

Cromosopatías: discapacidades e implicaciones terapéuticas

Ángela Álvarez Melcón

Universidad Complutense de Madrid. Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Facultad de Medicina, Pabellón II. Avda. Complutense s/n.
Ciudad universitaria. 28040 Madrid.
angiealmel@yahoo.es

Resumen: Las alteraciones cromosómicas o cromosopatías son la causa más frecuente de defectos congénitos. Se clasifican, principalmente, en anomalías numéricas (como trisomías o monosomías) y estructurales (duplicaciones, deleciones o por intercambio de material genético entre cromosomas). La probabilidad de detección depende del tamaño de la alteración y de la precisión de las técnicas disponibles en cada momento. Las pérdidas y ganancias menores de 4 megabases, que se denominan síndromes de microdelección o microduplicación, pueden identificarse mediante técnicas de citogenética molecular de alta resolución. El presente estudio muestra el caso de un varón de 3,5 años valorado en la Unidad de Fisioterapia de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, diagnosticado de Síndrome de microdelección 17p13, variante genómica muy poco conocida, relacionada con retraso psicomotor, y posible etiología de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente.

Palabras clave: Anomalías y malformaciones cromosómicas. Niños - Fisioterapia. Psicomotricidad en niños - Trastornos.

Abstract: Chromosomal abnormalities or cromosopathies are the most common cause of birth defects. They are mainly classified as numerical (like trisomies or monosomies) and structural abnormalities (duplications, deletions, or by the exchange of genetic material between chromosomes). Detections probability depends on the size of the alteration and on the accuracy of the techniques available in each moment. Gains and losses under 4 megabases, called microdeletion or microduplication syndromes, can be identified by molecular cytogenetic techniques of high resolution. This study shows the case of a 3,5 years old male explored at the Physiotherapy Unit in the University Clinic of Podiatry of the University Complutense of Madrid, diagnosed with 17p13 microdeletion syndrome, a little known genomic variant related to psychomotor retardation, and the possible etiology of the clinical characteristics.

Keywords: Cromosopathies. Psychomotor disorders. Physical therapy for children

INTRODUCCIÓN

El ser humano tiene aproximadamente 30.000 genes, distribuidos en 23 pares de cromosomas, 23 de cada progenitor (total: 46 cromosomas). Existen a su vez dos tipos de cromosomas, los autosómicos, que son iguales en el varón y la mujer y los cromosomas sexuales, siendo la constitución cromosómica del varón: 46, XY y de la mujer: 46, XX.

En la especie humana, por su reproducción sexual, las células somáticas son diploides (con $2n$ cromosomas), mientras que los gametos son haploides (con n cromosomas). En los procesos de división celular, tanto somática como en la gametogénesis, pueden ocurrir accidentes espontáneos o inducidos que producen anomalías cromosómicas o cromosomopatías.

El fragmento de material genético implicado en las cromosomopatías puede variar mucho de unos casos a otros y suponer tanto un aumento como la pérdida de parte del cromosoma, bien de uno o de varios cromosomas completos. Por consiguiente, las anomalías van a ser numéricas o estructurales, y pueden involucrar tanto, a los autosomas, como a los gonosomas o cromosomas sexuales⁽¹⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

Con objeto de que en el ámbito de la investigación, se pudiera entender mejor el campo de las cromosomopatías en la especie humana, fue necesario llegar a un consenso entre los distintos grupos de investigadores internacionales, con respecto a determinada nomenclatura y clasificación cromosómica. La unificación de criterios fue el objetivo primordial de la Conferencia celebrada en Denver en 1960 (Denver Study Group, 1960), donde se llegó al primer acuerdo sobre el modo de clasificar a los cromosomas, haciéndolo en función de su tamaño, y de la localización de su centrómero, quedando así clasificados en siete grupos, de la A a la G (Fig.1). La nomenclatura utiliza la letra "p" para hacer referencia al brazo corto del cromosoma y la "q" al brazo largo⁽²⁾.

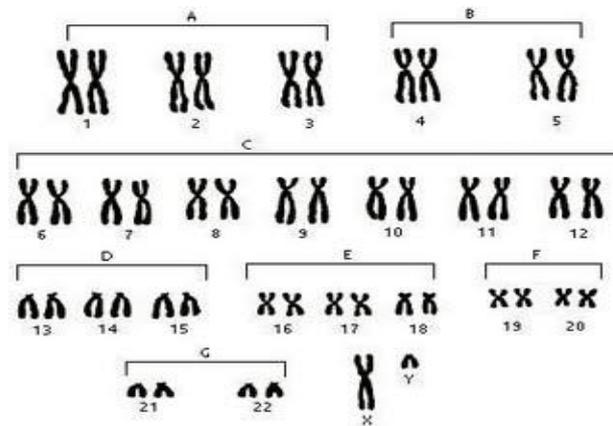


Figura 1. Clasificación de Denver (Cariotipo).

TIPOS DE CROMOSOMOPATÍAS

Alteraciones de los autosomas (autosomopatías)

- **Anomalías numéricas**

- ✓ Por exceso. Ej.: Trisomías.

Trisomía del grupo D, par 13 (Síndrome de Patau).

Trisomía del grupo E, par 18 (Síndrome de Edwards).

Trisomía del grupo G, par 21 (Síndrome de Down).

- ✓ Por defecto. Ej. Monosomías (Letales).

- **Anomalías estructurales**

- ✓ Deleciones. (Ej. Brazo corto Par 5. - Sd. Maullido de gato).
- ✓ Translocaciones.
- ✓ Duplicaciones.
- ✓ Inversiones.
- ✓ Otras.

Alteraciones en los gonosomas (gonosomopatías)

- **Anomalías numéricas**

- ✓ Por exceso.

Uno o más cromosoma X extra en la mujer. (Ej. Sd. Metahembra).

Uno o más cromosomas Y extras en el varón. (Ej. Sd. Poliyé).

Uno o más cromosomas X extra en el varón. (Ej. Sd. Klinefelter).

- ✓ Por defecto

Falta de un cromosoma X (Sd. Turner (X0) - Inviabile (Y0).

Mosaicismos

Sujeto mosaico es aquel que tiene un grupo de células con una dotación cromosómica diferente a la dotación cromosómica del resto de las células. Ej.: Mujer con XX/X, tiene un grupo celular con X (alteración) y el resto de células XX (normal)⁽¹⁾.

TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE CROMOSOMAS

En general, ante la más mínima sospecha de alteración cromosómica, se debe proceder a realizar ecografías de alta resolución y estudios de citogenética molecular específicos. También hay que evaluar a ambos padres.

Cuando el estudio citogenético de alta resolución es normal, tanto numérica como estructuralmente, la siguiente fase es considerar si podría tener un síndrome de microdelección. Para ello, es de sumo interés conocer exhaustivamente las manifestaciones clínicas que presenta cada paciente, sean de carácter leve o severas, estructurales o funcionales, ya que son orientativas sobre las técnicas de análisis que se deben utilizar⁽³⁾.

Cariotipo

Un cariotipo muestra los cromosomas de una célula, agrupados en pares de cromosomas homólogos (uno de procedencia paterna y el otro de procedencia materna) y ordenados en orden decreciente de tamaño. Por tanto, se denomina cariotipo a la distribución sistemática de los cromosomas de una única célula. El término se emplea a menudo para designar las microfotografías de los cromosomas dispuestos según la clasificación establecida.

Array prenatal o Karyonim

El denominado Cariotipo Molecular, es una técnica utilizada en diagnóstico genético que permite analizar el genoma completo de un individuo o feto, con el fin de diagnosticar alteraciones responsables de síndromes que cursan con retraso mental o malformaciones congénitas. No se trata de un cálculo de probabilidades, sino de un diagnóstico real de las anomalías prenatales o postnatales⁽³⁾.

Puede detectar una gran variabilidad de síndromes, desde los más frecuentes y conocidos como el Síndrome de Down, hasta los menos frecuentes, pero de gran

impacto clínico, que en su conjunto son responsables de las alteraciones que cursan con retraso mental y/ o malformaciones congénitas en la población general.

Algunos síndromes pueden ser debidos a otras alteraciones diferentes de las deleciones y/ o duplicaciones, como pueden ser la disomía uniparental (ej. Prader Willi), mutaciones en genes, etc., que no son detectables con esta técnica de Array.

La técnica de Array se puede realizar para un **diagnóstico prenatal** principalmente en los siguientes casos:

- Abortos espontáneos anteriores.
- Hijos previos con retraso mental/ malformaciones congénitas.
- Antecedentes familiares de síndromes genéticos.
- Sospecha ecográfica de malformaciones.
- Identificación de alteraciones encontradas en el estudio del cariotipo convencional como cromosomas marcadores, inversiones, translocaciones aparentemente equilibradas.

Aunque actualmente la inmensa mayoría de los casos se diagnostican en el primer trimestre de la gestación, muchos de estos síndromes presentan fenotipos bastante específicos, con anomalías anatómicas que sólo pueden detectarse por encima de las 16-18 semanas de gestación.

El **diagnóstico postnatal**, se llevará a cabo en pacientes que presenten:

- Alteraciones congénitas o dismorfismos.
- Retraso mental o del desarrollo sin causa aparente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera **enfermedad rara** la que tiene una incidencia menor de 0,05 % de la población (1 caso por cada 2.000 personas). Según la OMS, se calcula que hoy día existen entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras distintas y que hasta en un 80 % de las mismas se puede identificar una causa genética.

Las primeras referencias que existen relacionadas con estudios de epidemiología citogenética datan de 1969 (Sergovich y cols. 1969; Ratchiffe y cols. 1970)^(4,5), cuando

aparecen los primeros estudios de series de recién nacidos vivos a los que se les realiza el cariotipo.

En los últimos años, gracias a la mejora en la calidad de los registros de casos, es cuando se han publicado estudios citogenéticos realizados en múltiples grupos poblacionales, tales como: padres añosos, con problemas de fertilidad, con distintas ocupaciones, con retraso mental, sobre gametos masculinos y femeninos, abortos espontáneos o inducidos, recién nacidos vivos o muertos, con cardiopatías o con otros defectos estructurales, niños de distinta edades en los que se sospecha una cromosomopatía, etc. La finalidad de estos estudios es analizar las frecuencias de las distintas anomalías cromosómicas, su posible etiología, así como los distintos efectos que tienen en la población.

Se calcula que la incidencia de alteraciones cromosómicas en el producto de la concepción alcanza hasta el 8%; sin embargo, esta cifra se reduce hasta el 0,7% en el periodo neonatal, debido a la elevada tasa de pérdidas de los embarazos con aberraciones cromosómicas, sobre todo aquellas más graves, como las trisomías 13 y 18 y las triploidías. La cromosomopatía más prevalente es la trisomía 21, y en todos los protocolos de seguimiento del embarazo se incluye un método de screening para su despistaje.

En relación a la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos malformados y su distribución por tipo y por edad materna, según un estudio realizado a nivel nacional, entre marzo de 1982 y septiembre de 1996, se observó que de un total de 33.562 recién nacidos (vivos y muertos) se identificaron a 1.409 malformados (4,1%), detectándose una cromosomopatía en el 5,4% de los mismos. En total, se diagnosticaron 59 casos de síndrome de Down; 6 de trisomía 18; 3 de síndrome de Turner; 2 de trisomía 13; 2 de triple X; 1 de tetraploidía; 1 de triploidía; 1 de trisomía 9 p, y 1 de mosaicismo complejo XXY. La prevalencia extrapolada a la población general de síndrome de Down corresponde al 0,17%. Se observó una mayor incidencia de este síndrome en hijos de mujeres mayores de 35 años⁽⁶⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La talla baja, de comienzo prenatal o postnatal, es un componente habitual de muchas enfermedades raras. El escaso crecimiento puede reflejar alteraciones de la acción de la hormona de crecimiento (GH) o bien defectos a nivel molecular, como es el caso del tema que nos ocupa. Clínicamente, además de la severa deficiencia estatural, los pacientes presentan unos rasgos fenotípicos característicos. Estas enfermedades exhiben características clínicas específicas (cara tosca, hipertelorismo, implantación baja de orejas, organomegalia, etc.), que orientan el diagnóstico. El estudio inicial del niño con baja talla debe incluir una historia clínica exhaustiva, examen físico completo, valoración auxológica y determinación de la maduración ósea. Con ello se consigue

establecer un adecuado enfoque diagnóstico en la mayoría de los casos y permite orientar las exploraciones complementarias a realizar. El tratamiento debe ser precoz de forma que evitemos los efectos negativos en el crecimiento y, sobre todo, en el desarrollo psicomotor⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Varón de 3,5 años, valorado en la Unidad de Fisioterapia de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, diagnosticado de retraso del desarrollo psicomotor, cuya posible etiología sea una microdelección del cromosoma 17p13.

Anamnesis

- **Antecedentes personales:** embarazo normal y a término. Parto: Cesárea a las 38 semanas por presentación podálica. Peso y talla normales. Apgar: 9/10. No precisó reanimación.
- **Antecedentes familiares:** padres no consanguíneos, dos hermanos sanos.
- **Período neonatal:** se aprecian leves dismorfismos (extremidades cortas, más evidente en miembros superiores). Sospecha de displasia ósea de caderas.
- **Primeros estudios complementarios realizados:**
 - ✓ Cardiológico: soplo inocente (no patológico).
 - ✓ Endocrino: screening de metabopatías con resultado negativo.
 - ✓ Radiografía de cráneo, tórax, pelvis y extremidades: sin hallazgos significativos.
 - ✓ Resonancia magnética cerebral: normal.
 - ✓ Electromiograma y valoración de la Velocidad de Conducción motora y sensitiva de musculatura de miembros superiores e inferiores, que no refleja alteración del sistema nervioso periférico o muscular.
 - ✓ Estudio citogenético: cariotipo masculino normal, 46 XY (se deben tener en cuenta las limitaciones debidas a la propia técnica, que puedan influir en la no detección de mosaicismos de baja frecuencia o alteraciones estructurales de mínimo tamaño).

- Retraso en el **desarrollo psicomotor** apreciado desde los primeros meses (controlado por su pediatra, neurólogo, genetista y médico rehabilitador).

Se consideran otras alternativas diagnósticas, para lo cuál se realiza un estudio de array-CGH, que permite rastrear la totalidad del genoma.

Con posterioridad, un nuevo informe de genética médica refleja **Síndrome de microdelección 17p13**, variante genómica muy poco conocida, relacionada con retraso psicomotor, y posible etiología de las manifestaciones clínicas que presenta el paciente.

- **Tratamiento**

Desde los primeros meses el paciente ha recibido tratamiento fisioterápico (al principio tratamiento de atención temprana domiciliario, según Concepto Bobath y posteriormente, Terapia de Locomoción Refleja de Vojta), estimulación psicosenorial global y terapia ocupacional.

Por otra parte, se pautan unas órtesis dinámicas de tobillos (DAFO tipo 3,5) para limitar el acortamiento de los gemelos y el valgo tan acusado. La tolerancia es buena. Posteriormente, comienza a utilizar también órtesis extensoras pasivas de las rodillas de uso nocturno.

- **Exploración (Unidad de Fisioterapia - CUP - UCM)**

- ✓ Inspección

Decúbito supino: se observa una posición estable. La cabeza está en la línea media, los hombros en antepulsión y rotación interna, los antebrazos en pronación y las manos con tendencia a la desviación radial y flexión palmar de muñeca y dedos. La pelvis se encuentra en anteversión y las caderas y rodillas en flexión. Es capaz de girar activamente la cabeza y tronco de supino a prono y de prono a supino (volteo). Realiza prensión en línea media y puede pasar al lado contrario. Limitación de la función manual por incorrecta pinza digital. Buena coordinación óculo-manual.

Decúbito prono: mantiene buen enderezamiento de cabeza. Consigue la posición de cuadrupedia, pero la mantiene poco tiempo. Tronco tiende a cifosis dorsal. No realiza reptación ni gateo.

Sedestación: desde decúbito supino y prono realiza una sedestación oblicua. Mantiene sedestación bisquiática con importante cifosis dorsolumbar, anteversión pélvica, y caderas en abducción y rotación interna.

Bipedestación: no puede mantener la bipedestación, y al realizarla de forma pasiva abduce y pronos ambos pies.

Logra desplazarse con celeridad en sedestación, considerándose el hito madurativo más elevado que vemos en su desarrollo (correspondería con las capacidades adquiridas en torno a los 8 meses y medio).

✓ Palpación

Hipertonía de los músculos psoas, isquiotibiales y tríceps. Hipotonía de la musculatura estabilizadora de tronco, aductores y extensores de cadera y rodilla.

✓ Movilidad

En cuanto al balance articular pasivo, se logra un rango completo en miembros superiores, pero en miembros inferiores presenta limitación de la extensión de caderas y rodillas (mayor en el lado izquierdo) y de la dorsiflexión de tobillos con el retropié alineado.

La movilidad activa es adecuada en miembros superiores, pero en inferiores, existe incapacidad para realizar una extensión y aducción de caderas, una extensión completa de rodillas y dorsiflexión de tobillos.

Tiene dificultad para llevar a cabo una extensión axial de la columna vertebral, sobre todo a nivel dorsolumbar, que limita su enderezamiento.

Diagnóstico

Retraso psicomotor de etiología no filiada, posiblemente relacionado con una variante genómica (síndrome de microdelección 17p13), con bloqueo motor y deficiencias axiales en tronco y extremidades, destacando mayor inmadurez en miembros inferiores.

Tratamiento

Se recomienda continuar con tratamiento fisioterápico, además de acudir a terapia ocupacional, logopedia y mantener las pautas ortopédicas prescritas; realizando controles periódicos que permitan ir adaptándose a las nuevas necesidades del paciente.

Objetivos del tratamiento fisioterápico

- Favorecer el desarrollo global.

- Adquirir y mejorar los patrones sensoriomotrices.
- Mejorar el control postural.
- Prevenir complicaciones: ortopédicas, gastrointestinales, respiratorias, etc.
- Evitar la evolución y estructuración de las deformidades

Técnicas aplicadas

Se utilizan técnicas manuales, como masoterapia, estiramientos o cinesiterapia, que permiten mejorar la movilidad articular y reequilibrar la musculatura afectada.

Por otra parte, se aplican métodos y técnicas neurológicas específicas:

- **Método Vojta**, para evocar los patrones de postura y movimiento normales activados a través de la reptación y el volteo reflejo⁽⁷⁾.
- **Concepto Bobath**: su principal objetivo es conseguir una experiencia sensoriomotriz normal, automatizada y realizada de manera espontánea por parte del paciente⁽⁸⁾.
- **Ejercicio Terapéutico Cognoscitivo (Método Perfetti)**: es un método de rehabilitación que considera al cuerpo como una superficie receptora de informaciones y el movimiento como un medio para conocer el mundo que nos rodea⁽⁹⁾.
- **Método Le Métayer**: examen del mantenimiento postural, que informará sobre las debilidades y defectos de organización motriz. Se puede utilizar como sistema de facilitación del manejo del paciente⁽¹⁰⁾.

Resultados

En el momento actual, se aprecia una mejoría general. Mantiene una sedestación activa, con disminución de la cifosis dorsolumbar, mayor enderezamiento axial y una reducción de la abducción de las caderas. En cuadrupedia se observa mayor estabilidad de las cinturas escapular y pélvica y es capaz de gatear, aunque tiene dificultad para realizar un movimiento dissociado a nivel a la cintura pélvica, principalmente limitado por el flexo de caderas. Consigue una bipedestación activa, aunque no ha comenzado la marcha, lateral ni anterior. Continúa desplazándose sentado pero ya con menor frecuencia.

La manipulación es más adecuada, coge objetos con mayor precisión, pero no realiza aún la pinza fina.

Todavía no habla, pero su atención, comprensión y relación interpersonal también han mejorado.

CONCLUSIONES

- Las anomalías cromosómicas son la principal causa de alteración del desarrollo embrionario y fetal humano.
- Es importante seguir perfeccionando las técnicas de citogenética que permitan diagnosticar prematuramente este tipo de alteraciones.
- Los recién nacidos con alteraciones cromosómicas estructurales presentan múltiples malformaciones que afectan a todos los sistemas, aunque con diferente frecuencia y gravedad. El área craneofacial y las extremidades son las áreas más afectadas, destacando además el retraso psicomotor y la hipotonía como características comunes en la mayoría de los casos.
- Desde el punto de vista de la fisioterapia, actualmente, no existen protocolos de tratamiento específicos para niños con cromosomopatías. No obstante, las técnicas neurológicas más difundidas en otras patologías que cursan también con alteraciones en el desarrollo psicomotor son Vojta, Bobath y Le Métayer, que pueden emplearse para mejorar los distintos patrones motores.
- El déficit cognitivo es un importante hándicap para el desarrollo motor, por tanto, pueden ser de gran utilidad técnicas como el Método Perfetti.

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a las familias de los niños que nacen con defectos congénitos, por su valor e interés para enfrentarse a su situación personal y por su inmensa generosidad para prestar ayuda a la investigación, colaborando así para que otros niños nazcan sin los problemas que a ellos les afectan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004.

2. Novo Villaverde FJ. Genética humana: conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la Biomedicina. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2007.
3. Guillén M, Estrada MD, Iruretagoiena ML, Taboada J, López de Argumedo M, Lapuente JL, et al. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/ 03.
4. Sergovich F, Valentine GH, Chen ATL, Kinch RAH, Smout MS. Chromosome aberrations in 2.159 consecutive newborn babies. *New Engl J Med.* 1969;280:851-855.
5. Ratchiffe SG, Melville MM, Stewart AL, Jacobs PA, Keay AJ. Chromosome studies on 3.500 newborn male infants. *Lancet.* 1970;i:121-122.
6. Centeno F, Beltrán AI, Ruiz C, Centeno T, Macías J, Martín M. Cromosopatías en recién nacidos malformados. *An Esp Pediatr.* 2001;54:582-587.
7. Vojta V. El principio Vojta: Juegos musculares en la locomoción refleja y en la ontogénesis motora. Barcelona: Springer-Verlag; 1995.
8. Valverde ME, Serrano P. Terapia de neurodesarrollo. Concepto de Bobath. *Past & Rest Neurol.* 2003;2(2):139-142.
9. Bonito JC, Martínez J, Martínez R. El ejercicio terapéutico cognoscitivo: Concepto Perfetti. *Revista de Fisioterapia.* 2005;4(1):36-42.
10. Le Métayer M. Reeducción cerebromotriz del niño pequeño: educación terapéutica. Barcelona: Masson; 1995.

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

Cobos P. El desarrollo psicomotor y sus alteraciones: manual práctico para evaluarlo y favorecerlo. Madrid: Pirámide; 2007.

Gassier J. Manual del desarrollo psicomotor del niño. Barcelona: Masson; 2002.

Recibido: 22 septiembre 2011.

Aceptado: 23 septiembre 2011.