



Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico

Eduardo Esparza-García,¹ Alan Cárdenas-Conejo,¹ Juan Carlos Huicochea-Montiel,¹ María Antonieta Aráujo-Solís^{1,*}

¹ Departamento Clínico de Genética Médica. UMAE. Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

RESUMEN

El cromosoma está constituido por una molécula de ADN que mantiene su estructura e integridad con la ayuda de otras moléculas. Las cromosomopatías son padecimientos que resultan de una cantidad mayor o menor de material hereditario y son causa de anomalías congénitas en menos del 2% de los recién nacidos vivos. Se clasifican en alteraciones numéricas y estructurales. La exploración física resulta fundamental para establecer la sospecha diagnóstica y para confirmarla se utilizan el cariotipo y otras técnicas de citogenética molecular como FISH, MLPA y array CGH. Para un proceso de atención adecuado en el paciente con sospecha de una anomalía cromosómica se necesita un abordaje multidisciplinario, de tal manera que toda evaluación clínica, diagnóstica, terapéutica y de vigilancia del estado de salud del paciente, además del asesoramiento genético, sea llevada a cabo de forma integral y para cada familia en particular.

Palabras clave: Cromosomas, cromosomopatías, cariotipos, FISH, microarreglos.

ABSTRACT

The chromosome is a DNA molecule that maintains a characteristic structure and integrity by means of other molecules. Chromosomal abnormalities are conditions that result from a gain or loss of genetic material, responsible for congenital malformations in less than 2% of the newborns. There are two main groups: numerical and structural aberrations. Clinical evaluation and physical signs are necessary to suspect a chromosomal etiology. For diagnostic confirmation, karyotype is indicated, but other methodologies are available: FISH, MLPA and microarrays, each one of them in special cases. To provide a good quality of care, multidisciplinary approach is needed by studying and treating families with a person affected by a chromosomal abnormality. Consequently every clinical evaluation, diagnosis, health supervision and surveillance, including genetic counseling should be coordinated, and centered in the patient and his family.

Key words: Chromosomes, chromosomal abnormalities, karyotype, FISH, microarrays.

INTRODUCCIÓN

El cromosoma está constituido por una molécula de ADN que mantiene su estructura e integridad con la ayuda de otras moléculas. Se encuentra en el núcleo celular y tiene la función de permitir la transmisión de la información genética a la descendencia en forma aleatoria.¹

Las cromosomopatías son padecimientos que resultan de una cantidad mayor o menor de material hereditario y son causa de anomalías congénitas entre 0.7 y 1.5% de los recién nacidos vivos. Su frecuencia varía según el país, el tipo de estudio y el método de recolección de la muestra.² Las más comunes son aquellas que tienen un número anormal de cromosomas, seguidas de las anomalías estructurales.

En esta revisión se describe de forma general la estructura de los cromosomas, la clasificación de las alteraciones cromosómicas y las herramientas diagnósticas; además de ejemplificar algunos de los síndromes cromosómicos más comunes para médicos de primer contacto y pediatras.

* **Correspondencia:** MAAS, antonieta.araujo@imss.gob.mx

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev Mex Pediatr 2017; 84(1):30-39.

[Chromosomes, chromosomal abnormalities and diagnostic issues]

CROMOSOMAS

En las células en interfase los cromosomas se encuentran en forma de hilos delgados y muy largos constituidos por una cromátide, pero durante la división celular, estas moléculas se duplican quedando constituidas por dos cromátides hermanas (*Figura 1*), de tal manera que al formarse las dos células hijas, cada una recibe la misma cantidad de material hereditario una vez concluida la mitosis.

El complemento cromosómico normal (diploide) en las células somáticas humanas es de 46, que resulta de la unión de dos gametos haploides ($n = 23$). Al iniciar la gametogénesis, la célula progenitora (ovogonia o espermatogonia) entra en meiosis dando como resultado células hijas sólo con la mitad de material hereditario.

La estructura de un cromosoma consiste en dos brazos (denominados corto o “p” y largo o “q”) unidos por una constricción primaria llamada centrómero (*Figura 1*). Según la localización de éste, se clasifican en:

- Metacéntrico: cuando el centrómero divide al cromosoma a la mitad y los brazos p y q se visualizan del mismo tamaño.
- Submetacéntrico: cuando el centrómero se observa de tal manera que es fácil diferenciar el brazo corto del brazo largo.
- Acrocéntrico: sólo se observa una pequeña porción del brazo corto (satélites).

Otra clasificación los reúne en dos grupos: autosomas (cromosomas de 1 a 22) y cromosomas sexuales (X y Y) (*Figura 2*).¹

Anomalías numéricas de los cromosomas

Aquellas que tienen una cantidad de cromosomas múltiplo de 23 se conocen como **euploidías** (vg: tri-

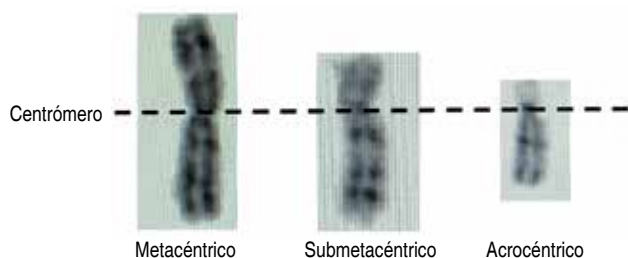


Figura 1. Tipos de cromosomas, clasificados por su ubicación en el centrómero.

ploidía con 69 cromosomas). Otras son las que sólo tienen un cromosoma de más (trisomía 21) o de menos (síndrome de Turner o monosomía del X) llamadas **aneuploidías**.

Anomalías estructurales de los cromosomas

Los reordenamientos estructurales implican rupturas y uniones cromosómicas, ya sea en un mismo cromosoma o entre dos o más de ellos, resultando en complementos balanceados o no balanceados. Cuando existe una anomalía cromosómica balanceada, no hay pérdida (deleciones) ni ganancia (duplicaciones) de material hereditario, pero en el caso de los llamados desbalanceados sí las hay, lo cual puede causar malformaciones congénitas, desarrollo sexual alterado y discapacidad intelectual.

Una alteración estructural balanceada presente en alguno de los progenitores (portador) no tiene repercusión en su salud, pero es posible que transmita a la descendencia un complemento cromosómico desbalanceado, lo que puede dar origen a pérdidas gestacionales, infertilidad e incluso productos nacidos vivos con múltiples anomalías morfológicas.

La primera prueba diagnóstica indicada en estos casos es el cariotipo, el cual permite analizar los cromosomas en metafase obtenidos del núcleo de linfocitos cultivados y tratados en condiciones especiales.³

Citogenética

En el cariotipo con técnica convencional (*Figura 2*) se tratan los cromosomas durante el procesamiento de la muestra, de tal manera que se hacen visibles series de bandas claras y oscuras que son específicas para cada uno. Con esto es posible identificarlos y agruparlos por pares. Este estudio no es adecuado para visualizar mutaciones en genes y no está indicado en pacientes con enfermedades de origen monogénico con un modelo de herencia mendeliano conocido (por ejemplo: acondroplasia, síndrome de Marfan, fibrosis quística, etc.) salvo en muy contadas excepciones que se dejan a la opinión de los especialistas expertos en genética. En 2012 un grupo de trabajo de la Asociación Europea de Citogenetistas propuso las indicaciones de cariotipo, las cuales se indican en el *cuadro 1*.⁴

Un cariotipo con técnica habitual con bandas GTG (*Giemsa-Tripsina-Giemsa*) alcanza una resolución en el rango de 450 a 550 bandas. Con este grado de resolución pueden observarse pérdidas o ganancias de material hereditario mayores de 5 megabases (Mb).

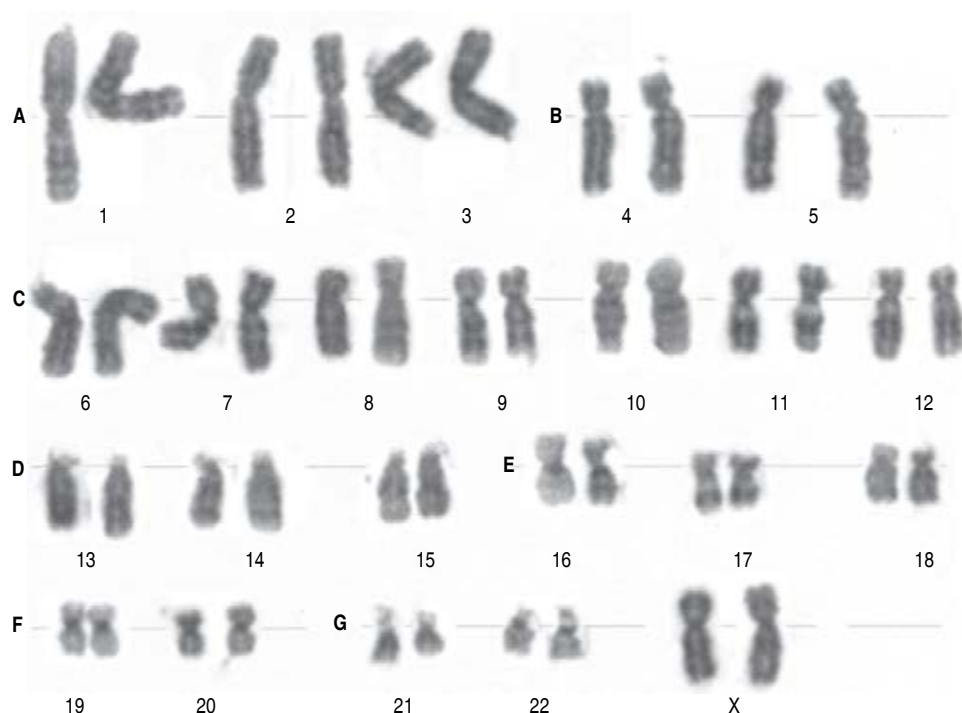


Figura 2.

Cariotipo normal femenino con los autosomas y cromosomas sexuales apareados.

Hay otras técnicas de citogenética molecular con mayor grado de resolución como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) por sus siglas en inglés (*fluorescence in situ hybridization*), la cual puede detectar alteraciones submicroscópicas menores de 5 Mb, como en los casos de síndromes de microdelección y síndromes de microduplicación. Las sondas para FISH permiten la visualización de una secuencia particular (*locus* específica), por lo que este estudio deberá realizarse cuando exista sospecha de un diagnóstico concreto y con el uso de una sonda específica para la región crítica que provoca la condición.⁵

La técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) por sus siglas en inglés (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) es una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple que usa más de 40 sondas, cada una para una región específica de interés, lo cual permite evaluar varias localizaciones en una misma prueba y gracias a ello es posible observar pérdidas y ganancias de 50 a 70 pares de bases (pb). Existen más de 300 paneles de sondas comerciales disponibles para la MLPA, su costo es menor que la técnica de microarreglos y permite detectar más regiones que el FISH.⁶

La hibridación genómica comparativa por microarreglos (aCGH) por sus siglas en inglés (*array-comparative genomic hybridization*) consisten en

miles de secuencias de ADN no marcadas o sondas de oligonucleótidos unidas a superficies en formato de cuadrícula de alta densidad con coordenadas específicas. Habitualmente se utiliza un tipo de microarreglo de polimorfismo de nucleótido sencillo (SNP-Array) que, dependiendo de la plataforma, tiene una resolución de 10 a 100 veces mayor que el cariotipo, lo que permite observar pérdidas o ganancias más pequeñas a lo largo de casi todo el genoma. Algunas de las limitaciones de este estudio son la falta de detección de reordenamientos cromosómicos balanceados, poliploidías y mosaicos bajos (20%), además el resultado debe ser validado por otra técnica. Entre las indicaciones del aCGH se encuentra el déficit intelectual de causa desconocida, retraso en el desarrollo psicomotor, autismo, múltiples malformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas balanceadas por cariotipo en un individuo fenotípicamente anormal, síndromes de microdelección/microduplicación y trastornos de la impronta (SNP y perfil de metilación). Esta técnica tiene mayor porcentaje de detección de alteraciones cromosómicas estructurales que el cariotipo en el caso de déficit intelectual de causa desconocida (20-25% versus 9.5%) y espectro autista (5-10% versus 1%). Los resultados de las variantes encontradas deben ser interpretados por un genetista que analice la información en las bases de datos disponibles. El microarreglo no reemplaza el

Cuadro 1. Indicaciones generales de solicitud de cariotipo en sangre periférica.

Paciente con:

- Amenorrea primaria o falla ovárica prematura
- Anomalías espermáticas: azoospermia u oligospermia grave
- Patrón de crecimiento anormal: talla baja, sobrecrecimiento, microcefalia, macrocefalia
- Genitales ambiguos o alteraciones de desarrollo sexual
- Fenotipo clínicamente anormal o múltiples dismorfias*
- Anormalidades morfológicas congénitas múltiples*
- Déficit intelectual o retardo en el desarrollo*
- Sospecha clínica de síndrome de delección, microdelección o microduplicación con o sin historia familiar**
- Enfermedad monogénica con modelo de herencia recesiva ligada al cromosoma X en una mujer
- Feto malformado o nacido muerto de etiología desconocida
- Tres o más pérdidas gestacionales (pérdida gestacional recurrente)^a

Historia familiar de:

- Alteración cromosómica estructural
- Discapacidad intelectual de probable origen cromosómico en cuyo caso el individuo afectado no hubiera podido estudiarse

Pareja con:

- Infertilidad o esterilidad de etiología no determinada
- Producto de la concepción con una alteración cromosómica no balanceada

* Se recomienda una resolución de 550 bandas GTG.

** En ausencia de FISH con una resolución recomendada de 700 bandas GTG.

^a Actualmente se define pérdida gestacional recurrente como dos o más pérdidas no necesariamente consecutivas.

cariotipo en la sospecha de síndromes cromosómicos específicos (ejemplos; trisomía 13, 18, 21, etc.), ya que no permitiría distinguir entre un arreglo estructural y una alteración numérica.⁷⁻⁹ En la *figura 3* se sintetizan las diferentes técnicas para el diagnóstico genético.

Síndromes cromosómicos por anomalía numérica

En los segmentos siguientes nos referiremos a los padecimientos más comunes y su frecuencia (*Cuadro 2*).

Síndrome de Down (trisomía 21)

Esta entidad se origina por la presencia de un cromosoma extra o de un segmento específico del cromosoma

21. Es la forma más frecuente de retraso mental de origen cromosómico, tiene características fenotípicas y una historia natural distintiva y bien definida. El fenotipo se caracteriza por retraso en el crecimiento intrauterino, hipotonía, retraso del desarrollo y déficit intelectual, microbraquicefalia, fisuras palpebrales dirigidas en sentido superior, epicanto, hipoplasia medio facial, boca y nariz pequeñas, pabellones auriculares de longitud disminuida, piel redundante en la nuca, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, pliegue palmar único, incremento en el espacio entre primero y segundo dedos de los pies, cardiopatía congénita, atresia duodenal y otras anomalías morfológicas (*Figura 4*). Existe un riesgo aumentado de presentar infecciones de vías respiratorias, hipoacusia conductiva y neurosensorial, cataratas y otras complicaciones oculares, alteraciones dentales, inestabilidad atlantoaxial, hipotiroidismo congénito (1:100), hipotiroidismo subclínico (1:3), diabetes mellitus (10%), obesidad (50%), alteraciones hematológicas (leucemia mieloide aguda, principalmente M7, leucemia linfoblástica aguda, trastorno mieloproliferativo transitorio y anemia).

Existen de 2 a 3% de pacientes con síndrome de Down cuyo cromosoma 21 extra se observa unido a otro, que con frecuencia es un cromosoma 14, un 15 u otro 21. En estos casos es necesario estudiar a los progenitores para confirmar o descartar el estado del portador e informarles el riesgo de recurrencia en futuros hijos.¹¹

Síndrome de Edwards (trisomía 18)

Es el segundo síndrome más común que afecta el número de autosomas y se debe a la presencia de un cromosoma 18 extra. Se caracteriza (*Figura 5*) por retraso en el crecimiento intrauterino, dolicocefalia, fisuras palpebrales cortas, micrognatia, pabellones auriculares dismórficos, piel redundante en nuca, malformaciones mayores (cardíacas > 90%, riñón en herradura, sistema nervioso central, gastrointestinales, ojo y extremidades) y otras anomalías (sobreposición de segundo sobre tercer dedo y quinto sobre cuarto, uñas hipoplásicas, esternón corto, pie equinovaro, talón prominente) y retraso del desarrollo psicomotor. La tasa media de supervivencia es de 3 a 14.5 días y las causas principales de mortalidad son muerte súbita secundaria a apneas centrales, insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía congénita, insuficiencia respiratoria o la combinación de estos y otros factores. A pesar de la alta mortalidad se debe ofrecer asistencia terapéutica oportuna a estos pacientes, encaminada a mantener el mejor estado de salud posible, esto con base en la opinión de los padres y del

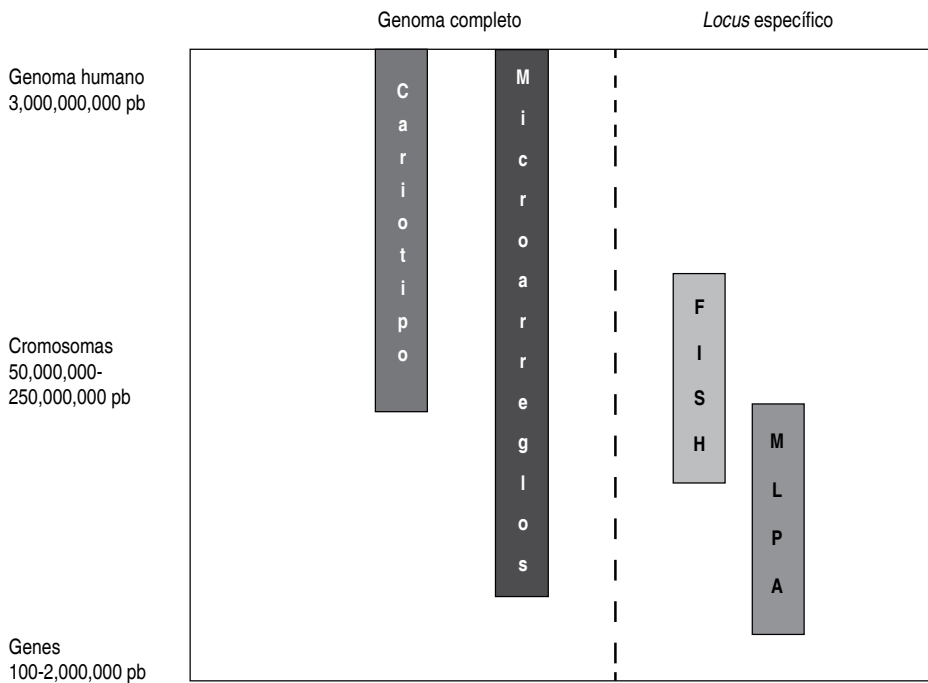


Figura 3.

Resolución y utilidad diagnóstica de las diferentes técnicas diagnósticas en genética.

Modificado de: Palmer et al. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2012.⁷

Comité de Ética de cada hospital. A los progenitores se les debe informar el pronóstico de una forma realista, pero sin dar un panorama desolador.¹⁴

Síndrome de Patau (trisomía 13)

Es un síndrome multimalformativo grave originado por la presencia de tres cromosomas número 13. Las características clínicas comunes incluyen: labio/paladar hendido, microftalmia, microcefalia, polidactilia postaxial, malformaciones cardíacas (conducto arterioso persistente, defecto septal ventricular), insuficiencia respiratoria secundaria a apneas centrales y problemas de la vía aérea superior (*Figura 6*). Menos de 10% de los pacientes sobrevive el primer día.^{16,17}

Síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X)

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico numérico que afecta a pacientes fenotípicamente femeninos que muestran un espectro amplio de características que incluyen talla baja y disgenesia gonadal. Es el resultado de la pérdida de un cromosoma sexual, ya sea X o Y o por alteraciones estructurales en cualquiera de ellos. Los médicos deben considerar el diagnóstico en mujeres con talla baja, pubertad retrasada o ante el conjunto de los siguientes hallazgos clínicos: linfedema de manos y/o pies, anomalías cardíacas principalmente de cavidades

izquierdas, coartación de la aorta, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, línea de implantación capilar posterior baja, niveles elevados de hormona, foliculo estimulante (FSH), *cubitus valgus*, displasia ungueal, paladar alto y en arco, otitis media recurrente, múltiples nevus hiperpigmentados y cuarto metacarpiano corto.¹⁸⁻²⁰

Síndrome de Klinefelter

Es un trastorno cromosómico originado por la presencia de un cromosoma X extra en un paciente con fenotipo masculino. Se caracteriza por testículos pequeños, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, talla alta, problemas de aprendizaje e infertilidad. Los testículos pequeños son la única característica clínica consistente en los pacientes 47,XXY. Tienen un riesgo relativo de 200 veces más de cáncer de mama comparado con hombres sanos de la población general, así como riesgo incrementado de padecer diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, úlceras venosas y densidad ósea disminuida.²³

Síndromes cromosómicos por anomalía estructural (Cuadro 3)

Síndrome de Wolff-Hirschhorn

Es un síndrome con amplio espectro clínico cuya causa es una deleción distal del brazo corto del cromosoma 4 que

Cuadro 2. Alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes, epidemiología y edad materna.

Cromosomopatías numéricas más frecuentes			
Síndrome	Alteración cromosómica	Epidemiología	Edad materna
Síndrome de Down	Trisomía 21 Regular 96.2% Mosaico 0.9% Translocación 2.3% Otros 0.6% ¹⁰	Primera causa de déficit intelectual de causa cromosómica Incidencia en México de 1 en 650 ¹¹ 30% se pierde antes de las 12 semanas y 26% entre la semana 16 y el término del embarazo ¹²	Riesgo incrementado por edad materna, aumenta exponencialmente desde los 30 años. Incidencia de 1 en 32 en mujeres de 40 años ¹³
Síndrome de Edwards	Trisomía 18: Regular 94% Mosaico <5% Translocación < 1%	Prevalencia 1 en 3,600-10,000 RN Prevalencia al nacimiento mayor en mujeres (F:M 60.4%) ¹⁴	El riesgo por edad materna aumenta de manera exponencial a partir de los 30 años ^{15,17}
Síndrome de Patau	Trisomía 13: Regular 90.6% Mosaico 1.1% Translocaciones 8.2% Otros 0.1%	Prevalencia de 1 en 10,000 RN Representa 0.18% de todos los embarazos, ocurre pérdida fetal en 95% de los casos ¹⁶	Existen pocos informes que evalúen el riesgo por edad materna, pero se considera que aumenta a partir de los 30 años ^{16,17}
Síndrome de Turner	Monosomía del X: Regular 50-60% Monosomía 20% Estructural 20% ¹⁸⁻²⁰	La prevalencia 1 en 2,000 mujeres Afecta a 3% de todos los fetos femeninos. Incidencia es de 1 en 2,500 mujeres nacidas vivas ²¹ El cariotipo 45,X se presenta de 1 a 2% de todas las concepciones, 10% de los abortos y 1% de los óbitos femeninos. 99% de los fetos o embriones se pierden de forma espontánea entre el primer y segundo trimestre de la gestación ²²	
Síndrome de Klinefelter	Polisomía 47,XXY; ²³ Regular 92.84% mos 47,XXY/46,XY 6.2% Otros 0.91% ²⁴	Prevalencia de 1 en 484-917 ^{25,26} El cariotipo 47,XXY representa 0.20% de abortos y nacidos muertos, así como 0.05% de los nacidos vivos y 0.08% de todas las gestaciones ²⁷ Frecuencia de 15.4% en 227 pacientes con azoospermia en México ²⁸	

abarca la región crítica 4p16.3 y se considera un síndrome de genes contiguos. 75% nace a término y 81% tiene peso bajo para la edad gestacional, dificultad para la alimentación, deficiencia en el crecimiento y todos presentan una apariencia craneofacial en forma de “casco de guerrero griego” (frontal alto, glabella prominente, puente nasal alto y amplio), como se muestra en la *Figura 7*. Otras dismorfias craneofaciales son microcefalia, asimetría facial, epicanto, filtrum corto, boca con las comisuras dirigidas hacia abajo, micrognatia, pabellones auriculares rotados hacia atrás y de baja implantación, fosetas/apéndices auriculares, labio/paladar hendido unilateral/bilateral.

También se han descrito anomalías oculares, cardiopatía congénita (50%), malformaciones genitourinarias, defectos músculo esqueléticos (60%), déficit auditivo (40%), alteraciones dentales (50%), crisis convulsivas de inicio previo a los 3 años (93%), defectos estructurales del SNC (80%) y todos presentan retraso global del desarrollo.³⁰

Síndrome Cri-du-chat

Se origina por la eliminación de un segmento del brazo corto del cromosoma 5 en el que el tamaño de la delección, puede abarcar la totalidad del brazo corto o sólo la región crítica 5p15.

Cuadro 3. Alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes, epidemiología y aspectos en el diagnóstico.

Cromosomopatías estructurales más frecuentes			
Síndrome	Alteración cromosómica	Epidemiología	Diagnóstico
Síndrome de Wolff-Hirschhorn	Deleción de brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3 región crítica): Deleción intersticial 40-50% Translocaciones no balanceadas 38.25% Translocaciones no balanceadas heredadas 6.75% Otros > 1% ²⁹	Incidencia de 1 de cada 20,000-50,000 RN y es más frecuente en mujeres 2:1 ³⁰	Deleción detectable en 50.5% por cariotipo. 49.5% requiere FISH o microarreglos 15% de las translocaciones son heredadas, por lo cual debe realizarse cariotipo a los padres ^{29,30}
Síndrome de Cri-du-chat	Deleción del brazo corto del cromosoma 5 (5p15 región crítica): Deleción terminal 77.5% Deleción intersticial 8.75% Translocación no balanceada <i>de novo</i> 8.75% Translocaciones no balanceadas heredadas 3.75% Deleción duplicación 1.25%	Incidencia se ha estimado de 1 en 15,000 a 1 en 50,000 Prevalencia de 1 en 350 en pacientes con déficit intelectual	Existe controversia entre la sospecha clínica y un resultado de cariotipo normal 8.75% no es detectado por cariotipo Debe realizarse cariotipo a los padres para descartar un reordenamiento balanceado ^{31,32}
Síndrome de microdeleción 22q11.2	Deleción en el brazo largo del cromosoma 22 en la región 22q11.2: Deleción de 3Mb 90% Atípicas 10% ³³	La mayoría de los estudios reportan una prevalencia de 1 en 4,000 recién nacidos vivos, pero varían de 1 en 2,000 a 1 en 6,395 ³⁴	El FISH detecta 95% de las deleciones. 5% sólo puede detectarse por otras metodologías como MLPA o microarreglos Menos de 1% alteraciones visibles por cariotipo 10% de las microdeleciones deben ser heredadas, por lo que debe realizarse el estudio en los padres, ya que hay adultos con afección leve ³⁵

Los pacientes nacen con peso bajo, microcefalia, cara redonda (83.5%), puente nasal largo (87%), hipertelorismo (81%), epicanto (90%), fisuras palpebrales dirigidas en sentido inferior (56%), comisuras labiales dirigidas hacia abajo (81%), pabellones auriculares de baja implantación (70%), micrognatia (96%) y llanto típico en 96% de los casos. Pueden presentarse anomalías cardíacas, neurológicas y renales, así como foseas preauriculares, sindactilia, hipospadias y criptorquidia. El llanto parecido al “maullido de gato” se debe probablemente a anomalías laríngeas (pequeña, estrecha, forma de diamante) y la epiglotis (pequeña, hipotónica), así como alteraciones neurológicas estructurales y funcionales. El fenotipo facial se modifica con la edad

(Figura 8) y la cara se torna larga y estrecha (70%) con arcos supraciliares prominentes (31%), filtrum corto (88%), labio inferior prominente (45%) y maloclusión dental (75%). Todos tienen un desarrollo retardado y déficit intelectual grave.³¹

Síndrome de microdeleción 22q11.2

Es la deleción intersticial más frecuente en el humano y tiene un amplio espectro clínico. El síndrome de microdeleción 22q11.2 es un término general que describe varios fenotipos clínicos (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, etcétera).

Los individuos afectados (Figura 9) presentan dismorfias faciales (cara alargada, hipoplasia malar,

hipertelorismo, fisuras palpebrales cortas, puente nasal amplio, base de la nariz amplia, punta nasal bulbosa, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares cortos y de baja implantación), defectos cardiacos principalmente troncoconales, insuficiencia velofaríngea con o sin paladar hendido, hipoplasia de timo, inmunodeficiencia, hipoplasia de paratiroides, retraso en el desarrollo psicomotor, dificultades en el aprendizaje,

trastornos psiquiátricos, malformaciones genitourinarias, alteraciones oculares, defectos esqueléticos, déficit auditivo y anomalías laríngeas.^{33,34}

CONCLUSIONES

Las cromosomopatías son causa frecuente del nacimiento de productos con múltiples anomalías morfológicas del desarrollo que requieren atención pediátrica oportuna, pero también la participación de todos los médicos de primer contacto y especialistas de nuestro sistema de salud. En caso de sospechar alguna entidad sindrómica originada por una alteración cromosómica tanto en número como en estructura, los pacientes deben ser enviados al médico especialista en Genética para la evaluación clínica, identificación de las herramientas diagnósticas más útiles, coordinación en el abordaje y seguimiento del paciente, así como para el asesoramiento genético integral en los padres y el probando, sólo cuando en éste último sea posible.

No existen datos de precisión en cuanto a la frecuencia de alteraciones cromosómicas en México, pero es probable que por múltiples factores como la falta de referencia y tecnología para el diagnóstico, dichas alteraciones se encuentren subdiagnosticadas y en algunas ocasiones con un seguimiento inadecuado de las complicaciones.

Tener presente estas anomalías cromosómicas y su abordaje diagnóstico debería ser de primordial interés para todos los médicos y en particular para los médicos pediatras, puesto que en sus manos está mejorar la atención multidisciplinaria para brindar al paciente



Figura 4. Paciente con síndrome de Down, en el recuadro inferior se observa pliegue palmar único, braquidactilia y clinodactilia de quinto dedo.



Figura 5. Paciente con Trisomía 18.



Figura 6. Paciente con trisomía 13, en recuadro superior se observa polidactilia preaxial.



Figura 8. Paciente con deleción 5p presenta microcefalia, cara alargada, frontal estrecho, base de la nariz amplia y mentón amplio.



Figura 7. Paciente con diagnóstico de deleción 4p con facies en forma de "casco de guerrero griego".

y a su familia una mejor calidad de vida, pensando en que muchos sobreviven más allá de la etapa infantil.

REFERENCIAS

1. Aparicio-Rodríguez JM, Hurtado-Hernández MD, Marroquín-García I, Rojas-Rivera G, Barrientos-Pérez M, Gil-Orduña NC et al. Main chromosome aberrations among 4617 chromosomal studies at a third level pediatric Mexican hospital in 19 years period of time. *Int J Genet Mol Biol.* 2011, 3(11): 161-184.



Figura 9. Paciente con microdeleción 22q11.2.

2. Stevenson R. *Human malformations and related anomalies.* En: Human malformations and related anomalies. Stevenson RE, Hall JG eds. 2nd ed. Oxford University Press. New York, NY 2006, pp 14.
3. Moore CM, Best RG. *Chromosomal genetic disease: structural aberrations.* Encyclopedia of life sciences. 2001. Nature Publish Group.

4. Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. *ECA Permanent Working Group for Cytogenetics and Society*. 2012; 29: 1-25.
5. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med*. 2005; 7(9): 650-654.
6. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2012; 13: 3245-3276.
7. Palmer EE, Peters GB, Mowat D. Chromosome microarray in Australia: a guide for paediatricians. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48: E59-67.
8. Stravopoulos J, Shago M. CCMG Guidelines for Genomic Microarray Testing. *CCMG Board of Directors*. 2010.
9. Bishop R. Applications of fluorescence in situ hybridization (FISH) in detecting genetic aberrations of medical significance. *Bioscience Horizons*. 2010; 3(1): 85-95.
10. Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004-2009. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A: 1145-1150.
11. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Atención Integral de la Persona con síndrome de Down. Lineamiento Técnico. Secretaría de Salud 2007.
12. Sillence K, Madgett T, Robert L, Overthorn T, Avent N. Non-invasive screening tools for down's syndrome: a review. *Diagnostics*. 2013; 3: 291-314.
13. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen*. 2002; 9: 2-6.
14. Cereda A, Carey J. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 81.
15. Baty B, Blackburn B, Carey J. Natural History of Trisomy 18. *Am J Hum Genet*. 1994; 49: 175-188.
16. Bruns D. Birth history, physical characteristics, and medical conditions in long-term survivors with full trisomy 13. *Am J Med Genet Part A*. 2011, 155: 2634-2640.
17. Hall HE, Chan ER, Collins A, Judis L, Shirley S, Surti U et al. The Origin of Trisomy 13. *Am J Med Genet Part A*. 2007; 143A: 2242-2248.
18. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1227-1238.
19. Sutton E, McInerney-Leo A, Bondy C, Gollust S, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four Challenges Across the Lifespan. *Am J Med Genet*. 2004; 139A: 57-66.
20. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Cuidado de la Salud en niñas y mujeres con Síndrome de Turner. México: Secretaría de Salud, 2012.
21. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91: 3897-3902.
22. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001; 358: 309-314.
23. Visootsak J, Graham Jr. J. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1(42): 1750-1172.
24. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 622-626.
25. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*. 2011; 194: 24-28.
26. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 163-170.
27. Thomas N, Hassold T. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. 2003; 9(4): 309-317.
28. Meza-Espinoza JP, Davalos-Rodríguez IP, Rivera-Ramírez H, Perez-Muñoz S, Rivas-Solís F. Chromosomal abnormalities in patients with azoospermia in Western Mexico. *Arch Andro*. 2006; 52(2): 87-90.
29. Venegas-Vega CA, Fernández-Ramírez F, Zepeda LM, Nieto-Martínez K, Gómez-Laguna L, Garduño-Zarazúa LM et al. Diagnosis of familial Wolf-Hirschhorn syndrome due to a paternal cryptic chromosomal rearrangement by conventional and molecular cytogenetic techniques. *Biomed Res Int*. 2013, Article ID 209204, 8 pages.
30. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2008; 148C: 246-251.
31. Cerruti MP. Cri-Du-Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1 (33):
32. Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, Coucourde G, Pastore G, Cavani S et al. Clinical and molecular characterization of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet*. 2001; 38: 151-158.
33. Monteiro FP, Vieira T, Sgardiolli IC, Molck MC, Damiano A, Souza J et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 927-945.
34. Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015; 8: 123-132.
35. McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2013 Feb 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al., editors. GeneReviews® [Internet].