

Genética Neonatal

Dr. Jaime Vásquez Lamatta
Becado 2do Año Pediatría
HPM - USS



Introducción

- Los trastornos genéticos constituyen una parte importante de los ingresos en UCI's neonatales.
- Un 71% de los ingresos tienen un trastorno subyacente con un importante componente genético.
- Se plantea que los pacientes con un componente genético significativo tienen estancias hospitalaria más prolongada y mayores gastos.
- Teniendo en cuenta esta carga de cuidados de salud, la genética es un componente muy importante de la atención neonatal.

Clin Perinatol Volume 42, Issue 2, June 2015 xxi–xxii

McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. Am J Hum Genet 2004;74(1):121–7.

- Las tecnologías genéticas han avanzado rápidamente en la última década.
- Un alto porcentaje de los individuos que se evalúan para una condición genética reciben un diagnóstico definitivo.
- La secuenciación del exoma esta mas disponible en los últimos años, actualmente se diagnóstica aproximadamente el 25% de los individuos estudiados.
- Esta tasa continuará aumentando a medida que continúa el descubrimiento de genes.

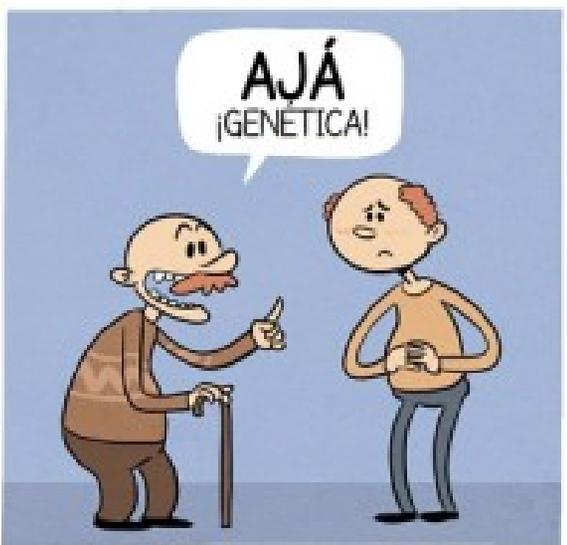
JAJAJA
¡QUE ESTÁS GORDO PAPÁ!



JAJAJA
¡QUE ESTÁS PELADO PAPÁ!



AJÁ
¡GENÉTICA!



Objetivos

Principal

- Realizar, a modo de resumen, una revisión sistemática de la genética a groso modo, en este nuevo siglo.

Específicos

- Revisar test genéticos que se usan actualmente.
- Revisar Screening neonatal realizado en todo RN en EEUU.
- Revisión de grandes síndromes genéticos.
- Revisión de malformaciones craneofaciales.

Clinics Review Articles

CLINICS IN PERINATOLOGY

Genetics Diagnosis, Inborn Errors of Metabolism and Newborn Screening: An Update

EDITORS

Michael J. Gambello
V. Reid Sutton

CONSULTING EDITOR

Lucky Jain

JUNE 2015



Gama de Pruebas Genéticas para el Cuidado Neonatal

- La elección de las pruebas genéticas dependerá de la historia, el examen físico y el diagnóstico diferencial.
- El diagnóstico molecular es importante para la gestión, la historia natural y los estudios futuros.
- La consulta con un médico genetista puede facilitar la selección de la mas adecuada prueba genética.
- Las tecnologías genéticas han evolucionado dramáticamente, ofreciendo una amplia variedad de pruebas.

Problemas actuales

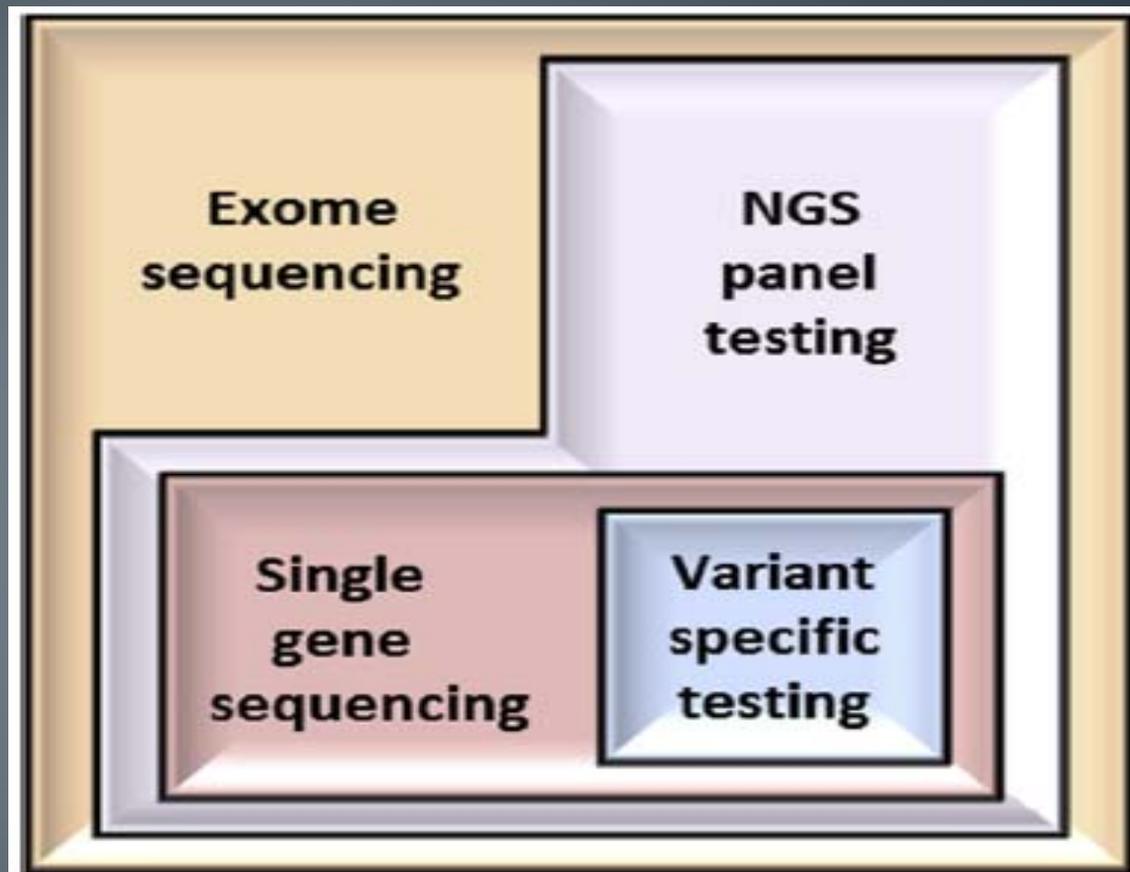
- Existen más de 3.500 enfermedades genéticas monogénicas conocidas.
- Diagnóstico más difícil debido a la rápida actualización de la genética clínica.
- A pesar de que estos son trastornos mendelianos monogénicos, el diagnóstico clínico de la mayoría de estas condiciones es complicado.
 - Pleiotropía (un gen que presenta múltiples fenotipos).
 - Heterogeneidad clínica (síntomas se solapan con otros trastornos).
 - Heterogeneidad genética (múltiples genes asociados con el mismo fenotipo o enfermedad).

Pruebas disponibles

- Aunque el **cariotipo convencional de bandas-G** e **hibridación fluorescente in situ (FISH)** todavía se utilizan ampliamente, **la matriz micro cromosómica (CMA)** es la herramienta de diagnóstico más utilizada en citogenética.
- CMA se considera la **prueba de diagnóstico de primer nivel** para los individuos con trastornos del desarrollo o anomalías congénitas.
- Las pruebas bioquímicas genéticas incluyen ensayos enzimáticos, métodos cromatográficos y ensayos de espectrometría. Todas estas son los pilares de los programas de cribado neonatal que conducen al diagnóstico definitivo de los errores innatos del metabolismo.

- Las pruebas de genética molecular abarca pruebas de mutación específica:
 - secuenciación de un solo gen.
 - secuenciación de próxima generación (NGS).
 - pruebas de panel multigénica.
 - secuenciación del exoma.
 - secuenciación de todo el genoma.
- Con la disponibilidad de tantas opciones diferentes, es necesaria la orientación cuando se trata de seleccionar la mejor prueba diagnóstica para los pacientes con posibles condiciones genéticas.

De lo macro a lo micro



Representación gráfica de las utilidades clínicas de las diferentes pruebas de genética molecular actualmente disponible

Pruebas de Citogenética

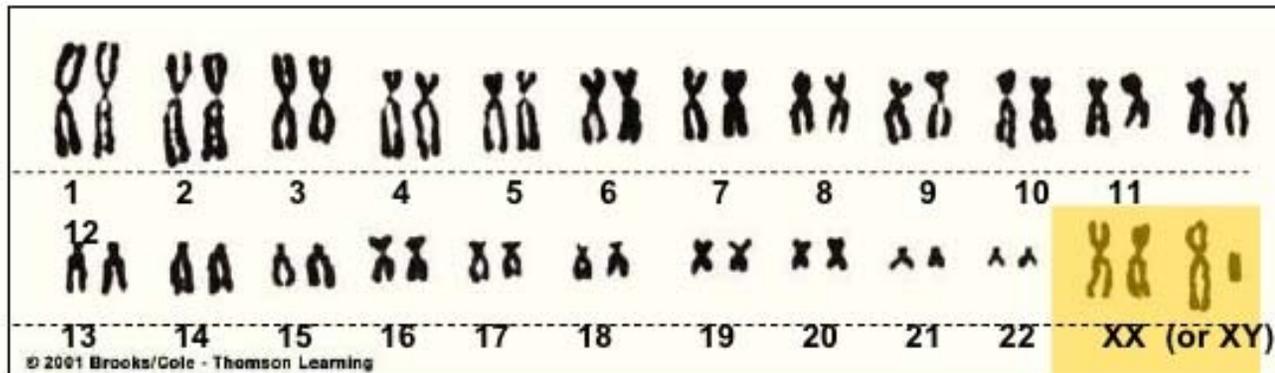
- El cariotipo en sangre y el FISH eran los análisis citogenéticos de elección, hasta el desarrollo de pruebas más sensibles como CMA.
- Un cariotipo sólo se recomienda para sospecha de cromosoma aneuploideo (trisomías 13, 18, 21) o una translocación balanceada.
- El cariotipo puede identificar deleciones o duplicaciones de 5 Mb o superior
- El FISH ha sido la prueba estándar para la detección de anomalías recurrentes como Sd. de Williams o Sd de deleción 22q11.2.



Centrifugación

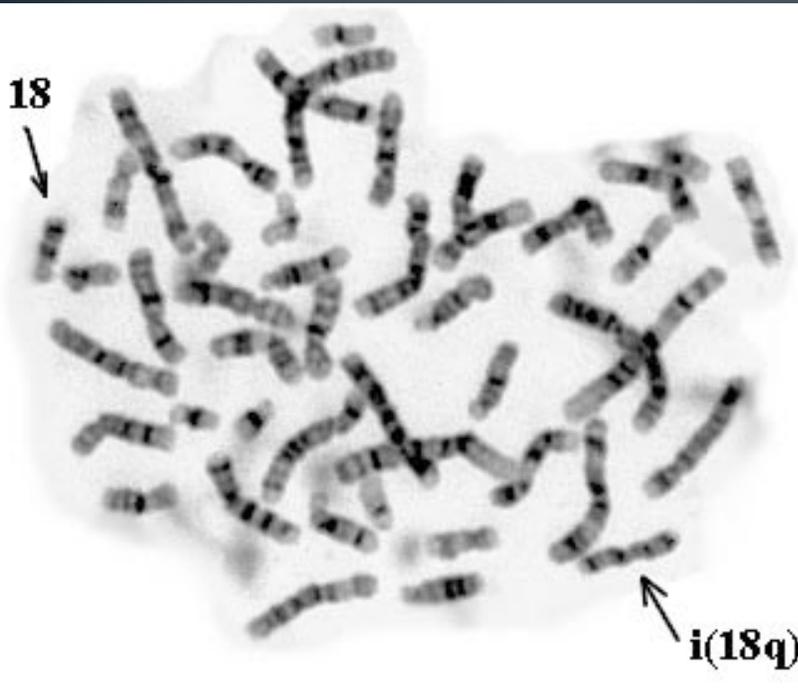


Obtener células y ponerlas a crecer en presencia de **colchicina**. Ésta detiene la división celular en metafase por que evita la formación del huso mitótico

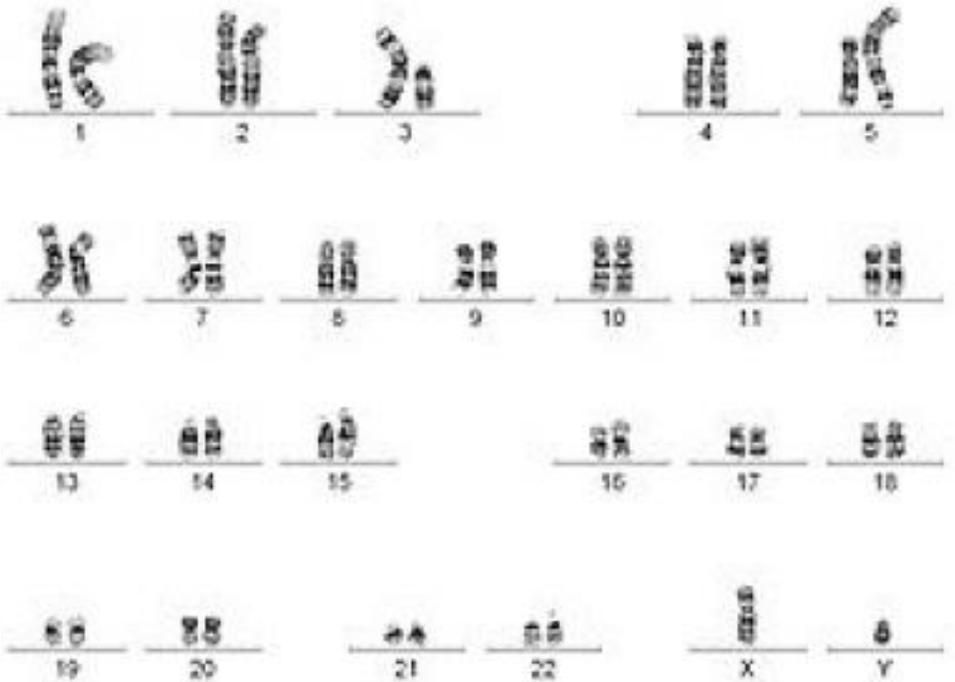


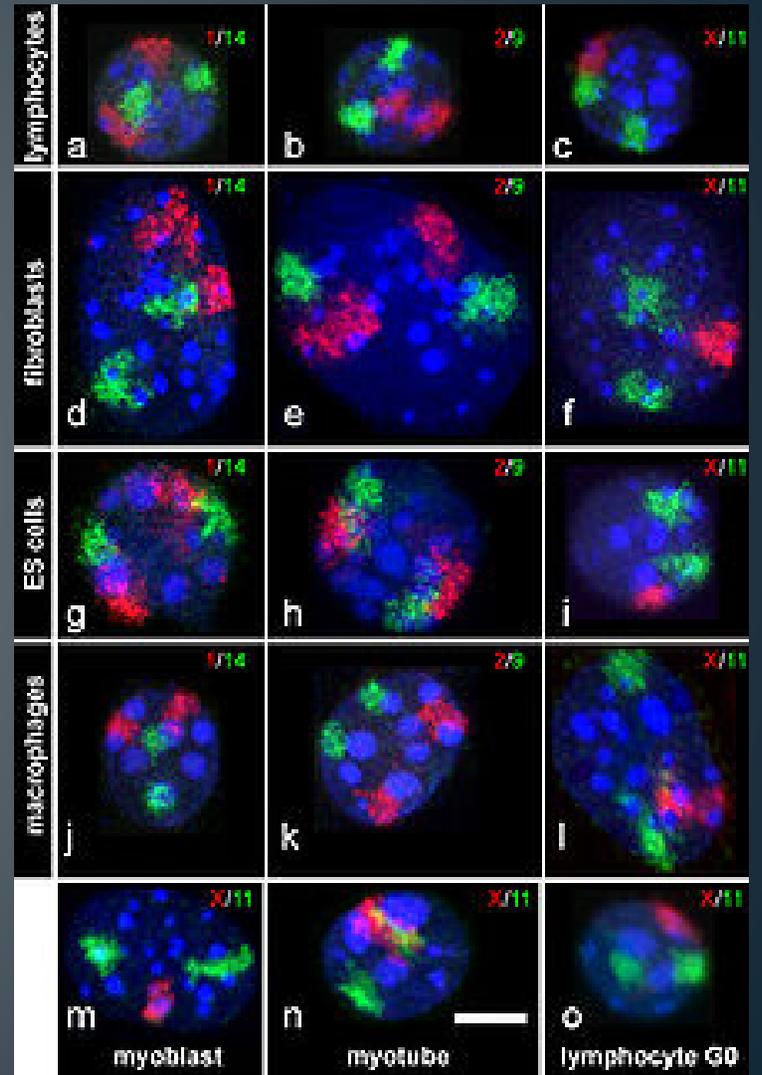
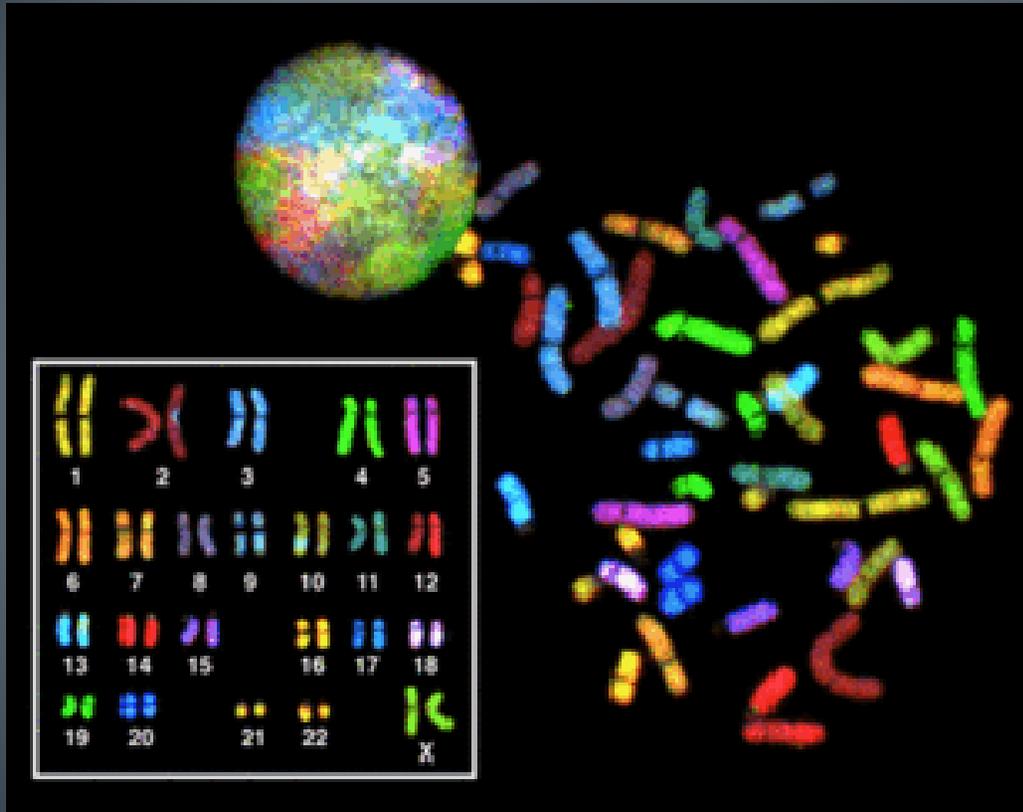
Cariotipo

18



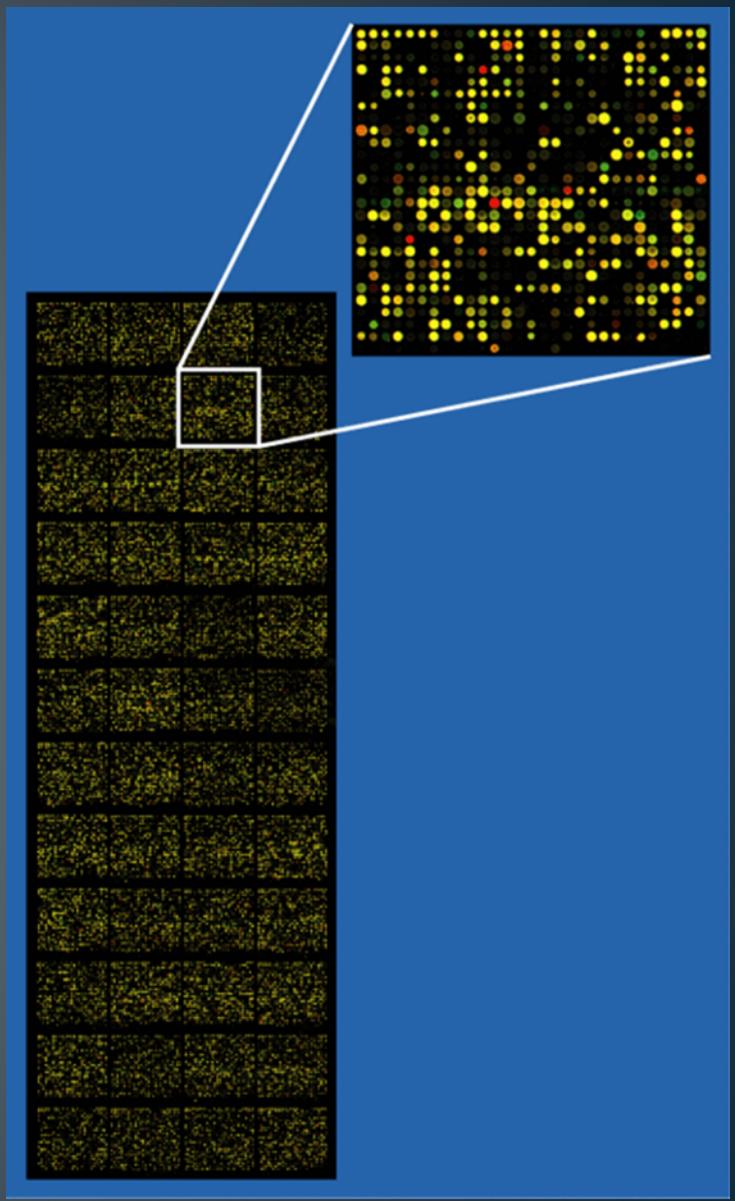
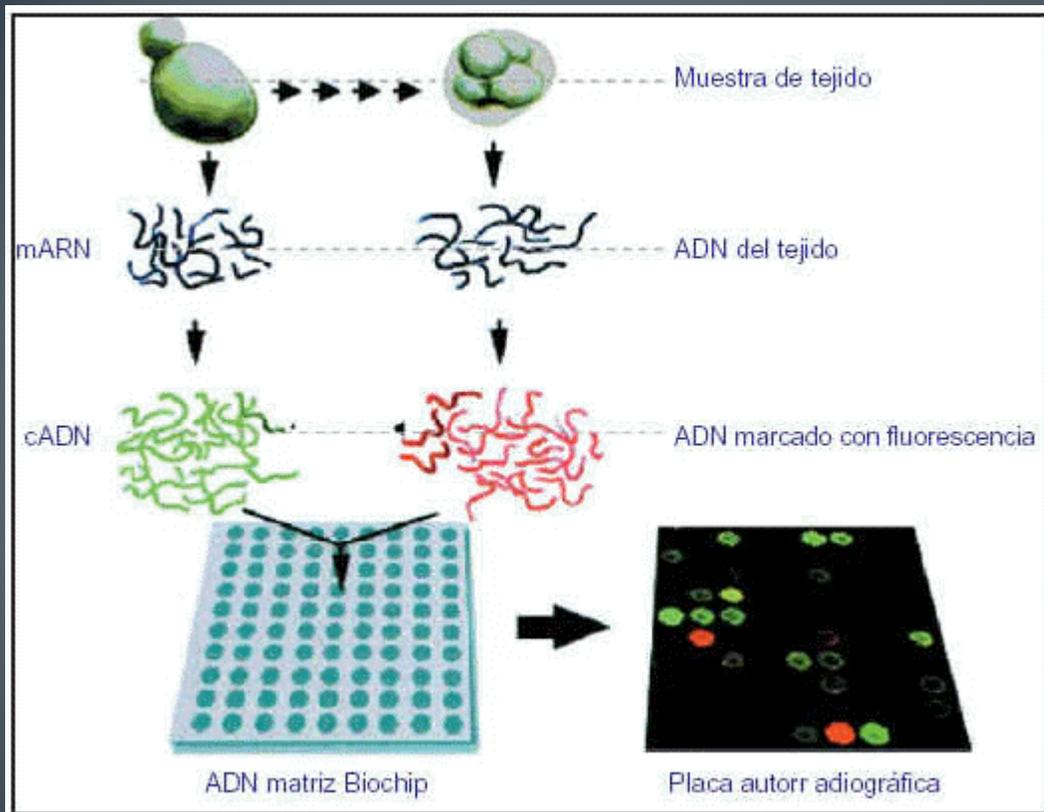
i(18q)

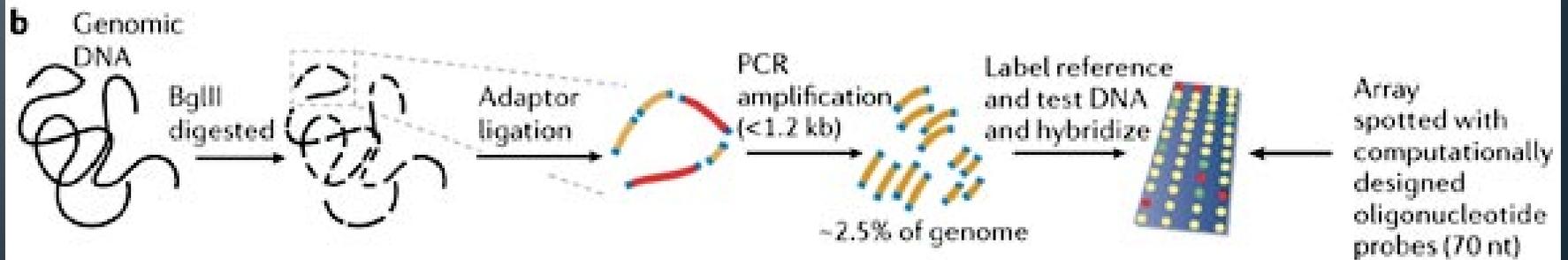
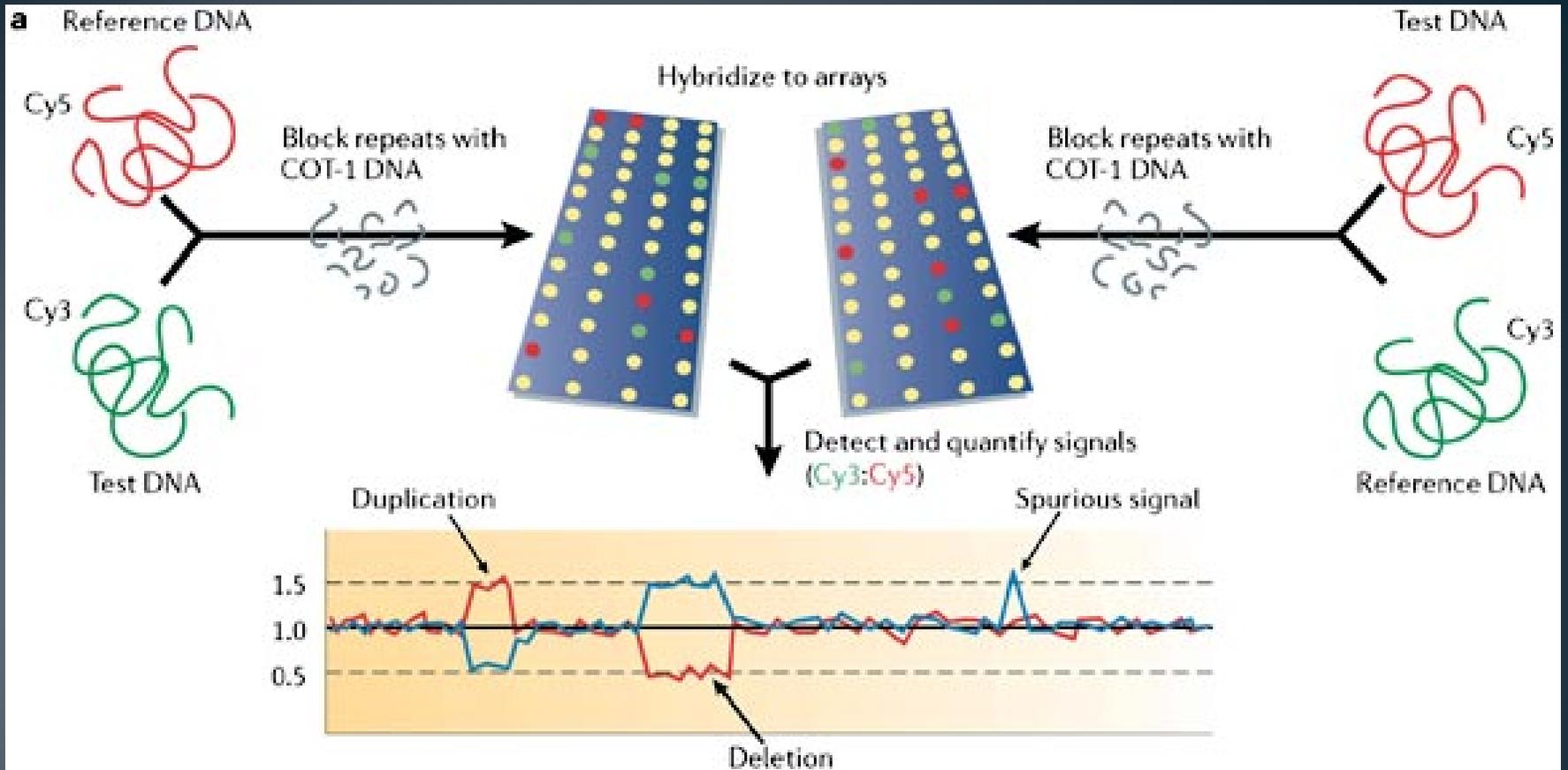




Pruebas de Matrices Micro Cromosómicas

- Basado en la hibridación genómica comparativa (aCGH).
- Utilizado para detectar deleciones cromosómicas o duplicaciones tan pequeñas como 50 kb o menos.
- También conocido como cariotipo molecular
- CMA son matrices de todo el genoma, hay genes específicos de matrices moleculares que se dirigen a un gen específico o múltiples genes de interés.
- Las pruebas CMA han mejorado significativamente la capacidad de diagnóstico.





Ensayos y Pruebas Genético Moleculares

- El estudio genético molecular comenzó a mediados de los 80's.
- Aparecieron pruebas que se pusieron en marcha tanto en el ámbito académico como en el comercial.
- Actualmente, muchas pruebas están disponibles para el Dx neonatal.
- Estos ensayos incluyen:
 - cadena de la polimerasa convencional.
 - ensayos basados en reacción polimerasa (PCR).
 - transferencia de Southern.
 - ligadura dependientes de amplificación múltiple (MLPA).
 - ensayos de secuenciación Sanger.
 - ensayos base-NGS para enfermedad mitocondrial.
 - paneles multigenes específicos de secuenciación del exoma y secuenciación del genoma.

Table 6
Types of genetic tests for CHDs

Test	Type	Target	Resolution	Detects
Karyotyping	Cytogenetic	Genome	>10 Mb	Aneuploidies, chromosomal abnormalities
FISH	Cytogenetic	Chromosomal region	>20 kb	Aneuploidies, chromosomal abnormalities
CMA (aCGH, SNP arrays)	Molecular	Genome	5 kbp	SNPs, CNVs, and other submicroscopic rearrangements
Sanger sequencing	Molecular	Gene specific	Single base	SNPs, indels
WGS/WES	Molecular	Genome/exome	Single base	SNPs, indels, CNVs ^a

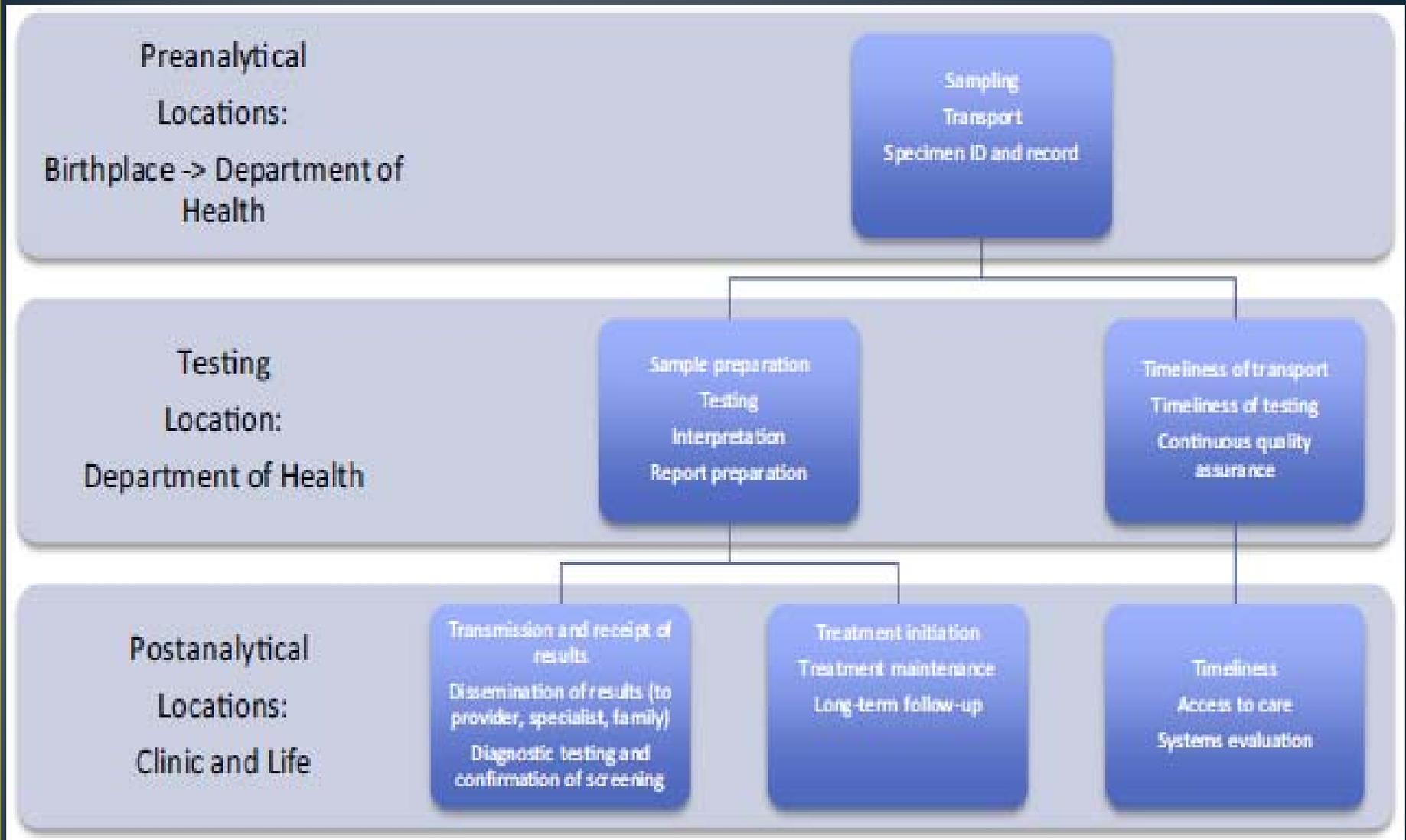
Abbreviations: aCGH, array comparative genomic hybridization; SNPs, single nucleotide polymorphisms; WES, whole exome sequencing; WGS, whole genome sequencing.

^a Detection of indels and CNVs can be difficult using current technology. Bioinformatics capabilities are emerging.

Screening del Recién Nacido

- La evaluación del RN es un triunfo de la salud pública debido a la identificación temprana de trastornos seleccionados que permiten la pronta iniciación de un tratamiento.
- Todo RN debe tener acceso a cribado neonatal específico.
- Se aplica una evaluación única al RN en UCIN, requiere atención a los protocolos para garantizar la finalización de esta esencial prueba, tanto en lo que respecta a asegurar pruebas iniciales como para repetir la prueba requerida y así con esto asegurar el diagnóstico.

- El objetivo principal de la evaluación del RN es la prevención de la morbilidad y mortalidad significativas relacionadas con los trastornos seleccionados en estos screening.
- El concepto general para la justificación de la evaluación del recién nacido es que la mejora de los resultados para los niños afectados es productivo para la sociedad como para el individuo.
- Evaluación del recién nacido implica la colaboración de muchos actores.



Componentes de un sistema de evaluación del recién nacido

- Las pruebas utilizadas son para la detección pero no diseñadas para ser diagnóstico.
- Los resultados del cribado son principalmente un símbolo para el inicio de nuevas pruebas de diagnóstico, evaluación del paciente, y la consideración de próximos pasos, incluyendo el tratamiento.
- Para este cribado, se realizó (2007) una lista de condiciones donde las 31 primeras cuentan con mayor evidencia clínica y las 26 restantes, presentan menos evidencia o deben ser descartadas como diagnóstico diferencial de las anteriores.

Recommended uniform screening panel: core conditions

Organic acid conditions

Propionic acidemia (PROP)

Methylmalonic acidemia (MUT)

Methylmalonic acidemia (Cbl A,B)

Isovaleric acidemia (IVA)

3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3MCC)

Glutaric acidemia type I (GA1)

3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria deficiency (HMG)

β -Ketothiolase deficiency (BKT)

Holocarboxylase synthase (multiple carboxylase) deficiency (MCD)

Fatty acid oxidation disorders

Carnitine uptake defect/carnitine transport defect (CUD)

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)

Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)

Long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD)

Trifunctional protein deficiency (TFP)

Amino acid disorders

Classic phenylketonuria (PKU)

Maple syrup urine disease (MSUD)

Homocystinuria (HCY)

Tyrosinemia type I (TYR)

Argininosuccinic acidemia (ASA)

Citrullinemia type I (CIT)

Endocrine disorders

Primary congenital hypothyroidism (CH)

Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

Hemoglobin disorders

S,S disease (sickle cell anemia) (HB SS)

S, β -thalassemia (Hb S/bTh)

S,C disease (Hb S/C)

Other disorders

Biotinidase deficiency (BIOT)

Critical congenital heart disease (CCHD)

Cystic fibrosis (CF)

Classic galactosemia (GALT)

Hearing loss (HEAR)

Severe combined immunodeficiency (SCID)

From Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Recommended uniform screening panel. US Dept of Health and Human Services. Available at: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/>. Accessed October 5, 2014.

Recommended uniform screening panel: secondary conditions

Organic acid conditions

Methylmalonic acidemia with homocystinuria (Cbl C,D)

Malonic acidemia (MAL)

Isobutyrylglycinuria (IBG)

2-Methylbutyrylglycinuria (2MBG)

3-Methylglutaconic aciduria (3MGA)

2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria (2M3HBA)

Fatty acid oxidation disorders

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)

Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (M/SCHAD)

Glutaric acidemia type II (GA2)

Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency (MCAT)

2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency (DE RED)

Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency (CPT-IA)

Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency (CPT II)

Carnitine acylcarnitine translocase deficiency (CACT)

Amino acid disorders

Argininemia (ARG)

Citrullinemia type II (CIT II)

Hypermethioninemia (MET)

Benign hyperphenylalaninemia (H-PHE)

Biopterin defect in cofactor biosynthesis (BIOPT BS)

Biopterin defect in cofactor regeneration (BIOPT REG)

Tyrosinemia type II (TYR II)

Tyrosinemia type III (TYR III)

Hemoglobin disorders

Various other hemoglobinopathies (Var Hb)

Other disorders

Galactosepimerase deficiency (GALE)

Galactokinase deficiency (GALK)

T-cell-related lymphocyte deficiencies

From Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Recommended uniform screening panel. US Dept of Health and Human Services. Available at: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/recommendedpanel/>. Accessed October 5, 2014.

Newborn Screening?

Many parents are unaware of the conditions included in screening, or that it varies from state to state. **Baby's First Test** brings together resources to help guide parents and health professionals alike.



What Your State Offers

Every state has its own Newborn Screening program. Learn about it.

Nevada 



Find a Condition

Get information about the 77 screenable conditions.

Type a Condition 

Google Traductor x New York | Baby's First Test x

www.babysfirsttest.org/newborn-screening/states/new-york

Aplicaciones Neo Puerto Montt Manual Farmacoter... Pediatroblastos LactMed Search Guia clinica de Trata... Biblioteca Virtual en... Educación Médica C... Otros marcadores

Your State Find a Condition Search

baby's
first test

About Newborn Screening What to Expect Living With Conditions Health Professionals Blog and News

New York currently screens for 55 conditions. Each state runs its program differently, for more detailed information please visit their website at <http://www.wadsworth.org/newborn-screening-program>.

DOWNLOAD BROCHURE
Here is a brochure for the state of New York.
[Brochure >](#)

On This Page:

- WHAT CONDITIONS ARE SCREENED FOR IN NEW YORK?
- ABOUT NEWBORN SCREENING IN NEW YORK
- POLICIES AND RESOURCES
- CONTACTS

Contacts

Sent Tweet ShareThis 1035 Print

ES 23:36 22-07-2015

Google Traductor x New York | Baby's First Test x

www.babysfirsttest.org/newborn-screening/states/new-york

Aplicaciones Neo Puerto Montt Manual Farmacoter... Pediatroblastos LactMed Search Guia clinica de Trata... Biblioteca Virtual en... Educación Médica C... Otros marcadores

Your State Find a Condition Search

baby's
first test

About Newborn Screening What to Expect Living With Conditions Health Professionals Blog and News

Amino Acid Disorders

[Argininemia \(ARG\)](#)

[Argininosuccinic Aciduria \(ASA\)](#)
State preferred name: [argininosuccinic acidemia](#)

[Benign Hyperphenylalaninemia \(H-PHE\)](#)
State preferred name: [Hyper-PHE](#)

[Citrullinemia, Type I \(CIT\)](#)
State preferred name: [citrullinemia](#)

[Citrullinemia, Type II \(CIT II\)](#)

[Classic Phenylketonuria \(PKU\)](#)
State preferred name: [phenylketonuria](#)

[Homocystinuria \(HCY\)](#)

[Hypermethioninemia \(MET\)](#)

<http://www.wadsworth.org/newborn/>
Phone: 518-473-7552

Newborn Screening Laboratory
Michele Caggana, Sc.D., FACMG
mx08@health.state.ny.us
Phone: 518-473-3854

Follow-Up Program
Beth Vogel, MS, CGC
bmh06@health.state.ny.us
Phone: 518-474-7945

Early Hearing Detection and Intervention
Brenda Knudson Chouffi
Early Intervention Program
New York State Department of Health
Empire State Plaza, Corning Tower, Room 287

ES 23:37 22-07-2015

Y en Chile con que contamos

- El laboratorio de citogenética del INTA perteneciente a la Universidad de Chile ofrece varios estudios citogenéticos humanos. http://www.inta.cl/cedinta/lab_citogenetica_mol_intro.php
- Red Salud UC cuenta con un Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética.
http://redsalud.uc.cl/ucchristus/Especialidades/genetica_clinica.act
- Red privada de salud:
 - Origen. <http://www.tuorigen.cl/index.php/panorama>
 - Genometrics <http://www.genometrics.cl>

Síndromes reconocibles en el período neonatal

- Muchos síndromes tienen una presentación diferente en el período neonatal en comparación con la infancia o la vida adulta.
- El reconocimiento temprano se basa con frecuencia en una característica o patrón de rasgos dismórficos y/o malformaciones que pueden variar de la presentación clásica visto en la infancia.
- El reconocimiento temprano de los síndromes es cada vez más importante, ya que para muchos de ellos existen directrices profesionales para el tratamiento y la vigilancia.

Objetivos de la evaluación

- Establecer un diagnóstico, identificar anomalías asociadas, desarrollar un plan de manejo, evaluar la historia natural y el pronóstico.
- El correcto diagnóstico permite a padres y médicos obtener información precisa y planificar la vigilancia apropiada, determinar los riesgos de recurrencia y soporte de acceso y promoción.
- Importante incluir: historia del embarazo, historia del nacimiento, historia familiar, examen físico e investigaciones adicionales (laboratorio e imagen).
- Imagen: eco cerebral, Rx tórax, ecocardiograma, eco abdominal o renal, examen esquelético y RMN de cerebro u otras regiones pertinentes.

- La prueba de hibridación genómica de cromosomas comparada (aCGH) es la investigación a realizar en pacientes con anomalías congénitas múltiples, defectos de nacimiento, o signos neurológicos.
- Aneuploidías, deleciones cromosómica y duplicaciones se identifican en 7,5%.
- Un conocimiento exacto de la presentación de los síndromes en el período neonatal es a menudo necesaria para obtener el diagnóstico correcto.
- Una de las primeras decisiones más importantes es si la presentación de un bebé es o no un síndrome.

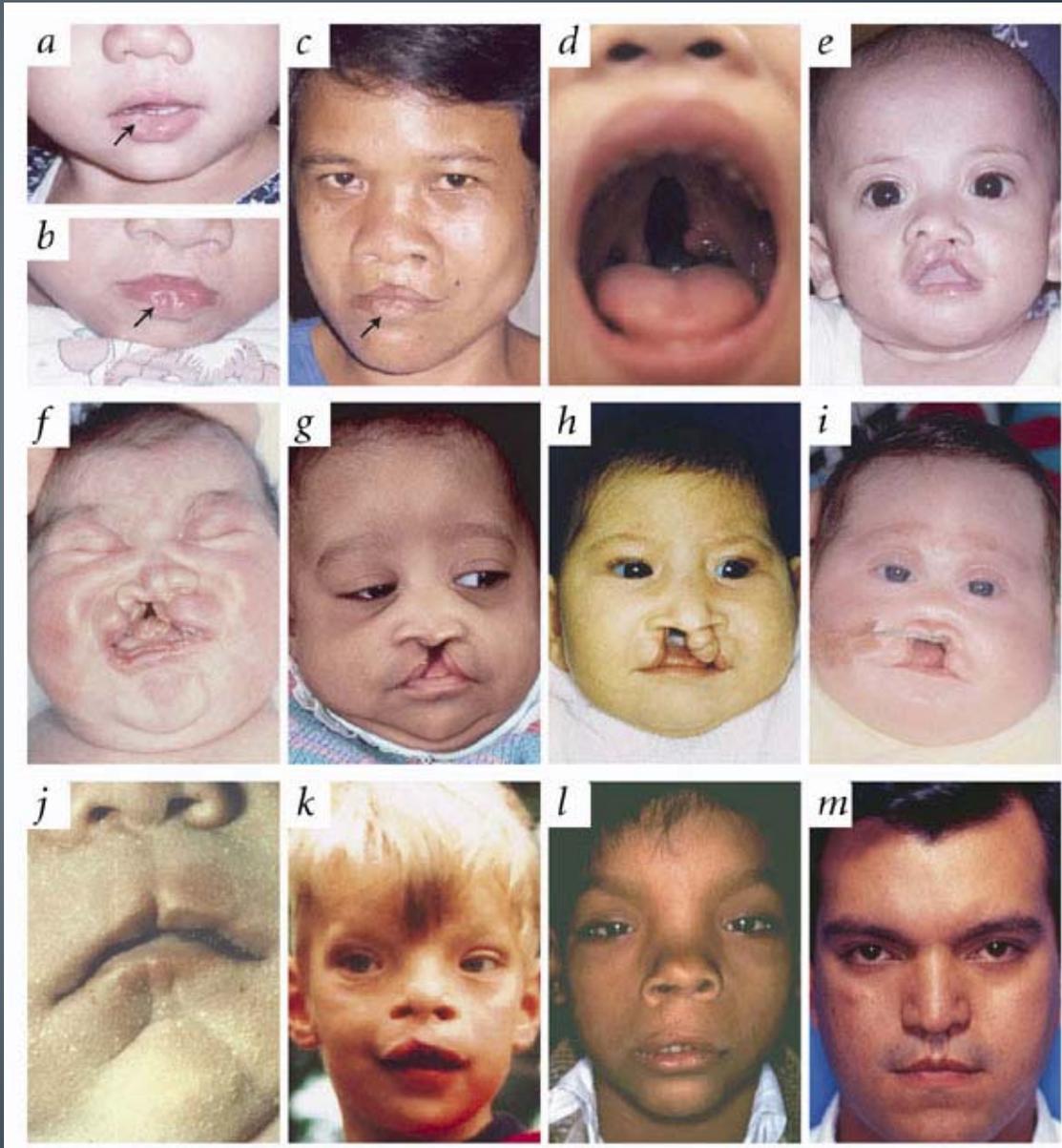
- Un síndrome se puede definir como un conjunto de anomalías del desarrollo o patrón de defectos que ocurren juntos y que son causadas por un solo evento.
- Muchos síndromes están asociados a características dismórficas y a una facie reconocible que permite un diagnóstico clínico.
- Importante saber que la apariencia y la fisiología de los bebés se altera con el tiempo y las manifestaciones de estos síndromes pueden ser específicos para diferentes períodos del desarrollo.
- En el período neonatal, los síndromes pueden ser tanto o más sencillo más difícil de reconocer.

Resumen de Sd. comunes en periodo neonatal basado en síntomas y signos cardinales

Table 1
Summary of selected syndromes that are recognizable in the newborn period: presentation

Syndromes	Characteristic Diagnostic Features	Differences in Presentation from Other Age Groups	Importance of Neonatal Diagnosis
Craniofacial Syndromes			
Van der Woude syndrome	CL/P, lip pits	No	Recurrence risk high
Stickler syndrome	Facial gestalt, Pierre-Robin sequence	Different dysmorphism	Screen for complications
Syndromes with Hypotonia			
Spinal muscular atrophy	Hypotonia	Severe in newborn	Appropriate care
Myotonic dystrophy	Respiratory difficulties	Severe in newborn	Screen for complications
Prader-Willi syndrome	Facial gestalt, hypotonia, FTT	FTT, no obesity	Early treatment
Cardiac Syndromes			
Noonan syndrome	Facial gestalt, cardiac defects, hypotonia, FTT	Different dysmorphism	Surveillance
Kabuki syndrome	Facial gestalt, cardiac defects, hypotonia	Different dysmorphism	Surveillance
Neonatal Marfan syndrome	Arachnodactyly, thin habitus; aortic dilatation	Different dysmorphism	Treatment of cardiac lesions
Gastrointestinal Syndromes			
Beckwith-Wiedemann	Macroglossia, macrosomia, abdominal wall defect	Severe in newborn	Screen for complications
Renal Syndromes			
WAGR	Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies	No	Screen for complications
Skeletal Syndromes			
Achondroplasia	Facial gestalt, short limbs, short trunk	No	Screen for complications
Osteogenesis imperfecta	Multiple fractures, short stature, osteopenia	No	Early treatment
Syndromes with Skin Findings			
Incontinentia pigmenti	Multi-stage rash	Severe in newborn	Severe in newborn

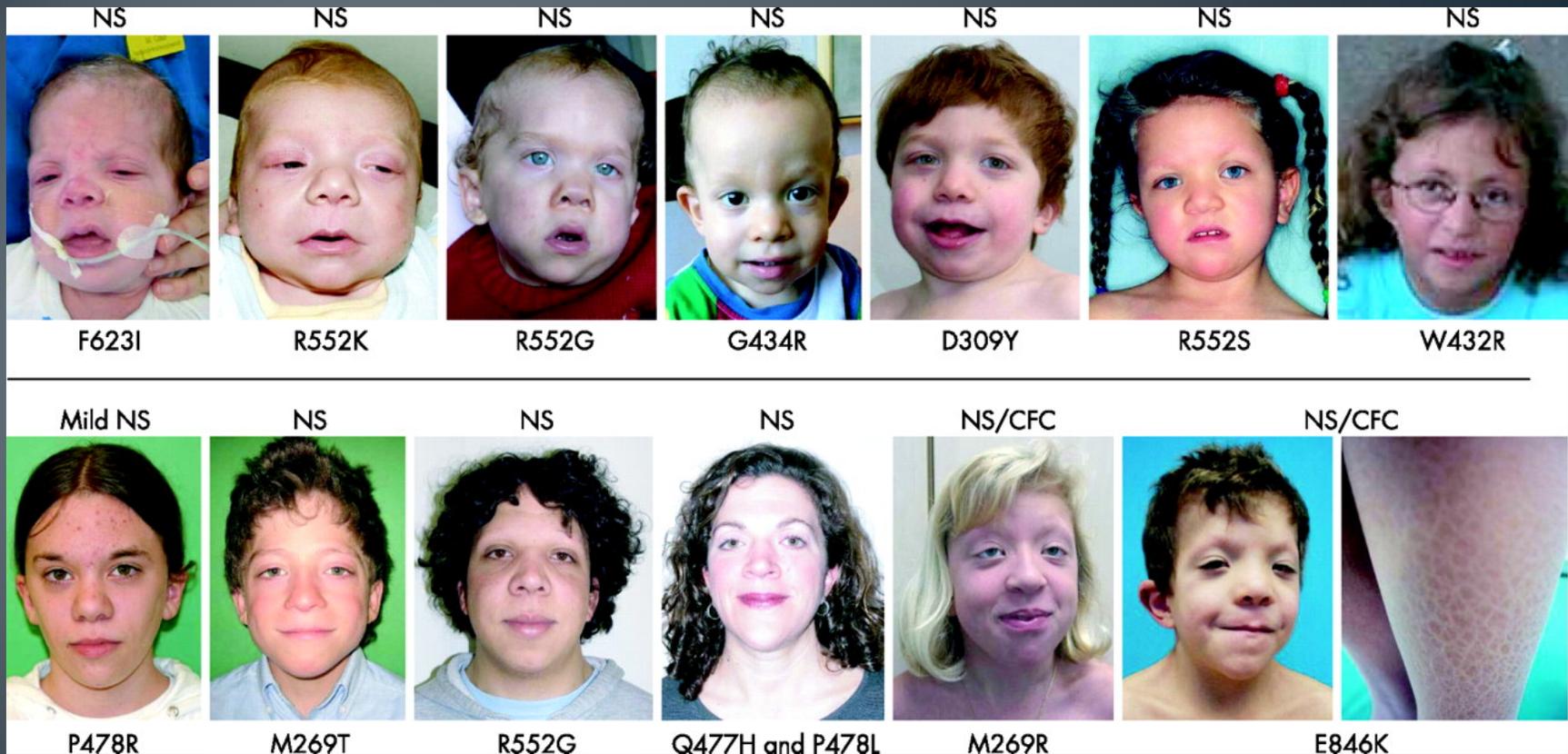
Sd. van der Woude



Sd. Prader Willi



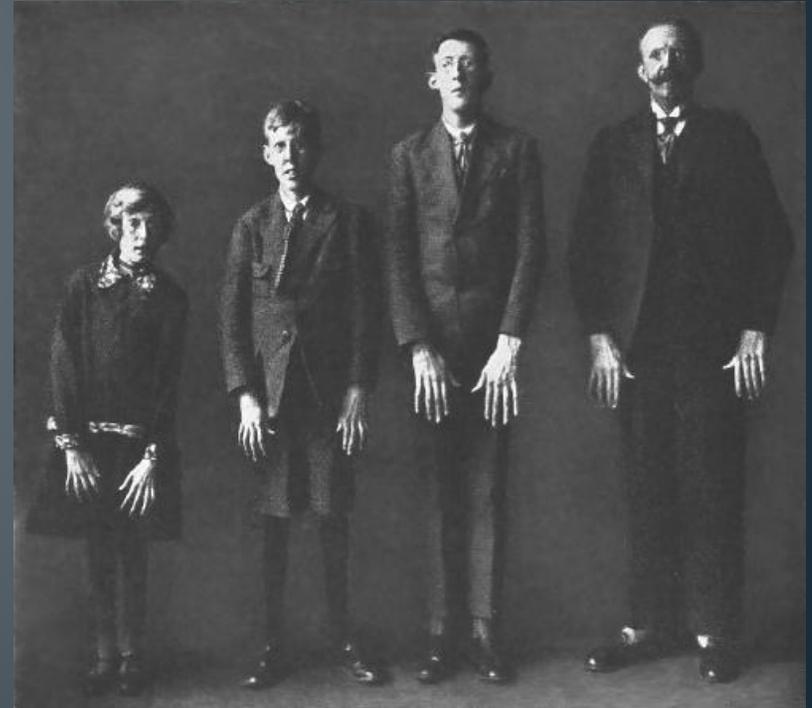
Sd. Noonan



Sd. Kabuki



Sd. Marfan



Sd. Beckwith Wiedemann



Sd. Acondroplasia



Sd. Incontinentia Pigmenti

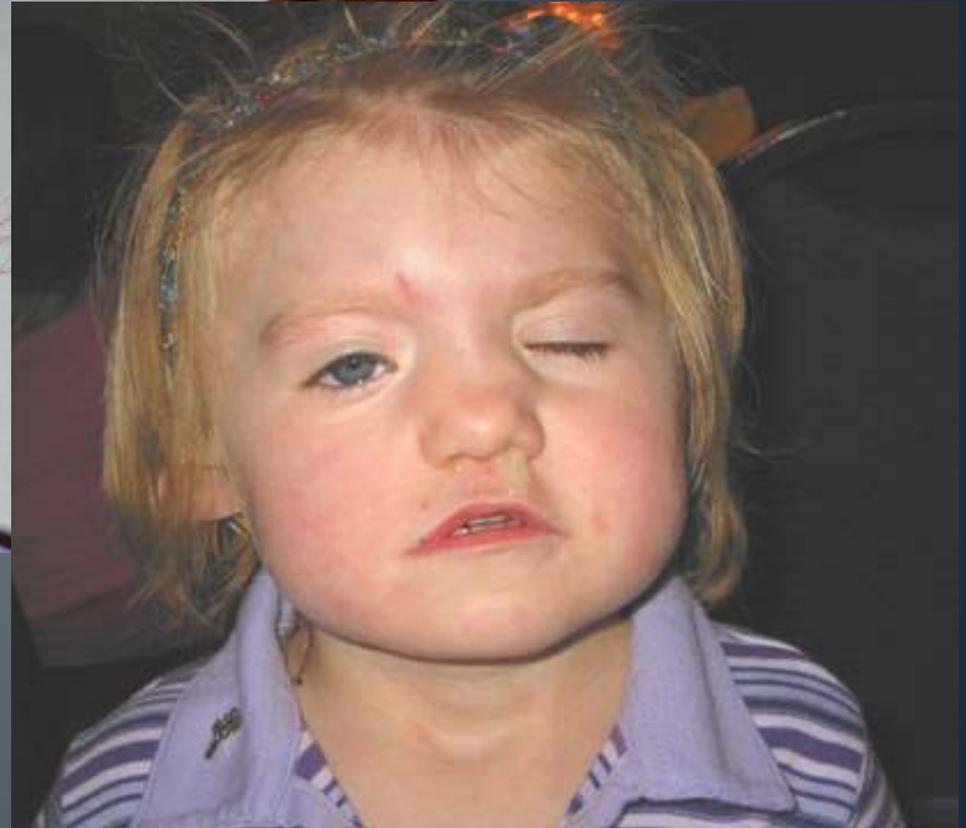


Other Syndromes

CHARGE syndrome	Coloboma, choanal atresia, heart defects	No	Screen for complications
Cornelia de Lange syndrome	Facial gestalt, limb defects	No	Screen for complications
Aneuploidy Syndromes			
Trisomy 21/18/13	See text	No	Screen for complications
Turner syndrome	Facial gestalt, cardiac defects, renal anomalies	Different dysmorphism	Screen for complications
Trisomy 8 mosaicism	Orthopedic manifestations	No	Screen for complications
Microdeletion Syndromes			
22q11 deletion syndrome	Outflow tract abnormalities, CP, hypocalcemia	Different dysmorphism	Screen for complications
William syndrome	Pulmonary stenosis, hypercalcemia, FTT	Different dysmorphism	Screen for complications
Smith-Magenis syndrome	Facial gestalt, cardiac manifestations	Different dysmorphism	Screen for complications
Metabolic Syndromes			
Smith-Lemli-Opitz syndrome	Facial gestalt, microcephaly, 2/3 syndactyly	No	Early treatment
Zellweger syndrome	Facial gestalt, hypotonia, liver disease, renal cysts	Different dysmorphism	Early treatment
Congenital adrenal hyperplasia	Ambiguous genitalia, salt wasting	No	Early treatment
Multifactorial/Environmental			
VATER/VACTERL	TEF, anal atresia, vertebral anomalies	No	Relatively good prognosis
Goldenhar syndrome	Facial asymmetry, microtia, epibulbar dermoids	No	Recurrence risk low
Infant of a diabetic mother	Macrosomia, sacral agenesis, multiple anomalies	—	Relatively good prognosis
Fetal alcohol syndrome	Facial gestalt, withdrawal syndrome	No	Screen for complications

Abbreviations: CHARGE, Coloboma-heart defects-atresia choanae-retardation of growth and development-genital defect-ear anomalies and/or deafness; CP, cleft palate; FTT, failure to thrive; NGS, next-generation sequencing; TEF, trachea-esophageal fistula; VATER/VACTERL, vertebral defects-anal atresia-cardiac anomalies-trachea-esophageal fistula-renal anomalies-limb defects; WAGR, Wilms tumor-aniridia-genitourinary anomalies-mental retardation.

Sd. CHARGE



Sd. Cornelia de Lange



Trisomia 13, 18, 21



Sd. Turner



Sd. Zellweger



Sd. VATER / VACTERL



Sd. Alcohólico Fetal



Pruebas genéticas que se utiliza con frecuencia

Table 2
Summary of selected syndromes that are recognizable in the newborn period: inheritance and genetics

Syndromes	Inheritance	Genetic Cause	Testing Modalities
Craniofacial			
Van der Woude syndrome	Autosomal dominant	<i>IRF6</i> mutations	Sanger sequencing
Stickler syndrome	Autosomal dominant	<i>COL2A1</i> , <i>COL11A1</i> , <i>COL11A2</i> mutations	Panel/NGS approach
Central Nervous System			
Spinal muscular atrophy	Autosomal recessive	<i>SMN1</i> deletion/gene conversion; other genes	Deletion testing
Myotonic dystrophy	Autosomal dominant	<i>DMPK</i> trinucleotide repeat expansion	PCR/Southern blotting
Prader-Willi syndrome	Majority sporadic	Imprinting defect at chromosome 15q11	Methylation assay
Cardiac			
Noonan syndrome	Autosomal dominant	<i>PNPT11</i> mutations; other genes	Panel/NGS approach
Kabuki syndrome	Autosomal dominant	<i>KMT2D</i> mutations	Sanger sequencing
Neonatal Marfan syndrome	Autosomal dominant	<i>FBN1</i> mutations	Sanger sequencing
Gastrointestinal			
Beckwith-Wiedemann syndrome	Sporadic; autosomal dominant	Imprinting defect at chromosome 11p15	Methylation assay
Renal			
WAGR	Autosomal dominant	<i>WT1/PAX6</i> deletions	aCGH
Skeletal			
Achondroplasia	Autosomal dominant	<i>FGFR3</i> mutation	Sanger sequencing
Osteogenesis imperfecta	Autosomal dominant/recessive	<i>COL1A1</i> and <i>COL1A2</i> mutations; other genes	Panel/NGS approach
Skin			
Incontinentia pigmenti	X-linked dominant	<i>IKBKG</i> gene deletion/mutations	Deletion testing; Sanger sequencing

Other			
CHARGE syndrome	Autosomal dominant	<i>CHD7</i> mutations; other genes	Sanger sequencing
Cornelia de Lange syndrome	Autosomal dominant	<i>NIPBL</i> mutations; other genes	Panel/NGS approach
Aneuploidy Syndromes			
Trisomy 21/18/13	Majority sporadic	Trisomy 21/18/13	Karyotype
Turner syndrome	Sporadic	XO chromosome complement	Karyotype
Trisomy 8 mosaicism	Sporadic	Trisomy 8	Karyotype
Microdeletion Syndromes			
22q11 deletion syndrome	Autosomal dominant	22q11.2 microdeletion	aCGH
Williams syndrome	Autosomal dominant	7q11.23 microdeletion	aCGH
Smith-Magenis syndrome	Autosomal dominant	17p11.2 microdeletion	aCGH
Metabolic Syndromes			
Smith-Lemli-Opitz syndrome	Autosomal recessive	<i>DHCR7</i> mutations	Sanger sequencing
Zellweger syndrome	Autosomal recessive	<i>PEX</i> gene mutations	Panel/NGS approach
Congenital adrenal hyperplasia	Autosomal recessive	<i>CYP21A2</i> mutations; other genes	Sanger sequencing
Multifactorial/Environmental			
VATER/VACTERL	Sporadic	Not known	—
Goldenhar syndrome	Sporadic	Not known	—
Infant of a diabetic mother	Environmental exposure	NA	—
Fetal alcohol syndrome	Environmental exposure	NA	—

Abbreviations: CHARGE, coloboma-heart defects-atresia choanae-retardation of growth and development-genital defect-ear anomalies and/or deafness; NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; VATER/VACTERL, vertebral defects-anal atresia-cardiac anomalies-trachea-esophageal fistula-renal anomalies-limb defects; WAGR, Wilms tumor-aniridia-genitourinary anomalies-mental retardation.

- En la revisión se proporcionan breves descripciones de algunos de los síndromes más comunes que se pueden presentar en el período neonatal.
- Destacando las diferencias entre el período neonatal y aquellos en edades más avanzadas para condiciones selectivas.
- El reconocimiento temprano es importante para la vigilancia específica o para tratamiento de partida.
- Muchos síndromes pueden ser reconocidos a partir de un patrón típico de malformaciones en el período neonatal (ej: delección 22q11, Sd. VATER/VACTERL).



Número Variante de Copias

- Número variante de copias (CNV) son una causa común de una amplia gama de trastornos humanos, alrededor del 15% de los trastornos del desarrollo neurológico, alteraciones cardíacas y otra anomalías congénitas.
- Varios métodos están disponibles para detectar CNVs, incluyendo aquellas que pueden identificar CNV a través de todo el genoma y los que sólo ven regiones específicas del genoma (ej: aneuploidías comunes que afectan a los cromosomas 13, 18, 21, X y Y).
- La interpretación clínica precisa de CNV requiere incorporación de genotipo más información del fenotipo.

Anomalías Cromosómicas

- Las anomalías cromosómicas abarcan una amplia gama de desequilibrio genómico:
 - Poliploidía (presencia de 3 [triploidía] o 4 [tetraploidia] copias de cada cromosoma).
 - Aneuploidía (todo el cromosoma individual).
 - Deleciones submicroscópicas.
 - Duplicaciones.
- Solo puede ser detectado por métodos de copias numéricas basados en el ADN (FISH o CMA).

Métodos para la Detección de CNV's

- Varios métodos han sido desarrollados en los últimos años para la detección de deleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos.
- Algunos de estos métodos permiten análisis genómicos, en la que el complemento entero del cromosoma es evaluado, mientras que otros sólo examinan regiones específicas del genoma.
- Los métodos difieren en su nivel de resolución y el tipo de muestra que se puede analizar.

Table 1
Benefits and limitations of tests used to detect copy number variation

Test Type	Test Evaluates	Test Benefits	Test Limitations
G-banded chromosome analysis	Genomewide large-scale deletions, duplications, and structural rearrangements ^a ; aneuploidy	Can detect balanced rearrangements	Cannot detect small imbalances (<3–5 Mb) May miss low-level mosaic cases
Chromosomal microarray analysis	Genomewide deletions and duplications; aneuploidy	Can detect small deletions and duplications not detected by G-banded karyotype; can be done using DNA isolated from uncultured cells	Cannot detect balanced rearrangements (eg, translocations or inversions); does not give information about the mechanism of an imbalance; may miss low-level mosaic cases
Chromosomal microarray analysis, with SNPs	Genomewide deletions and duplications; aneuploidy	Able to detect some uniparental disomies; can detect regions of AOH and consanguinity	Cannot detect balanced rearrangements (eg, translocations or inversions); does not give information about the mechanism of an imbalance; may miss low-level mosaic cases
Interphase FISH for aneuploidy	Aneuploidy of specific chromosomes (13, 18, 21, X, Y)	Performed on uncultured cells	Limited to certain regions of the genome
NIPS	Aneuploidy of specific chromosomes (13, 18, 21, X, Y)	Performed using a blood sample from the mother	Limited to certain regions of the genome

Abbreviations: AOH, absence of heterozygosity; NIPS, noninvasive prenatal screening; SNP, single-nucleotide polymorphism.

^a Structural rearrangements are translocations, inversions, supernumerary chromosomes, and so forth.

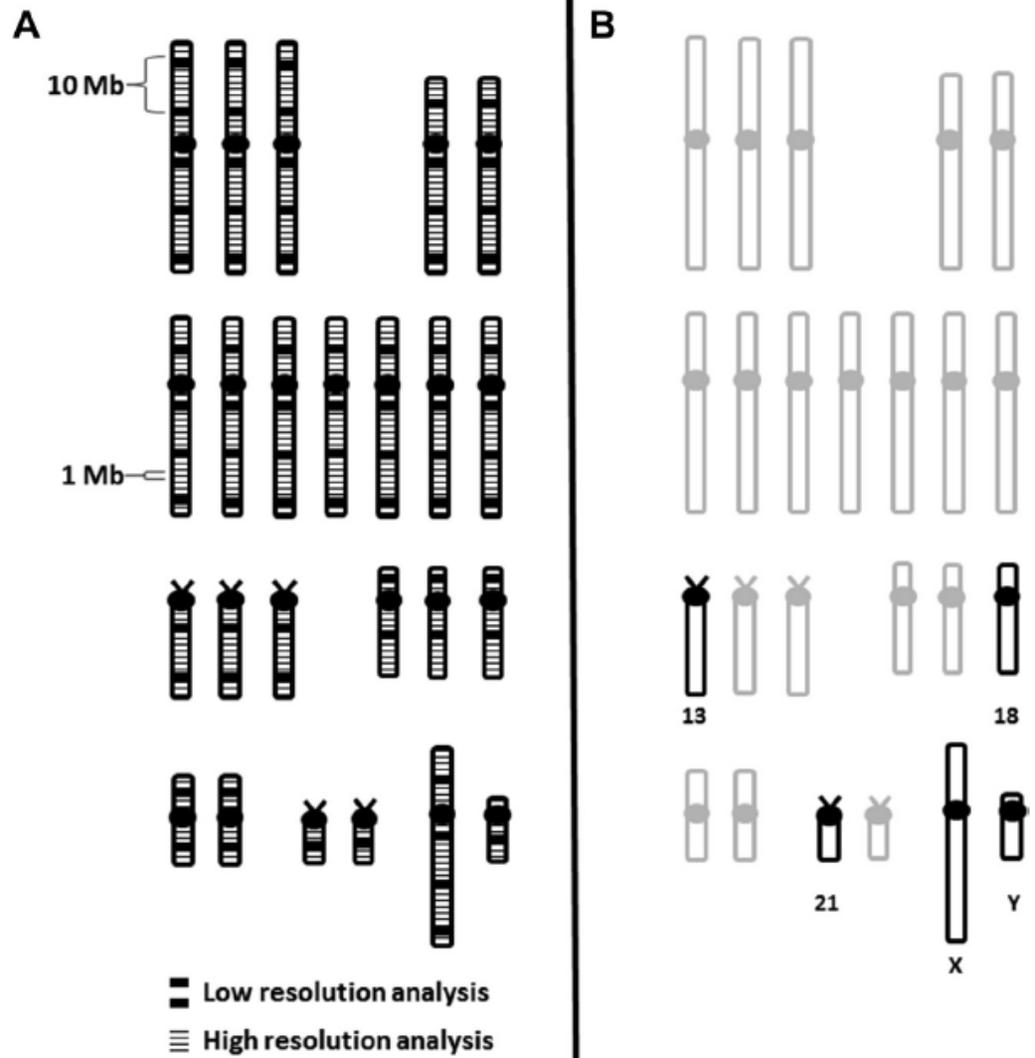


Fig. 1. Comparison of genomewide versus targeted analyses for CNV detection using a schematic diagram of a human karyotype. (A) Genomewide analysis by G-banding or CMA. The thick black lines correspond with the lower resolution obtained from traditional G-banding analysis, whereas the thin black lines correspond with the higher resolution from newer techniques, like CMA. This example shows that CMA can detect an imbalance of 1 Mb that would be missed by G-banding. G-banding could only detect larger imbalances, such as the 10 Mb abnormality shown. (B) Targeted analysis. The only chromosomes being analyzed by targeted analysis are shown in black. The gray chromosomes would not be analyzed by targeted tests.

Diagnostico Prenatal de CVN's

- Las pruebas de diagnóstico proporcionan una representación exacta del complemento cromosómico fetal.
- Actualmente, todas las pruebas de diagnóstico prenatal requieren un procedimiento invasivo, como amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, para obtener una muestra directamente del feto o placenta.
- Por el contrario, las pruebas de detección tienen riesgos de falsos positivos y falsos negativos, ya que la muestra no se obtiene directamente del feto (muestra de sangre materna).

Box 1

Selected clinical features that suggest the presence of a chromosomal disorder

Congenital anomalies

Examples: structural abnormalities of the heart, renal system, skeletal system, and/or brain

Dysmorphic features

Hypotonia

Intrauterine growth retardation

Failure to thrive

Microcephaly

Seizures

Ambiguous genitalia

Table 2
Frequently observed recurrent CNVs identified among clinical populations referred for CMA testing

CNV ^a	Copy Number	Syndrome	Size (Mb)	Genomic Coordinates (hg19)
Highly Penetrant Phenotype				
7q11.23 (<i>ELN</i>)	Deletion	Williams	1.4	chr7:72744455-74142513
8p23.1 (<i>SOX7, CLDN23</i>)	Deletion	—	3.6	chr8:8119296-11765719
8p23.1 (<i>SOX7, CLDN23</i>)	Duplication	—	3.6	chr8:8119296-11765719
15q11.2q13 BP2-3 (<i>UBE3A</i>)	Deletion	Prader-Willi or Angelman	4.8	chr15:23758391-28557186
17p11.2 (<i>RAI1</i>)	Deletion	Smith-Magenis	3.5	chr17:16757112-20219651
17p11.2 (<i>RAI1</i>)	Duplication	Potocki-Lupski	3.5	chr17:16757112-20219651
17q21.31 (<i>MAPT, KANSL1</i>)	Deletion	Koolen-de Vries	—	—
22q11.2 (<i>TBX1, HIRA</i>)	Deletion	DiGeorge/velocardiofacial	2.9	chr22:18661726-21561514
Variable Clinical Phenotype				
1q21.1 (<i>GJA5</i>)	Deletion	—	0.8	chr1:146577487-147394506
1q21.1 (<i>GJA5</i>)	Duplication	—	0.8	chr1:146577487-147394506
7q11.23 (<i>ELN</i>)	Duplication	—	1.4	chr7:72744455-74142513
15q11.2q13 BP2-3 (<i>UBE3A</i>)	Duplication	—	4.8	chr15:23758391-28557186
15q13.3 BP4-5 (<i>KLF13, CHRNA7</i>)	Deletion	—	1.3	chr15:31137105-32445408
15q13.3 BP4-5 (<i>KLF13, CHRNA7</i>)	Duplication	—	1.3	chr15:31137105-32445408
16p11.2 (<i>TBX6</i>)	Deletion	—	0.6	chr16:29649997-30199855
16p11.2 (<i>TBX6</i>)	Duplication	—	0.6	chr16:29649997-30199855
16p11.2 distal (<i>SH2B1</i>)	Deletion	—	—	—
16p11.2 distal (<i>SH2B1</i>)	Duplication	—	—	—
16p12.1 (<i>CDR2, EEF2K</i>)	Deletion	—	—	—
16p13.11 (<i>MYH11</i>)	Deletion	—	—	—
17q12 (<i>HNF1B</i>)	Deletion	Renal cysts and diabetes	—	—
17q12 (<i>HNF1B</i>)	Duplication	—	—	—
22q11.2 (<i>TBX1, HIRA</i>)	Duplication	—	2.9	chr22:18661726-21561514

The list is divided into CNVs that have a highly penetrant phenotype and those with more variable phenotypic presentations. Within each category, the CNVs are listed in chromosomal order. The CNV list was compiled from multiple sources, but should not be considered exhaustive: DECIPHER syndrome list (<https://decipher.sanger.ac.uk/syndromes#overview>), Clinical Genome Resource (ClinGen) pathogenic list (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvarstudy/ID/nstd45>), and also Refs.^{27,38-41}

Abbreviation: BP, breakpoint.

^a Genes in the CNV region are included as landmarks for genomic location and are not necessarily known to be causative of phenotype.

Recursos en línea para CNV

- Existe una lista que enumera algunos de los recursos en línea para CNV y sus correspondientes fenotipos que se utilizan con mayor frecuencia para la interpretación de significado clínico.
- Lo tabla incluye 3 diferentes tipos de herramientas:
 - Navegadores genéticos.
 - Bases de datos de CNVs (presenta casos y controles de cohortes).
 - Catálogos fenotípicos de la información obtenida de la literatura.
- Todos estos recursos son dinámicas y en evolución a una velocidad que depende en gran parte en el descubrimiento, presentación de datos, y esfuerzos de curación de los investigadores, laboratorios clínicos, médicos, y otros actores.

Table 4
Online, publically available genome resources with CNV and phenotype data

Database	Web Address	Case CNV Data	Control CNV Data	Phenotype Data
Genome Browsers				
dbVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/	X ^a	X ^a	X ^a
Ensembl	http://www.ensembl.org	X ^a	X ^a	X ^a
UCSC Genome Browser	https://genome.ucsc.edu/	X ^a	X ^a	X ^a
Databases of CNVs Submitted from Case and Control Cohorts				
ClinVar ^b	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	X	—	X
DECIPHER	https://decipher.sanger.ac.uk/	X	—	X
DGV	http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home	—	X	—
ECARUCA	http://ecaruca.net	X	—	X
Catalogs of Phenotypic Information				
GeneReviews	http://www.genetests.org/resources/genereviews.php	—	—	X
MedGen	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen	—	—	X
OMIM	http://www.omim.org/	—	—	X
Orphanet	http://www.orpha.net/	—	—	X

Abbreviation: dbVar, Database of Genomic Structural Variation; DECIPHER, Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources; DGV, Database of Genomic Variation; ECARUCA, European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.

^a Displays data in browser format that is derived from several of the CNV and phenotype resources listed later.

^b Main submission portal for data from the groups previously known as the International Standards for Cytogenomic Arrays and the International Consortium for Clinical Genomics, which are now integrated into ClinGen.

Evaluación y Diagnóstico del Niño Dismórfico

- Las anomalías congénitas son una causa importante de ingresos en UCIN.
- Las anomalías congénitas pueden ser de etiología genética o pueden ser el resultado de la exposición a teratógenos o herencia multifactorial.
- La presencia de una anomalía congénita en particular puede requerir evaluación para la presencia de otras anomalías específicas asociado o síndromes genéticos.
- La mayoría de los síndromes genéticos se definen por un patrón específico de anomalías congénitas.
- Algunas anomalías congénitas pueden heredarse en las familias como un rasgo aislado, destacando la importancia de tener una historia familiar y de examinar padres por similares anomalías, cuando sea apropiado.

Conceptos

- Una anomalía es un defecto estructural que se desvía de la normal estándar y puede ser categorizados como mayor o menor.
- Una anomalía importante tiene importancia quirúrgica, médica, o cosmética y puede ser un marcador para otras malformaciones ocultas.
- Una anomalía menor no tiene importancia quirúrgico o cosmética significativo; sin embargo, muchos síndromes genéticos se reconocen con base en el patrón de anomalías menores presentes.

Anomalías: mecanismos de aparición

- 1ro. **Malformación** → defecto estructural derivado de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (defectos congénitos del corazón, labio leporino). Estos tipos de anomalías son más propensas asociada con una condición genética o predisposición.
- 2do. **Deformación** → anomalía que surge de fuerzas mecánicas prenatales contrarias formando estructuras fetales (pie zambo, la superposición de dedos de los pies y forma de la cabeza inusual). Las deformaciones son raramente genética y su riesgos de recurrencia es generalmente bajo.
- 3ro. **Interrupciones** → defectos estructurales resultantes de la destrucción o interrupción intrínseca del tejido normal (defectos por reducción de extremidades de secuencia de banda amniótica y atresias intestinales debido a la insuficiencia vascular).

Dismorfias observadas en el Neonato

Table 1 Overgrowth in the neonatal period and associated conditions			
Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Beckwith-Wiedemann syndrome	Macroglossia Abdominal wall defects Hemihyperplasia Neonatal hypoglycemia Visceromegaly Posterior helical ear pits Anterior linear ear lobe creases	Blood glucose level monitoring Abdominal ultrasound α -Fetoprotein level	Methylation analysis of 11p15
Chromosomal abnormalities	Congenital heart defects Ophthalmologic abnormalities Genitourinary abnormalities	Echocardiogram Ophthalmologic evaluation Renal ultrasound	Chromosomal microarray
Infant of a diabetic mother	HPE Spina bifida Congenital heart defects Neonatal small left colon Vertebral defects Tibial hemimelia with preaxial polydactyly Caudal regression syndrome	Cranial ultrasound or head MRI Echocardiogram Renal ultrasound Sacral ultrasound AP and lateral radiographs of the entire spine	None



Fig. 1. Tibial hemimelia with proximally placed preaxial polydactyly of the right foot in an infant born to a woman with poorly controlled insulin-dependent diabetes. Note the short and bowed lower extremity with a dimple around the knee. (From Adam MP, Hudgins L, Carey JC, et al. Preaxial hallucal polydactyly as a marker for diabetic embryopathy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:14; with permission.)

Table 2
Fetal growth restriction and associated genetic conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Chromosomal abnormalities	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
Trisomy 13	HPE Microphthalmia/colobomas Congenital heart defects Cutis aplasia	Head ultrasound Ophthalmologic evaluation Echocardiogram Renal ultrasound	Routine chromosome analysis
Trisomy 18	Prominent occiput Micrognathia Congenital heart defects Horseshoe kidney Overlapping fingers	Echocardiogram Renal ultrasound	Routine chromosome analysis

Table 3
Aplasia cutis congenita and associated genetic conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
AOS	Limb defects Cutis marmorata telangiectasia congenita CNS abnormalities Cardiovascular abnormalities	Brain imaging Limb radiographs Echocardiogram	Sequencing of <i>ARHGAP31</i> , <i>DOCK6</i> , <i>RBPJ</i> , <i>EOGT</i>
Scalp or midline back ACC (without multiple anomalies)	May have underlying bony or neural tube defects	Infectious work-up Skull radiograph Head MRI Spinal ultrasound or MRI	None
Trisomy 13	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)

Abbreviation: CNS, central nervous system.



ACC on the vertex of the scalp. (Courtesy of Heather Brandling-Bennett, MD, Seattle, WA.)

Table 4
Holoprosencephaly and associated conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Chromosomal abnormalities	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
Infant of diabetic mother	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
Single gene disorder	Microcephaly Hypotelorism Nasal hypoplasia Midline CLP Single central incisor	Head MRI imaging Dental evaluation in those where teeth have erupted	Sequencing of <i>SHH</i> , <i>ZIC2</i> , <i>SIX3</i> , <i>TGIF1</i> , <i>GLI2</i> , <i>PTCH</i>
Trisomy 13	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)
Trisomy 18	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)

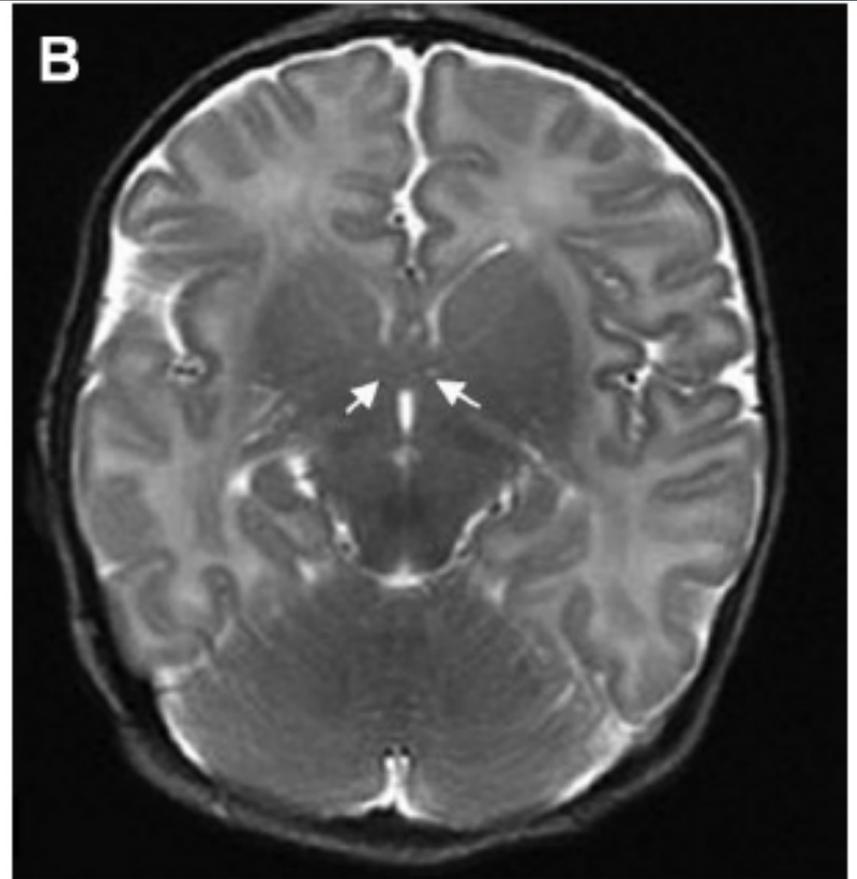
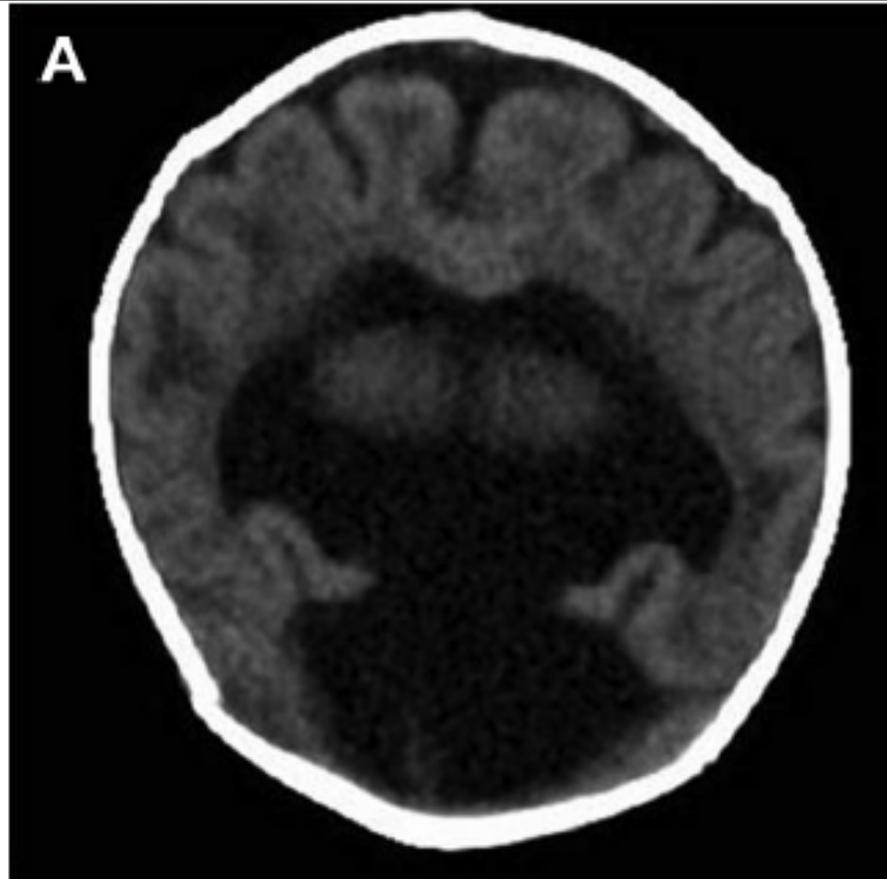


Fig. 3. (A) Brain MRI of an infant with alobar HPE, the most severe form of HPE, demonstrating a single large ventricle. (B) Brain MRI of an infant with a milder form of HPE in which there is subtle fusion of the thalami (*arrows*).

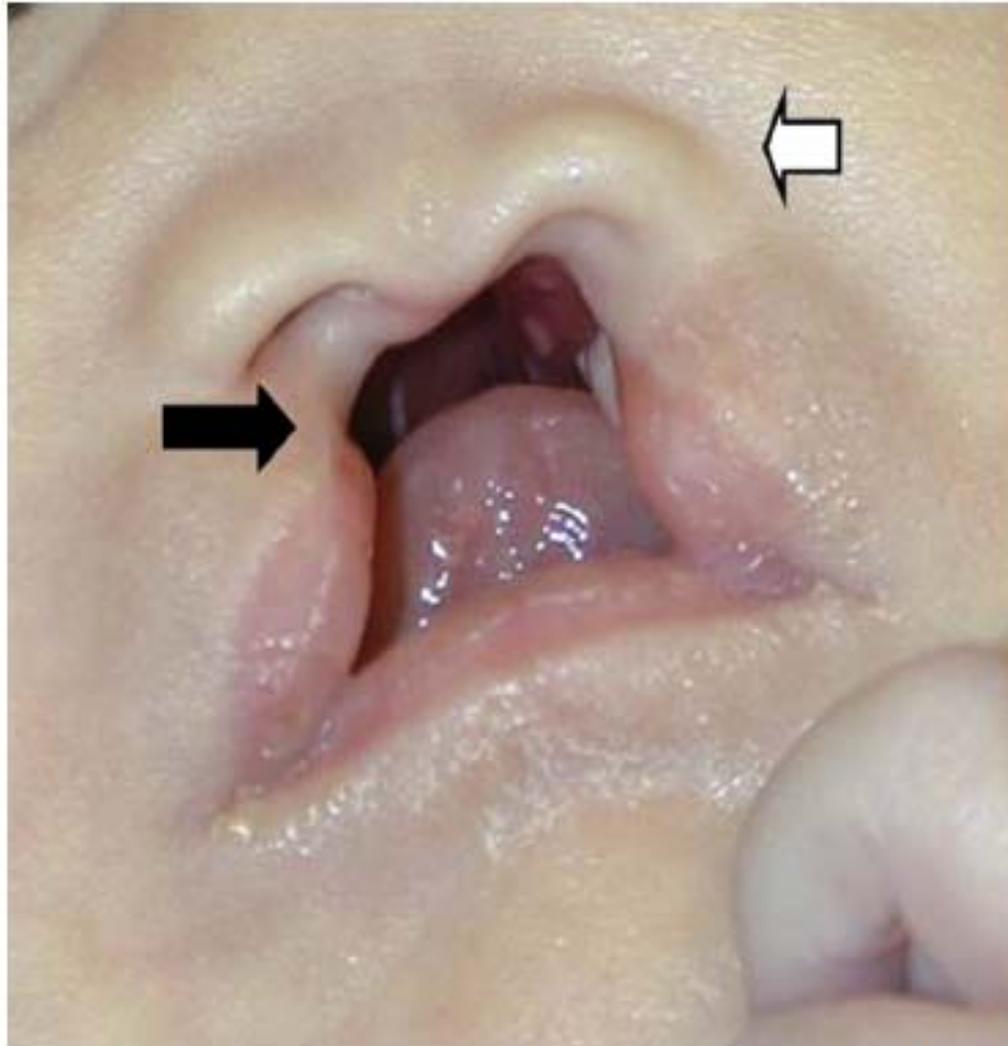


Fig. 4. This infant with HPE has microcephaly, hypotelorism, a hypoplastic nose, and a midline cleft of the lip and palate. The white arrow points to hypoplastic nares and the black arrow points to the large midline cleft lip and palate.

Table 6
Conditions associated with preauricular ear tags

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Craniofacial microsomia	External ear anomalies Hearing loss Cleft palate Maxillary and/or mandibular hypoplasia Renal anomalies	Audiology evaluation Renal ultrasound	Chromosomal microarray
Isolated	May have a positive family history	Audiology evaluation	None

Table 7
Conditions associated with preauricular ear pits

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Branchio-oto-renal syndrome	External ear anomalies Brachial cleft fistulae Renal anomalies	Audiology evaluation Renal ultrasound	Sequencing of <i>EYA1</i> , <i>SIX5</i> , <i>SIX1</i>
Craniofacial microsomia	(See Table 6)	(See Table 6)	(See Table 6)

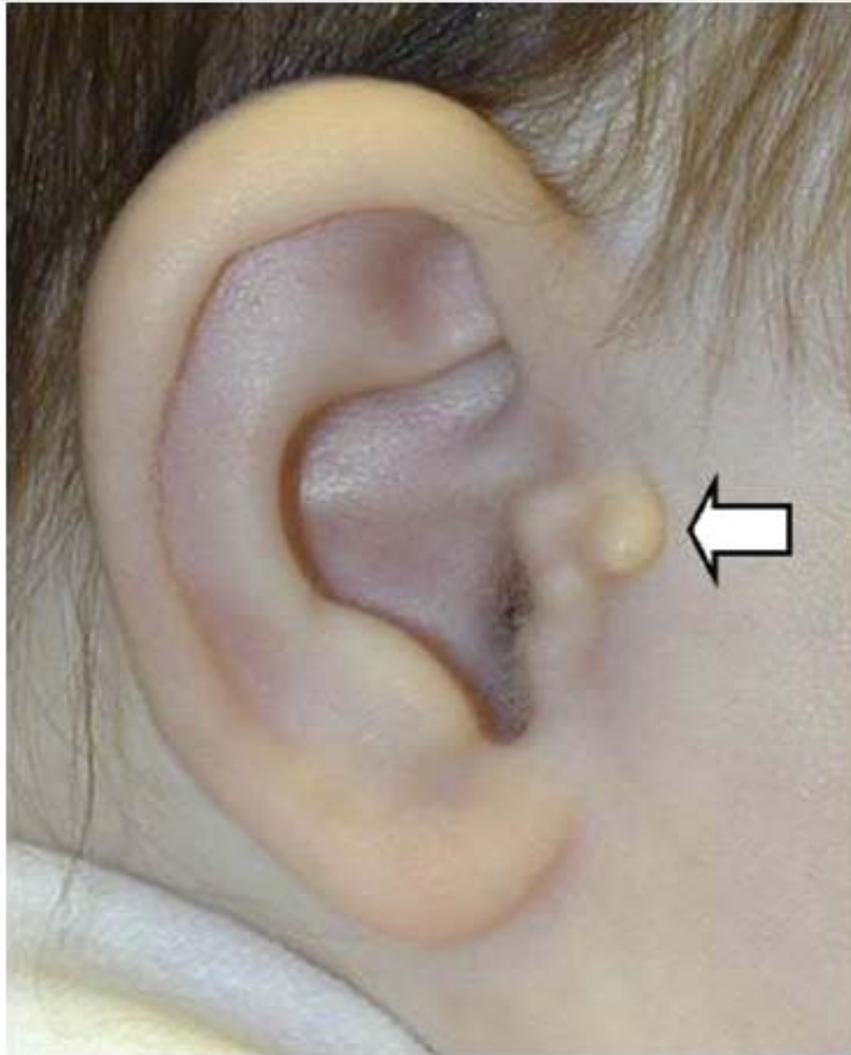


Fig. 5. Arrow pointing to small isolated right preauricular skin tag. (*From Adam M, Hudgins L. The importance of minor anomalies in the evaluation of the newborn. NeoReviews 2003;4:e99–104.*)

Table 8

Cleft palate with or without cleft lip associated genetic conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
HPE (if cleft is midline)	(See Table 4)	(See Table 4)	(See Table 4)
Isolated cleft lip/palate	None	Audiology evaluation Feeding assessment	None
Trisomy 13	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)
Van der Woude	Lower lip pits	Feeding assessment	Sequencing of <i>IRF6</i>

Table 9
Cleft palate without cleft lip and associated conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
22q11 Deletion	(See Table 5)	(See Table 5)	(See Table 5)
CHARGE	Coloboma Ear anomalies Cardiac defects Choanal atresia Genitourinary abnormalities Omphalocele	Audiology evaluation ENT evaluation Echocardiogram Ophthalmologic evaluation Renal ultrasound	Sequencing of <i>CHD7</i>
Isolated cleft palate	None	None	None
Smith-Lemli-Optiz	Microcephaly Characteristic facial features Cataracts Hypospadias Postaxial polydactyly 2-3 Toe syndactyly	7-Dehydrocholesterol and total cholesterol levels Echocardiogram Ophthalmologic evaluation	Sequencing <i>DHCR7</i>
Stickler	Myopia Cataract Retinal detachment Hearing loss Spondyloepiphyseal dysplasia	Audiology evaluation Ophthalmologic evaluation	Sequencing of <i>COL2A1</i> , <i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> , <i>COL11A1</i> , and <i>COL11A2</i>
Treacher-Collins	Lower eyelid abnormalities Microtia and other external ear abnormalities Zygomatic bone hypoplasia	Airway and feeding evaluations Audiology evaluation	Sequencing of <i>TCOF1</i> , <i>POLR1C</i> , and <i>POLR1D</i>

Abbreviation: ENT, ear, nose, and throat.

Table 10
Cardiac defects and associated genetic syndromes

Cardiac Defect	Genetic Syndrome	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Atrial septal defect	Holt-Oram	Upper limb malformation Cardiac conduction disease	Upper limb radiographs Echocardiogram	Sequencing of <i>TBX5</i>
Atrioventricular canal	Down (trisomy 21)	Up-slanting palpebral fissures 5th-Finger clinodactyly Single transverse palmar creases Increased gap between 1st and 2nd toes	Audiology evaluation Complete blood cell count Ophthalmologic evaluation Thyroid function tests	Routine chromosome analysis
Coarctation of the aorta	Kabuki	Long palpebral fissures Large ears Spinal column abnormalities Postnatal growth deficiency	Ophthalmologic evaluation Renal ultrasound Spine radiographs	Sequencing of <i>KMT2D</i> and <i>KDM6A</i>
	Turner	Webbed posterior neck Broad chest with wide-spaced nipples Lymphedema of hands and feet	Audiology evaluation Renal ultrasound Thyroid function tests	Routine chromosome analysis
Hypoplastic left heart syndrome	Turner	Webbed posterior neck Broad chest with wide-spaced nipples Lymphedema of hands and feet	Audiology evaluation Renal ultrasound Thyroid function tests	Routine chromosome analysis
Interrupted aortic arch	22q11 Deletion	(See Table 5)	(See Table 5)	(See Table 5)
Peripheral pulmonary artery stenosis	Alagille	Bile duct paucity Butterfly vertebrae Posterior embryotoxon	Abdominal ultrasound Chest radiographs Liver function tests Ophthalmologic evaluation	Sequencing of <i>JAG1</i>
Pulmonary valve stenosis	Noonan	Tall forehead Hypertelorism Down-slanting palpebral fissures Low-set, posteriorly rotated ears Excess nuchal skin Low posterior hairline	Ophthalmologic evaluation Renal ultrasound	Molecular testing: at least 12 genes, including <i>PTPN11</i> (multigene panel testing available)
Supravavular aortic stenosis	Williams	Hypercalcemia Hypotonia Peripheral pulmonic stenosis Failure to thrive Renal artery stenosis	Bladder and kidney ultrasound Calcium level Ophthalmologic evaluation	Microarray or deletion testing for 7q11.23
Tetralogy of Fallot	22q11 Deletion	(See Table 5)	(See Table 5)	(See Table 5)
Ventricular septal defect	Down (trisomy 21)	(See previously)	(See previously)	(See previously)
	22q11 Deletion	(See Table 5)	(See Table 5)	(See Table 5)

Table 11
Tracheoesophageal fistula and associated conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Infant of a diabetic mother	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
Down (trisomy 21)	(See Table 10)	(See Table 10)	(See Table 10)
CHARGE	(See Table 9)	(See Table 9)	(See Table 9)
Chromosomal abnormalities	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
Fanconi anemia	Microcephaly Short stature Pigmentary abnormalities Thumb abnormalities (absent/ hypoplastic, bifid, duplicated, etc.) Other upper extremity abnormalities Lower extremity abnormalities Genitourinary abnormalities Pancytopenia	Hematologic studies including complete blood count and bone marrow aspirate Renal ultrasound	Chromosomal breakage studies Molecular testing; at least 16 genes, including <i>FANCA</i> and <i>BRCA2</i>
Trisomy 18	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)
VACTERL association	Vertebral defects Anal atresia/imperforate anus Cardiac defects TEF Limb anomalies Renal anomalies	Abdominal radiographss AP and lateral radiographs of the entire spine Echocardiogram Radiographs of affected limbs Renal ultrasound	None

Table 12
Ventral wall defects and associated conditions

Type of Defect	Genetic Syndrome	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Omphalocele	Beckwith-Wiedemann	(See Table 1)	(See Table 1)	(See Table 1)
	CHARGE	(See Table 9)	(See Table 9)	(See Table 9)
	Trisomy 13	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)
	Trisomy 18	(See Table 2)	(See Table 2)	(See Table 2)
	VACTERL	(See Table 11)	(See Table 11)	(See Table 11)
Gastroschisis	None	Cardiac anomalies Intestinal atresia Genitourinary anomalies Musculoskeletal anomalies	Abdominal radiographs Echocardiogram Renal ultrasound Skeletal radiographs	None

Table 13
Preaxial polydactyly and associated conditions

Differential Diagnosis	Associated Features	Potential Evaluations	Potential Genetic Studies
Fanconi anemia	Microcephaly Short stature Pigmentary abnormalities Thumb abnormalities (absent/hypoplastic, bifid, duplicated, etc.) Other upper extremity abnormalities Lower extremity abnormalities Genitourinary abnormalities Pancytopenia	Hematologic studies including complete blood count and bone marrow aspirate Renal ultrasound	Chromosomal breakage studies Molecular testing; at least 16 genes, including <i>FANCA</i> and <i>BRCA2</i>
VACTERL association	(See Table 11)	(See Table 11)	(See Table 11)

Ventajas

- Los neonatólogos a menudo tienen la oportunidad única de ser el primero en identificar anomalías en el recién nacido.
- Una vez que una anomalía particular, ha sido identificado en un paciente, un minucioso examen con especial atención a otras anomalías asociadas debe ser perseguido, teniendo en cuenta la edad, el género, la raza y los antecedentes familiares del paciente.
- La capacidad de reconocer anomalías así como sus condiciones pueden ser la clave para el diagnóstico y tratamiento de un paciente y al asesoramiento de riesgo de recurrencia para la familia.

Recién Nacido con Malformaciones Craneofaciales

- Son algunos de los defectos graves del nacimiento más comunes.
- Aunque la mayoría de los casos de hendidura orofacial y craneosinostosis son aislados y esporádicos, estas anomalías se asocian con una amplia gama de síndromes genéticos.
- Ausencia del premaxilar en pacientes con hendidura orofacial puede indicar una subyacente malformación del cerebro.
- Plagiocefalia posterior posicional debe diferenciarse de la craneosinostosis; como plagiocefalia responde al tratamiento conservador, y craneosinostosis requiere Intervención quirúrgica.

- Malformaciones craneofaciales, incluyendo hendidura orofacial (OFC) y la craneosinostosis (CS), se encuentran entre los más comunes defectos de nacimiento.
- La mayoría de las malformaciones craneofaciales son esporádicas, se producen sin antecedentes familiares, pero todavía pueden representar un trastorno genéticamente determinado.
- Estas malformaciones son significativas e incluyen trastornos de la alimentación, la audición, el habla, salud oral y ajuste psicosocial.



Fig. 1. Variations of CL±P. (A) Infant with unilateral cleft lip. (B, C) Infant with bilateral cleft lip and palate. (D) An infant with widely spaced eyes and median cleft lip that was also found to have a frontonasal encephalocele. (E) An infant with hypotelorism, median cleft lip with agenesis of the premaxilla, and holoprosencephaly. (F) An infant with unilateral cleft lip and palate and a lower lip pit (arrow), consistent with a diagnosis of Van der Woude syndrome. (From Evans K, Hing AV, Cunningham M. *Avery's diseases of the newborn*, 1331–1350. Philadelphia: Saunders; 2012; with permission.)



Fig. 2. A patient with 22q11.2 microdeletion syndrome shows short palpebral fissures, malar hypoplasia, squared nasal root, small mouth with downturned corners, and small ears. (From Turnpenny PD. *Emery's elements of medical genetics*. Philadelphia: Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd; 2012; with permission.)

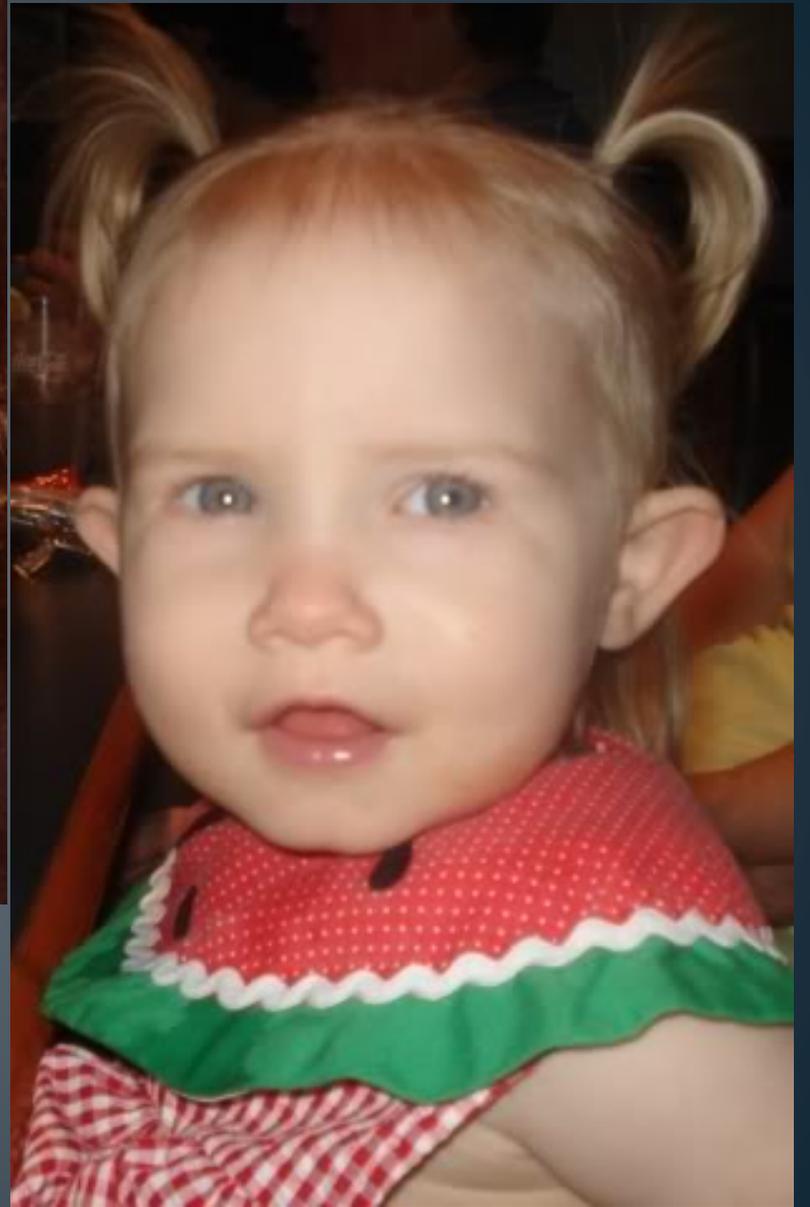




Fig. 3. A patient with typical features of Stickler syndrome, including a flat facial profile, prominent eyes, epicanthal folds, a low nasal bridge, a short nose, and a small chin. (From Graham JM. *Smith's recognizable patterns of human deformation*. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 124–9; with permission.)



Frontal and lateral view of the case showing: (a) brachycephaly, mid-face hypoplasia, mild hypertelorism, upslanting palpebral fissures, prominent supraorbital ridges, depressed nasal bridge, snub nose, anteverted nares, long philtrum, high-arched palate, and micrognathia.

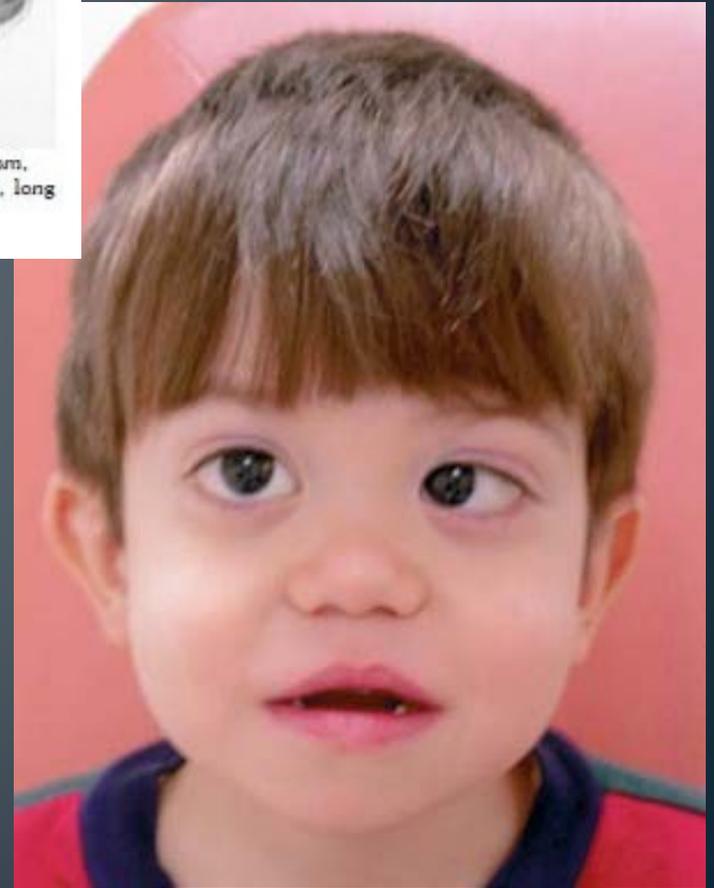


Table 1
Features of select craniosynostosis syndromes

Syndrome	Genes	Craniofacial	Extremities	Other
Apert	<i>FGFR2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Irregular craniosynostosis, especially coronal • Midface hypoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Osseous or cutaneous polysyndactyly of fingers and toes, most commonly complete fusion of fingers 2–4. • Occasional radiohumeral synostosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Mild cognitive impairment is common. • Often associated with other congenital anomalies, with up to 10% will having cardiac or genitourinary malformations
Beare Stevenson	<i>FGFR2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Craniosynostosis, cloverleaf skull • Midface hypoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Furrowed palms and soles 	<ul style="list-style-type: none"> • Significant cognitive impairment • Cutis gyrata • Umbilical and genitourinary abnormalities
Crouzon	<i>FGFR2</i> <i>FGFR3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Craniosynostosis of coronal, sagittal, or lambdoidal sutures • Maxillary hypoplasia, shallow orbits with proptosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Occasionally associated with other anomalies • Surgery may be deferred in mild cases • <i>FGFR3</i> is causative when associated with acanthosis nigricans
Jackson-Weiss	<i>FGFR2</i> <i>FGFR1</i> (rare)	<ul style="list-style-type: none"> • Craniosynostosis • Mandibular prognathism 	<ul style="list-style-type: none"> • Broad and medially deviated halluces • Abnormal tarsals and metatarsals 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal intellect
Muenke	<i>FGFR3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Coronal craniosynostosis • Mild maxillary hypoplasia, downslanting palpebral fissures, and hypertelorism 	<ul style="list-style-type: none"> • ± broad thumbs and halluces, ± carpal/tarsal fusion 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable expression with girls being more severely affected
Pfeiffer	<i>FGFR2</i> (69%) <i>FGFR1</i> (8%) <i>FGFR3</i> (3%) (Rocioli, 2013)	<ul style="list-style-type: none"> • Coronal ± sagittal craniosynostosis • Hypertelorism with proptosis • Cloverleaf skull in type 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Broad, medially deviated thumbs. ± partial syndactyly • Variable radiohumeral synostosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal intelligence in type 1 • Types 2 and 3 have more severe malformations and poorer prognosis • Cloverleaf skull is pathomnemonic for type 2
Saethre-Chotzen	<i>TWIST1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Uni- or bicoronal synostosis • Hypertelorism, ptosis, maxillary hypoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Brachydactyly, ±2,3 finger or 3,4 toe syndactyly 	<ul style="list-style-type: none"> • Normal intellect

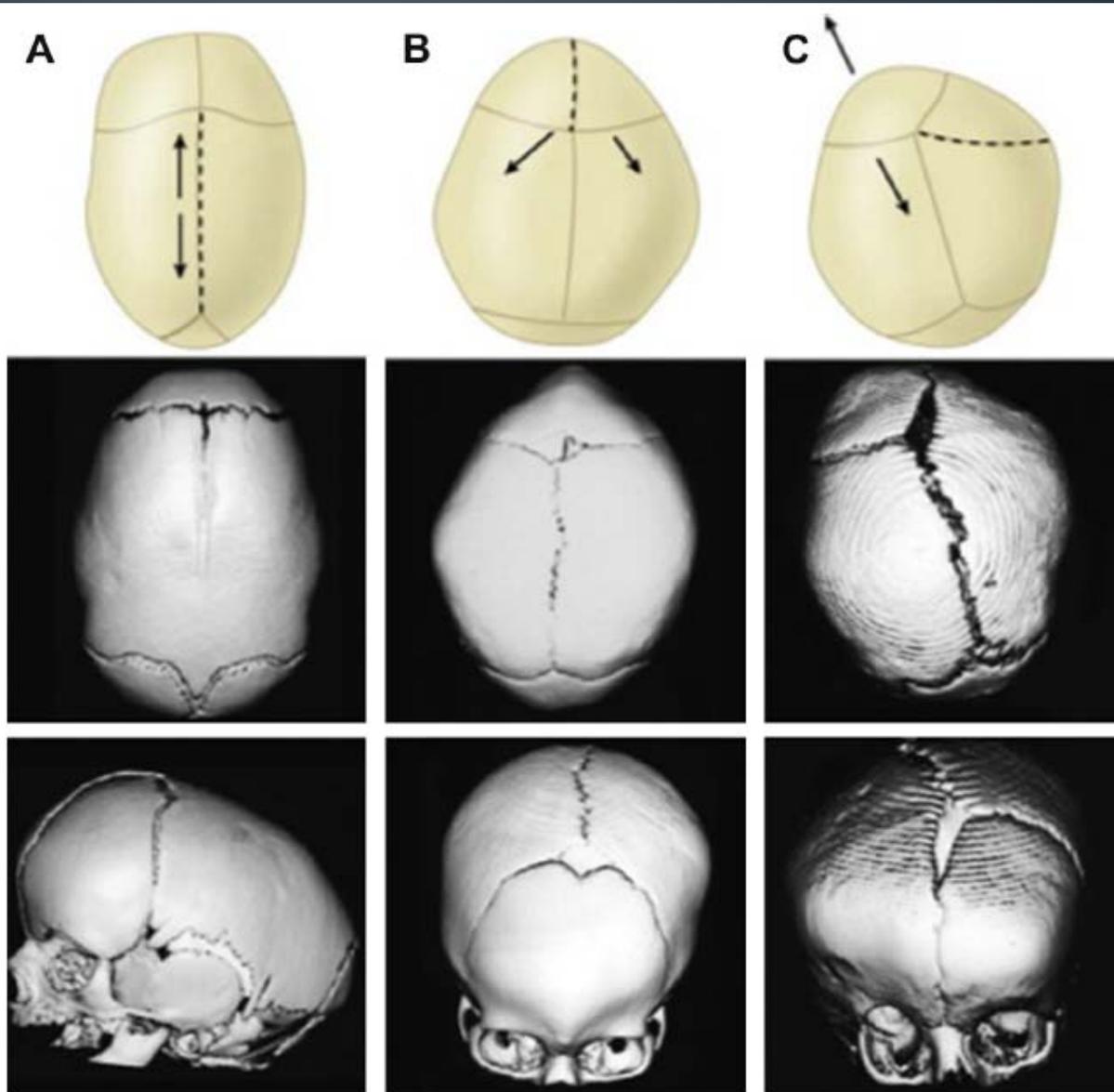


Fig. 4. Illustrations and 3-dimensional computed tomography reconstructions show (A) sagittal synostosis, (B) metopic synostosis, and (C) coronal synostosis. Arrows indicate direction of growth. (From Graham JM. *Smith's recognizable patterns of human deformation*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 173–9; with permission.)



Fig. 5. An infant with Seckel syndrome has (A) microcephaly, prominent nose, and (B) low-set ears. (From Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 118–51 and; *Courtesy of Dr MC Jones, MD, San Diego, CA; with permission.*)

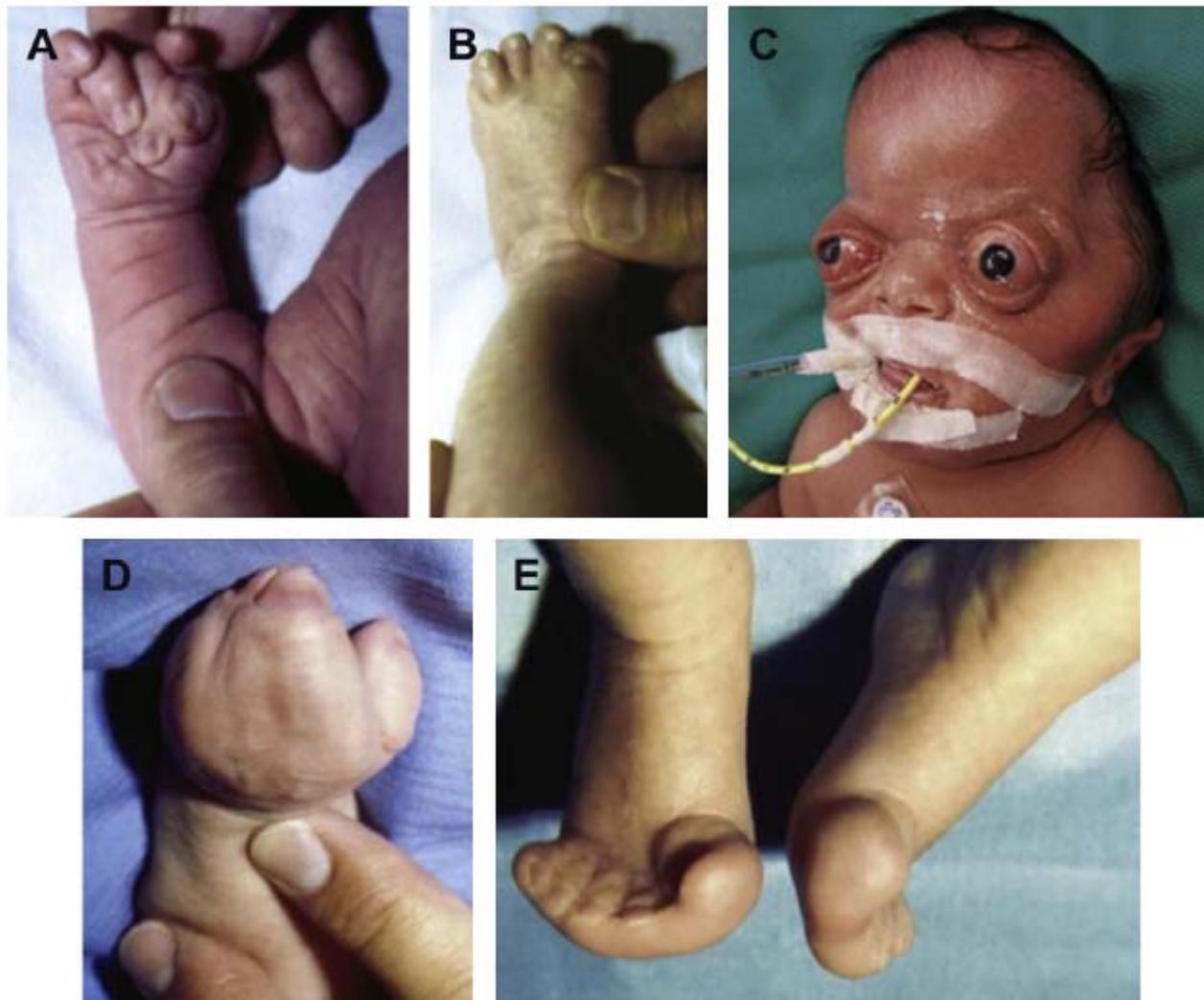


Fig. 6. Selected features of craniosynostosis syndromes. (A) Broad thumb and (B) broad great toe with medial deviation and cutaneous syndactyly, typical of Pfeiffer syndrome. (C) Clover leaf skull, seen in Pfeiffer syndrome type II. (D) Mitten and (E) sock malformations, which characterize the polysyndactyly of Apert syndrome. (From [A, B, D, E] Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 530–559; with permission; [C] Seruya M, Magge SN, Keating RF. *Principles of neurological surgery*. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 137–55; with permission.)



59A-59C Note the acrocephalic skull shape and prominent eyes.



59D Note the broad, deviated great toes.



59E A child with Pfeiffer syndrome.

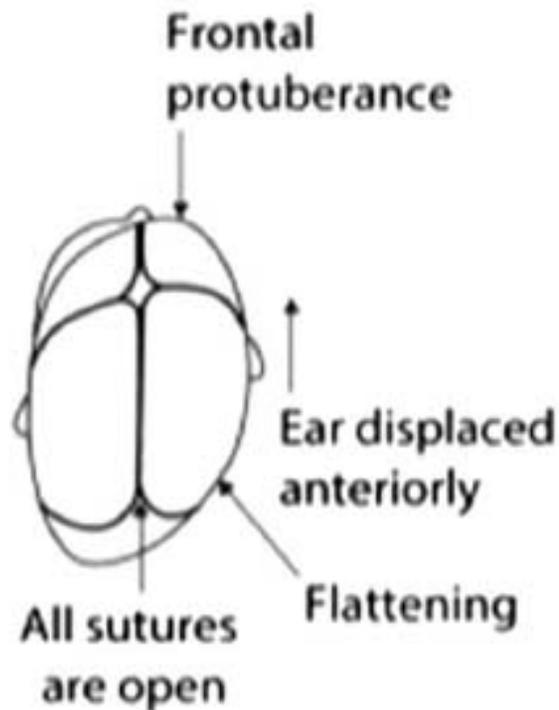


59F Feet of the affected grandfather to 59E

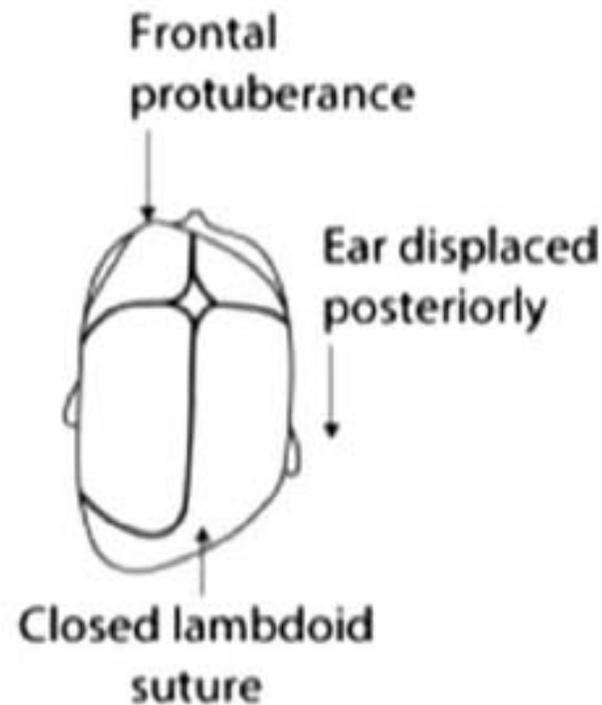


59G and 59H A clover-leaf skull is not infrequently seen as part of Pfeiffer syndrome.





**Plagiocephaly
(positional moulding)**



Lambdoidal synostosis

Fig. 7. Differentiating lambdoidal synostosis from posterior positional plagiocephaly. Note the ipsilateral frontal protuberance and posterior displacement of the ear in lambdoidal synostosis compared with the contralateral frontal protuberance and the anterior ear displacement in posterior positional plagiocephaly. (From Lissauer T. Illustrated textbook of paediatrics. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2012. p. 181–99; with permission.)

Seguimiento a futuro

- Existen directrices para el óptimo cuidado de los trastornos craneofaciales.
- Dada la amplitud de complicaciones asociadas, estos pacientes deben ser evaluados por un equipo experto que incluye los servicios coordinados de varios profesionales de la salud.
- Evaluación exhaustiva en la infancia debido a los problemas de alimentación, trastornos de la audición y del lenguaje, y por el riesgo de síndrome genético subyacente.



Cuidados Generales

- Asistencia permanente de profesionales capacitados en estos temas.
- Estos equipos debieran estar compuestos por: cirugía y ortodoncia infantil, psiquiatría, genética, odontología, otorrinolaringología, fisiatría, fonoaudiología, kinesiología, psicología, trabajo social y seguimiento continuos por parte de APS.
- Cuidados psicosociales a los padres y familias de estos menores.
- Necesidad de evaluación de las esferas educativas y psicológicas del paciente que persisten a través de todo su crecimiento.

Bibliografía

Clinics Review Articles

CLINICS IN PERINATOLOGY

Genetics Diagnosis, Inborn Errors of Metabolism and Newborn Screening: An Update

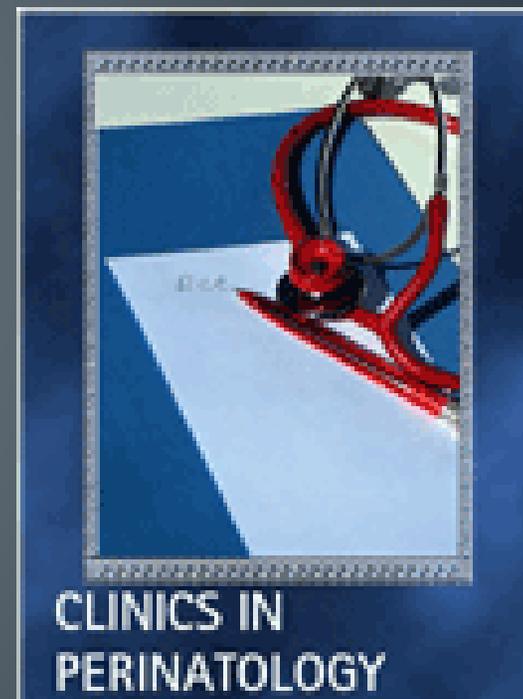
EDITORS

Michael J. Gambello
V. Reid Sutton

CONSULTING EDITOR

Lucky Jain

JUNE 2015



Genética Neonatal

Dr. Jaime Vásquez Lamatta
Becado 2do Año Pediatría
HPM - USS

