

# Enfoque diagnóstico del niño dismórfico

*Miguel del Campo Casanelles, Fermín García-Muñoz Rodrigo,  
Desiderio Reyes Suárez y Alfredo García-Alix Pérez*

## Introducción

Entre un 2% y un 4% de los recién nacidos presentan defectos congénitos. Los graves son una causa importante de abortos, muerte fetal intraútero y de mortalidad y morbilidad posnatal, por lo que el enfoque diagnóstico es de suma importancia ya desde el periodo prenatal, pero especialmente en el recién nacido. Dilucidar la etiopatogenia del defecto tiene 3 objetivos fundamentales:

1. Conocer el curso natural del proceso y su pronóstico a corto y largo plazo, y en relación con este conocimiento establecer las pautas de seguimiento clínico, tratamiento médico y/o quirúrgico, y programas de apoyo familiar y psicosocial al paciente y su familia.
2. Establecer el patrón de herencia del defecto y el riesgo de recurrencia para la familia y el propio paciente.
3. Ofrecer opciones de diagnóstico prenatal y alternativas reproductivas al paciente y su familia.

Un diagnóstico inmediato en el periodo neonatal o incluso prenatal tiene enormes ventajas. Permite optimizar el seguimiento clínico y el tratamiento desde el principio, evitando así exploraciones o intervenciones innecesarias. Ofrece a la familia una comprensión clara del pronóstico y les permite tener expectativas realistas, con las que puedan planear el apoyo y la atención del niño con una visión global de la evolución del proceso. Sin embar-

go, muchos recién nacidos con defectos congénitos quedan sin diagnosticar, y debido a las enormes implicaciones que conlleva dar un diagnóstico, es preferible la ausencia de éste a uno erróneo. Por todo lo expuesto, una aproximación patogénica al diagnóstico de los defectos congénitos permite al neonatólogo y al genetista clínico acercarse de un modo racional y científico a las posibles etiologías del proceso, minimizando las posibilidades de error. Si no se alcanza un diagnóstico inmediato, el seguimiento clínico del paciente permitirá cumplir parcialmente los objetivos de optimizar el tratamiento y el apoyo al paciente, y ofrecerá nuevas oportunidades para alcanzar el diagnóstico definitivo más adelante. Aunque el genetista clínico establezca las bases de la comprensión de la etiología, el riesgo de recurrencia, así como el pronóstico y las posibilidades de diagnóstico prenatal y reproducción alternativa, es muy importante que el neonatólogo y el pediatra refuercen la comprensión por parte de la familia de todos estos conceptos.

Los defectos congénitos se clasifican en **mayores** cuando tienen una repercusión médica, quirúrgica o cosmética importantes para el paciente; **menores** cuando no tienen dicha trascendencia y afectan a menos del 4% de la población, y **variantes de la normalidad** cuando, sin tener trascendencia, afectan a un mayor número de individuos. Estas últimas pueden variar ampliamente de unas poblaciones o razas a otras. La relevancia de los defectos menores se resume en la tabla I.

**TABLA I. Importancia de las anomalías menores**

Problema	Implicación
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El 90% de los RN con tres o más malformaciones menores tienen anomalías mayores</li> <li>• Las anomalías menores se presentan en muchos síndromes de anomalías congénitas múltiples</li> <li>• El 42% de los casos de retraso mental idiopático asocian tres o más anomalías, de las que el 80% son menores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buscar anomalía mayor oculta</li> <li>• Ayudan en el diagnóstico</li> <li>• Ayudan en el pronóstico</li> </ul>

### Categorización etiopatogénica de los defectos congénitos

La etiología de los defectos congénitos es compleja y diversa. Es por ello que sólo una clasificación patogénica nos permite una aproximación eficaz a la posible etiología. Existe una interacción entre factores ambientales y genéticos en todos los defectos congénitos, y el peso de cada uno de los factores varía con el tipo de defecto o defectos. Se estima que más del 50% de los defectos tienen una etiología parcial o totalmente genética. La observación detallada de los defectos puede aportar información relevante acerca del momento en el que se inició, el mecanismo por el que se produjo y la potencial causa del mismo.

Los defectos estructurales de comienzo prenatal pueden ser de dos tipos básicamente: los defectos primarios aislados del desarrollo, que afectan originalmente una única estructura y son los más frecuentes, y los que representan patrones de malformaciones múltiples.

### Defectos primarios aislados del desarrollo

Los defectos primarios más frecuentes son:

1. La luxación congénita de cadera.
2. El pie equino-varo.
3. El labio leporino con o sin hendidura palatina.
4. La hendidura palatina aislada.
5. Los defectos septales del corazón.
6. La estenosis hipertrófica de píloro.
7. Los defectos del cierre del tubo neural. Los principales tipos de defectos primarios, sus factores etiológicos e implicaciones en cuanto a herencia y pronóstico se muestran en la tabla II.

### Malformación

Una malformación es un defecto morfológico que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal. La complejidad de la malformación depende del momento en que se produjo y el campo embrionario que afecta. En general, cuanto más tarde aparezcan en el desarrollo embrionario o fetal, más simples serán. Así, la holoprosencefalia es una malformación compleja que aparece antes de los 23 días, mientras que el hipospadias o la criptorquidia lo hacen semanas o meses después. La causa es con frecuencia incierta y el con-

TABLA II. Principales características de los defectos primarios aislados

	Malformación	Deformación	Disrupción
Frecuencia	2-3%	1-2%	1-2%
Etiología	Multifactorial (poligénica + ambiental)	Extrínseca o intrínseca	Infección, teratógenos, rotura amniótica
Momento de aparición	Embrionario	Fetal	Embrionario/fetal
Riesgo de recurrencia	Empírico 2-5% Variable para cada población	Depende de causa	Muy bajo. Esporádicas
Pronóstico	Según posibilidad de corrección	Bueno. Corrección ortopédica o quirúrgica	Según posibilidad de corrección

sejo genético difícil. El riesgo de recurrencia se obtiene de forma empírica (a través del estudio epidemiológico de familias con este defecto concreto), y la incidencia y la recurrencia de estos defectos varía en las distintas poblaciones y familias, poniendo de relevancia que distintos genes y distintos factores ambientales confieren susceptibilidad para el defecto. Ejemplos conocidos son la alta incidencia de defectos de cierre del tubo neural en Irlanda y Gales, en probable relación con una dieta deficiente de ácido fólico, o la alta incidencia de hendidura labiopalatina en hispanos de EEUU, en probable relación con factores genéticos. Es importante reconocer que existen casos con herencia mendeliana, y sólo una historia familiar exhaustiva permitirá averiguar qué casos comportan un riesgo de recurrencia elevado.

### Deformación

Es una forma, configuración o posición anormal de una parte del cuerpo normalmente diferenciada, producida por fuerzas mecánicas anormales, pero no disruptivas. La gran mayo-

ría afectan el sistema musculoesquelético y suelen estar producidas por moldeamiento intrauterino. Son de dos tipos:

#### Mecánicas o extrínsecas

Son las más frecuentes. Son secundarias a conflictos de espacio como en el oligoamnios por pérdida de líquido amniótico por la madre, las presentaciones de nalgas, gestaciones gemelares, tumores uterinos, útero pequeño o de conformación anormal (unicornio o bicorne), etc.

#### Funcionales o intrínsecas

Son aquellas que cursan con hipotonía e hipocinesia prenatal, por anomalías de la función neuromuscular (distrofia miotónica congénita o la enfermedad de Werdnig-Hoffmann), así como por trastornos tempranos del desarrollo del sistema nervioso central. La recurrencia de las deformaciones de origen extrínseco dependerá de que se haya o no solucionado la causa que dio lugar a la compresión. Así mismo, las deformaciones intrínsecas tendrán el riesgo de recurrencia que corresponda a la causa original.

## Disrupción

Una disrupción es un defecto morfológico de un órgano, de parte de un órgano o de una región más extensa del cuerpo, que resulta de la lesión o destrucción de una estructura normalmente formada. Se conocen dos mecanismos básicos disruptivos:

- La compresión con desgarro o amputación posterior de la parte afectada, habitualmente por bandas fibrosas amnióticas.
- La interrupción del flujo sanguíneo con isquemia, necrosis y/o reabsorción de la zona distal de la región afectada. Ejemplos de esto último son la atresia intestinal yeyuno-ileal, la gastrosquisis, la porencefalia, etc. El pronóstico dependerá de la zona afectada y de la extensión del daño, que suele ser mayor cuanto más precozmente se produjo en la gestación. Suelen deberse a causas de origen extrínseco (infección, teratógenos como cocaína, talidomida o misoprostol, traumatismos, etc.) o desconocido, como ocurre con muchas de las anomalías presuntamente causadas por una interrupción del flujo sanguíneo a una zona localizada del embrión o del feto. Las anomalías disruptivas de origen vascular son especialmente frecuentes en los gemelos monocigóticos, lo que sugiere que las anomalías del flujo en las comunicaciones vasculares entre gemelos pueden originar isquemia localizada en un órgano o tejido en desarrollo. Existe una asociación entre las anomalías disruptivas de origen vascular y la presencia de anomalías placentarias, especialmente trombosis venosas, por lo que es fundamental examinar detalladamente la placenta. En muchas de estas anomalías de origen vascular, la preeclampsia mater-

na, la edad materna joven y la nuliparidad son factores de riesgo.

## Concepto de secuencia

Se trata de un conjunto de anomalías múltiples, con la particularidad de que todos los defectos observados derivan de uno de ellos, conocido o supuesto, que da lugar a un proceso en cascada de errores secundarios y terciarios en la morfogénesis. Es importante diferenciarlo de los patrones de anomalías múltiples, ya que el riesgo de recurrencia de la secuencia es el de la anomalía original o primaria. Dicha anomalía o defecto puede ser, a su vez, una malformación, deformación o disrupción. Existen secuencias puramente malformativas, como la secuencia de Pierre-Robin, en la que el defecto primario es una malformación, la hipoplasia mandibular, y secundariamente, la lengua sólo puede alojarse impidiendo el cierre del paladar. Existen también secuencias mixtas en las que una malformación, por ejemplo, la agenesia renal bilateral, conduce a las deformaciones típicas del oligoamnios. Secuencias deformativas puras, como la ocasionada por la posición de nalgas y el oligoamnios por rotura precoz del saco amniótico. Y secuencias disruptivas como la causada por bridas amnióticas, que puede incluir amputaciones, hendidura labio-palatina, etc.

## Patrones de malformaciones múltiples

Esta categoría incluye a aquellos pacientes con una o más anomalías del desarrollo en dos o más sistemas, todas ellas atribuibles a una misma causa, conocida o desconocida. La exploración detallada del paciente, y espe-

cialmente la búsqueda de malformaciones menores, cobra una importancia fundamental en la distinción entre un defecto aislado del desarrollo y un patrón de malformaciones múltiples (tabla I). Los patrones de malformaciones múltiples se dividen en dos grupos:

### **Síndrome polimalformativo**

Es un patrón de anomalías múltiples con relación patogénica entre sí, sin que representen una secuencia. El término síndrome implica, en general, una causa única, si bien a menudo ésta es desconocida. No todas las anomalías ocurren con la misma frecuencia dentro de un síndrome. El término **espectro fenotípico** señala el total de anomalías con sus respectivas frecuencias dentro de la población con dicho síndrome. En el reconocimiento de un síndrome hay que tener en cuenta los conceptos de **penetrancia incompleta** (falta de anomalías fenotípicas en presencia de un gen anómalo) y de **expresión variable** (manifestación fenotípica de gravedad variable en los distintos pacientes portadores de un gen dentro o fuera de una misma familia). En aquellos síndromes en los que no existe una prueba de laboratorio confirmatoria, es fundamental

que se cumplan unos criterios diagnósticos clínicos mínimos, que con frecuencia están consensuados y publicados.

La mayoría de los síndromes tienen una incidencia baja (menor de 1:3.000), lo cual determina que sea difícil su reconocimiento por simple experiencia clínica, siendo entonces necesario un abordaje sistemático con revisión de la literatura, búsqueda en bases de datos y consultas con otros profesionales. Muchas de las complicaciones médicas o quirúrgicas van a depender de la presencia de determinadas malformaciones mayores (defectos cardiacos, etc.) en el paciente en concreto, pero el pronóstico global en cuanto a crecimiento y desarrollo psicomotor sólo puede establecerse bajo el diagnóstico preciso del síndrome. La etiología suele ser única y específica para cada síndrome, y cuando varias causas parecen dar lugar al mismo conjunto de malformaciones, hablamos de fenocopias o copias fenotípicas. Las causas de los síndromes polimalformativos son múltiples (tabla III), y aunque muchos siguen teniendo una causa desconocida, continuamente se producen progresos en el conocimiento de sus causas genéticas. Muchos tienen modelos de etiología recientemente conocidos, como sín-

**TABLA III. Etiología de los síndromes polimalformativos**

- **Ambiental:** teratógenos
- **Genética:**
  - *Cromosómica:* aneuploidía, translocación, deleción, inversión, duplicación, microdeleción, rearrreglos subtelo méricos, mosaicismo
  - *Monogénica mendeliana:* autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X. Con mutación genética conocida o desconocida
  - *No mendeliana:* defectos de impronta genética, disomía uniparental, herencia mitocondrial o citoplásmica, mosaicismo genético, mutaciones con expansión alélica
- **Desconocida**

dromes por microdelección, o patrones de herencia no mendeliana.

## Asociación

Es la aparición de anomalías múltiples que se asocian con más frecuencia de lo esperado por azar y de las que no se sabe que representen una secuencia o un síndrome. A medida que aumentan los conocimientos, las asociaciones pueden ser separadas en varios síndromes o secuencias. Opitz ha señalado que las asociaciones deberían entenderse más en términos biológicos que estadísticos y ha propuesto el término **patrón de anomalías múltiples idiopáticas de la blastogénesis**.

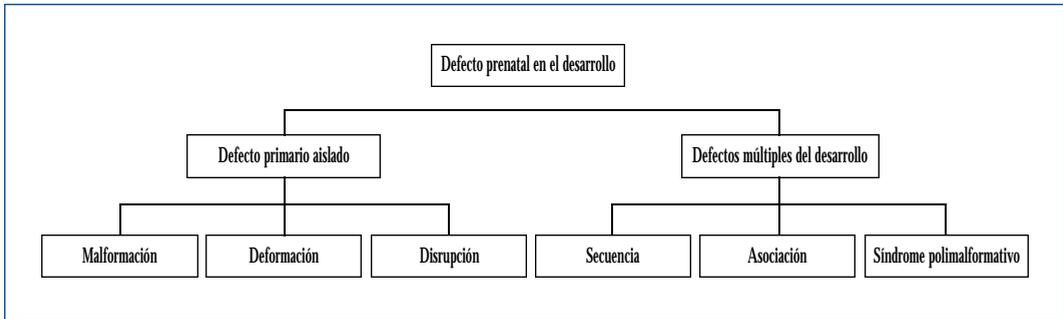
El ejemplo más típico es la asociación VATER o VACTERL, que incluye anomalías vertebrales, atresia de ano, cardiopatías, atresia de esófago, anomalías renales e hipoplasia radial. Estas alteraciones pueden aparecer en cualquier combinación de dos o más de ellas. Normalmente son esporádicas, su riesgo de recurrencia es próximo a cero y la etiología suele ser múltiple en cada una de ellas con fenocopias con etiología conocida -que constituyen un síndrome- y desconocida (VATER: hijo de madre diabética, trisomía 18, esporádico, etc.). La utilidad de su reconocimiento es la necesidad de descartar la presencia de otras anomalías ocultas que se pueden asociar a una anomalía aparente.

## Evaluación clínica

- **Historia clínica:** historia familiar de tres generaciones (consanguinidad, defectos congénitos, retraso mental, abortos, edad de los padres, etc.), antecedentes obstétricos, historia perinatal (teratógenos, movimiento fetal, etc.).
- **Exploración física:** con medición precisa y comparación con valores normales publicados, y documentación fotográfica. Intentar examinar a los familiares disponibles. Examinar la placenta.
- **Estudios complementarios.** Los estudios complementarios deben basarse en criterios clínicos de sospecha objetivos (ej.: 2 anomalías mayores o una mayor y 3 menores para cariotipo de bandas), y hay que conocer su utilidad precisa (diagnóstico, investigación) y sus implicaciones técnicas. El que se conozca el gen implicado no significa que exista una prueba disponible comercialmente para analizar las mutaciones. Todos los estudios genéticos y metabólicos deben ser secuenciales, por su complejidad y coste. Muchos requieren enviar muestras fuera del centro, y por ello, se requerirá un esfuerzo de coordinación para hacerlas llegar en condiciones óptimas. Pueden estar indicados estudios radiológicos o de otro tipo. En el neonato con defectos congénitos que fallece o en el feto, el esfuerzo diagnóstico debe ser tan intenso como en el neonato vivo (necropsia, fotos, RX, cariotipo, etc.). No hay que olvidar que la historia y la exploración aportan el diagnóstico en la mayoría de los casos.

## Atención a la familia del recién nacido con defectos congénitos

Todo el proceso diagnóstico y asistencial del recién nacido con defectos congénitos debe incluir a la familia. La comunicación debe ser precoz y continua, coherente y planificada, multidisciplinaria pero sin informaciones contradictorias. El plan diagnóstico debe estar claro, y la posibilidad de no llegar a un diagnóstico inmediato debe ser compartida con la familia, así como el hecho de que gran



**Figura 1.** Esquema diagnóstico del recién nacido con defectos prenatales del desarrollo.

parte del plan terapéutico y del apoyo psicosocial son independientes del diagnóstico. Este apoyo debe garantizarse a largo plazo, dentro y fuera del hospital.

## Bibliografía

1. Del Campo M, Perez Rodriguez J, Garcia Guereña L, Delicado A, Quero Jimenez J. CATCH-22. Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; 45:341-345.
2. García-Alix A, Quero Jiménez J. Asistencia precoz integrada en la familia del recién nacido con anomalías congénitas. *Rev Esp de Pediatr* 1995; 51: 62-70.
3. Holmes LB. Inborn errors of morphogenesis. *N Eng J Med* 1974;291:763.
4. Opitz JM. Associations and syndromes: Terminology in clinical genetics and birth defects epidemiology: Comments on Khoury, Moore and Evans. *Am J Med Genet* 1994;49:14-20.
5. Spranger J, Benirschke K, Hall JG et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. *J Pediatr* 1982;100:160-5.

## NOTAS

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---