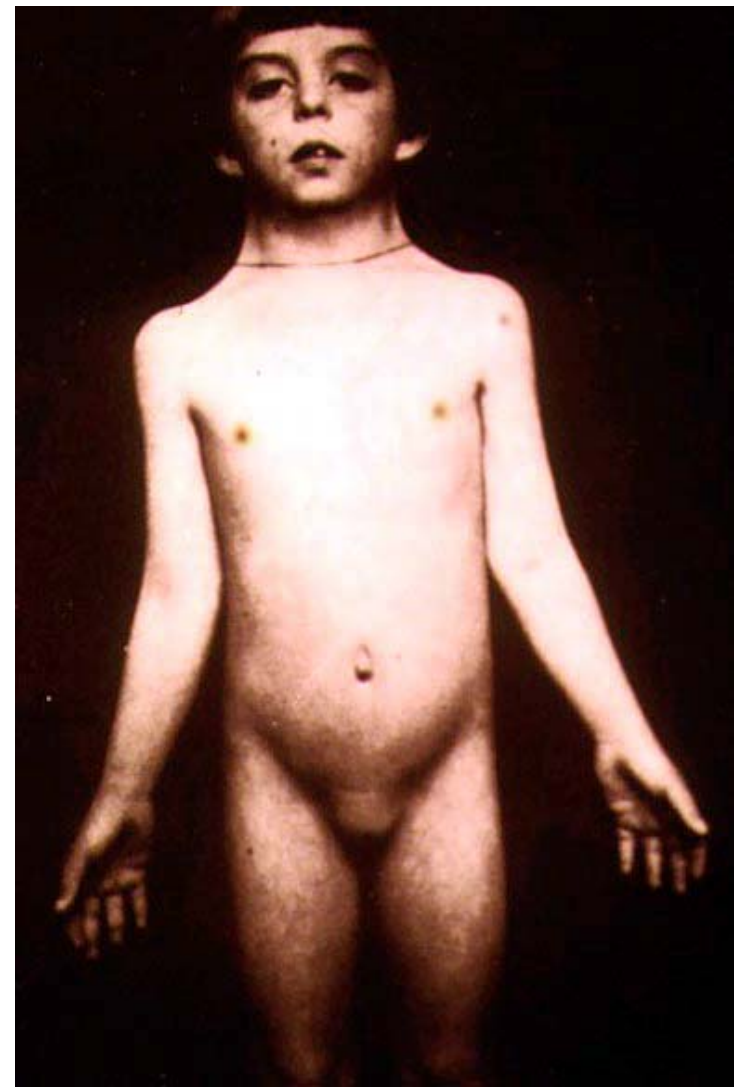
45,X Monosomía X S. de Turner





Pterigium colli

Ptosis (párpado caído)



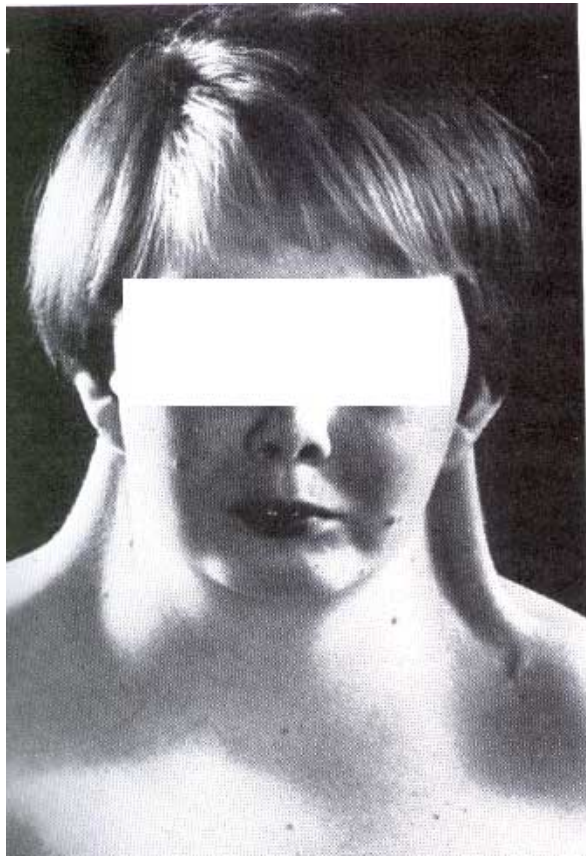
Una de las pacientes originales descritas por H. Turner en 1938 en donde se aprecia ptosis palpebral, orejas grandes y despegadas, pterigium colli, aumento de la distancia intermamilar y tórax ancho, cúbitus valgus...

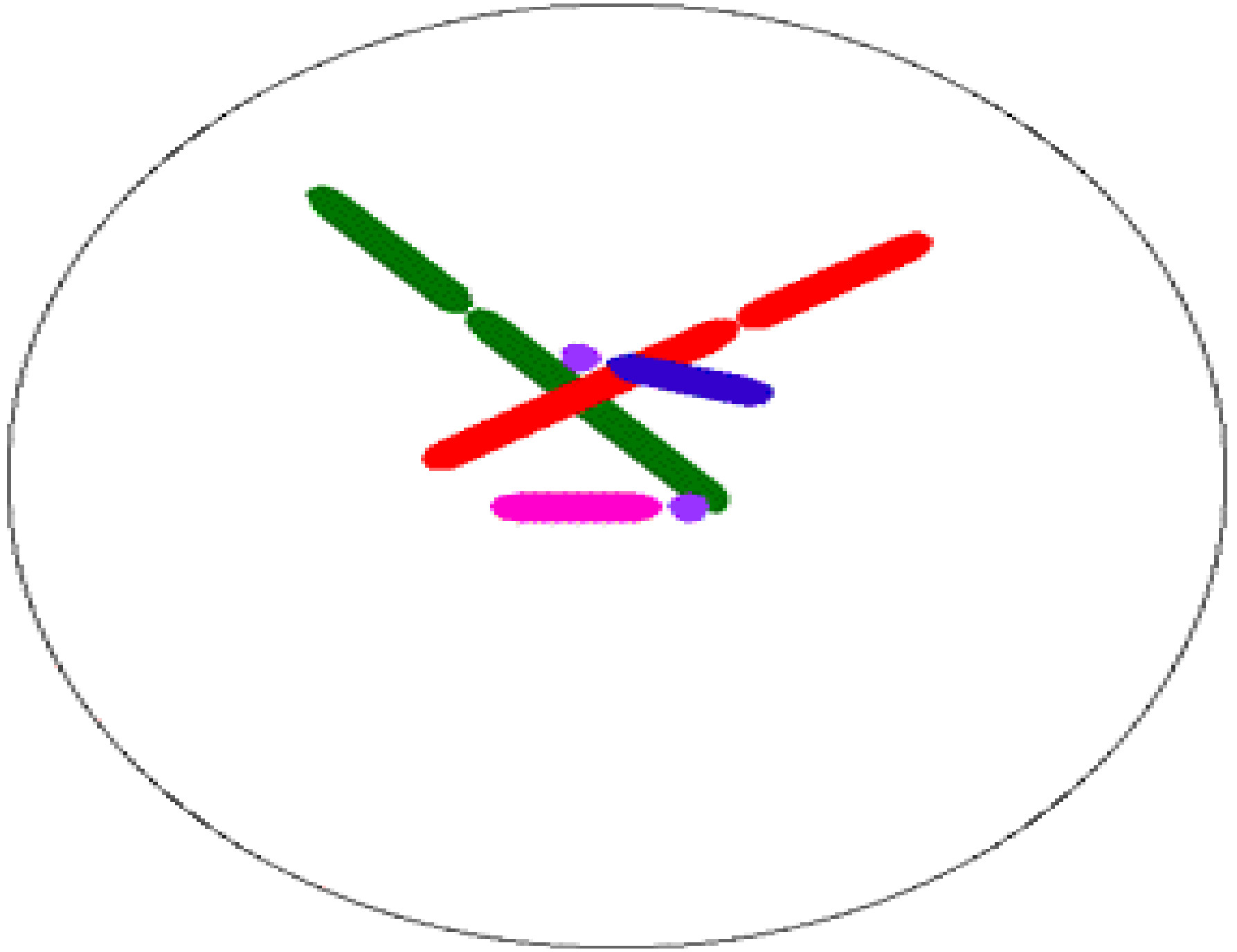


Facies dismórfica de paciente afecta de síndrome de Turner a los 4 años.



Facies característica de paciente afecta de Síndrome de Turner. Pterigium colli muy pronunciado

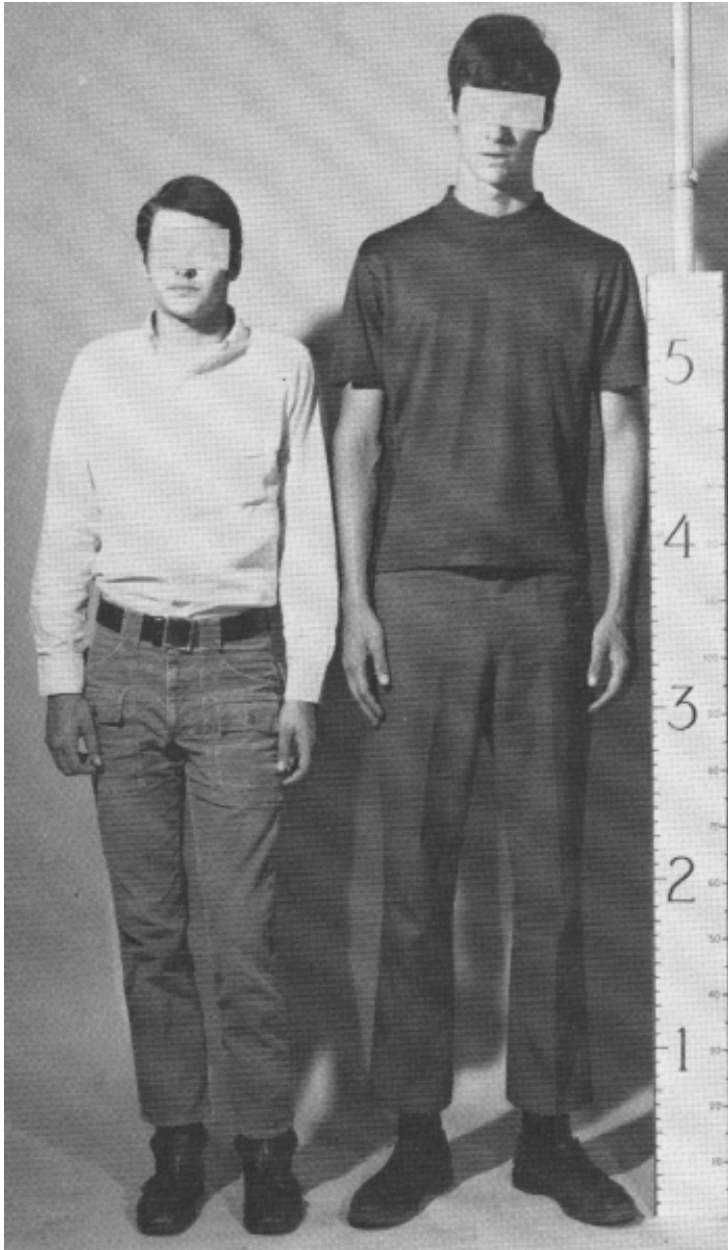




47,XYY S. doble Y



ZWK01042k



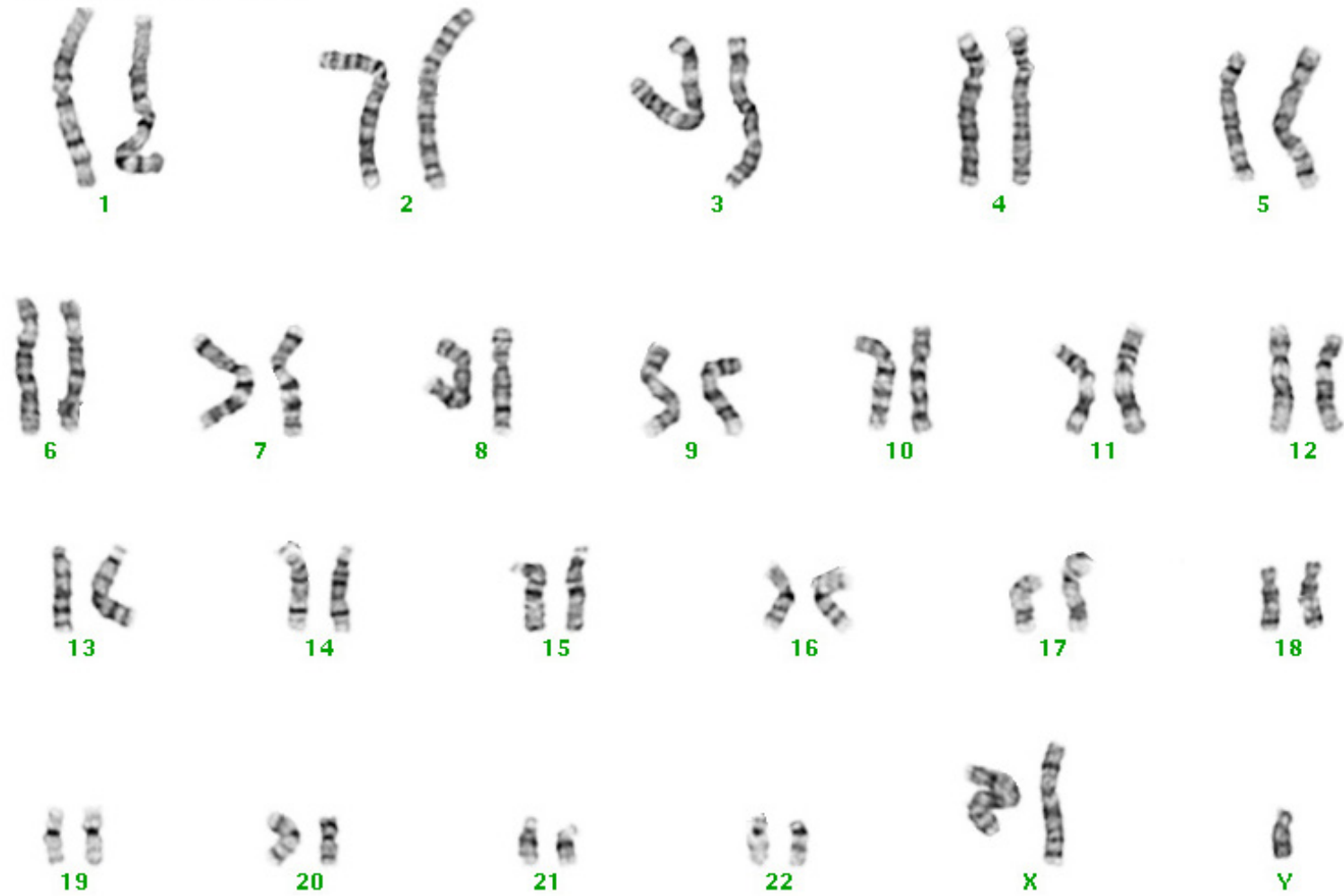
Síndrome XYY

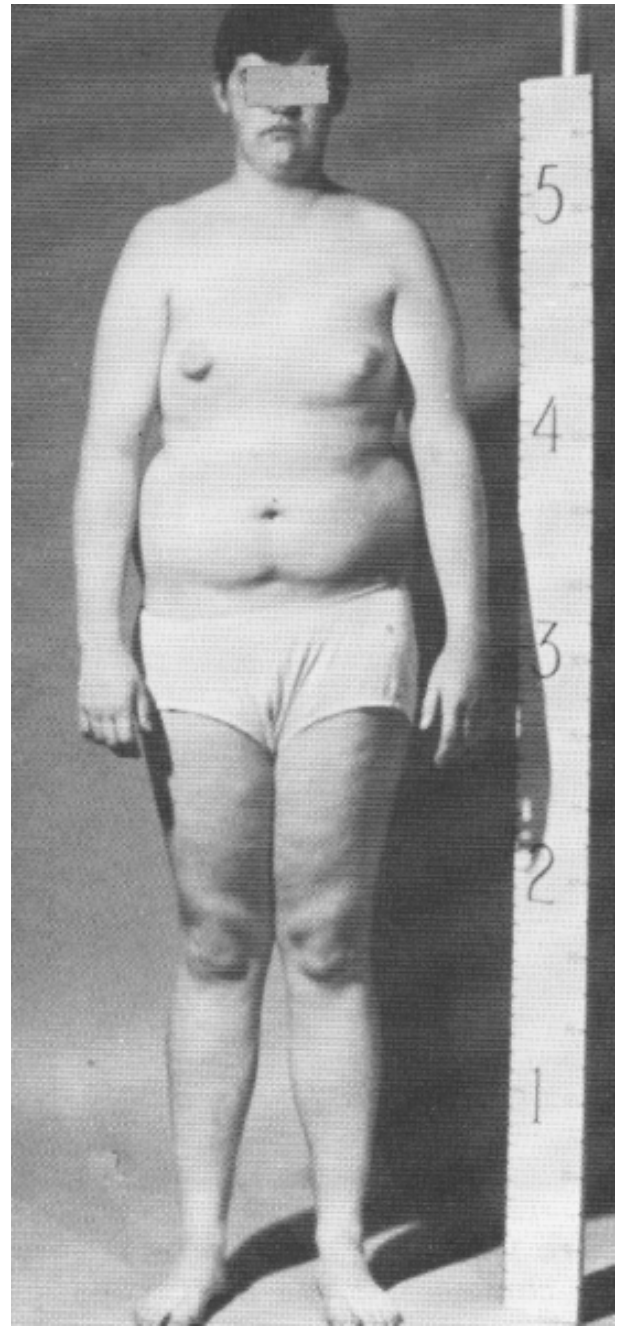
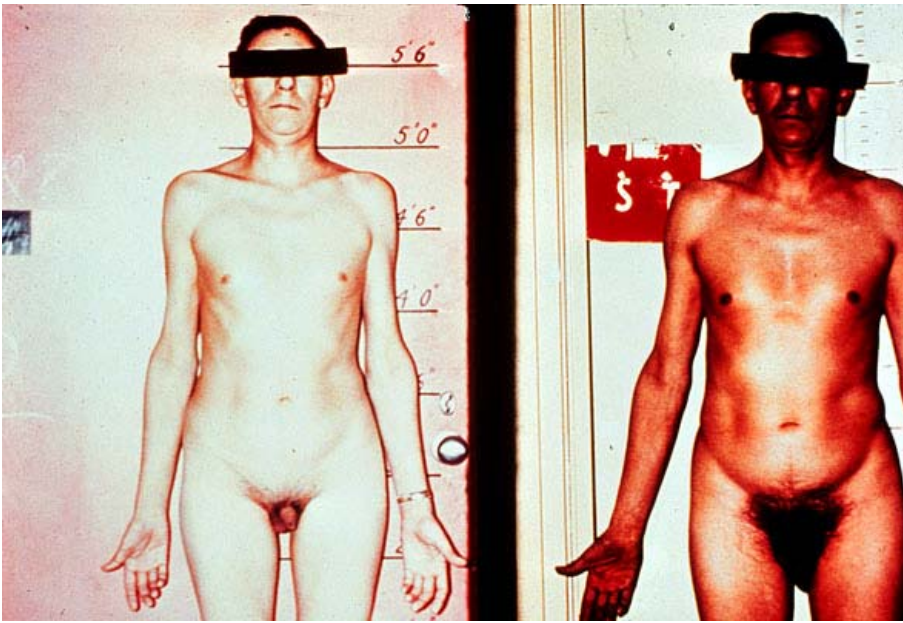
Los varones con esta anomalía cromosómica tienden a ser altos y a tener dificultades con el lenguaje.

En la imagen dos hermanos gemelos. El de la izquierda es 46,XY y el de la derecha es 47,XYY

47,XXY S. de Klinefelter

ZWK01044k





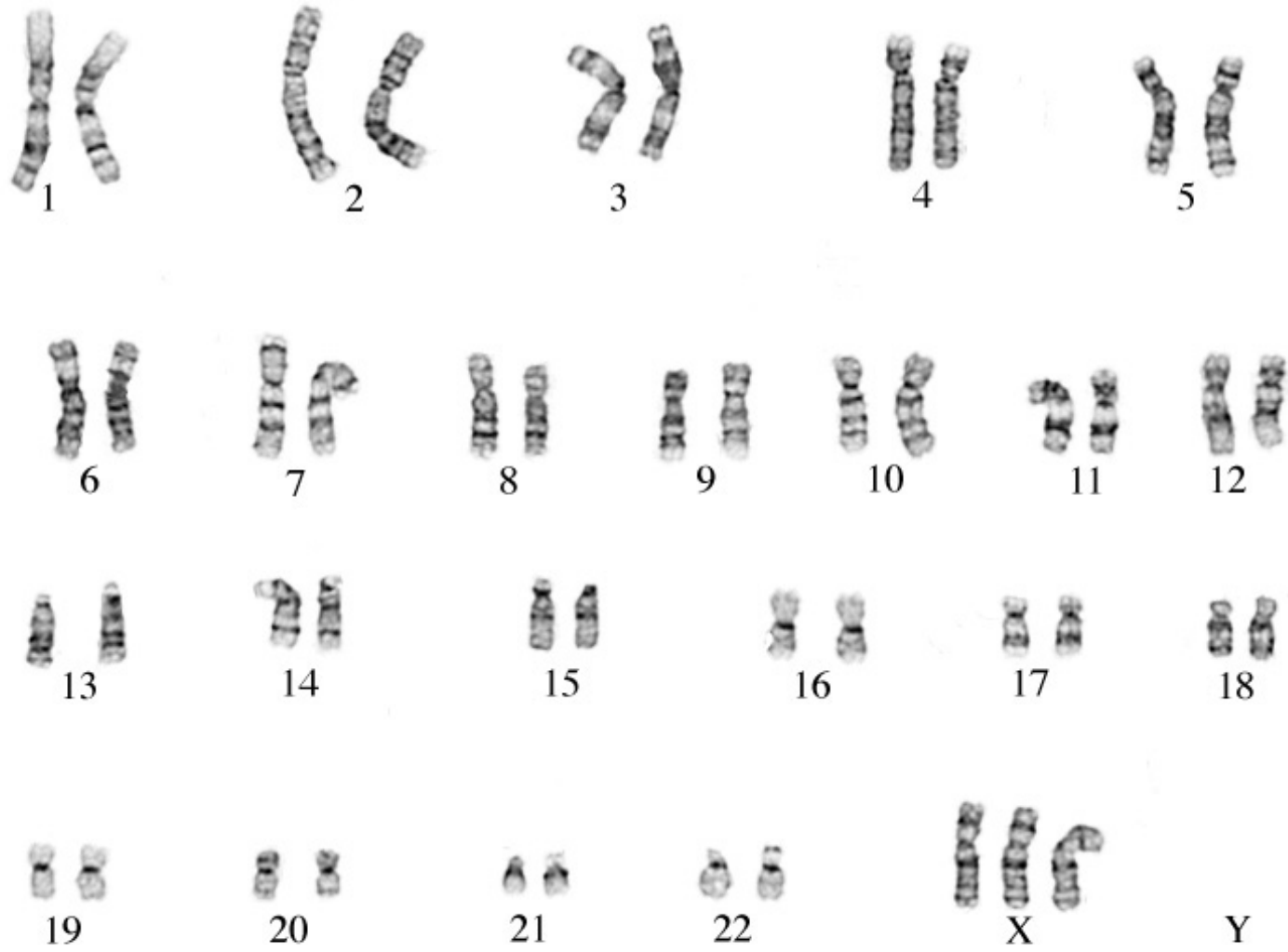
S. de Klinefelter

Aún cuando sus características físicas pueden variar considerablemente, por lo general son altos y de aspecto aparentemente normal.

Pobre desarrollo del pene y testículos (déficit hormonal)

- Tejido mamario agrandado (ginecomastia)
- Proporción corporal anormal (piernas largas, tronco corto)
- Su inteligencia es normal con dificultades de aprendizaje
- Retraso en aprender a leer y a escribir
- Problemas con el habla, especialmente con el lenguaje expresivo, y por tanto en su habilidad para poner pensamientos y sentimientos en forma de palabras. En general el lenguaje mejora mucho con una terapia que corrija su forma de hablar
- Pueden tener un buen rendimiento escolar

ZWK01047 key



47,XXX S. del triple X

Las niñas con tres cromosomas X tienen el síndrome de triple X. Es frecuente, presentando una incidencia de 1:1000 recién nacidos de sexo femenino; 2-3 veces más frecuente que el síndrome de Turner

Aproximadamente un 90% de los casos se deben a una no-disyunción (fallo en la separación de los cromosomas sexuales) en la meiosis de la madre.

Las niñas con tres cromosomas X suelen ser menos inteligentes que sus hermanos o hermanas normales.

Raramente presentan anomalías físicas. En un 20% de los casos pueden mostrar discretos rasgos dismórficos como raiz nasal aplanada y cifosis.

- Las mujeres adolescentes y adultas 47,XXX son altas (superhembras). La causa que explica la existencia de talla alta es, probablemente, la presencia de un cromosoma X extra, de manera que la región pseudoautosómica (PAR1), así como otros genes en el brazo corto y en el brazo largo permanecen activos en un cromosoma X que normalmente estaría inactivo.
- Se han identificado casos con cuatro e incluso cinco cromosomas X. El riesgo de retraso mental y anomalías físicas se incrementa cuanto mayor es el número de cromosomas adicionales, en particular cuando son cuatro o más.



Síndrome XXXXX. Pequeña de 28 meses con estatura de 18 meses y nivel de desempeño de alrededor de un año. Un ducto arterioso declarado se le ha reparado. Las manos son pequeñas, con encurvamiento de los quintos dedos y los oídos están levemente abajo de su posición. (Tomado de Brody., et al.: J. Pediatr., 70:105, 1967.)

MOSAICOS

- Existen también formas en mosaico (cariotipo 46,XX/47,XXX) si bien menos frecuentes y que en la mayoría de los casos la no-disyunción habría tenido lugar a partir de un cigoto inicialmente trisómico.

- En cuanto al desarrollo psicomotor las triple X, pueden presentar déficits motores que se evidencian por un retraso en la marcha. El C.I. puede estar disminuido en 10-15 puntos, siendo frecuentes las dificultades en el lenguaje y en la comprensión (muchos casos cursan con problemas escolares)

Inactivación del cromosoma X

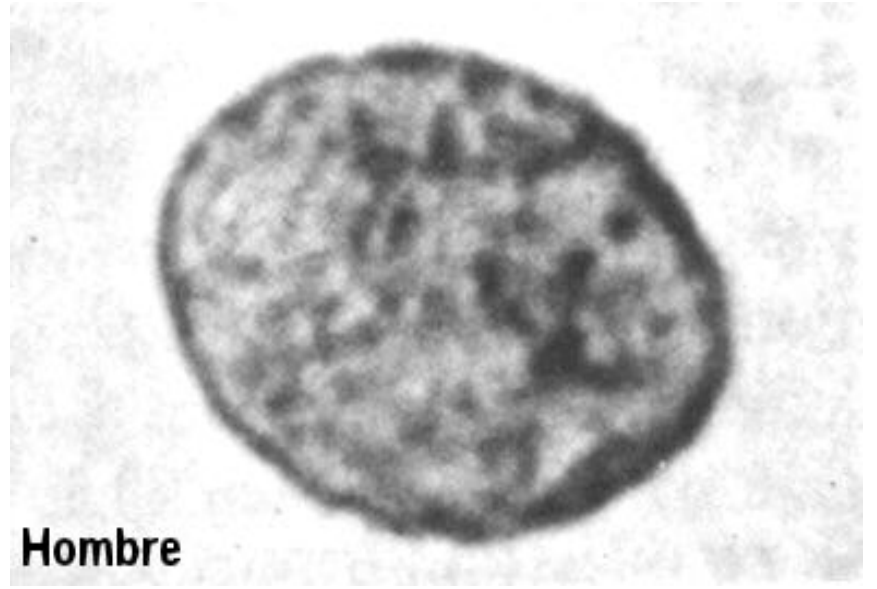
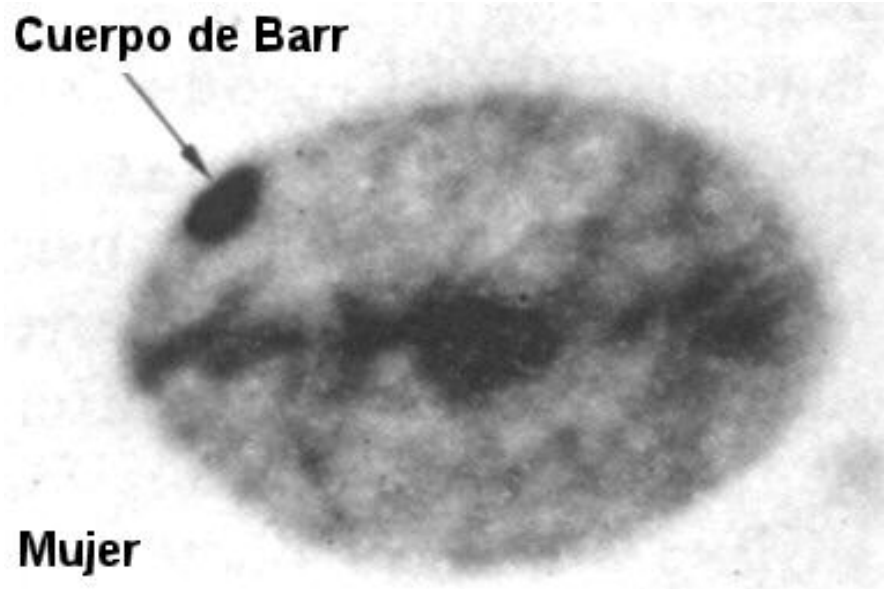
Dado que generalmente la mujer tiene dos cromosomas X, posee el doble de genes de cromosomas X que un varón.

Uno de los dos cromosomas X de cada célula femenina se inactiva al principio de la vida del feto, exceptuando los cromosomas de los óvulos en los ovarios. El cromosoma X inactivo (cuerpo de Barr) se observa al microscopio como una protuberancia densa en el núcleo de la célula.

Cuerpo de Barr



Mujer



Hombre

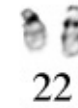
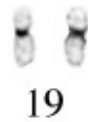
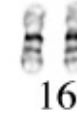
- La inactivación del cromosoma X explica que el exceso de cromosomas X cause muchas menos anomalías del desarrollo que el exceso de cromosomas no sexuales (autosómicos). Sólo queda en las células un cromosoma X activo, cualquiera que sea la dotación de cromosomas X de un individuo. En la mujer con tres cromosomas X (síndrome de triple X) puede que no se manifiesten alteraciones físicas ni psicológicas. Por el contrario, un cromosoma autosómico adicional (trisomía) puede ser mortal durante la primera fase del desarrollo fetal.
- Un individuo nacido con un cromosoma autosómico adicional presenta graves trastornos físicos y mentales. De la misma manera, la ausencia de un cromosoma autosómico siempre es mortal para el feto pero la ausencia de un cromosoma X provoca trastornos menos graves (síndrome de Turner).

47,XX+13 Trisomía 13 Síndrome de Patau



47,XX+13 Trisomía 13 Síndrome de Patau

ZWK99032 KEY

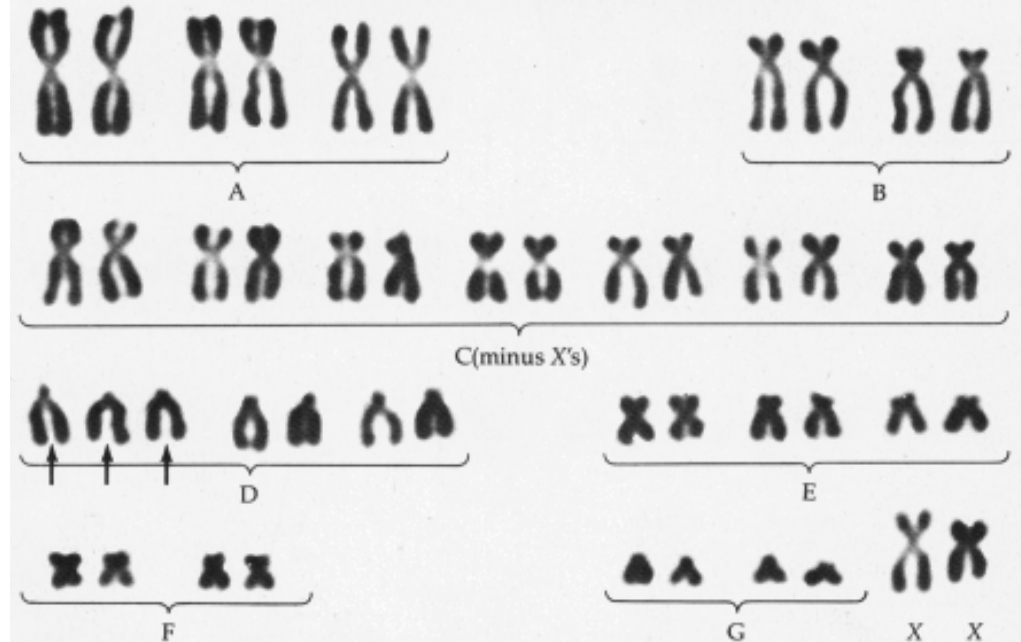


47,XX+13 Trisomía 13 Síndrome de Patau

El síndrome de Patau es la tercera cromosomopatía en orden de frecuencia y a su vez la más letal de las trisomías autosómicas viables.

La primera descripción clínica se realizó en 1657, pero su identificación en laboratorio se remonta a 1960 por Patau.

Existe otra causa cromosómica que corresponde al Síndrome de Patau por traslocación que provoca alteraciones estructurales que involucra a dos cromosomas.



47,XX+13 Trisomía 13 Síndrome de Patau

Cuadro polimalformativo muy grave, retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental).

Sistema nervioso: microcefalia, retraso mental y psicomotor profundo

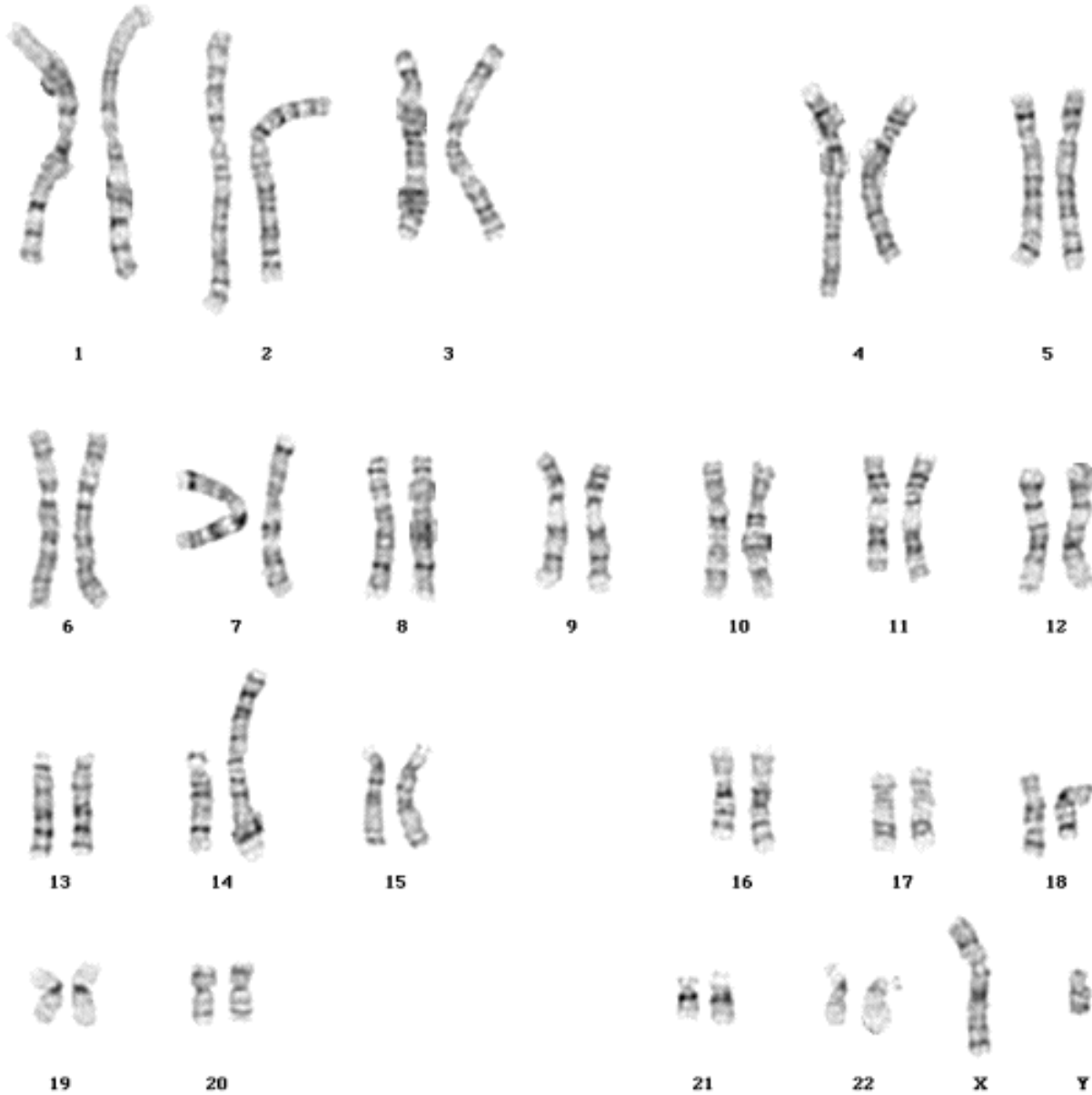
Craneo: frente inclinada hacia atrás, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), malformación de los pabellones auriculares, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), labio leporino (fisura del labio superior) y/o fisura palatina, epicantus (doblecillos adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos).

Ojos: microftalmía (ojos anormalmente pequeños), coloboma del iris (fisura en alguna parte del ojo) e hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos).

Extremidades: polidactilia (dedos adicionales), dedos superpuestos y en flexión, uñas hiperconvexas, calcáneo prominente y pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos).

- Muchas revisiones citan la ocurrencia de translocación por trisomía 13/14 en alrededor de 20% de los casos.
- El mosaicismo por trisomía 13 también está presente.
- En la trisomía 13, debido a la no separación, el origen del cromosoma extra es materno en alrededor del 90% de los casos.
- El estudio de los casos publicados permite concluir que las fisuras orofaciales son causados por genes que están duplicados en la porción próxima de 13q.
- El puente nasal prominente y la polidactilia son causados por genes en la mitad basal de 13q.
- Los casos de 13q parcial tienen un mejor resultado en términos de supervivencia que la trisomía 13 completa.

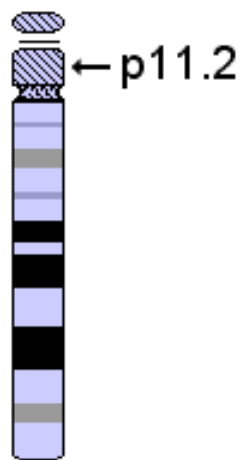
46,XY,+13,dic(13;14)(p11.2;p11.2)



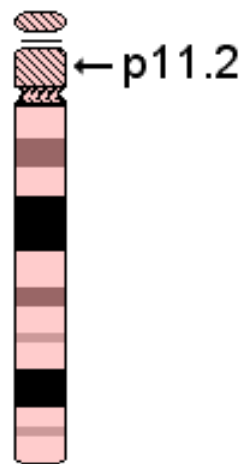
46,XY,+13,dic(13;14)(p11.2;p11.2)

46: el número total de cromosomas. Sigue siendo 46 porque los brazos largos de los cromosomas 13 y 14 se han fusionado en un cromosoma.

- **XY:** los cromosomas sexuales (varón).
- **+13:** indica la presencia de un cromosoma 13 adicional.
- **dic(13;14):** cromosoma dicéntrico que implica a los cromosomas 13 y 14. Como en el caso de muchas translocaciones *Robertsonianas*, están presentes los centrómeros de ambos cromosomas, de donde viene la designación "dicéntrico".
- **(p11.2;p11.2):** puntos de ruptura en los cromosomas 13 (p11.2), y 14 (p11.2) respectivamente.



Cromosoma 13



Cromosoma 14



**Cromosoma
dicéntrico**

47,XY+18 Trisomía 18

S. de Edwards



47,XY+18 Trisomía 18. S. de Edwards

ZWK99035 KEY



47,XY+18 Trisomía 18. S. de Edwards



a.



b.



- Síndrome polimalformativo
- Frecuencia entre 1/6000-1/13000 nacidos vivos.
- El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa
- El resto trisomía por traslocación y mosaicismo, presentando un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del S. de Edwards.
- No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome. Parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q12-21 y 18q23 para que se produzca el fenotipo típico de S. de Edwards, con una zona, 18q12.3-q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental.

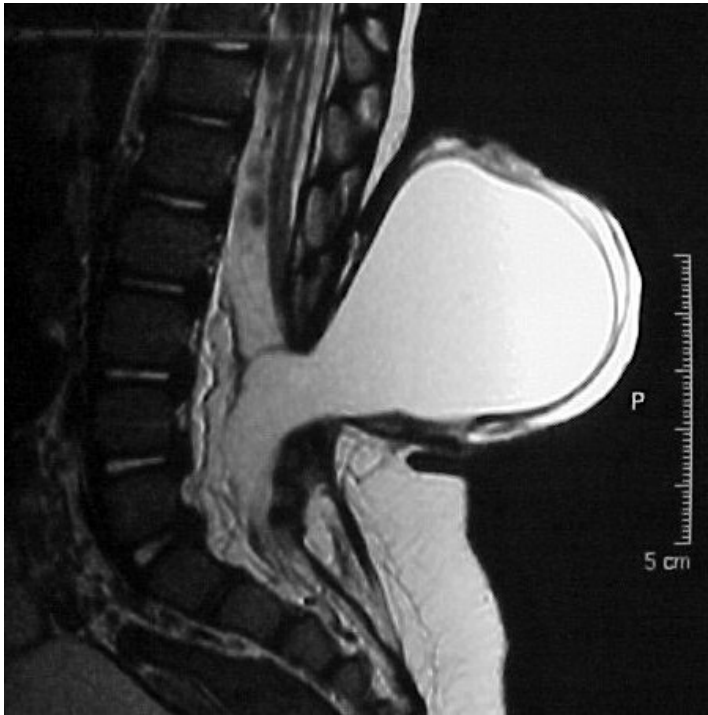
47,XY+18 Trisomía 18. S. de Edwards

Talla corta, retraso mental y del desarrollo psicomotor. Hipertonía muscular.

Sistema nervioso central: Mielomeningocele (defecto de cierre de la columna vertebral). Aplasia de cuerpo calloso. Circunvoluciones cerebrales anómalas, hidrocefalia, espina bífida.

Cráneo faciales: Microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), occipucio prominente, fontanelas amplias, implantación baja de las orejas que además están malformadas
Micrognatia (mandíbula subdesarrollada pequeña), cuello corto, boca pequeña, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), labio y paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

Mielomeningocele



Ojos:

Microftalmía (ojos anormalmente pequeños), coloboma de iris (fisura congénita en alguna parte del ojo), opacidad corneal y cataratas.

Otras:

Sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí)

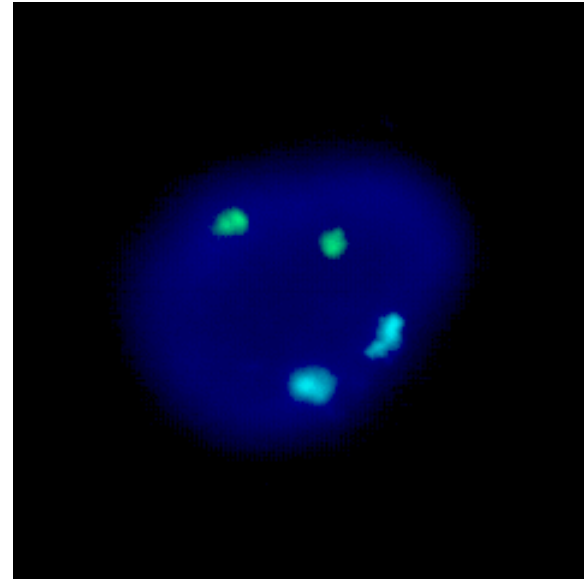
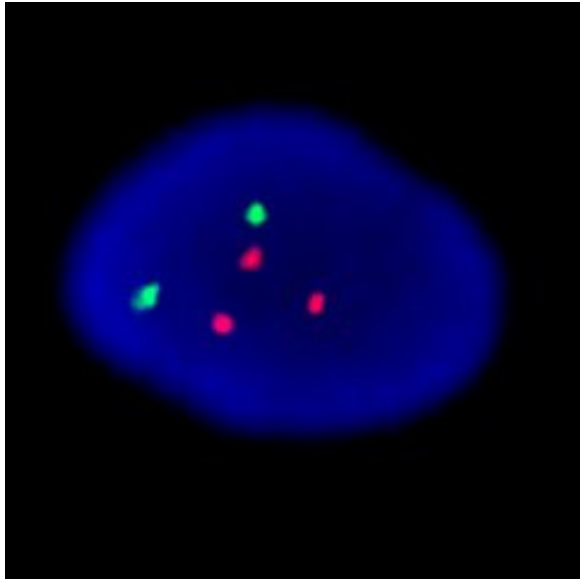
Escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal).

Hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene).

Malformaciones uterinas.

No se conoce la causa exacta de esta alteración, pero se relaciona con la edad materna (a partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 hasta 1/500 a los 43 años).

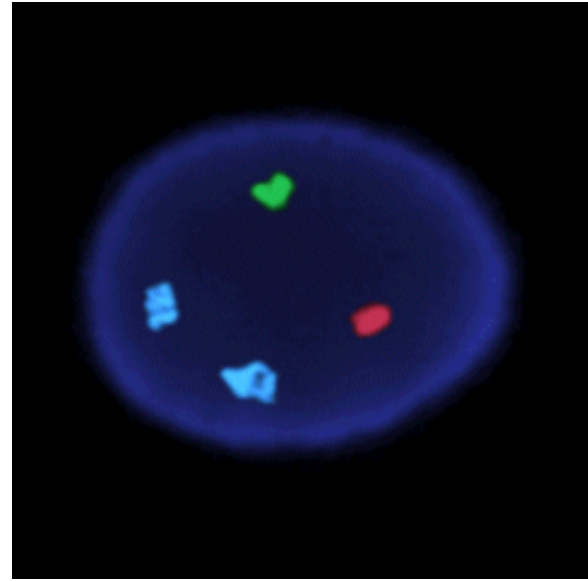
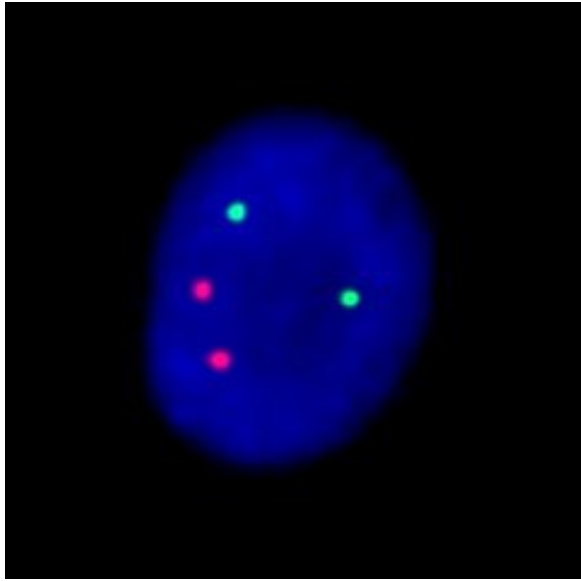
[video](#)



Esta prueba de aneuploidía muestra un feto femenino con trisomía 21.

El núcleo de la izquierda se ha hibridado con sondas para los cromosomas 13 (verde) y 21 (rojo), y tiene claramente tres señales rojas.

El núcleo de la derecha se ha hibridado con sondas para los cromosomas 18 (azul claro), X (verde) e Y (rojo). Puesto que muestra dos señales verdes y ninguna roja, es femenino.



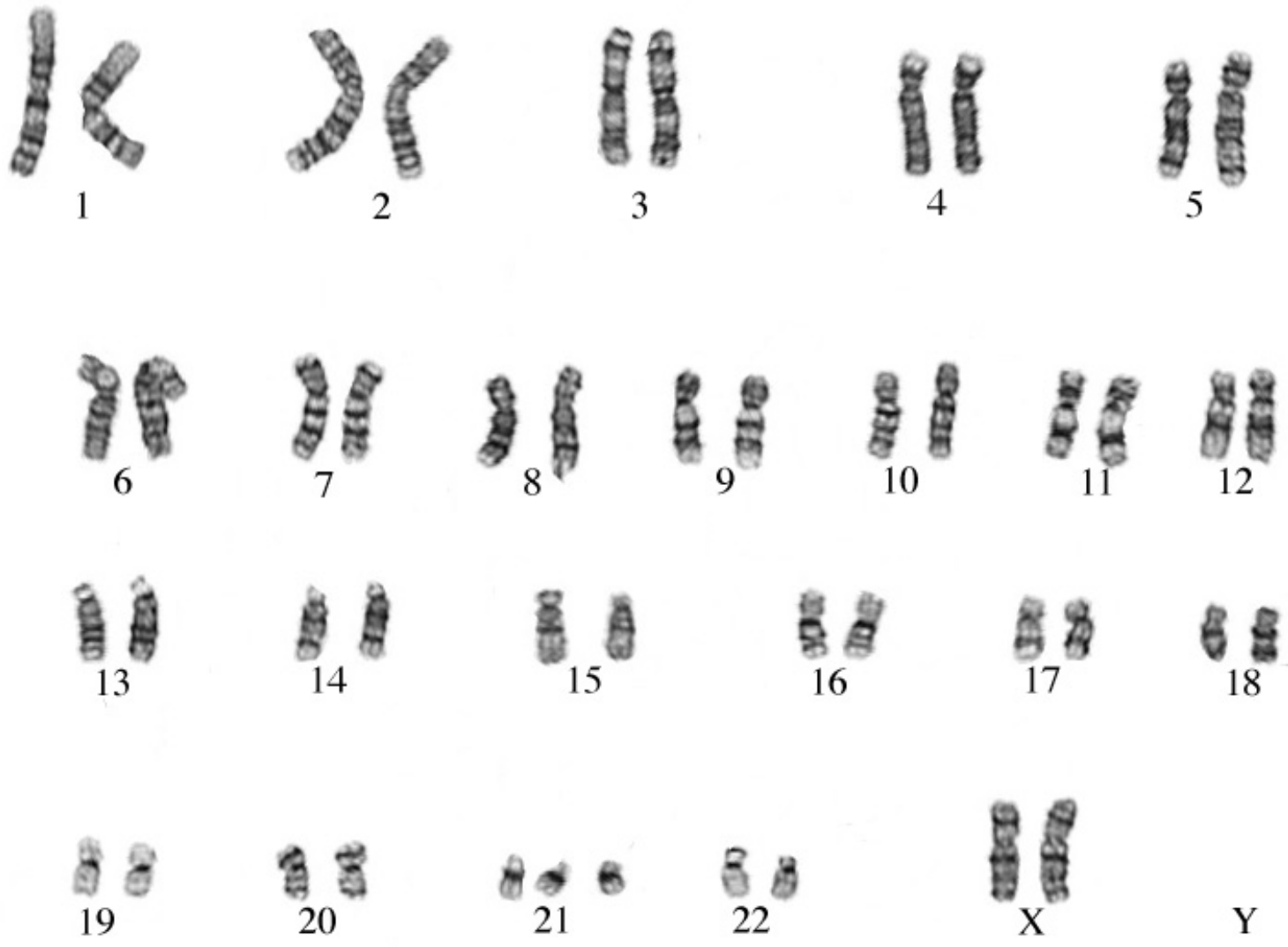
Éste es un ejemplo de la prueba de aneuploidía, donde se han combinado núcleos en interfase procedentes de células de fluido amniótico con sondas de DNA para los cromosomas 13, 18, 21, X e Y.

El núcleo de la izquierda se ha hibridado con sondas para los cromosomas 13 (verde) y 21 (rojo). El núcleo de la derecha se ha hibridado con sondas para los cromosomas 18 (azul claro), X (verde) e Y (rojo).

Puesto que hay dos señales correspondientes a las sondas de 13, 18 y 21, y una sola señal de cromosomas X e Y, este feto es un varón, normal con respecto a la prueba de aneuploidía.

47,XX+21 Trisomía 21

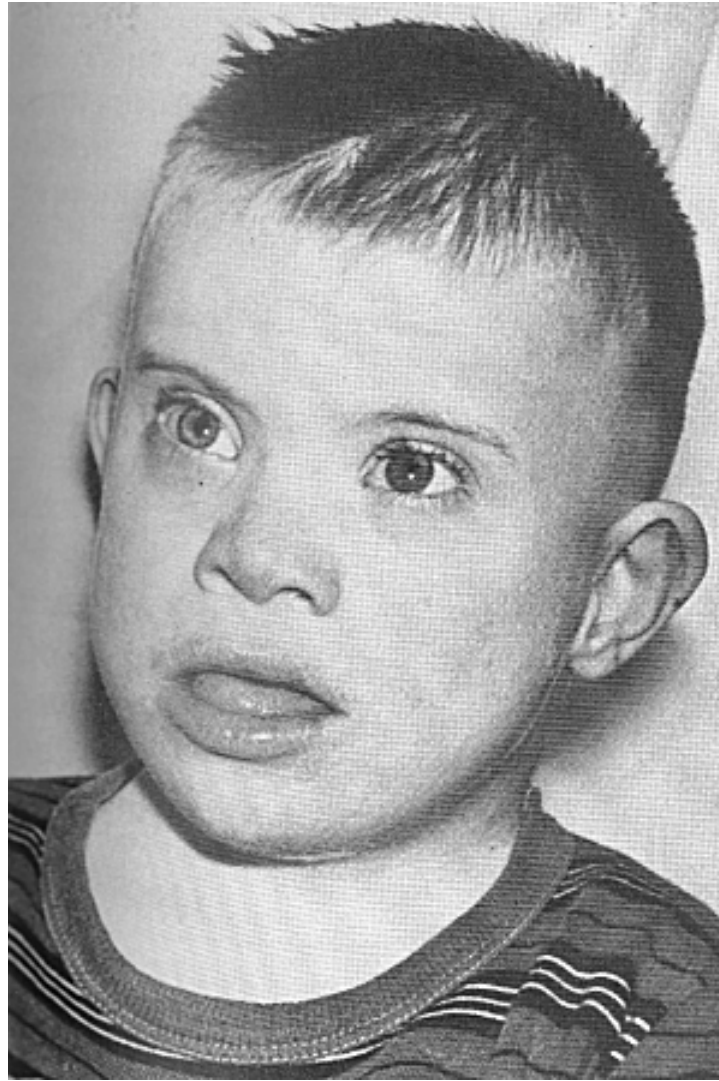
ZWK99011 KEY



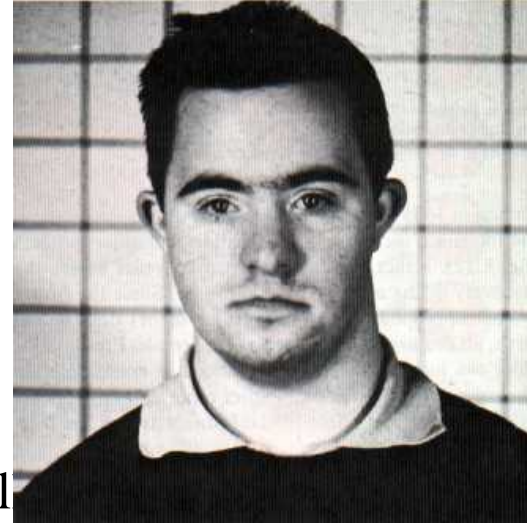
47,XX,+21.

- **47**: el número total de cromosomas (46 es lo normal).
- **XX**: los cromosomas sexuales (femeninos).
- **+21**: indica que el cromosoma extra es un 21.

Trisomía 21



Trisomía 21



En el síndrome de Down se retrasa tanto el desarrollo físico como el intelectual. Los niños con este síndrome tienden a ser tranquilos, rara vez lloran y tienen los músculos flojos (laxos).

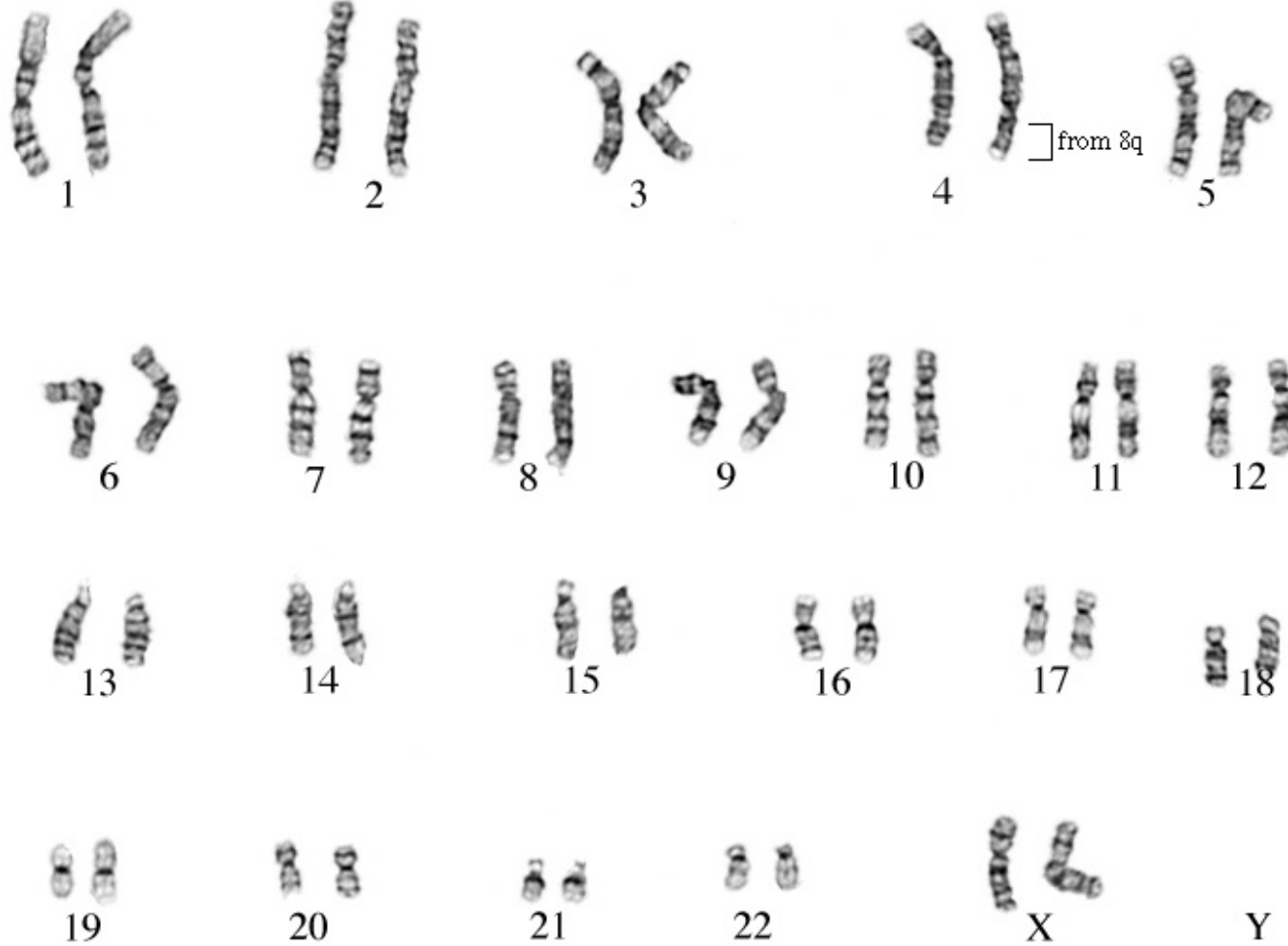
El coeficiente intelectual (CI) promedio de un niño con síndrome de Down es de alrededor de 50, comparado con el promedio normal de 100. Sin embargo, algunos de estos niños tienen un coeficiente intelectual superior a 50.

Los niños con este síndrome tienen la cabeza pequeña, la cara ancha y aplanada, los ojos sesgados y la nariz corta, la lengua grande y, por lo general, prominente. Las orejas son pequeñas y su posición es baja.

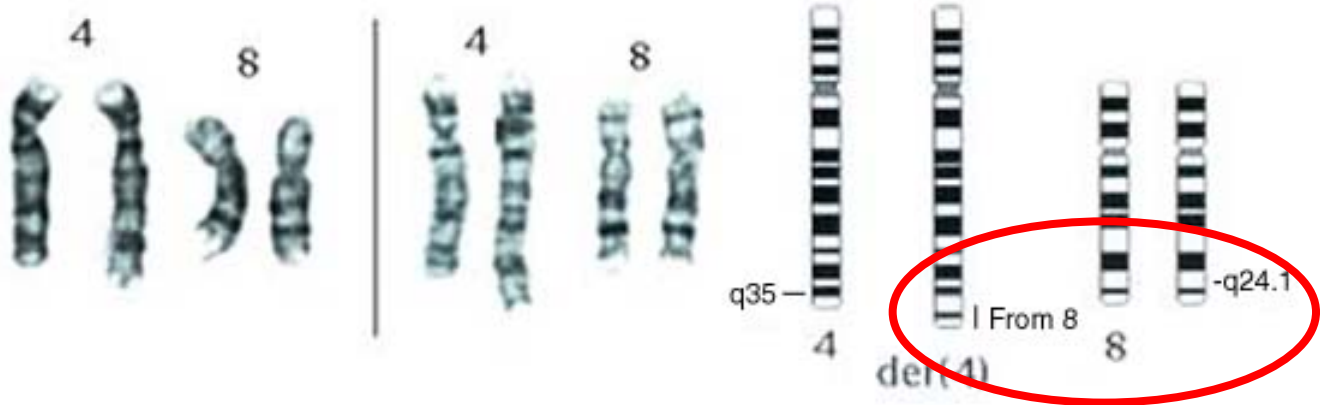
ALTERACIONES ESTRUCTURALES

46,XX, der(4)t(4;8)(q35.1;q24.11)

ZWK99016 KEY

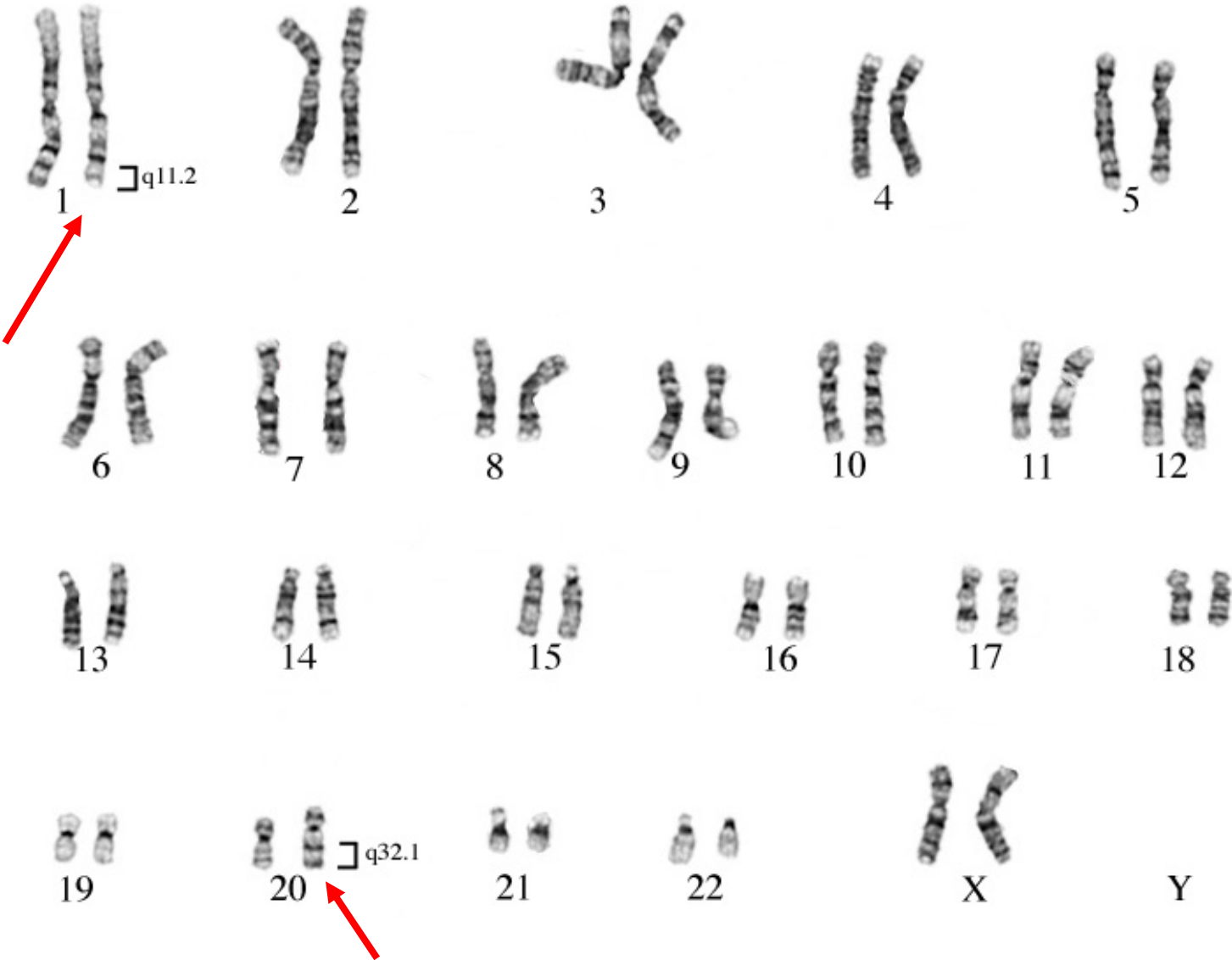


46,XX, der(4)t(4;8)(q35.1;q24.11)

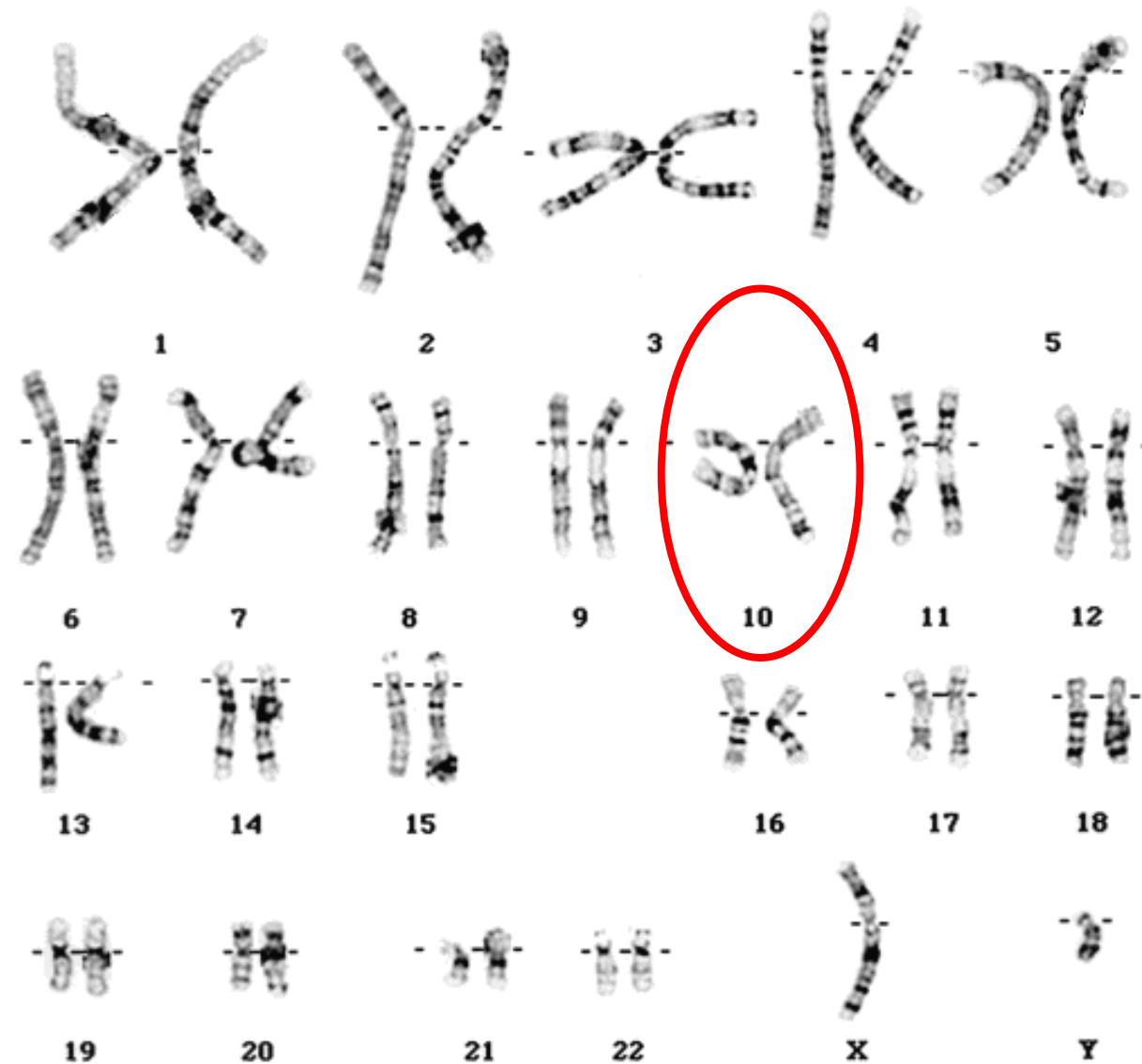


46, XX, t(1:20)(q32.1;q11.2)

ZWK99027 KEY



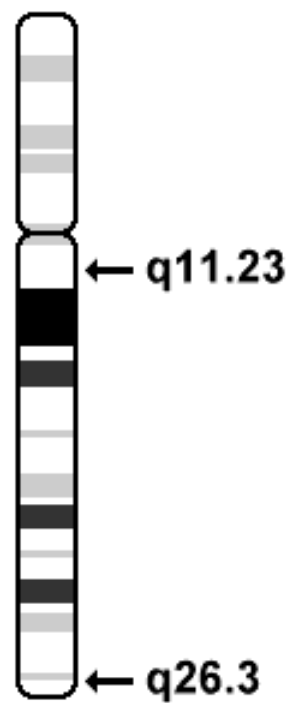
46,XY,inv(10)(q11.23q26.3).



46,XY,inv(10)(q11.23q26.3)

46: el número total de cromosomas.

- **XY:** los cromosomas sexuales (masculinos).
- **inv(10):** inversión en el cromosoma 10.
- **(q11.23q26.3):** puntos de corte del segmento invertido.



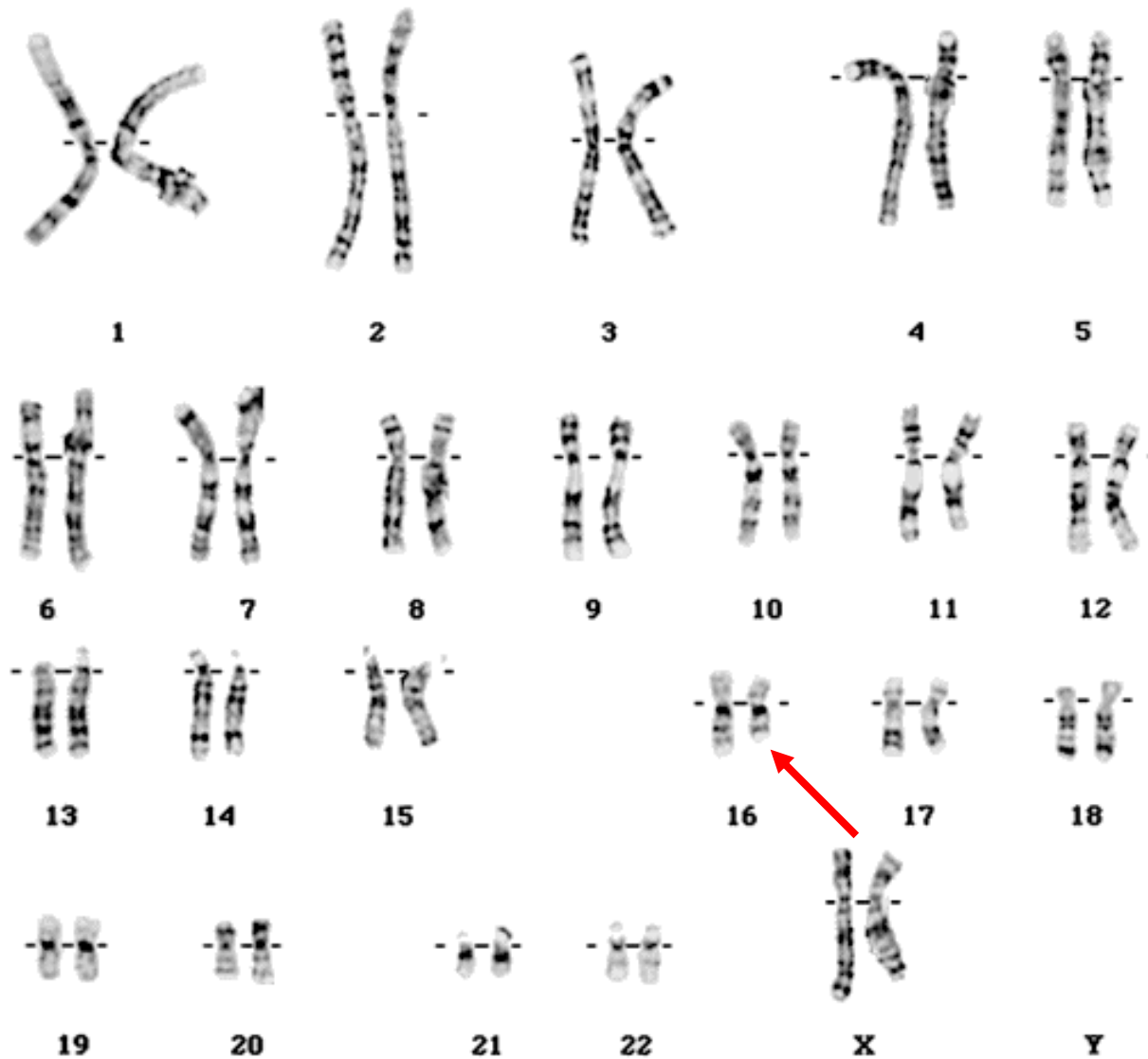
**Cromosoma 10
normal**



**Cromosoma 10
con inversión**

Animated Inversion

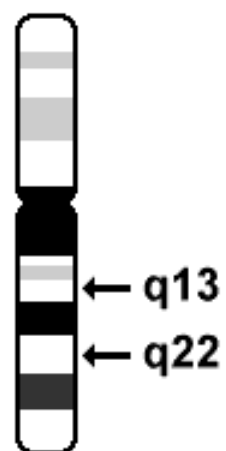
46,XX,del(16)(q13q22)



46,XX,del(16)(q13q22)

46: el número total de cromosomas.

- **XX:** los cromosomas sexuales (femeninos).
- **del(16):** deleción en el cromosoma 16.
- **(q13q22):** puntos de corte del segmento delecionado (o perdido).

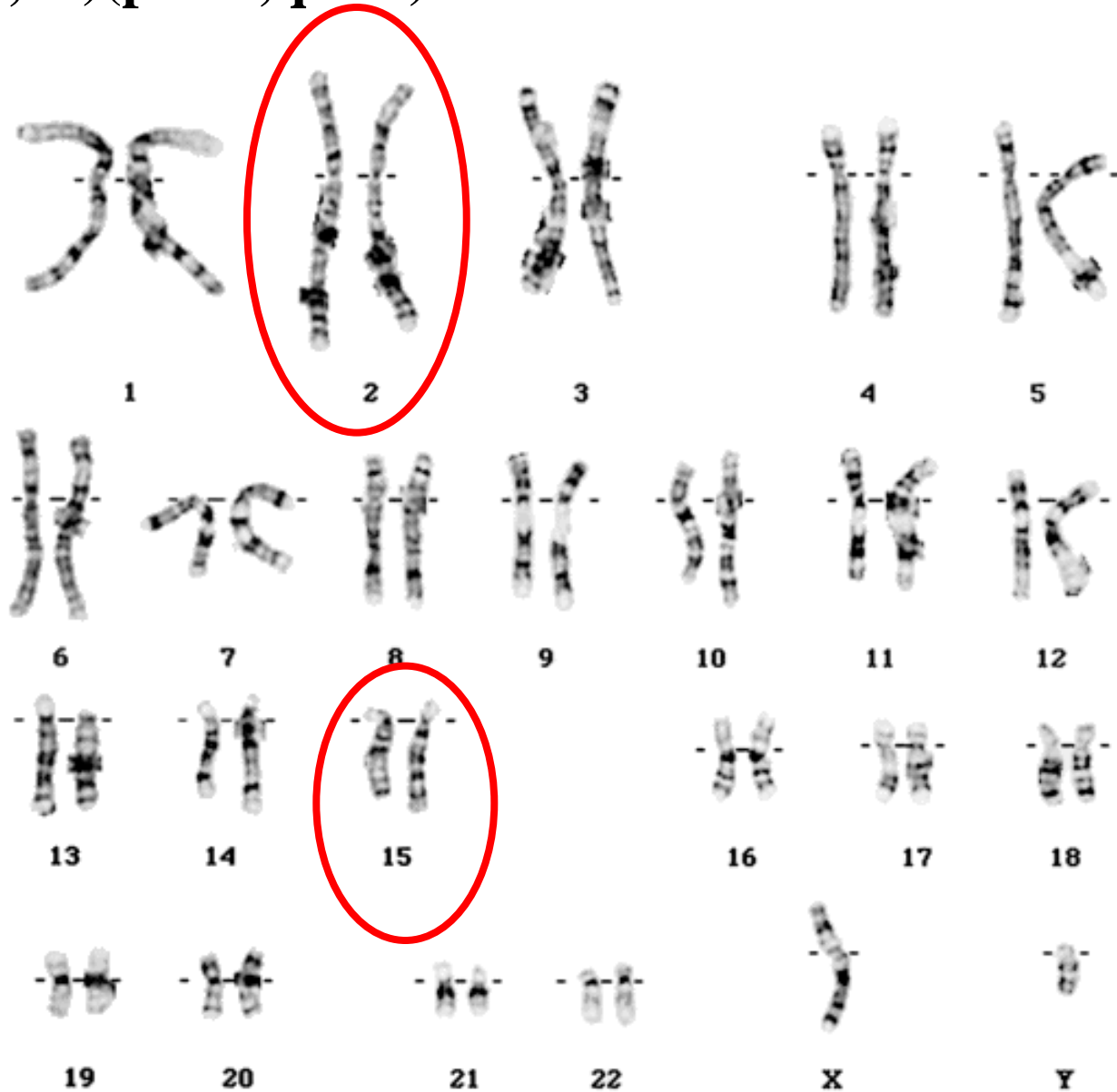


**Cromosoma
16 normal**



**Cromosoma
16 con delección**

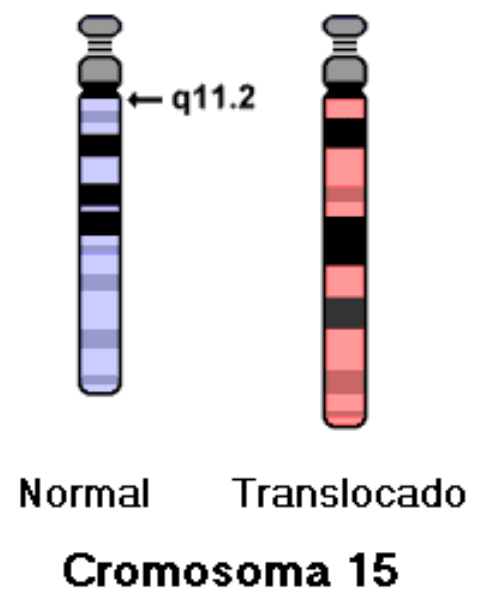
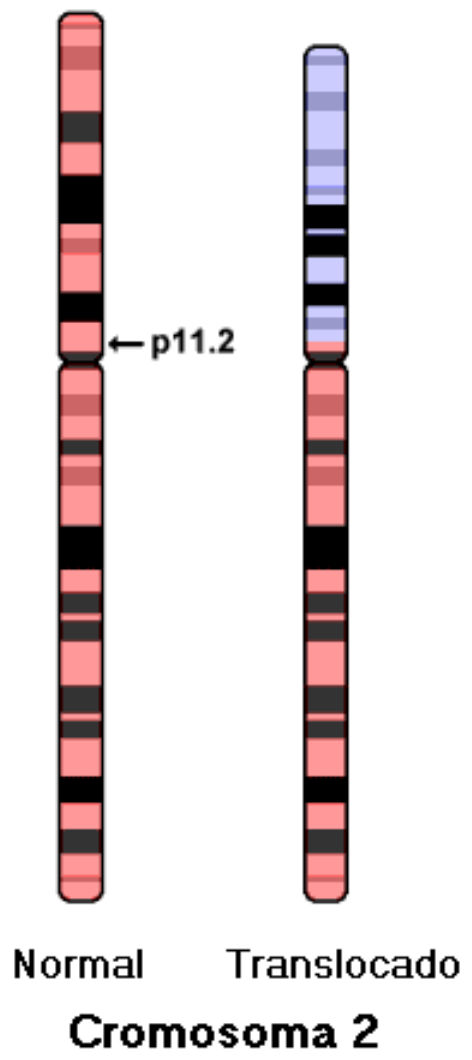
46,XY,t(2;15)(p11.2;q11.2).



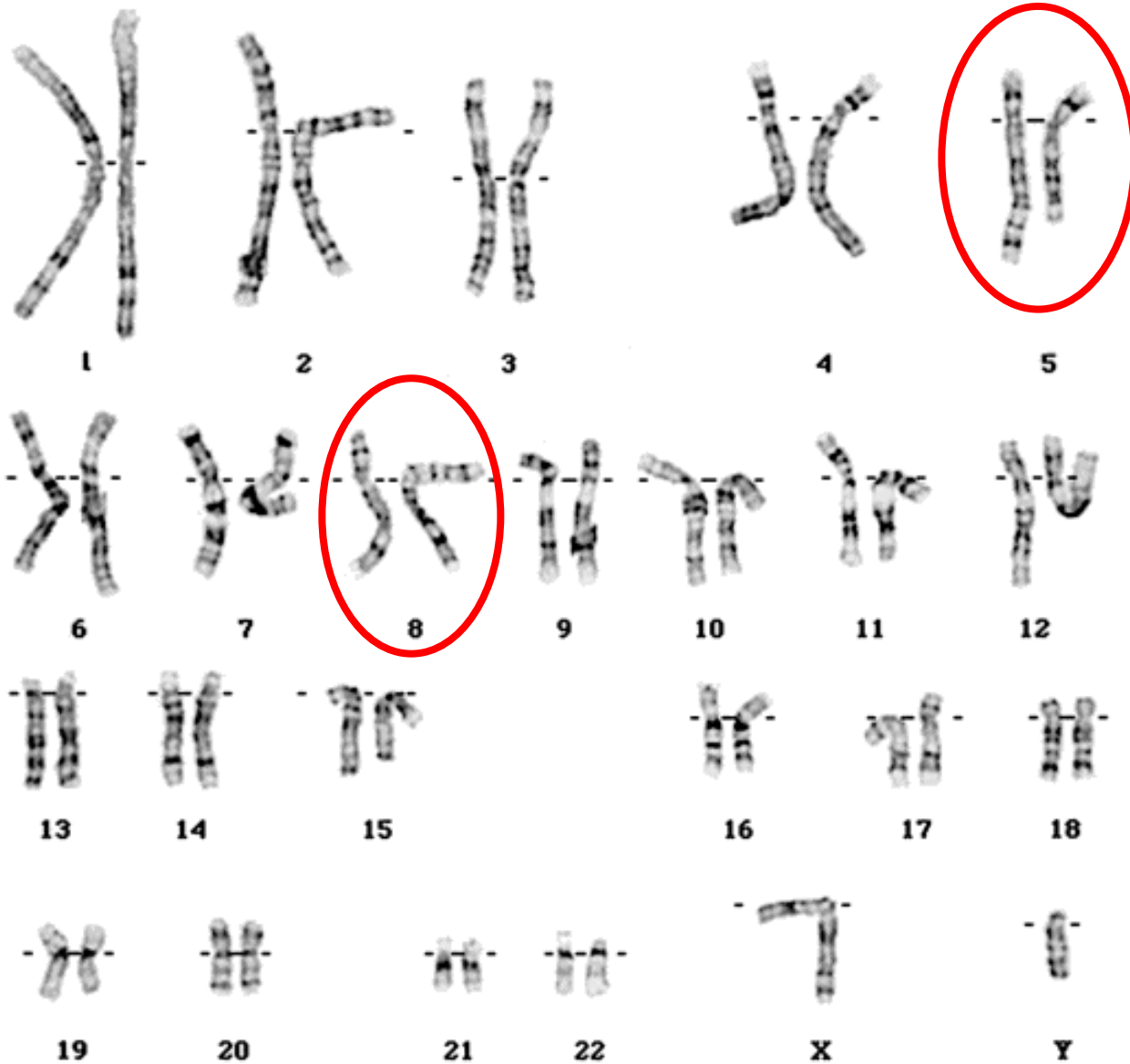
46,XY,t(2;15)(p11.2;q11.2)

46: el número total de cromosomas.

- **XY:** los cromosomas sexuales (masculinos).
- **t(2;15):** translocación entre los cromosomas 2 y 15.
- **(p11.2;q11.2):** los puntos de corte en los cromosomas 2 (p11.2), y 15 (q11.2), respectivamente.



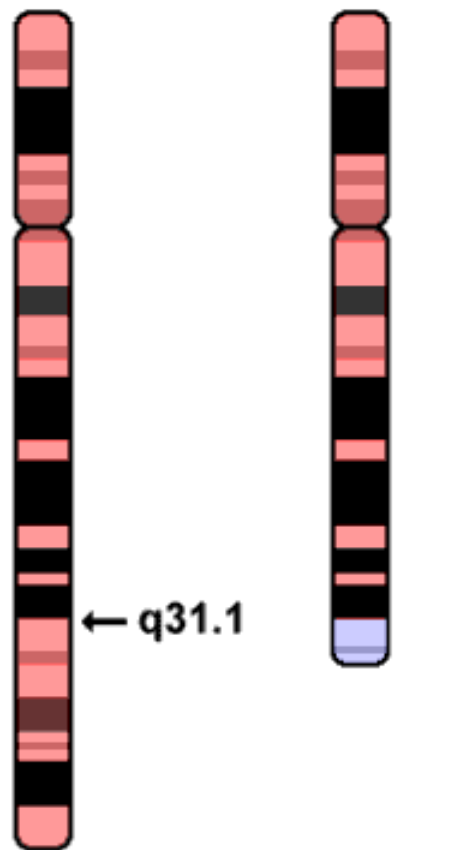
46,XY,t(5;8)(q31.1;p23.1)



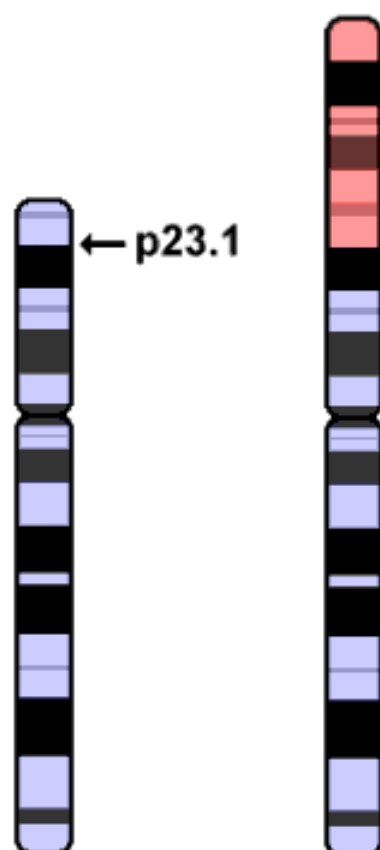
46,XY,t(5;8)(q31.1;p23.1)

46: el número total de cromosomas.

- **XY:** los cromosomas sexuales (masculinos).
- **t(5;8):** translocación entre los cromosomas 5 y 8.
- **(q31.1;p23.1):** puntos de corte en los cromosomas 5 (q31.1) y 8 (p23.1), respectivamente.

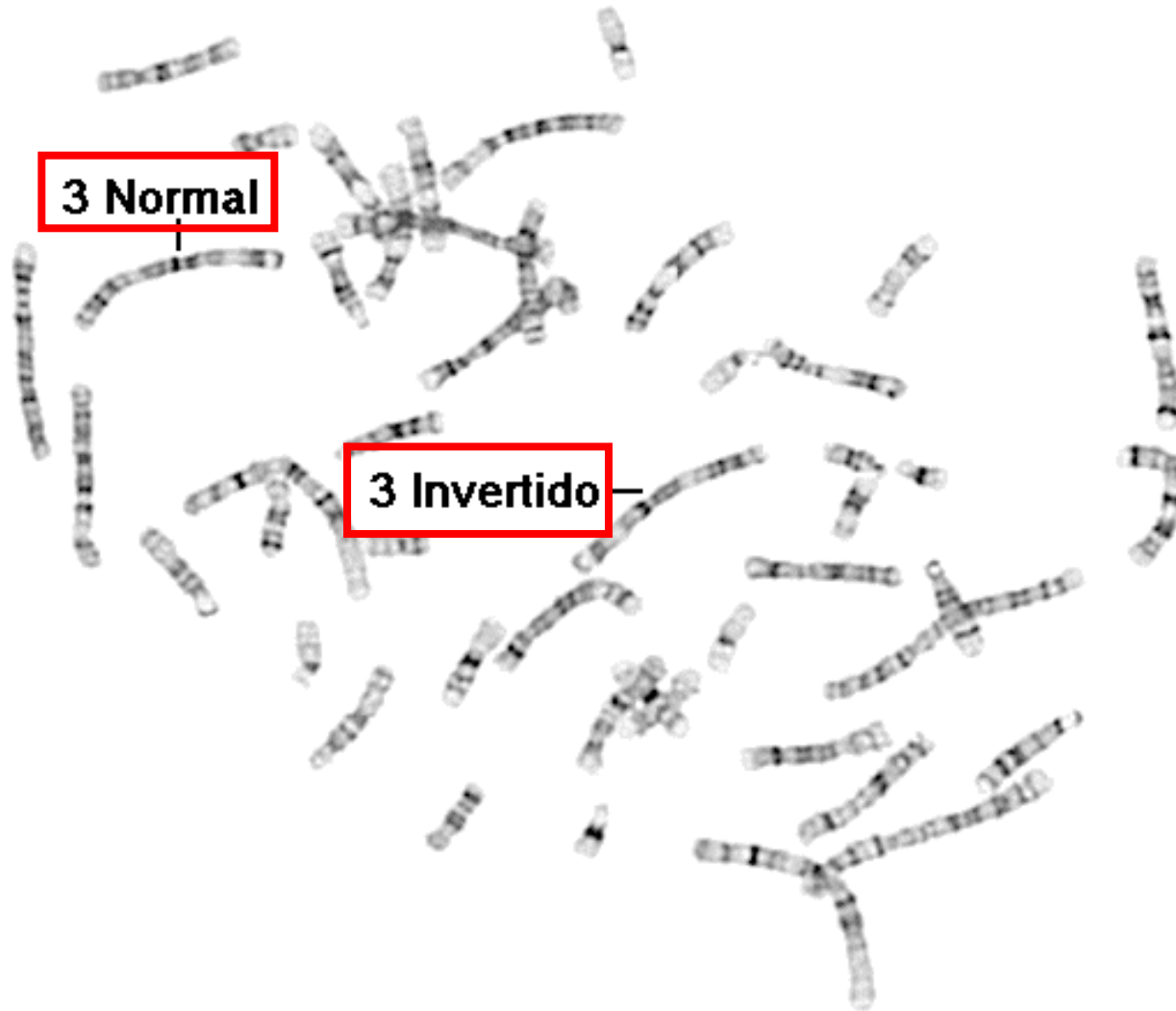


Normal Translocado
Cromosoma 5



Normal Translocado
Cromosoma 8

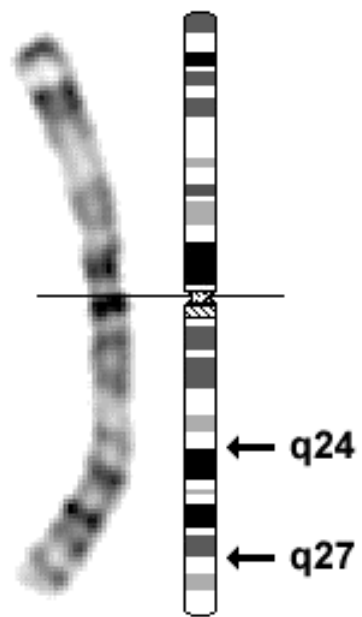
46,XX,inv(3)(q24q27)



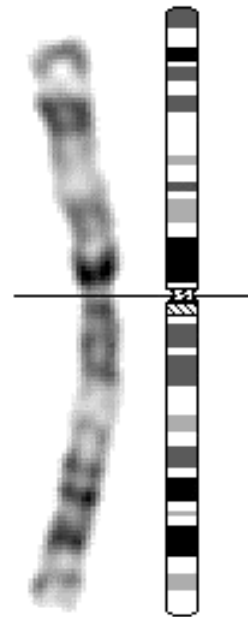
46,XX,inv(3)(q24q27)

46: el número total de cromosomas.

- **XX:** los cromosomas sexuales (mujer).
- **inv(3):** inversión en el cromosoma 3.
- **(q24q27):** puntos de ruptura del segmento invertido.

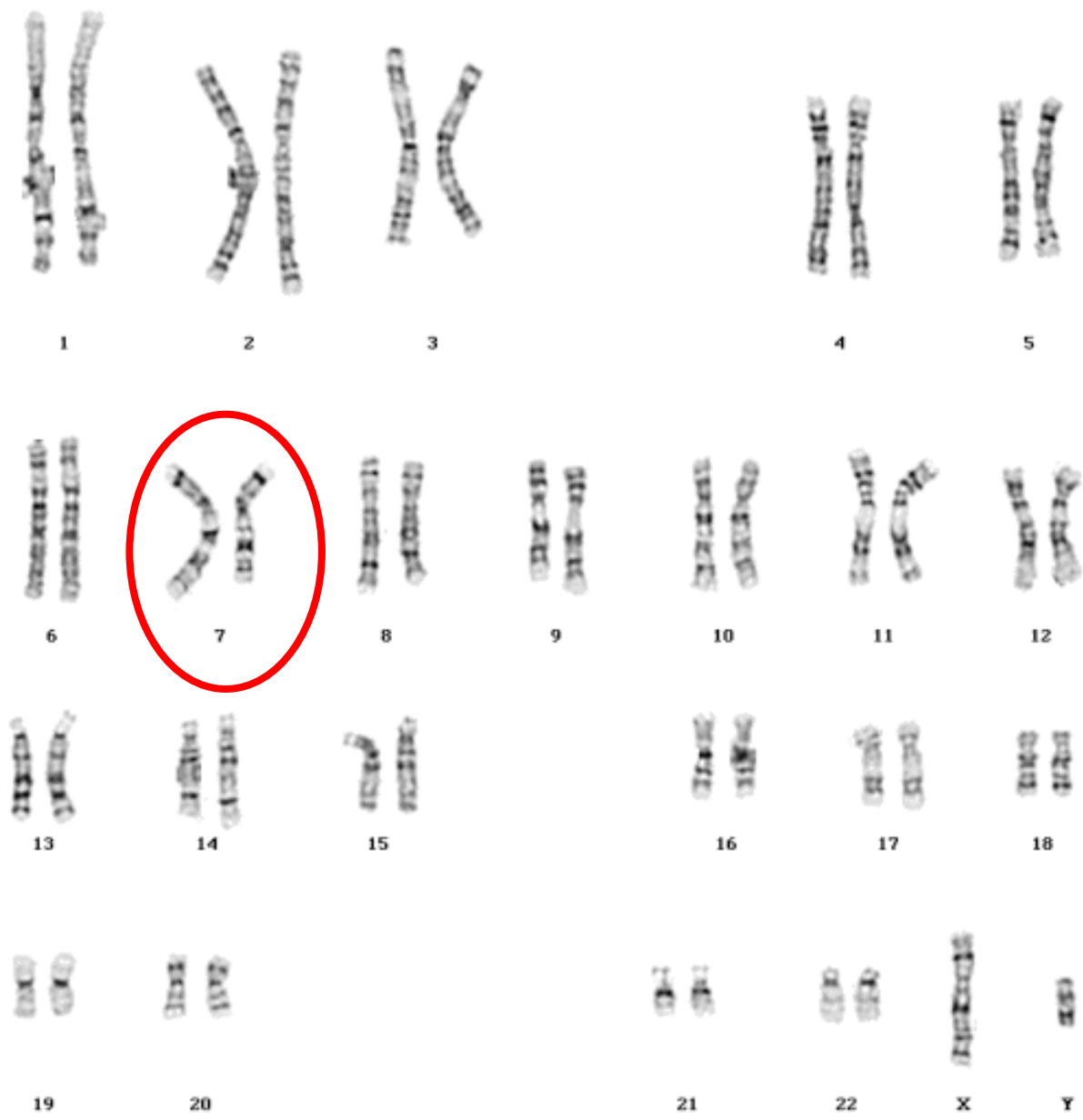


3 Normal



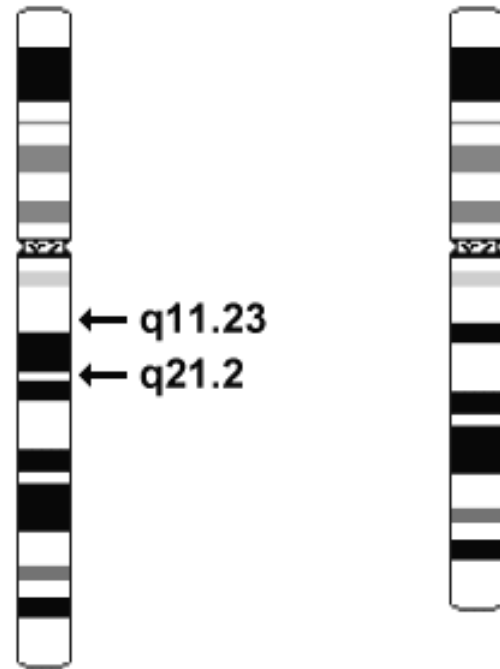
3 Invertido

46,XY,del(7)(q11.23q21.2).



46,XY,del(7)(q11.23q21.2)

- **46**: el número total de cromosomas.
- **XY**: los cromosomas sexuales (varón).
- **del(7)**: deleción en el cromosoma 7.
- **(q11.23q21.2)**: puntos de ruptura del segmento eliminado.



**Cromosoma 7
normal**

**Cromosoma 7
con deleción**

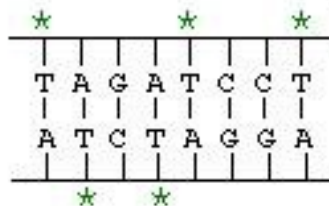
Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)



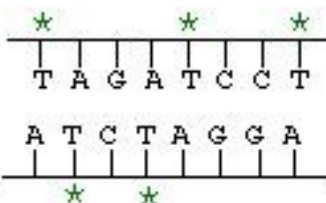
cromosoma en preparación de microscopio



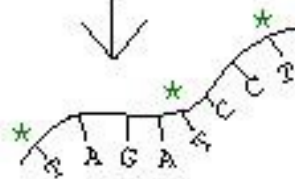
doble hélice de DNA



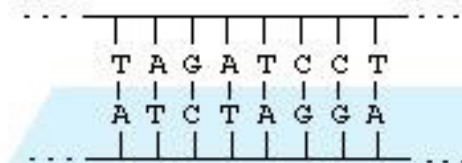
desnaturalizar



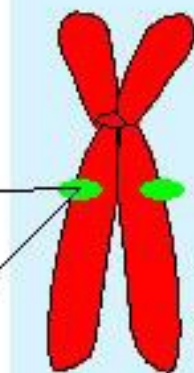
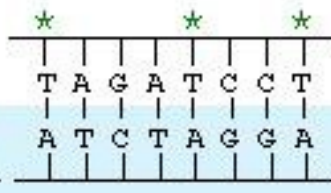
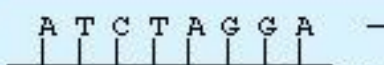
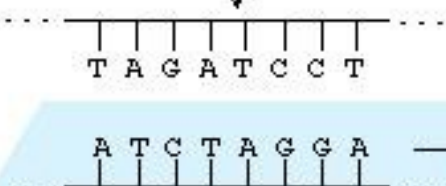
Preparar sonda complementaria marcada con un compuesto fluorescente

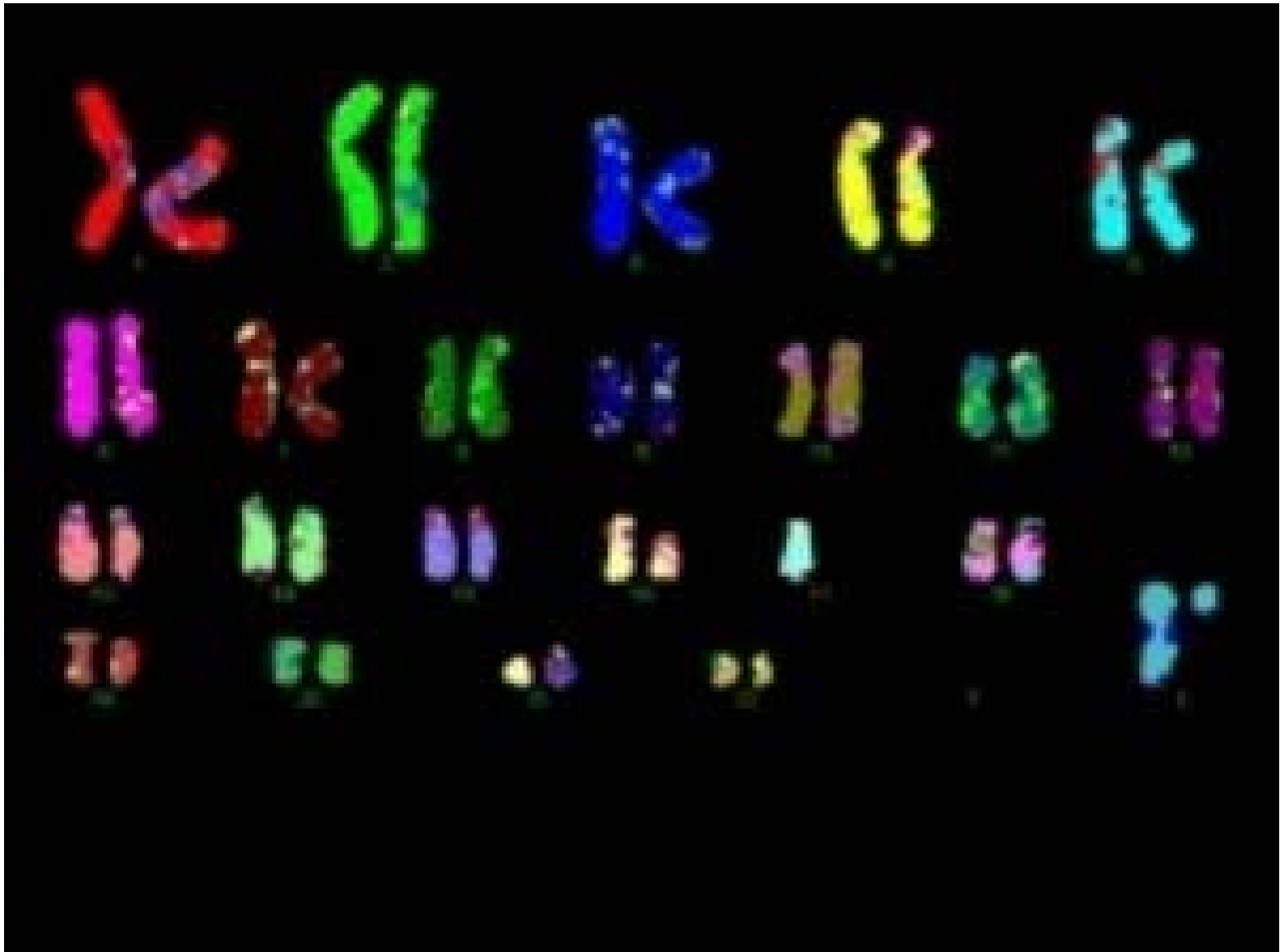


hibridar la sonda con el cromosoma desnaturalizado

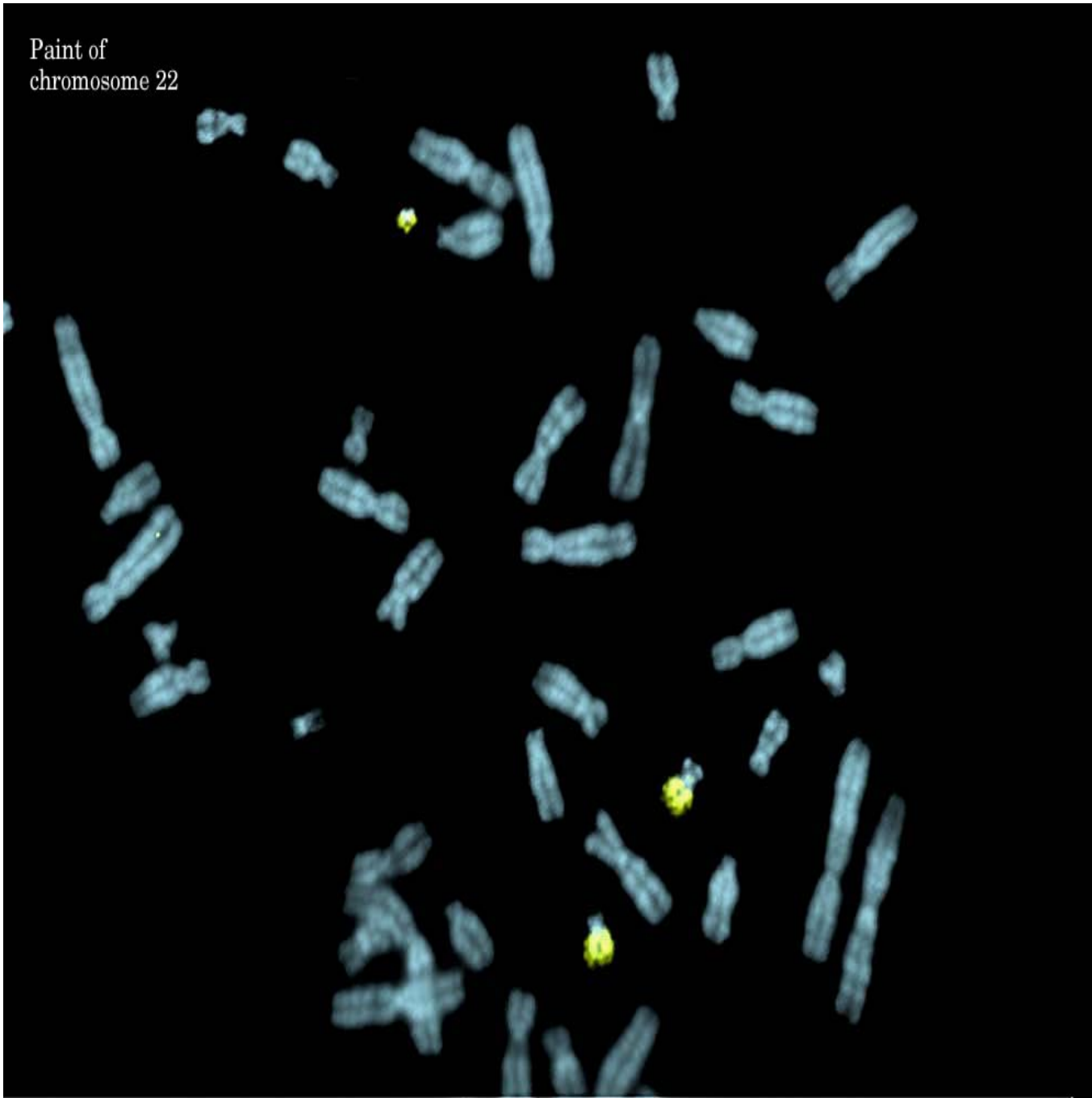


desnaturalizar





Paint of
chromosome 22

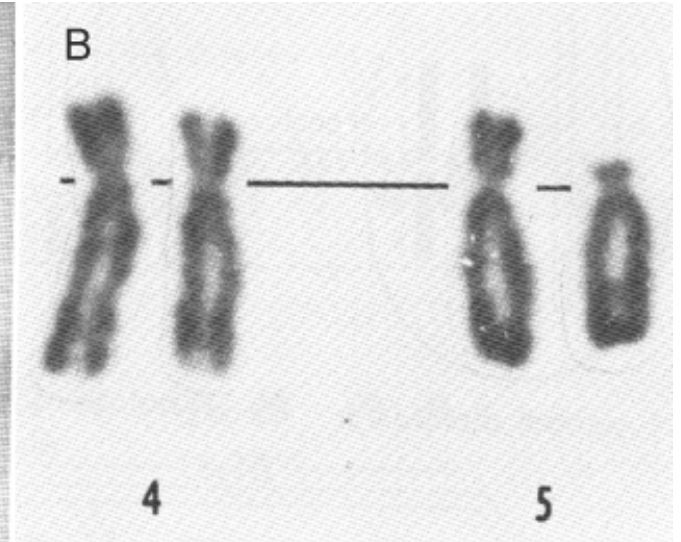
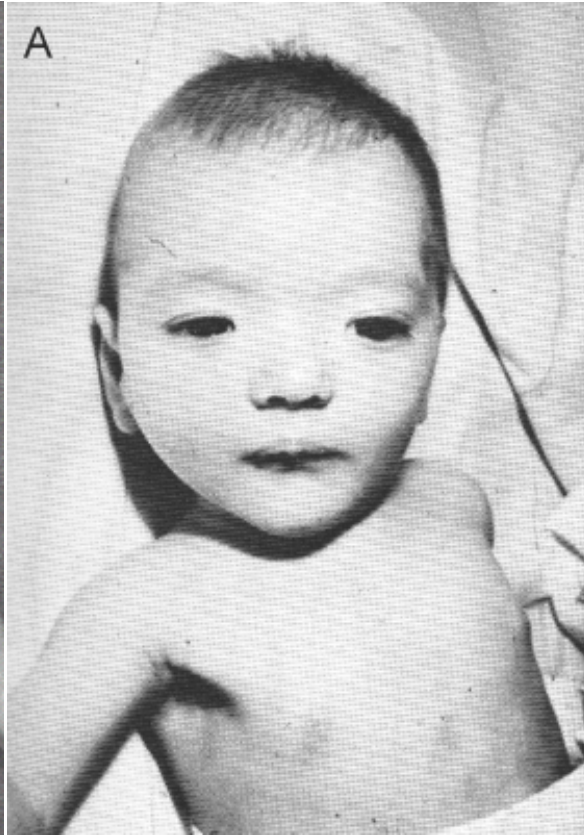
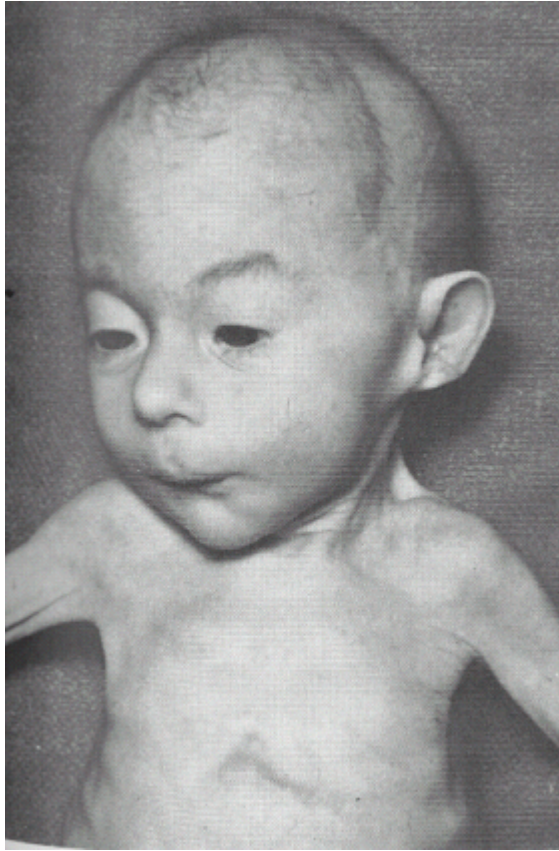


Sonda para el
cromosoma 22

Síndromes de Microdelección

- Síndrome del maullido de gato (*cri-du-chat*).
- Síndrome de Miller-Dieker.
- Síndrome de Smith-Magenis.
- Síndrome de Kallman.
- Síndrome de Wolf-Hirschhorn.
- Síndrome de Prader-Willi/Angelman.
- Síndrome de Williams.
- Síndrome Di George

S. de Cri de chat, 5p-



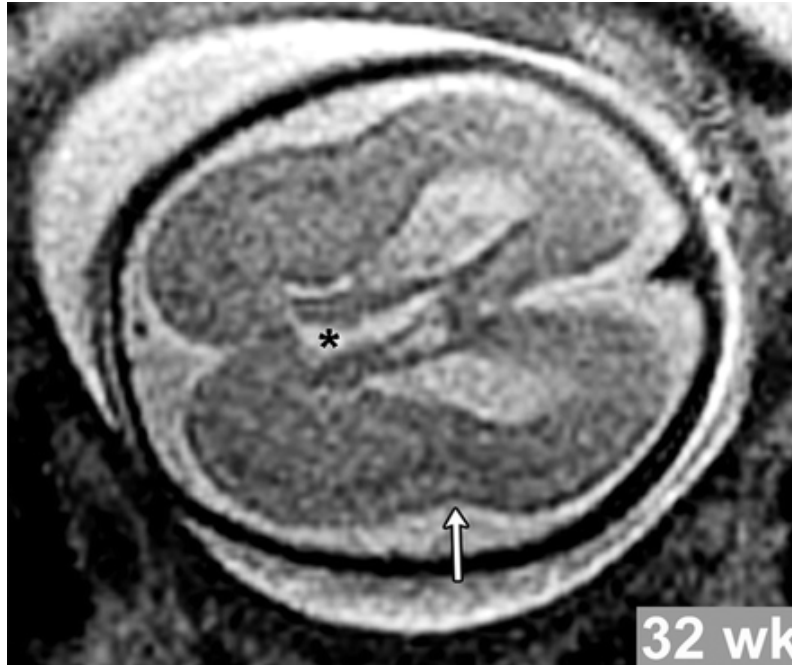
Síndrome de cri du chat. 5p-

El nombre de este síndrome congénito, *cri du chat* en su descripción original, fue idea de uno de los fundadores de la moderna citogenética, Jérôme Lejeune (1927-1994). En una breve comunicación leída ante la Academia de Ciencias de París en 1963, presentó los tres primeros casos conocidos de lactantes con una anomalía cromosómica por supresión o eliminación parcial del brazo corto del cromosoma 5.

Se caracterizan, al nacimiento, por tener un llanto muy agudo, semejante maullido de un gato, dado que el llanto de los niños con este síndrome presenta los mismos registros acústicos que el de los gatos y es causado por una hipoplasia de la laringe que puede detectarse a través de una laringoscopia.

Además presentan microcefalia, aumento anormal del espacio entre los ojos, estrabismo, nariz ancha y aplanada, orejas chiquitas con implantación baja, conductos auditivos estrechos y anomalías en los pliegues de la mano. La mayoría de los niños con 5p- tienen dificultades en el área del lenguaje. Algunos pueden expresarse con frases cortas, otros usan algunas palabras básicas, gestos o lenguaje manual.

S. de Miller-Dieker. del 17p13.3



- El síndrome de Miller Dieker afecta al desarrollo del sistema nervioso central que conduce a alteraciones severas en la función neurológica.
- Se encuadra dentro de las alteraciones de la migración neuroblástica que son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral, siendo la lisencefalia la más frecuente. Aparece durante el tercer o cuarto mes de gestación.

S. Miller-Dieker. del 17p13.3

- La lisencefalia se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral. Produce retraso mental, parálisis cerebral infantil, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), convulsiones, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas (ausencia o suspensión temporal de la respiración) y suele reducir la esperanza de vida.

Lisencefalia tipo I: generalmente pueden distinguirse las cuatro capas celulares en la corteza cerebral con afectación escasa o nula del cerebelo.

Lisencefalia tipo II: corteza cerebral muy desestructurada, con polimicrogiria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales, con la corteza gruesa y mal definida), asociada a alteraciones musculares, hidrocefalia y encefalocele en diferentes grados.

- Clínicamente presentan rasgos faciales dismórficos con la frente prominente y estrecha, nariz pequeña con narinas (orificios de la nariz) antevertidas, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo, labio superior prominente y micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña). Puede acompañarse de paladar ojival (paladar en forma de bóveda).
- Retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) grave y retraso mental severo
- El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación requiere resonancia nuclear magnética. Se ha descrito un patrón electroencefalográfico característico que puede ayudar al diagnóstico diferencial.

El estudio citogenético permite el diagnóstico de la mitad de los casos.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, la mayoría (84-92%) se debe a una delección en el en el gen LIS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.3). Aunque se han identificado algunos casos de cromosoma 17 en anillo.

S. de Smith-Magenis del 7q11.23

- Braquicefalia
- Hipoplasia de la zona media facial
- Relativo pronatismo con la edad (barbilla pronunciada)
- Labio superior revertido
- Anomalías dentales
- Anomalías de laringe y oído medio (Otitis media aguda tres o más episodios/años, tubos de timpanostomía)
- Voz ronca y profunda
- Hipotonía, trastornos del sueño
- Estereotipias: movimientos mano-boca, auto abrazo.
- Comportamiento auto agresivo, impulsividad.
- Retraso del lenguaje, retraso de desarrollo cognitivo, déficit de atención.
- Hiporeflexia, disfunción oral-sensorial-motora
- Hipoacusia
- Labio leporino y/o fisura palatina

S. de Smith-Magenis, del 7q11.23



S. de Kallman, del X

- El **síndrome de Kallman** es autosómica dominante que repercute en la funcionalidad del hipotálamo que no produce GnRH (estimulante de las hormonas hipofisarias (FSH y LH) estimuladoras de las hormonas sexuales.
- Afecta 1/10.000 hombres y 1/70.000 mujeres
- Aparece paladar hendido y labio leporino
- Ausencia de olfato y pubertad
- Ocasionalmente convulsiones cerebrales.

S. de Kallman, del X

- Lo más frecuente en el síndrome de Kallmann es por herencia autosómica dominante. Hay informes de transmisión autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Esta última se debe a mutaciones y deleciones en el gen KAL que se localiza en Xp22.
- El gen consiste de 14 exones y produce una proteína llamada anosmina-1. La proteína se asocia con funciones de adherencia celular y actividad anti-proteasa. También hay informes de mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-1) lo cual conduce a agenesia de las neuronas olfatorias y secretoras de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRH.

Síndrome de Wolf-Hirschorn (4p-) 4p15.2-16.3

El 85-90% son deleciones de novo.

10-15% de progenitor con translocación.

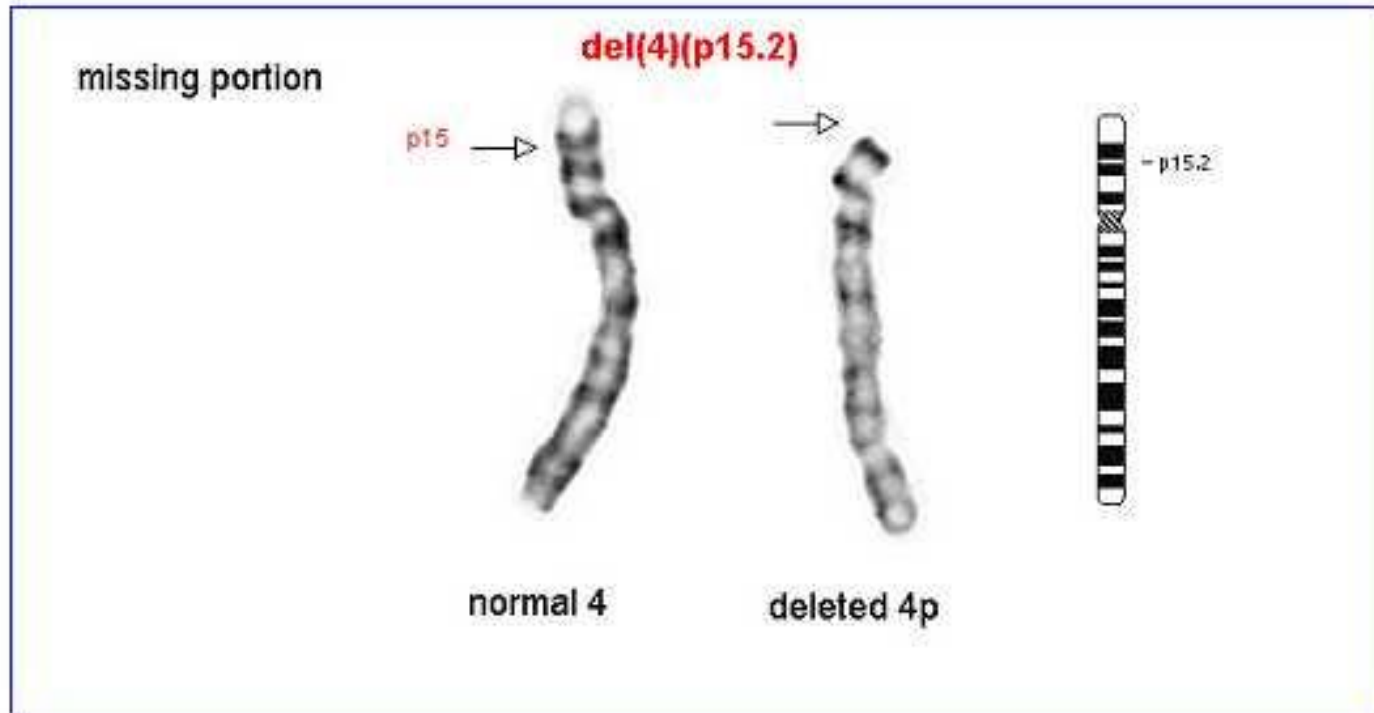
- incidencia: 1/50.000 nacimientos vivos

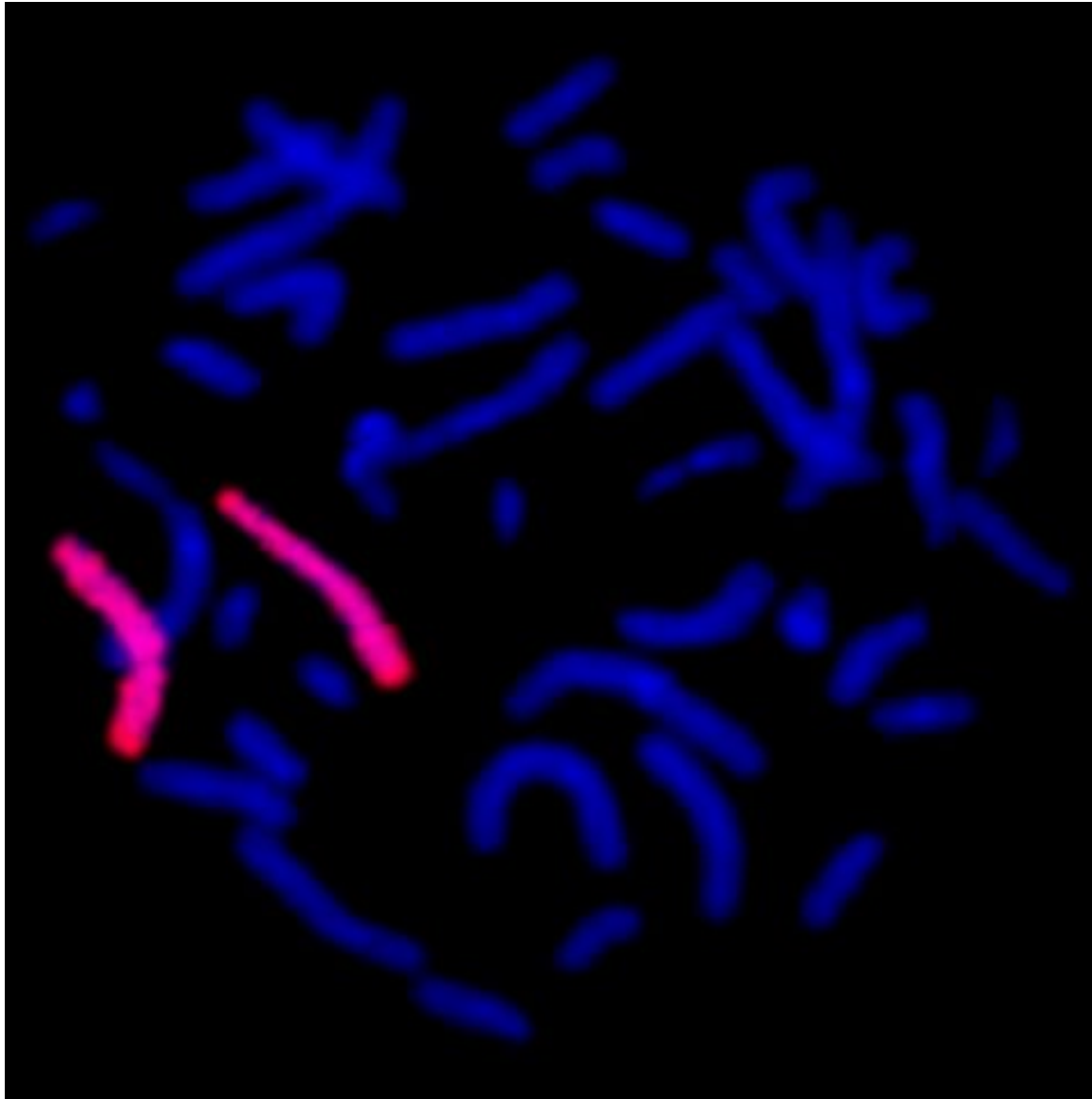
Características clínicas: cara peculiar en forma de “casco griego” con la cabeza anormalmente pequeña (microcefalia), asimetría craneal, aumento de la separación de los ojos, deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás, boca en forma de carpa.

- Retraso mental severo y retraso del crecimiento

WOLF HIRSCHORN SYNDROME

Critical Region p16



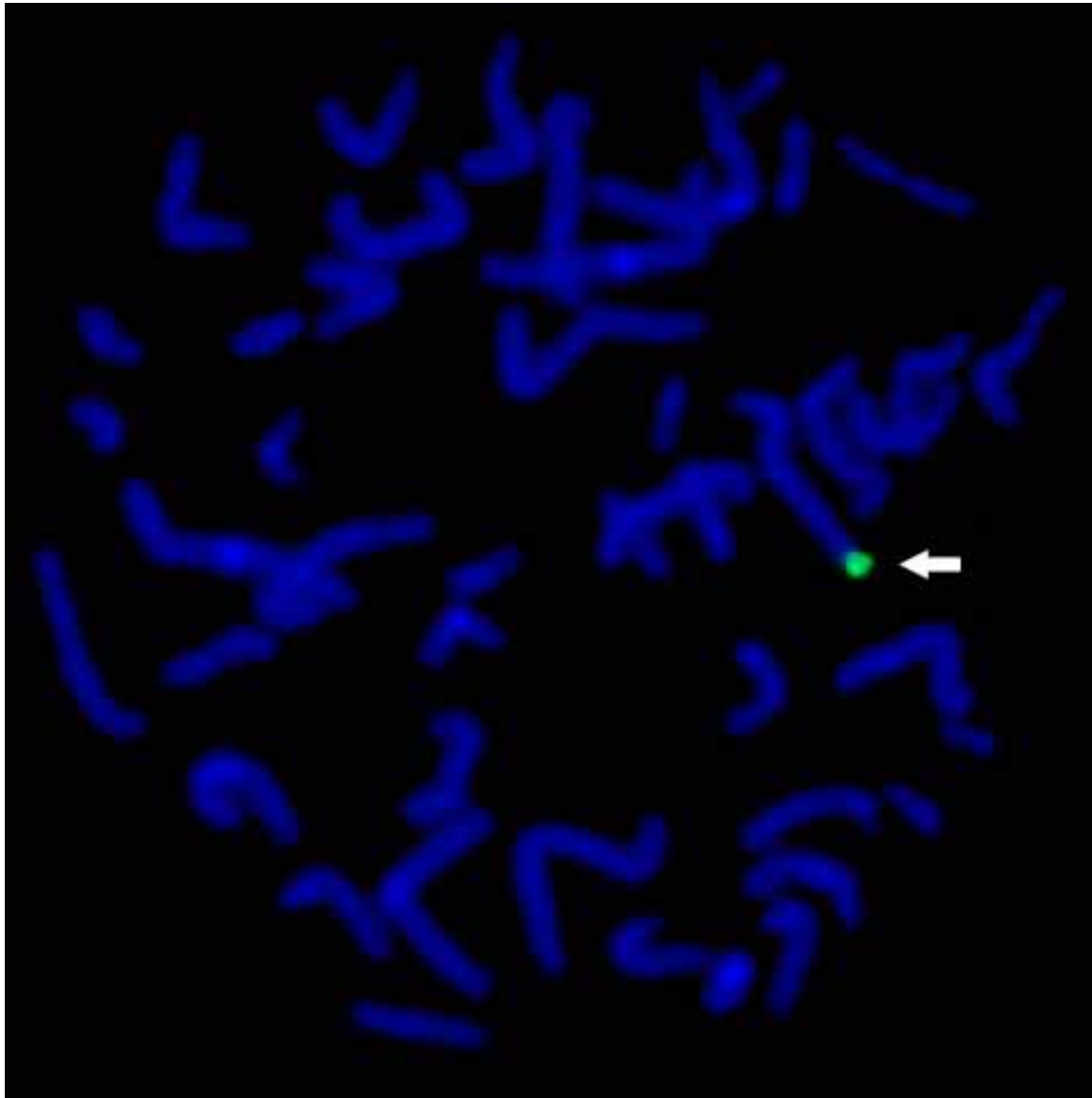


Esta metafase se ha hibridado con una sonda "de pintado" para el cromosoma 4, que hace que el cromosoma completo emita fluorescencia.

Uno de los cromosomas 4 de este paciente era anormal, pero era difícil determinar con la citogenética de rutina si tenía una pequeña deleción terminal en 4q o si era el resultado de una reordenación más compleja.

Puesto que ambos cromosomas 4 son fluorescentes en toda su longitud y no hay material fluorescente en ningún otro cromosoma, esto sugiere que la anomalía es una deleción terminal pequeña.

La metafase siguiente es del mismo paciente y confirma este diagnóstico.



Esta metafase del mismo paciente anterior se ha hibridado con una sonda para la parte terminal del cromosoma 4q.

Puesto que sólo hay una señal verde, se confirma que en uno de los cromosomas 4 falta material del extremo terminal del brazo q.

Este caso es un buen ejemplo de cómo la citogenética de rutina y la FISH pueden usarse conjuntamente para diagnosticar con exactitud anomalías cromosómicas sutiles.

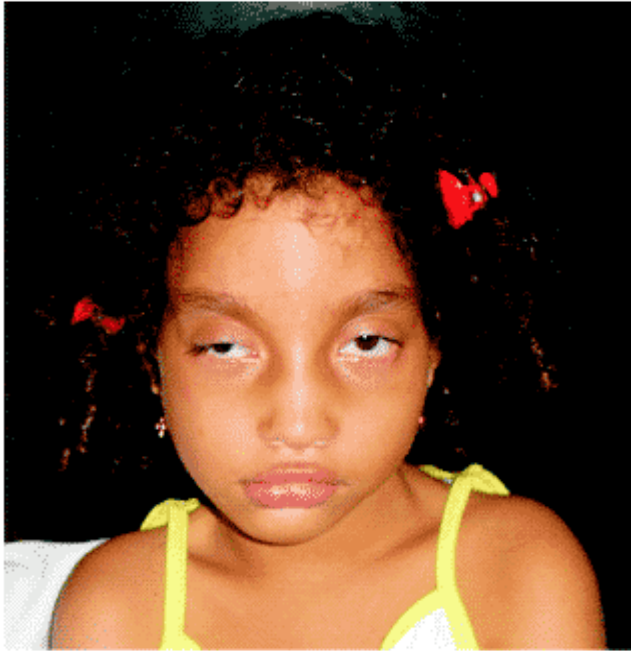
S. de Wolf Hirschhorn, del 4p



convulsiones con inicio temprano (9-10 meses) y retraso mental.

Se estima una incidencia de 1 por cada 50000 recién nacidos. Se caracteriza por una cara peculiar “casco griego”, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), asimetría craneal, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) bilateral, retrognatia (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), boca en forma de carpa, orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) y de implantación baja.

S. de Wolf Hirschhorn, del 4p



- El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza mediante técnicas de citogenética molecular.

Se han descrito pocos casos con supervivencia superior a los 10-16 años que presentan retraso mental severo y retraso del crecimiento con tendencia a infecciones broncopulmonares de repetición.

- Se asocia a una delección en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). La mayoría de los casos, 85-90% son delecciones de novo.

Síndrome de Williams del 7 (7q11.23)

Se debe a una delección submicroscópica en el cromosoma 7 (7q11.23).

Las personas con SW, han perdido en uno de los cromosomas 7 un fragmento en la banda q11.23. Dado que existe otra copia normal del cromosoma 7, no todos los genes delecionados funcionan mal.

Las personas con SW tienen una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a sus descendientes de manera autosómica dominante.

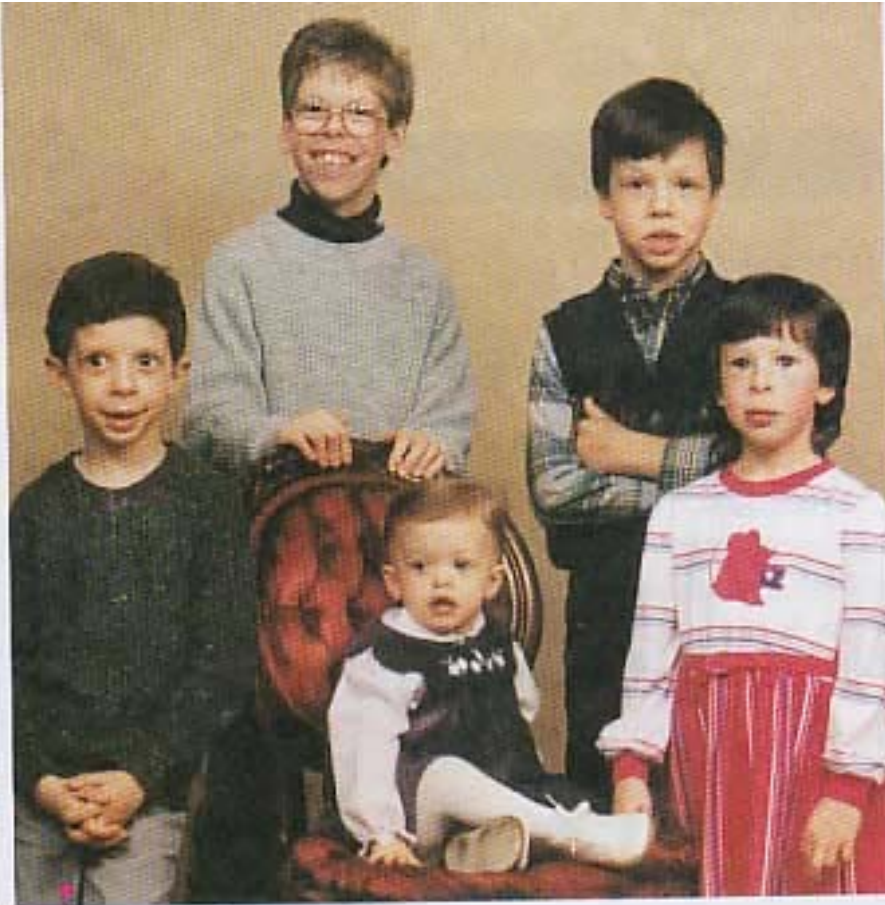


FIGURA 9.13 Las personas con síndrome de Williams se caracterizan por su aspecto de duende, menudo y delicado.

Síndrome de Williams del 7 (7q11.23)



La mayoría de las personas con síndrome de Williams poseen características faciales similares.

Estos rasgos incluyen una nariz pequeña y respingada, filtrum (longitud del labio superior) largo, boca ancha, labios gruesos, mentón pequeño, y abultamiento alrededor de los ojos.

Los rasgos físicos son mas notorios y aparentes con la edad.



El SW se encuentra en una proporción de 1/20.000 nacimientos vivos.

- **Retraso mental general. Sin embargo, hay bastante variabilidad entre individuos (los coeficientes intelectuales pueden oscilar entre 40 y 90).**
- **Retraso inicial en el desarrollo del lenguaje, aunque luego suelen conseguir un aceptable nivel de competencia, especialmente en comparación con otros grupos de disminuidos psíquicos como, por ejemplo, los afectados por el síndrome de Down.**
- **Alteraciones orofaríngeas: labios prominentes, boca abierta, surco nasolabial largo (la línea media del labio superior se extiende desde el borde del mismo hasta la nariz) ausencia de piezas dentarias, esmalte dental hipoplásico, puente nasal bajo, dedo pequeño de la mano doblado hacia adentro (clinodactilia), dedo gordo del pie doblado hacia adentro, estenosis aórtica y pulmonar, defecto septal ventricular (DSV), defecto septal auricular (ASD), entre otros.**

Características peculiares: socialización, [música](#)...

Síndrome de Prader-Willi (del15q11-q13)

- incidencia: 1/15.000 nacimientos vivos

- características clínicas:

1. hipotonía, alimentación pobre y falta de desarrollo en la infancia
2. obesidad en la infancia temprana
3. hiperfagia
4. características faciales singulares
5. hipogonadismo
6. retraso mental / problemas de comportamiento

- etiología: microdelección de 15q11-q13 paterno (~75% de los casos)
disomía uniparental materna (20-25% de los casos) ambos

En PW los cromosomas 15 son de origen materno

Falta la parte del alelo paterno

S. de Prader-Willi del 15q11-q13

PW. Disfunción hipotalámica. Hipotonía muscular

Apetito insaciable, obesidad extrema si no se controla la dieta, hipogonadismo y desarrollo sexual incompleto, retraso en las etapas evolutivas, retraso mental o funcional en diferentes grados.

Baja estatura (adultos), manos y pies pequeños y problemas de comportamiento.

Son comunes las dificultades del lenguaje por motivos articulatorios, probablemente originados por la hipotonía que afecta a los músculos de la boca o a la producción reducida de saliva y viscosidad de la misma. Se recomienda terapia por un logopeda para evitar o disminuir la frustración asociada a la falta de comunicación.

A pesar de que hay un retraso en el desarrollo del lenguaje, la habilidad verbal es frecuentemente buena.

Falta la parte del alelo paterno.

S. de Prader-Willi



(C) AMGPW 2003. Prohibida su reproducción total o parcial sin autorización previa escrita de la AMGPW.



S. de Angelman del 15q11-q13

SA Retraso mental severo; incapacidad para el lenguaje o uso mínimo de palabras; problemas de movimiento y de equilibrio; normalmente ataxia al andar y/o movimiento trémulo de miembros.

Como conducta característica y singular: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente; apariencia de felicidad; personalidad fácilmente excitable, a menudo movimientos de aleteo de manos (Marioneta)

Frecuentemente (más del 80%): retraso, crecimiento inferior al normal del perímetro cefálico, normalmente produciendo microcefalia (absoluta o relativa) alrededor de los 2 años de edad; crisis convulsivas normalmente antes de los 3 años de edad.

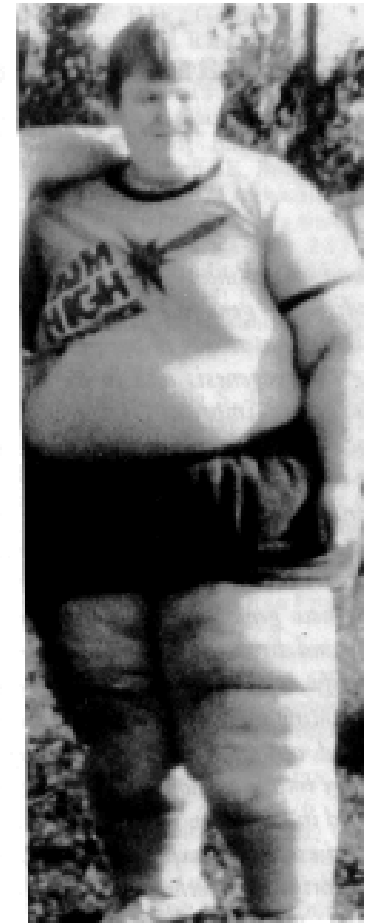
Lengua prominente; problemas para succionar / tragar, boca grande; dientes espaciados; problemas para dormir; babeo frecuente; lengua fuera; atracción hasta la fascinación por el agua; conductas excesivas en mascar/masticar.

Falta la parte del alelo materno. Los dos cromosomas son de origen paterno

- **Algunos niños con SA parecen tener bastante comprensión como para ser capaces de hablar (1-4 palabras), pero incluso en los de más alto nivel, el lenguaje conversacional no se desarrolla.**
- **Niños con SA causado por disomía uniparental o por deleciones sumamente pequeñas pueden tener capacidades verbales; pueden llegar a usar de 10-20 palabras aunque con una pronunciación torpe.**
- **Los bebés y los niños lloran poco y el balbuceo está disminuido. Una palabra clara como "mamá", puede tardar en desarrollarse alrededor de 10-18 meses pero se usa sin el significado simbólico.**

- **A los 2-3 años de edad, el retraso en el habla es constatable.**
- **A los 3 años de edad, los niños SA de nivel más alto están comenzando algún tipo de lenguaje no-verbal. Algunos apuntan a partes de su cuerpo e indican algunas de sus necesidades a través del uso de gestos simples, pero su nivel de comprensión es mucho más alto a la hora de entender y seguir órdenes.**
- **Otros, sobre todo aquéllos con deleción grande o los muy hiperactivos, no pueden mantener su atención lo suficiente para lograr las primeras fases de comunicación, tales como establecer contacto visual sostenido. Las capacidades de lenguaje no- verbal de los niños SA varían mucho; los más avanzados son capaces de aprender algún lenguaje de signos y usar ayudas como murales de comunicación basados en imágenes.**

S. de Prader-Willi S. de Angelman del 15q11-q13



SA



PW

Síndrome DiGeorge, del 22q11



- Orejas pequeñas con forma cuadrada en la parte superior.
- Labio leporino y/o paladar hendido.
- Facies asimétrica durante el llanto.
- Boca, mentón y los bordes laterales de la punta de la nariz pequeños.
- El 40 por ciento presenta microcefalia (cabeza pequeña).
- El 40 por ciento presenta retraso mental (generalmente de agudo a moderado).
- El coeficiente intelectual está dentro del rango 70-90.

Síndrome DiGeorge, del 22q11



Muchos recién nacidos con esta delección se beneficiarán con una intervención temprana que colabore con la fuerza muscular, la estimulación mental y los problemas del lenguaje.

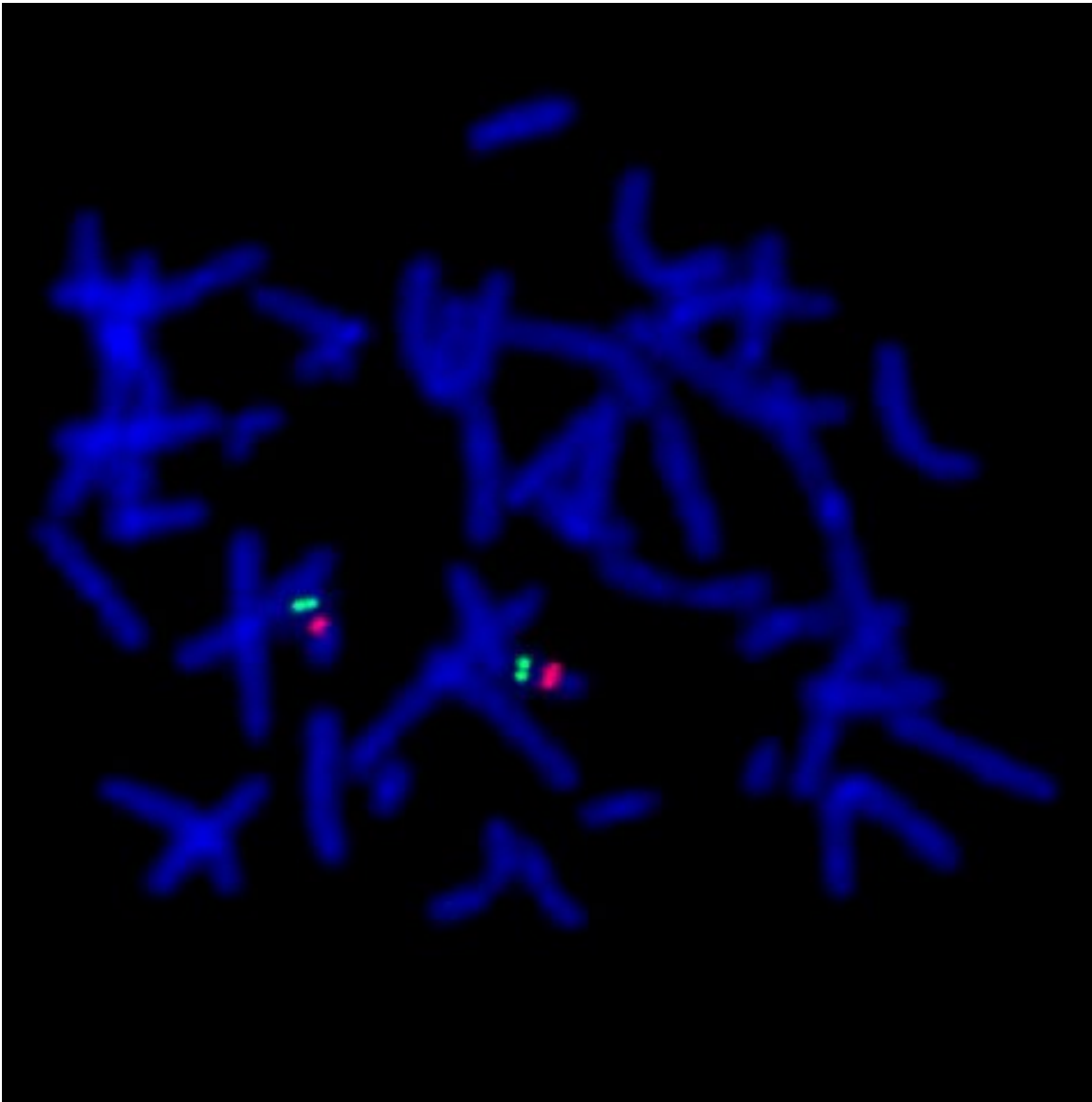
Es autosómico dominante; por lo tanto, cualquier persona que tiene esta delección tiene un 50 por ciento de probabilidades de transmitirla a su hijo.

Éste es un ejemplo de una célula en metafase que se ha hibridado con la sonda para el *síndrome DiGeorge* causado por una microdelección en el cromosoma 22.

La señal verde es un control interno situado en 22q13. Permite identificar rápidamente los dos cromosomas 22.

La señal roja está situada en la región DiGeorge, en 22q11.2.

Puesto que ambos cromosomas 22 tienen la señal roja, en esta célula no hay microdelección en la región DiGeorge y este paciente no tendría el síndrome DiGeorge.



Gen FOXP2

- Un gen, en el cromosoma 7(q31.2), produce en los miembros de una familia serias dificultades lingüísticas. No se trata de simples defectos de dicción, sino de problemas graves a la hora de construir las frases y de entenderlas, de aplicar la lógica del lenguaje en definitiva.
- El gen se asocia a dispraxia verbal del desarrollo (dificultad para realizar los movimientos faciales necesarios para la articulación verbal) y problemas con el procesamiento del lenguaje y con las habilidades gramaticales.
- El gen anómalo sólo se diferencia de su forma normal en una base de la cadena de nucleótidos (G to A) en una sola hebra de la doble hélice del ADN (modifica un sólo aminoácido en la cadena de la proteína para la que codifica el gen). La proteína alterada es un factor de transcripción que regula la traducción de otros segmentos del ADN en sus productos génicos. Se comporta como un conmutador de otros genes (muchos de ellos involucrados en el desarrollo y organización del sistema nervioso).
- El resultado de una variación tan minúscula en una molécula es sorprendente: un grave problema lingüístico.
- El que un cambio de base impida formar bien las frases no significa que ese gen concreto sea el responsable del lenguaje. Pero sí parece querer decir que hay una base genética para el lenguaje, reivindicando al lingüista Chomsky.

Gen FOXP2

FOXP2 se expresa en varias zonas del cerebro durante la embriogénesis.

Sus niveles más altos aparecen en la capa VI del córtex, sobre todo en estructuras subcorticales de la base del cerebro (muy próximas al cuerpo calloso): núcleos basales, tálamo y cerebelo.

El descubrimiento fue obra de un grupo de genética del Centro Wellcome de Genética Humana de la Universidad de Oxford (S. Fisher) que habían sido alertados desde una escuela inglesa de logoterapia acerca de que un grupo de niños de la misma familia (llamada KE) que presentaban determinados defectos del habla y del lenguaje que se remontaban hasta los bisabuelos. Dado que los trastornos se manifestaban en bloque, y no en grados diferentes, se entendió que su origen estaba en el defecto de un único alelo. El grupo de S. Fisher identificó una mutación en un segmento del cromosoma 7, en el lugar donde se encuentra el gen FOXP2.

Se han barajado dos hipótesis acerca de cuál es el déficit central que provoca la anomalía en FOXP2: unos autores defienden que se trata de problemas gramaticales y otros de problemas motores (una pronunciación deficiente impediría un habla normal).

Gen CNTNAP2

- Las variantes del gen CNTNAP2 (cromosoma 7) están relacionadas con trastorno conocido como trastorno específico del lenguaje (TEL), una dificultad del lenguaje que no tiene explicación.
- Un análisis en 184 familias con trastornos comunes del lenguaje encontró que los niños con ciertas formas del gen tenían déficits lingüísticos, sobre todo la repetición de palabras sin sentido.
- Dado que mucho niños con TEL también padecen trastornos motores, se piensa que el gen podría en realidad estar afectando la actividad central lingüística o motora.

Gen CNTNAP2

- La proteína símil 2 asociada a contactina (CNTNAP2), es más activa en las regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje y el pensamiento.
- Esta proteína controla la interacción celular durante el desarrollo del sistema nervioso central. En etapas tempranas del desarrollo se expresa especialmente los lóbulos frontales, que se han demostrado importantes en el procesamiento del lenguaje.

Gen CNTNAP2

- Se estudió la asociación entre variantes del gen CNTNAP2, observándose que algunos polimorfismos de CNTNAP2 estaban vinculados con una reducción de la capacidad lingüística en niños.
- Investigaciones previas habían demostrado que las variantes de CNTNAP2 estaban relacionadas con déficits del lenguaje en niños con autismo, por lo que parece que los cambios en la función o la regulación de CNTNAP2 podrían contribuir a problemas en el lenguaje tanto en desordenes específicos, como en el caso del autismo.

Otros genes

- En el cromosoma 16, 19 y 13 han sido identificadas otras tres regiones: la 16q24 (gen SLI1), la 19q13 (gen SLI2) y la 13q21 (gen SLI3) que son consistentes con un trastorno específico de desarrollo del lenguaje.