

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Síndromes genéticos más frecuentes asociados a la inducción dorsal

**Dra. Raket Arias Robles, Dra. Catherine Diaz Sanhueza, Dr. Sergio De La
Fuente, Dr. Juan Rodriguez**
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile
Octubre 2023



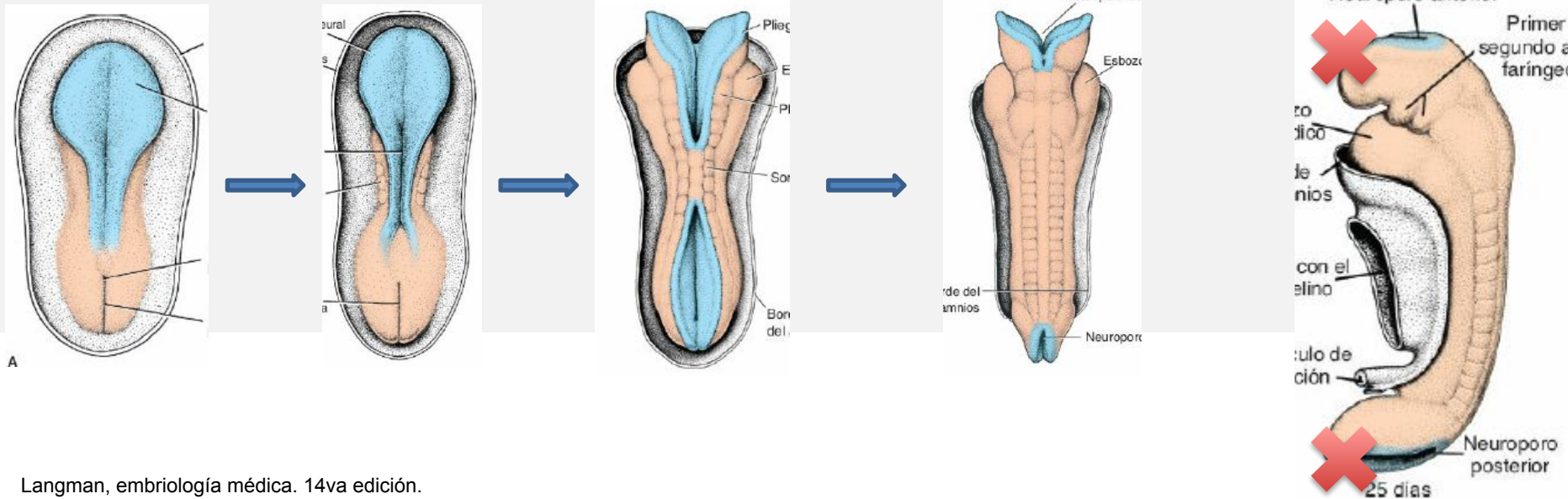
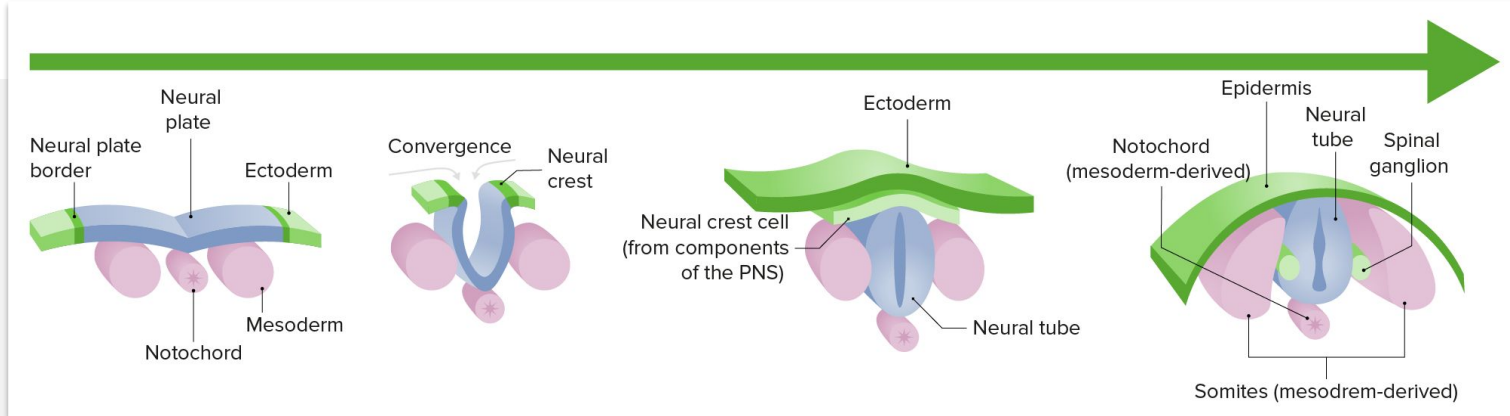
Tabla 1. Calendario de desarrollo del SNC humano.

Proceso de desarrollo	Edad gestacional (semanas posmenstruales)	Principales características	Anomalías relacionadas
Inducción dorsal	5–7	Formación del tubo neural.	Defectos del tubo neural (anencefalia, cefalocele, espina bífida).
Inducción ventral	6–9	División del prosencéfalo en dos vesículas telencefálicas separadas (futuros hemisferios cerebrales), formación de vesículas ópticas, bulbos olfatorios y estructuras faciales correspondientes.	Holoprosencefalia.
Proliferación neuronal/glial	A partir de la décima semana, tasa máxima entre las 17 y 18 semanas y finalizando al final del segundo trimestre.	Aumento de la población de células del SNC. El exceso de células sufre apoptosis.	Microcefalia, megalencefalia, hemimegalencefalia.
Migración neuronal	12-20	Movimiento de células neurales desde la zona subventricular hacia las zonas exteriores del cerebro en desarrollo, formación cortical.	Lisencefalia, malformación en adoquín, heterotopia de materia gris.
Desarrollo neuronal post-migración y organización cortical.	Desde las 22 semanas hasta el período posnatal.	Maduración cortical, crecimiento de axones y dendritas de neuronas corticales y sinaptogénesis.	Polimicrogiria, displasia cortical.

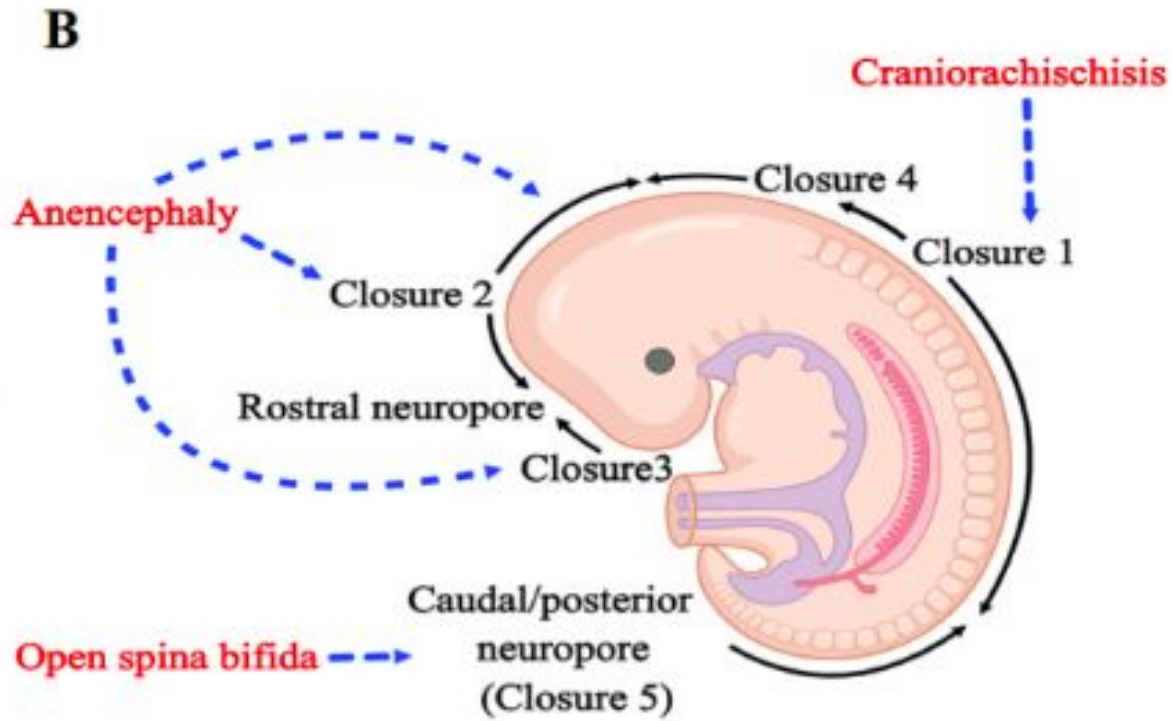
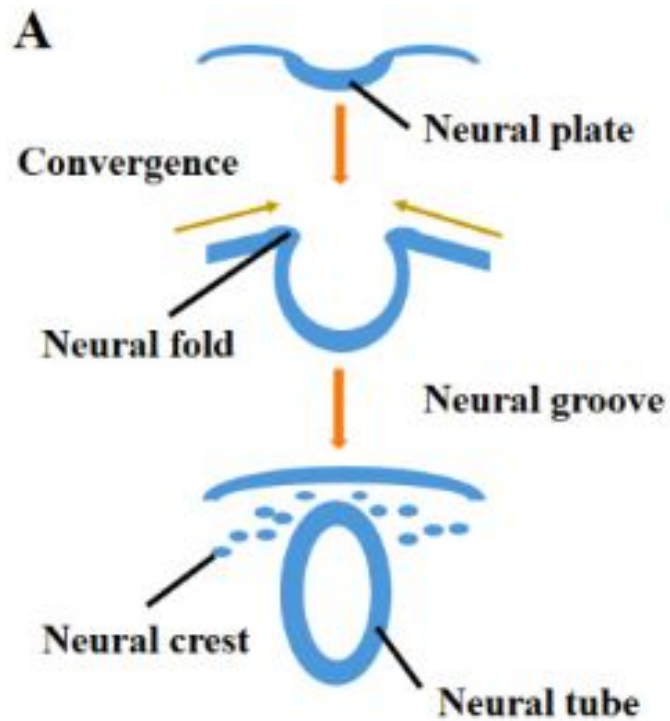
Embriología



ERPO



Embriología



Factores no genéticos



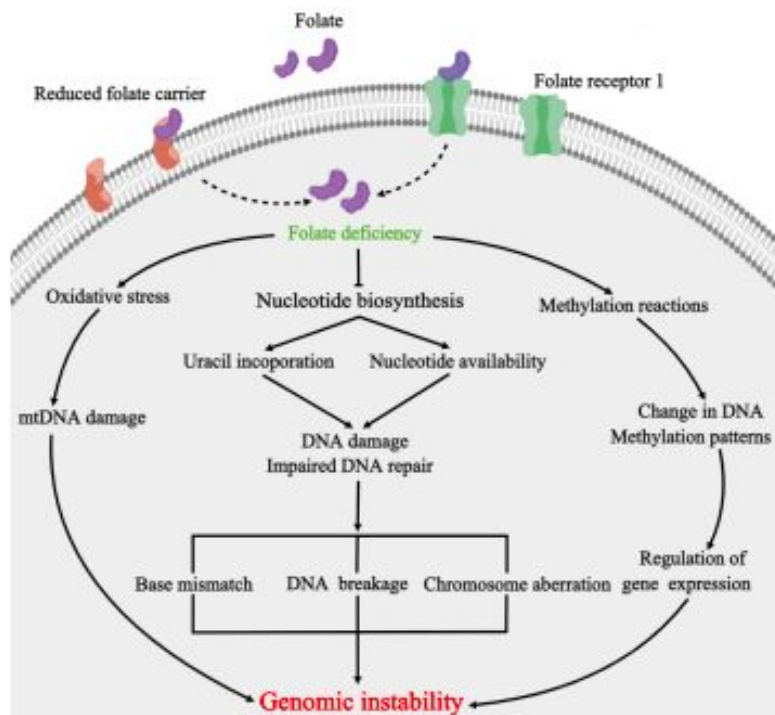
1. Non-genetic factors		
Nutritional Factors	Decreased expression of Cdx2, Gata4, Nes and Pax6	Neural tube defects
Hyperthermia	Aberrant expression of Cx43 mRNA	Neural tube defects
Pesticides		Enhanced the risk of NTDs
Arsenic (As)	Induce the perturbation in DNA Methylation	Neural tube defects
Polyaromatic aromatic hydrocarbon (PAH)		Enhanced the risk of NTDs
Antibiotics		Anencephaly – Antibiotics Spina Bifida - NSAIDs, Opioids and anti-epileptics

Factores genéticos



2. Genetic Factors	Aberrant expression of Lrp6 and Pax3	Neural tube defects
	Mutation in TRIM36	Anencephaly
	Mutation in BRCA1	Neural tube defects
	Mutation in CFL1	Neural tube defects
	Mutation in CITED2	Neural tube defects
	Mutation in PDGFRA	Neural tube defects
	Mutation in PRKCA & B	Neural tube defects
	Mutation in TXN2	Neural tube defects
	Mutation in TP53	Neural tube defects
	Mutation in ZIC1/2/3	Neural tube defects

Ácido fólico y DTN



	Affected Genes	Effects
1. Folate	FOLR1 (Folate transport)	Neural tube defects
	Pax3 gene (dTMP synthesis)	Neural tube defects
	SHMT1	Exencephaly
	MTHFD1	Neural tube defects
	Cited2	Exencephaly
	Axd and Amt	Unresponsiveness to supplementation of FA
2. Cell adhesion molecules (CAM)	NCAM1	Neural tube defects
	Fat1	Exencephaly
	Integrin- $\alpha 3/\alpha 6$ and Perlecan	Neural tube defects
	Laminin- $\alpha 5$	Neural tube defects
	EphrinA5 (EphA5) or EphA7	Neural tube defects
	EphrinB1	Exencephaly

Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects

Luz Maria De-Regil ¹, Juan Pablo Peña-Rosas, Ana C Fernández-Gaxiola, Pura Rayco-Solon

Affiliations + expand

PMID: 26662928 PMCID: PMC8783750 DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3

[Free PMC article](#)



- 5 ensayos con 7391 mujeres (2033 con antecedentes de un embarazo afectado por un defecto del tubo neural y 5358 sin antecedentes de defectos del tubo neural).
- Se realizaron cuatro comparaciones:
- Administración de suplementos con cualquier folato versus ninguna intervención, placebo u otros micronutrientes sin folato (cinco ensayos)
- Administración de suplementos con ácido fólico solo versus ningún tratamiento o placebo (un ensayo)
- Suplementación con folato más otros micronutrientes versus otros micronutrientes sin folato (cuatro ensayos)
- Suplementación con folato más otros micronutrientes versus los mismos otros micronutrientes sin folato

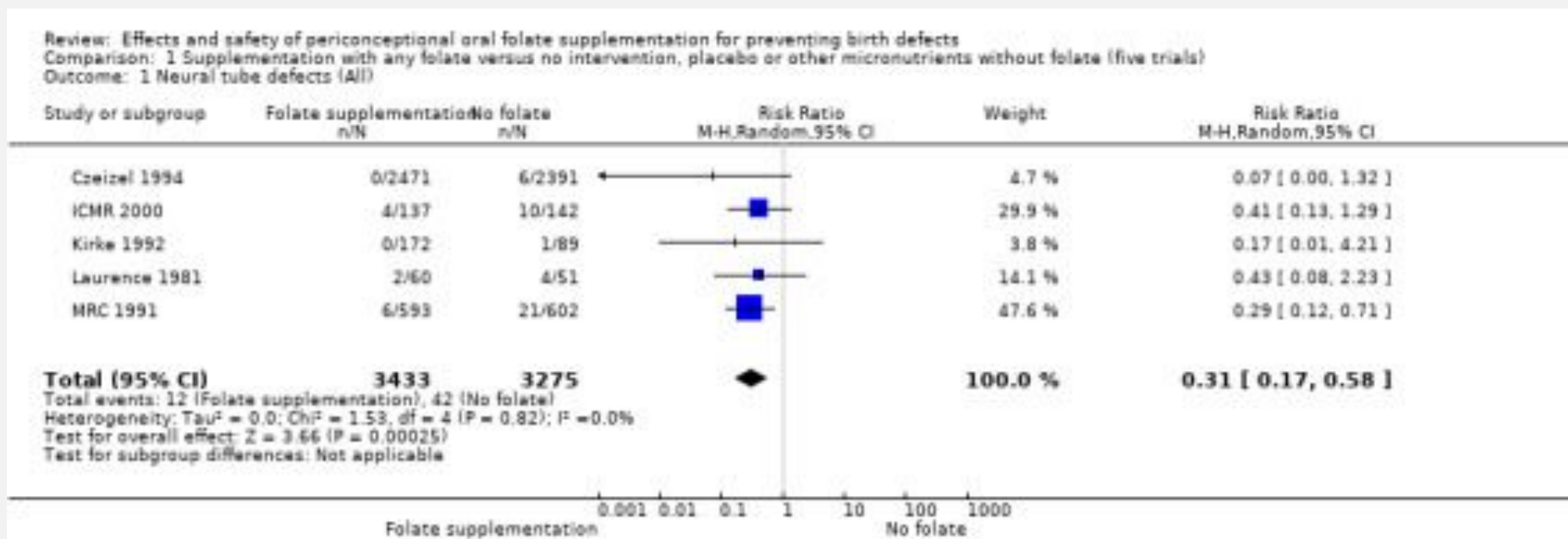
Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects

Luz Maria De-Regil¹, Juan Pablo Peña-Rosas, Ana C Fernández-Gaxiola, Pura Rayco-Solon

Affiliations + expand

PMID: 26662928 PMCID: PMC8783750 DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3

Free PMC article



- Reducción en la recurrencia de un embarazo afectado por un defecto del tubo neural (RR 0,34; IC del 95%: 0,18 a 0,64; nro = 1846)
- mujeres sin antecedentes (RR 0,07; IC del 95%: 0,00 a 1,32) no se observaron casos de defectos del tubo neural en el grupo suplementado.

TABLE 2 Genes of signaling pathways linked with developmental risk of neural tube defects



Signalling Pathways	Affected Genes	Outcomes
1. Planar cell polarity (PCP)	Fzd-3& 6, Dvl-2 & 3	Craniorachischisis
	Srb1 & Ptk7	Neural tube defects
	Sec42b with Vangl2	Spina bifida
	Fuz or Intu	Exencephaly
	Vangl2 with Cthrc1	Exencephaly
	Ptk7 with Grh13	Spina bifida
	Celsr1 and Scrb1	Neural tube defects
2. Canonical Wnt	<i>B</i> -Catenin with Pax3	Spinal NTDs
	Ptk7 and Lrp6	Neural tube defects
3. Sonic hedgehog (Shh)	Ptc1	Neural tube defects
	Smo and Shh	Neural tube defects
	Fkbp8	Spina bifida
	Ptch1, Rab23 and Tulp3	Spina bifida and Craniorachischisis
4. Bone morphogenic protein (BMP)	BMP4 with NOG	Neural tube defects
	Noggin	Exencephaly and Spina bifida
	BMP2	Neural tube defects
	Bmpr1A & Bmpr1B	Holoprosencephaly
	Zic2	Spina bifida
5. Retinoid	Raldh2 and Cyp26a1	Neural tube defects
	Retinoic receptor α and λ	Neural tube defects
6. Notch	Hes1, Hes3 and RBP-jk	Neural tube defects
	NI (Notch)	Neural tube defects
	CSL	Neural tube defects
	Notch3	Exencephaly

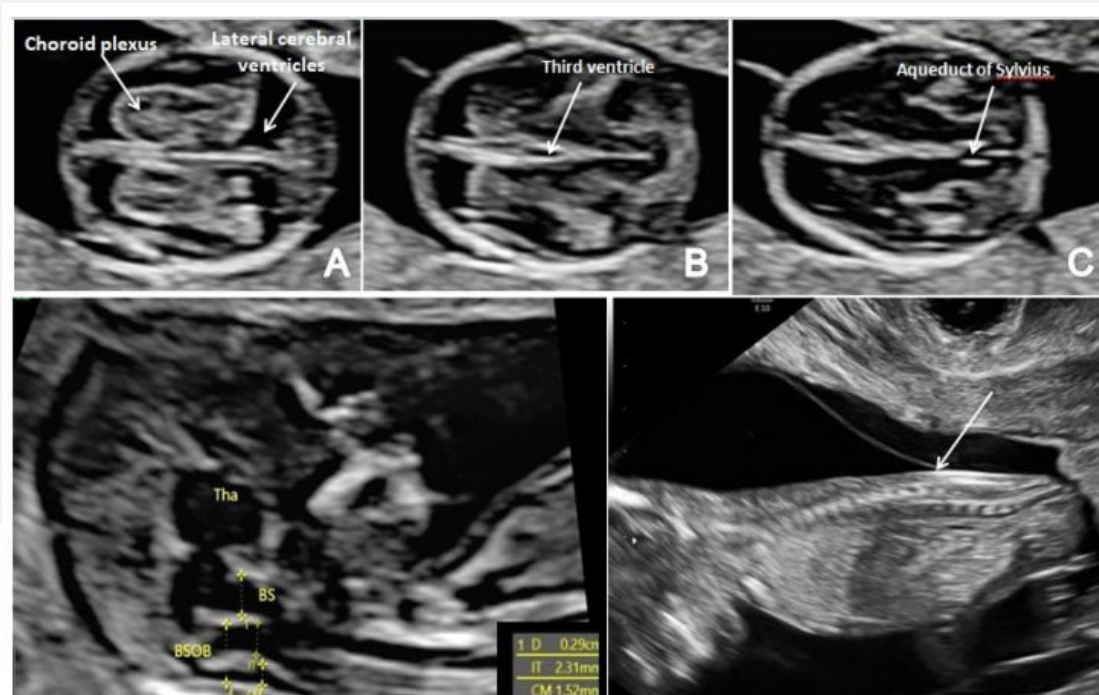


Diagnóstico

Article

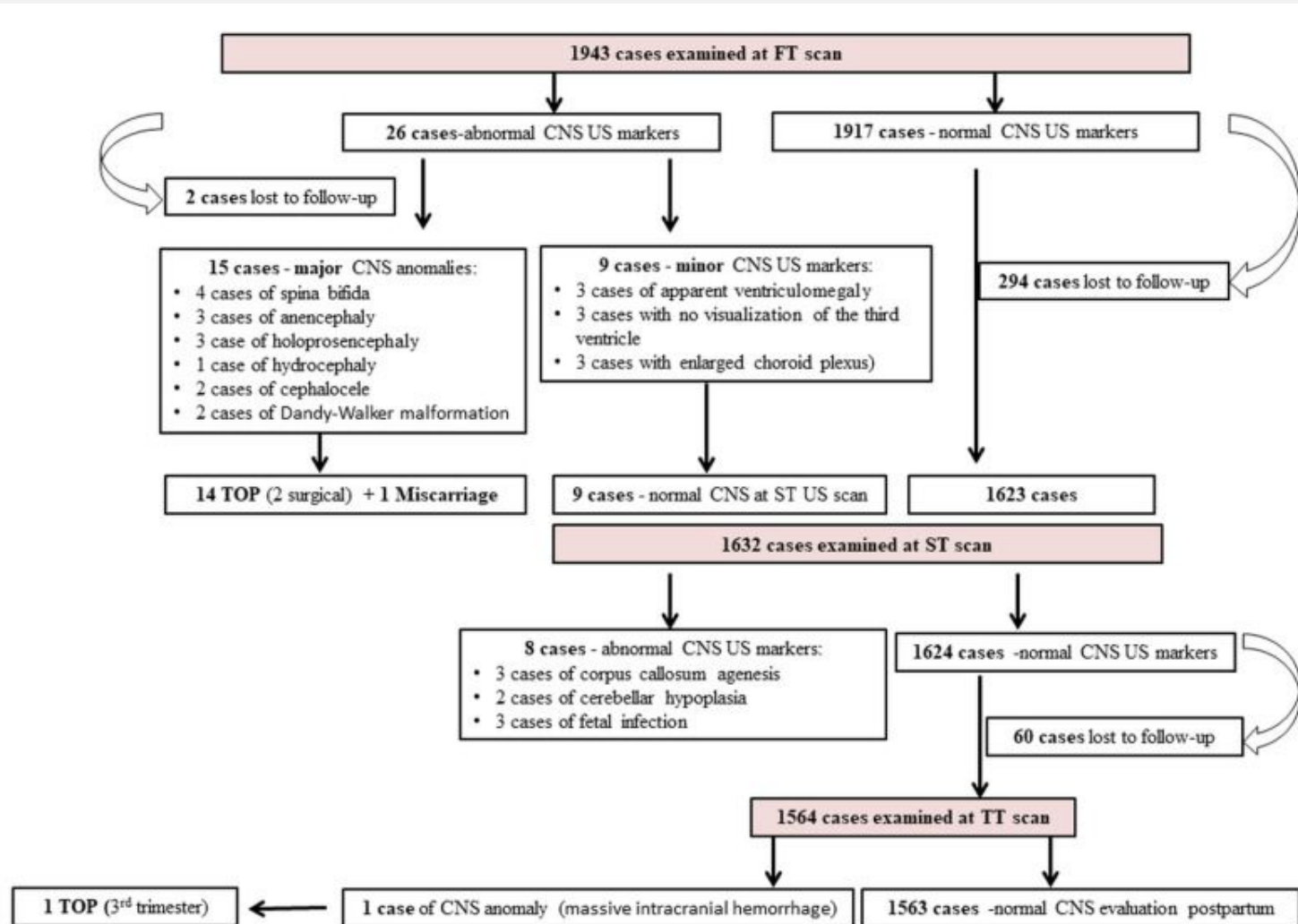
First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies

- 1943 embarazos únicos evaluados durante el FTAS de 12 a 13 semanas + 6 días
- protocolo de exploración detallado incluyó dos planos axiales del cerebro (a nivel del plexo coroideo y tercer ventrículo y al nivel de los pedúnculos cerebrales y acueducto de Silvio) y la vista sagital de la cara fetal para la evaluación del complejo cerebral posterior



Article

First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies



Article

First Trimester Ultrasound Detection of Fetal Central Nervous System Anomalies

- Tasa de detección del 72,7%
- 100% de los casos de SB, mientras que un examen estándar básico informó solo una tasa de detección del 14% entre las 11 y 13 semanas de gestación
- 50% de los casos (4/8 de los casos) con trastornos mayores del SNC presentaron una anomalía cromosómica.

Síndromes genéticos más frecuentes asociados a la inducción dorsal



- **Anencefalia**
- **Síndrome Hidroletalus**
- **Síndrome de Meckel Gruber**
- **Síndrome De Walker Warburg**
- **Síndrome Joubert**
- **Espina Bífida**
- **Aneuploidías**

Defectos del tubo neural (NTD)



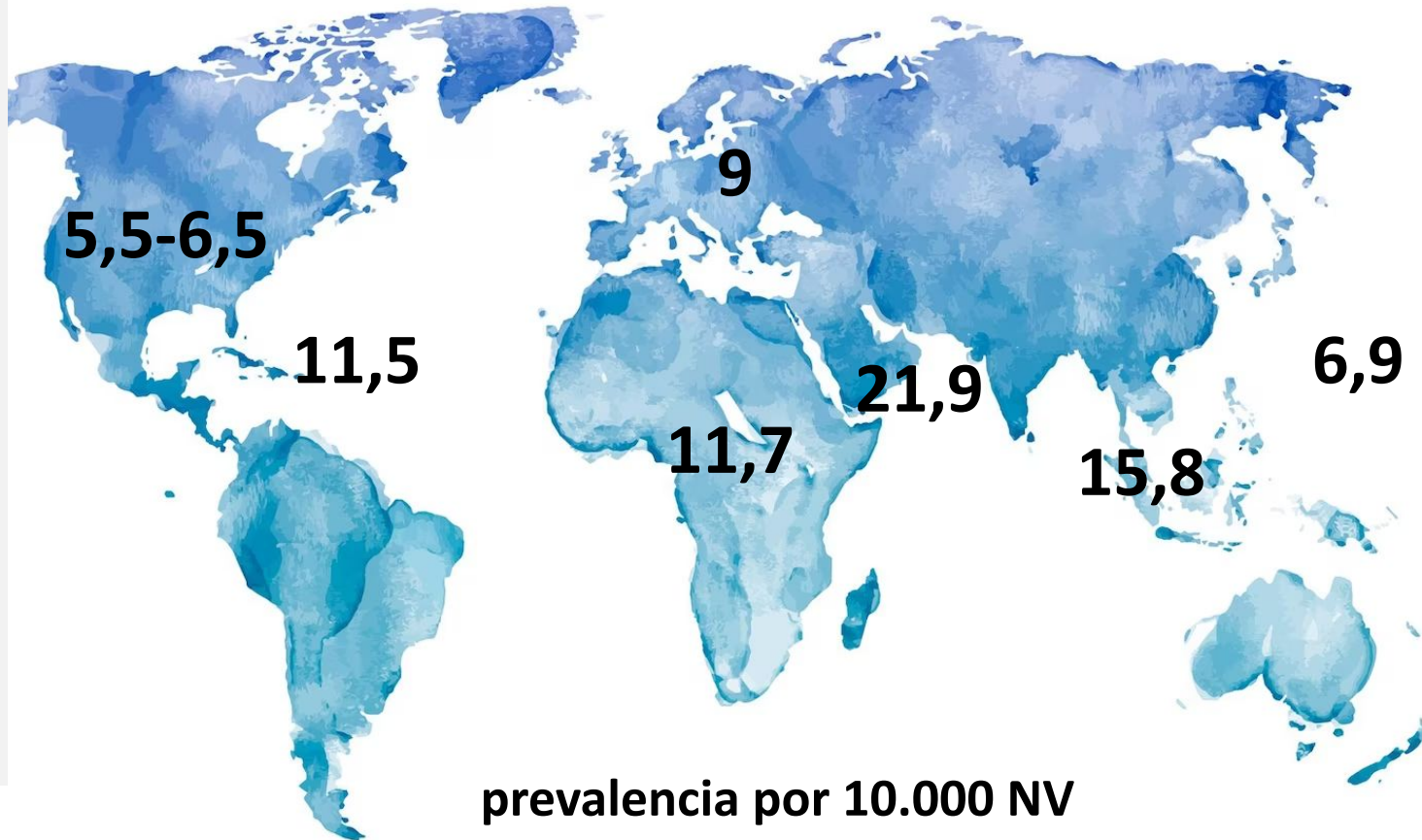
- **TND abiertos**

- Defecto solo está cubierto por una membrana o, en raras ocasiones, nada en absoluto
- Comprenden el 80% TND
- Los más comunes:
 - Mielomeningocele
 - Anencefalia.

- **TND cerrados**

- Defecto cubierto por la piel
- Incluyen lipomielomeningocele y lipomeningocele
 - Mechón de cabello, un hoyuelo, una marca de nacimiento, un bulto u otra anomalía de la piel en el sitio del defecto

Epidemiología



Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, Sniezek JE, Cannon MJ, Rosenthal J. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. PLoS One. 2016 Apr 11;11(4):e0151586. doi: 10.1371/journal.pone.0151586. PMID: 27064786; PMCID: PMC4827875

Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, Frohnert B, Kirby RS; Centers for Disease Control and Prevention. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jan 16;64(1):1-5. PMID: 25590678; PMCID: PMC4594791



Tabla 2. Defectos del tubo neural: anomalías asociadas y resultado posnatal.

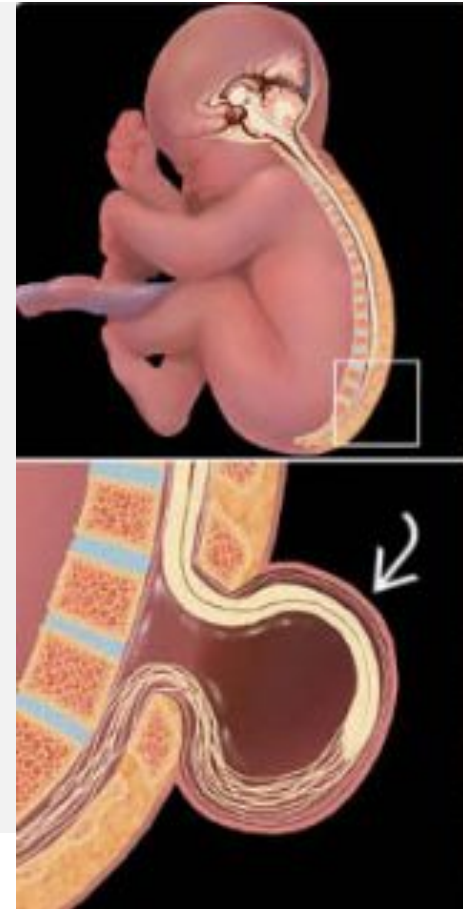
Tipo de ETD *	Riesgo de anomalías cromosómicas	Anomalías/síndromes asociados	Resultado
anencefalia	Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • labio hendido/paladar hendido • Hernia umbilical • Malformaciones del corazón • Anomalías de las extremidades • Síndrome de banda amniótica <p>(El riesgo de anomalías asociadas es bajo)</p>	Incompatible con la vida
Cefalocele	14-18%	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Meckel-Gruber • Síndrome de banda amniótica • displasia frontonasal • Síndrome de Walker-Warburg • síndrome de Fraser • Enanismo disegmentario • Síndrome de von Voss-Cherstvoy • Variante MIH de holoprosencefalia, malformación de Dandy-Walker <p>(El riesgo de anomalías asociadas es alto)</p>	<p>Mortalidad infantil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30% para encefalocele • 10-25% para meningocele craneal <p>Más del 50% de los pacientes con cefalocele experimentan al menos un leve retraso en el desarrollo.</p>
Disrafismo espinal	2-16%	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Jarcho-Levin • Síndrome cerebrocostomandibular • Síndrome de Neu-Laxova • Síndrome de DiGeorge • SDAM (defecto sacro con meningocele anterior) • Complejo OEIS (onfalocele-extrofia-ano imperforado-defectos espinales)) <p>(El riesgo de anomalías asociadas es bajo)</p>	<p>Resultados de OSD # :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75-80% de supervivencia en la edad adulta temprana • 50%: déficit de ambulación de moderado a grave • 60%: mal funcionamiento del esfínter • 19%: coeficiente intelectual inferior a 70

* NTD: defecto del tubo neural; # OSD: disrafismo espinal abierto.

Espina bífida



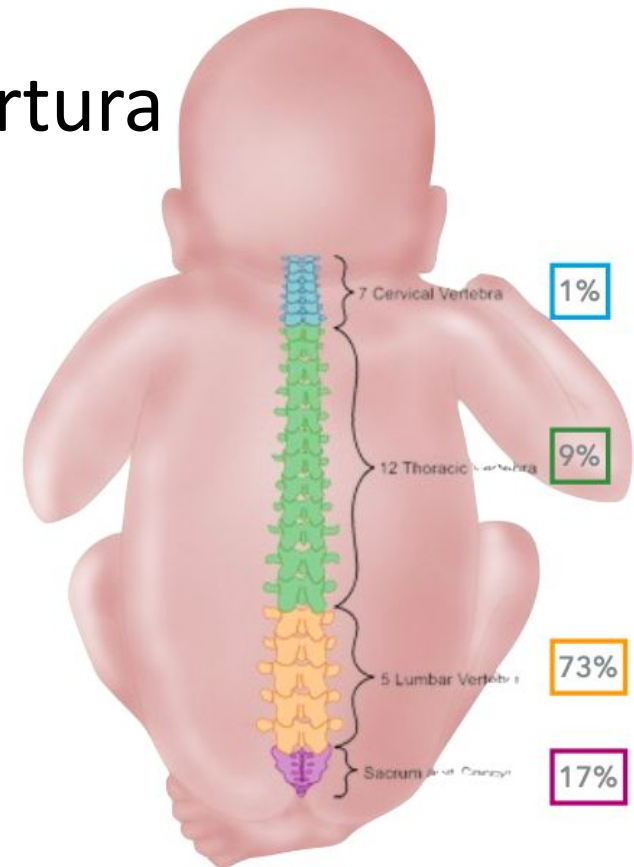
- Defecto en la fusión de la porción espinal del tubo neural, que afecta a 1 de cada 1000 recién nacidos.
- En Chile al año 2000 se implementó el Programa de Fortificación de Harinas con Acido Fólico, con una reducción del 50% de la tasa de defectos del tubo neural.



Espina bífida



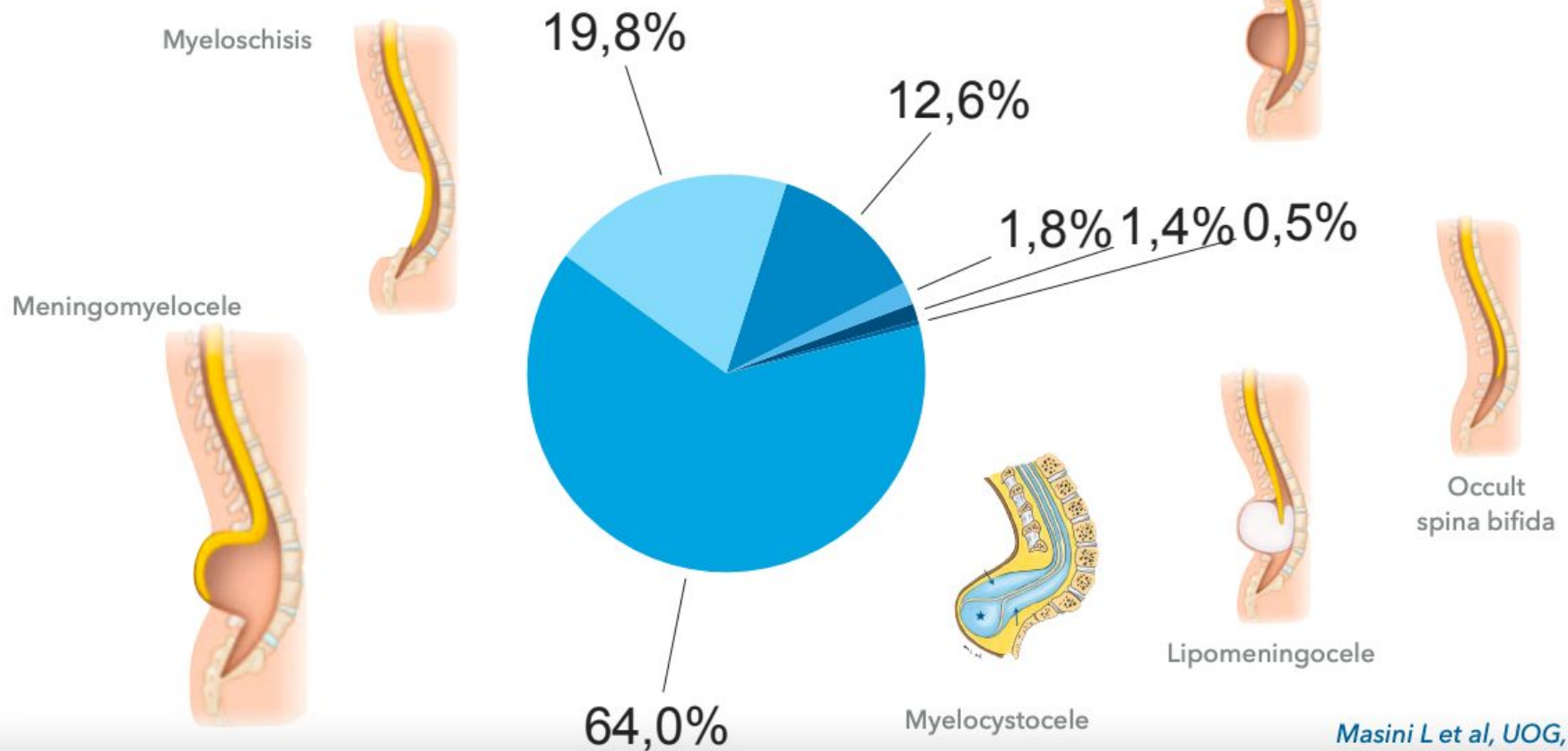
- Espinabífida abierta: sin cobertura cutánea (90%)
- Espinabífida cerrada: Con cobertura cutánea (10%)





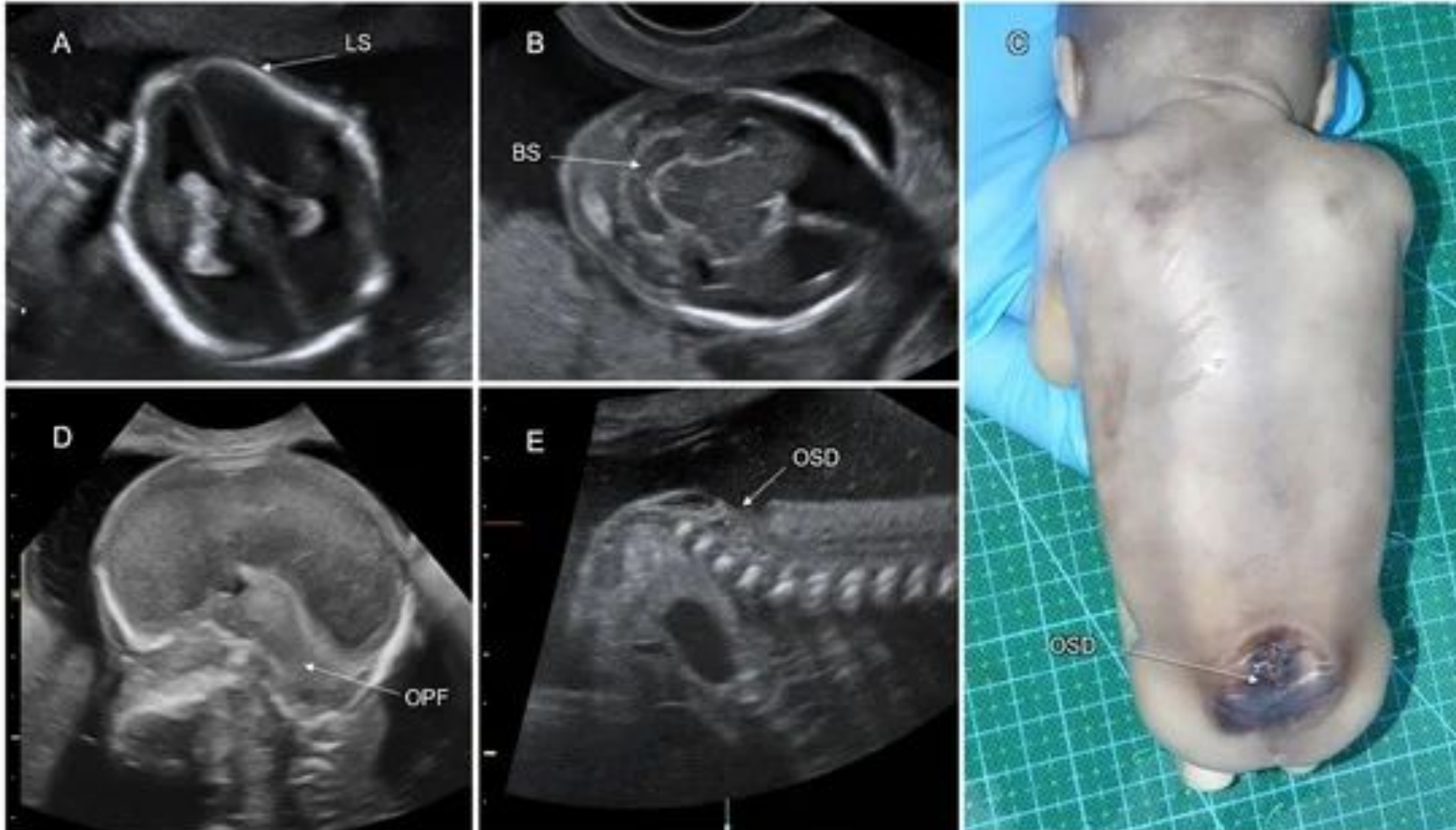
Espina bífida

Spinal lesions neural tube defects

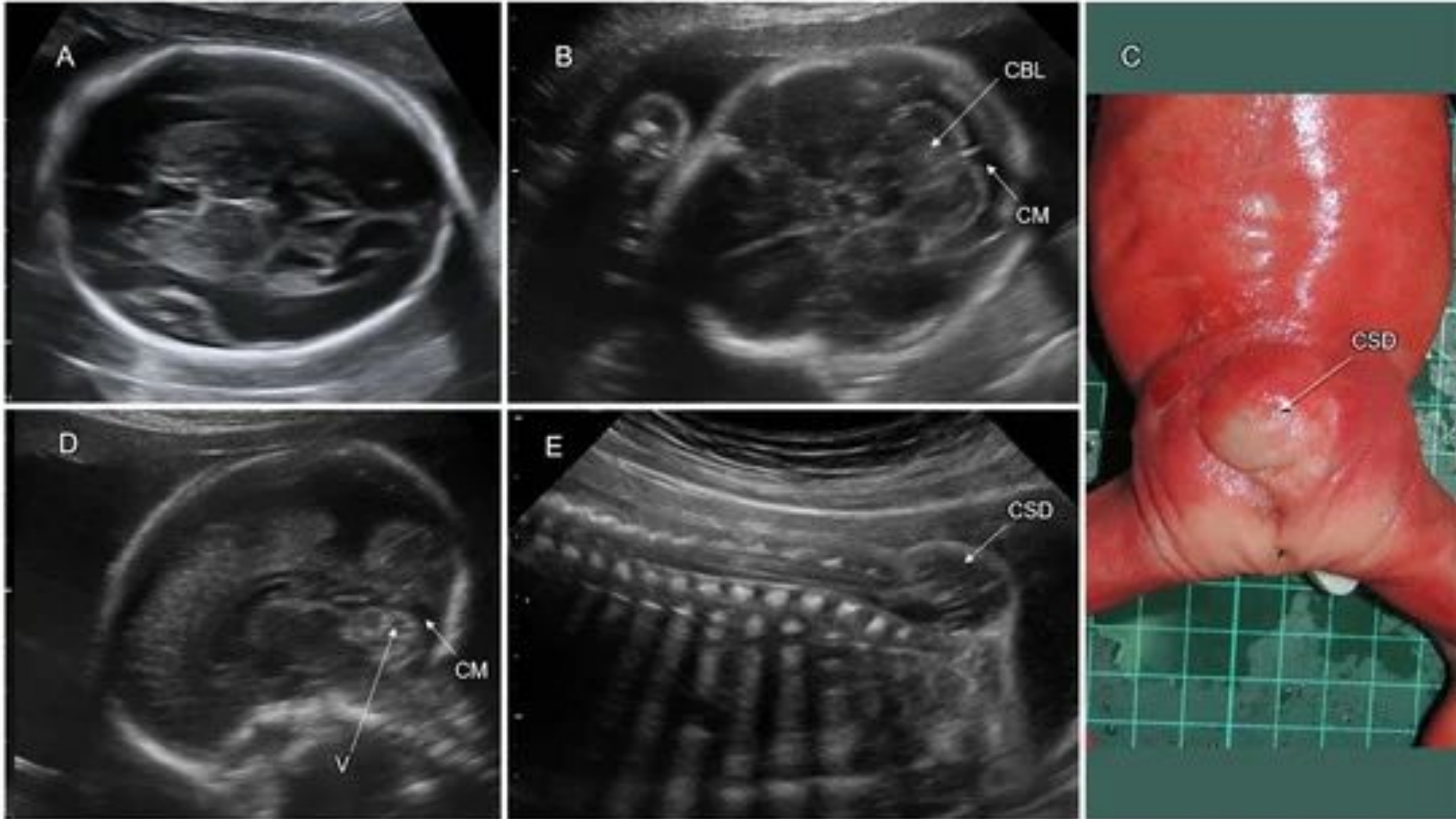




Disrafismo espinal abierto



Disrafismo espinal cerrado



Diagnóstico



Diagnóstico diferencial del disrafismo espinal que se presenta como una lesión medial posterior abultada incluye quiste dermoide o epidermoide, hemangioma, lipoma y teratoma sacrococcígeo. En todos ellos, los arcos vertebrales debajo de la lesión están intactos.

Espina bífida

Genética

< 10% debido a síndrome genético o aneuploide

síndromes mórbidos, incluidos Jarcho-Levin, cerebrocostomandibular, Neu-Laxova, PHAVER, DiGeorge, SDAM (defecto sacro con meningocele anterior), Czeizel-Lozonci, Weissenbacher-Zweymüller, pentalogía. de Cantrell y el complejo OEIS (onfalocele-extrofia-ano imperforado-defectos de la columna

– Trisomía 18, trisomía 13, triploidía – Microdeleciones y duplicaciones – Defectos genéticos del metabolismo del folato

□ MTHFR, DHFR, otros

○ Rara vez es un hallazgo aislado si la causa es genética.

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p13.1	{Neural tube defects, susceptibility to}	182940	AD	3	VANGL1	610132
1q23.2	Neural tube defects	182940	AD	3	VANGL2	600533
6q27	{Neural tube defects, susceptibility to}	182940	AD	3	TBXT	601397
17q12	{Spina bifida, susceptibility to}	182940	AD	3	CCL2	158105
19q13.33	{Neural tube defects, susceptibility to}	182940	AD	3	FUZ	610622

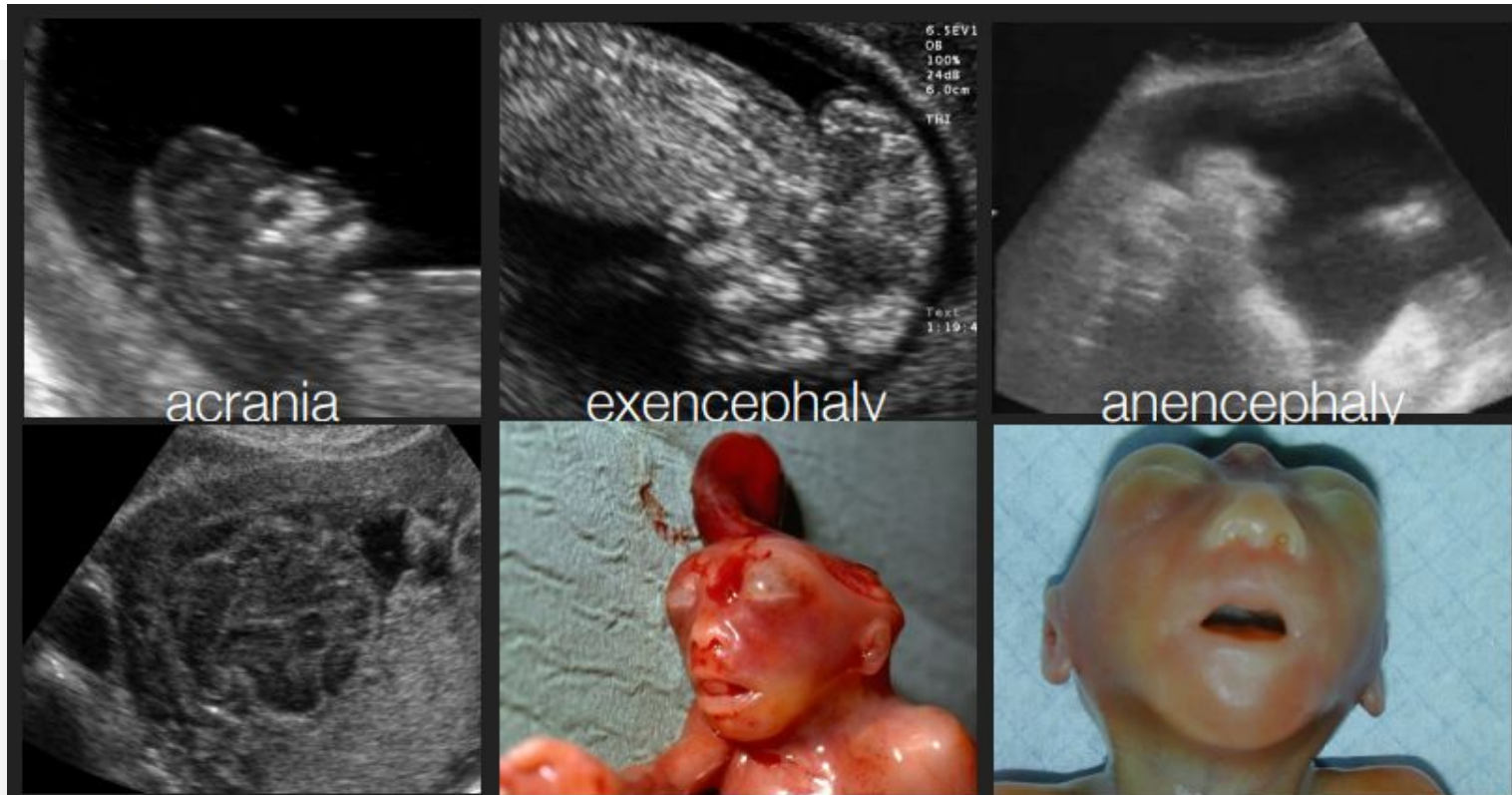


Anencefalia

- Defecto grave del desarrollo del neuroeje
→ el prosencéfalo en desarrollo y cantidades variables del tronco encefálico quedan expuestos en el útero y no se desarrollan o se destruyen
- Prevalencia EE.UU en 2001
→ 9,40 por 100.000 NV
 - Hispanos, sexo femenino, madres edad ambos extremos
 - Se desconoce el número de abortos espontáneos o interrupción del embarazo de los fetos afectados.



Anencefalia





Secuencia acrania-exencefalia-anencefalia

Anencefalia

- Etiología genética

–

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
5q22.3	?Anencephaly 1 	206500	AR	3	TRIM36	609317
1q32.1	?Anencephaly 2 	619452	AR	3	NUAK2	608131

- Riesgo de recurrencia

- AR: 25%

- Otros genes candidatos

- 2-4% → 1 hermano afectado

- Aprox 10% → 2 hermanos afectados

Anencefalia

- **Diagnóstico prenatal**

- La ecografía es la modalidad de elección → Altas tasas de detección
- Ausencia de cerebro y bóveda craneal superior a las órbitas en vistas coronales de la cabeza fetal
- PHA → 50%
 - Durante el segundo y tercer trimestre debido a la disminución de la deglución fetal

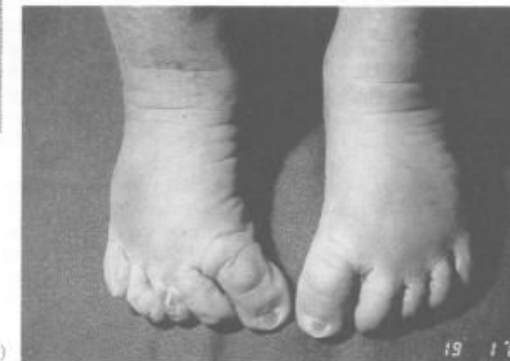
- **Pronóstico**

- Alta letalidad
 - la mayoría de los embarazos se interrumpen o se inducen poco después del diagnóstico. IVE causal 2
- Cuidados paliativos

Síndrome hidroletalus



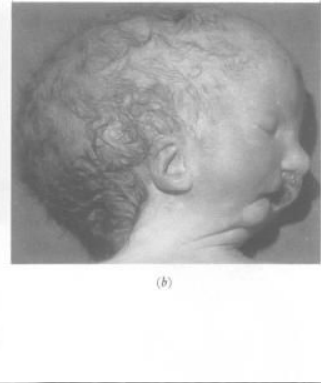
- Rasgos dismórficos craneofaciales:
 - Micro y retrognatia, labio leporino y paladar hendido, nariz malformada, orejas rotadas posteriormente y ojos hundidos.
- Defecto en la línea media del hueso occipital, dorsal al agujero occipital, que da el aspecto de ojo de cerradura.
- Anomalías cerebrales:
 - Hidrocefalia y agenesia de estructuras de la línea media, como el cuerpo caloso, vermis cerebeloso y septo pelúcido
 - Amplio espacio abierto lleno de líquido entre los ventrículos laterales.



Síndrome hidroletalus



- Pie bot
- Aproximadamente 50% defecto importante del tabique cardiaco.
- Casos estenosis de las vías respiratorias (laringe, tráquea o bronquios)
- Anomalías genitales:
 - Duplicación del útero y testículos ectópicos
- Lobulación pulmonar anormal



Síndrome hidroletalus

- **Principalmente en familias de origen finlandés.**
 - Incidencia anual en Finlandia se estima en 1/20.000.
 - La frecuencia de portadores de una mutación en Finlandia es de 1,1% en la parte occidental, y de 2,5% en las zonas centro y oriental.
 - La enfermedad es mucho más rara en otras áreas geográficas, aunque se desconoce su prevalencia.
 - Prevalencia: $<1 / 1\ 000\ 000$
 - Herencia: Autosómica recesiva

Síndrome hidroletalus



Etiología Genética

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11q24.2	Hydrolethalus syndrome	236680	AR	3	HYLS1	610693
15q26.1	?Hydrolethalus syndrome 2 ⓘ	614120	AR	3	KIF7	611254

Síndrome hidroletalus

- **Diagnóstico prenatal: ecografía**
 - Hidrocefalia y una estructura anómala del cerebro.
 - Labio o paladar hendido, polidactilia
 - Duplicación del primer dedo en los pies, pie bot
 - Malformaciones cardíacas.
- **Diagnóstico diferencial:** otros síndromes polimalformativos de la línea media
 - Síndromes de Pallister-Hall, Joubert u orofaciodigital tipos IV o V, pseudotrisomía 13, así como la forma grave del síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Síndrome hidroletalus

- **Consejería genética**
 - Debe ofrecerse un asesoramiento genético adecuado a todas las familias afectadas:
 - Riesgo de recurrencia del 25%, al tratarse de un trastorno autosómico recesivo.
- **Pronóstico**
 - Habitualmente muerte fetal o neonatal
 - Unos pocos casos con una supervivencia de varios meses.

Síndrome de Meckel-Gruber



- Trastorno autosómico recesivo. Gran heterogeneidad genética.
- La incidencia mundial de MKS varía de 1 en 13 250 a 1 en 140 000 nacidos vivos.
- Poblaciones belga (1/3000) y finlandesa (1/9000).
- Afecta a hombres y mujeres por igual.

Manifestaciones - Diagnostico



- **SNC: Encefalocele**, Dandy Walker, Microcefalia, Holoprocencefalia, hipoplasia cerebral y/o cerebelosa, anencefalia
- **Genitourinario: Displasia renal quística**, ambigüedad genital en hombres, hipoplasia renal, riñón en herradura
- **Esquelético Polidactilia post axial**, pie Bot

MKS, diagnóstico pre natal



síndrome de Meckel-Gruber



Estudio genético



Location [▲]	Phenotype [⬇]	Inheritance [⬇]	Phenotype mapping key [⬇]	Phenotype MIM number [⬇] Compare	Gene/Locus [⬇]	Gene/Locus MIM number [⬇]
1q32.1	?Meckel syndrome 12	AR	3	616258 <input type="checkbox"/>	KIF14	611279
3q22.1	Meckel syndrome 7	AR	3	267010 <input type="checkbox"/>	NPHP3	608002
4p15.32	Meckel syndrome 6	AR	3	612284 <input type="checkbox"/>	CC2D2A	612013
5q31.1	Meckel syndrome 14	AR	3	619879 <input type="checkbox"/>	TXNDC15	617778
8q22.1	Meckel syndrome 3	AR	3	607361 <input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
11q12.2	Meckel syndrome 2	AR	3	603194 <input type="checkbox"/>	TMEM216	613277
12q21.32	Meckel syndrome 4	AR	3	611134 <input type="checkbox"/>	CEP290	610142
12q24.31	?Meckel syndrome 8	AR	3	613885 <input type="checkbox"/>	TCTN2	613846
16q12.2	Meckel syndrome 5	AR	3	611561 <input type="checkbox"/>	RPGRIPL	610937
16q23.1	Meckel syndrome 11	AR	3	615397 <input type="checkbox"/>	TMEM231	614949
17p13.1	?Joubert syndrome 29	AR	3	617562 <input type="checkbox"/>	TMEM107	616183
17p13.1	Meckel syndrome 13	AR	3	617562 <input type="checkbox"/>	TMEM107	616183
17p11.2	?Meckel syndrome 9	AR	3	614209 <input type="checkbox"/>	B9D1	614144
17q22	Meckel syndrome 1	AR	3	249000 <input type="checkbox"/>	MKS1	609883
19q13.2	Joubert syndrome 34	AR	3	614175 <input type="checkbox"/>	B9D2	611951
19q13.2	?Meckel syndrome 10	AR	3	614175 <input type="checkbox"/>	B9D2	611951

MKS, Pronóstico y manejo



- Trastorno letal. La mortalidad es del 100%. La mayoría nacen muertos o mueren horas o días después del nacimiento.
- Cuando se sospecha MKS, se debe obtener un estudio de cariotipo para excluir un trastorno cromosómico (trisomía 13).

Síndrome de Walker Warburg



- El síndrome de Walker-Warburg (WWS) es una forma poco común de distrofia muscular congénita asociada a anomalías cerebrales y oculares.
- Sinónimos:
 - Hidrocefalia-agiria-displasia retiniana
 - Síndrome HARD
 - Síndrome de hidrocefalia-agiria-displasia retiniana
 - La incidencia se estima en 1-2/100.000 nacidos vivos.
 - Distribución mundial
 - Herencia: Autosómica recesiva
 - Edad de inicio o aparición: Lactancia, Neonatal

Síndrome de Walker Warburg

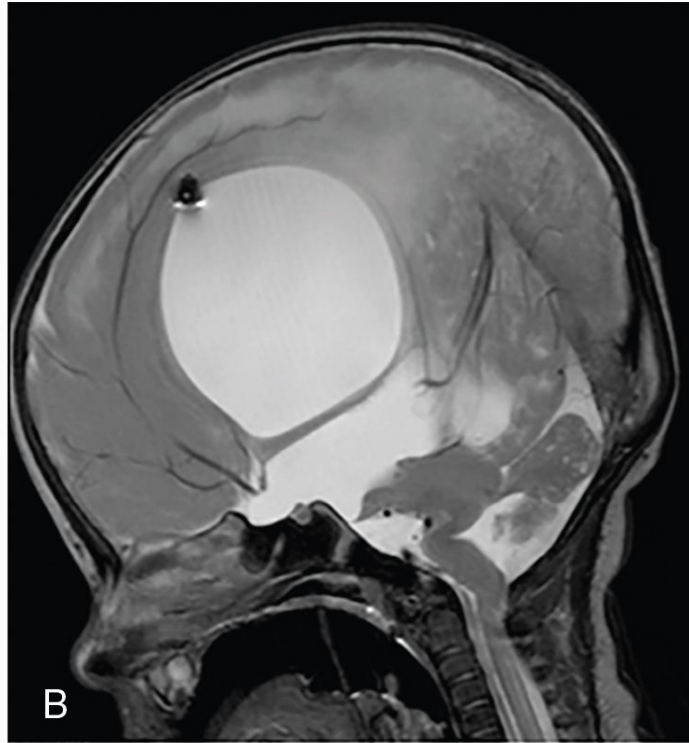


- **Características clínicas**
 - Retraso global en el desarrollo:
 - Discapacidad intelectual, hipotonía grave generalizada, debilidad muscular
 - Convulsiones
 - Diversos defectos oculares :
 - Microftalmia, microcórnea, defectos del cristalino, cataratas, cámara anterior poco profunda, atrofia del nervio óptico, coloboma, glaucoma o buftalmos.
- SNC:
 - Lisencefalia en empedrado tipo II
 - Hidrocefalia, encefalocele, hipoplasia grave del tronco cerebral y cerebelo con posible malformación de Dandy-Walker.
 - Cuerpo calloso está ausente en algunos pacientes.

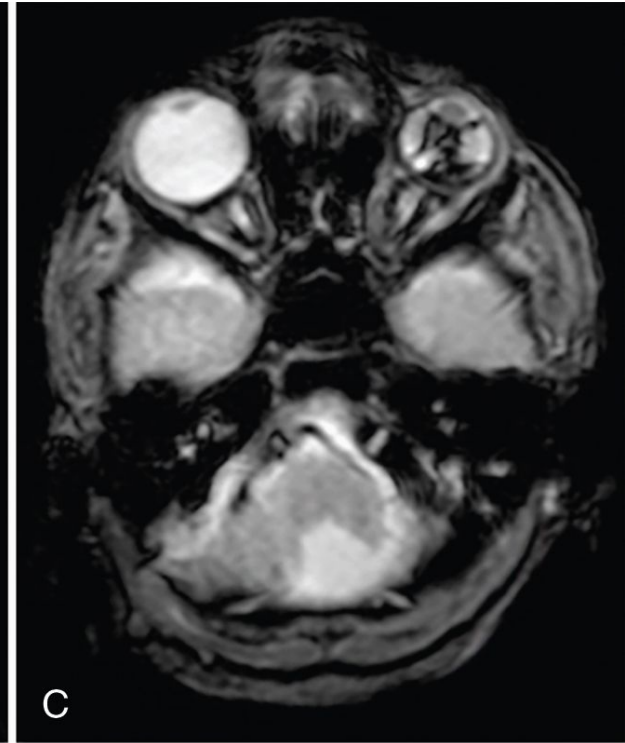
Síndrome de Walker Warburg



Ax T2W



Sag T2W



Ax FFE

Síndrome de Walker Warburg, estudio genético



Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p34.1	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 3	AR	3	253280	POMGNT1	606822
1q42.3	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 11	AR	3	615181	B3GALNT2	610194
3p22.1	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 8	AR	3	614830	POMGNT2	614828
3p21.31	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 9	AR	3	616538	DAG1	128239
3p21.31	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 14	AR	3	615350	GMPPB	615320
7p21.2	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 7	AR	3	614643	CRPPA	614631
8p11.21	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 12	AR	3	615249	POMK	615247
9q31.2	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 4	AR	3	253800	FKTN	607440
9q34.13	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 1	AR	3	236670	POMT1	607423
11q13.2	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 13	AR	3	615287	B4GAT1	605517
12q14.2	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 10	AR	3	615041	RXYLT1	605862
14q24.3	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 2	AR	3	613150	POMT2	607439
19q13.32	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 5	AR	3	613153	FKRP	606596
22q12.3	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 6	AR	3	613154	LARGE	603590

Síndrome de Walker Warburg



- **Diagnóstico prenatal: ecografía y RNM**
 - Detección anomalías oculares y cerebrales
 - ecografías prenatales después de las semanas 22-25 d y la RM fetal a las 30 semanas pueden ser útiles para el diagnóstico en familias donde el defecto molecular es desconocido.

Síndrome de Joubert



- Es una ataxia cerebelosa congénita autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por una malformación congénita del tronco cerebral y agenesia o hipoplasia del vermis cerebeloso que produce un patrón respiratorio anómalo, nistagmo, hipotonía, ataxia y retraso en la adquisición de los hitos motores
- Prevalencia estimada en 1/100.000

Síndrome de Joubert



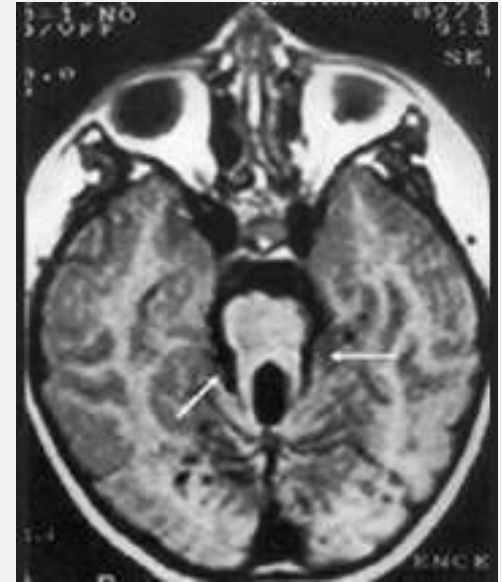
- Bases genéticas complejas y sólo se comprenden parcialmente.
- Heterogeneidad genética marcada.
- 34 genes causales con herencia autosómica recesiva ligada al cromosoma X.

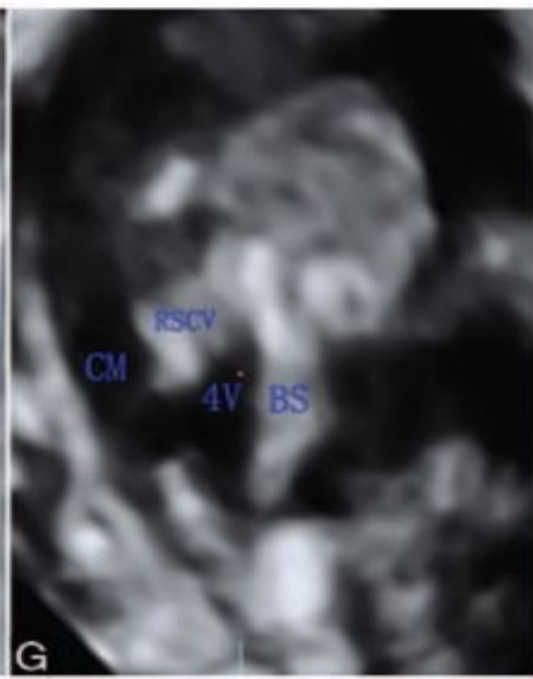
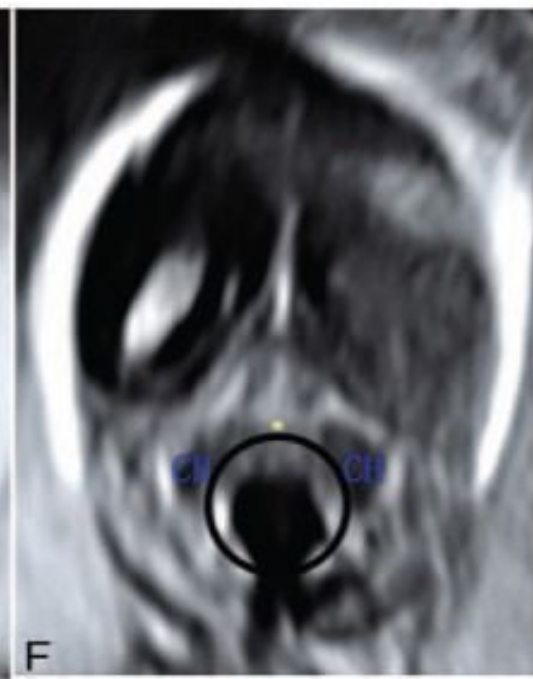
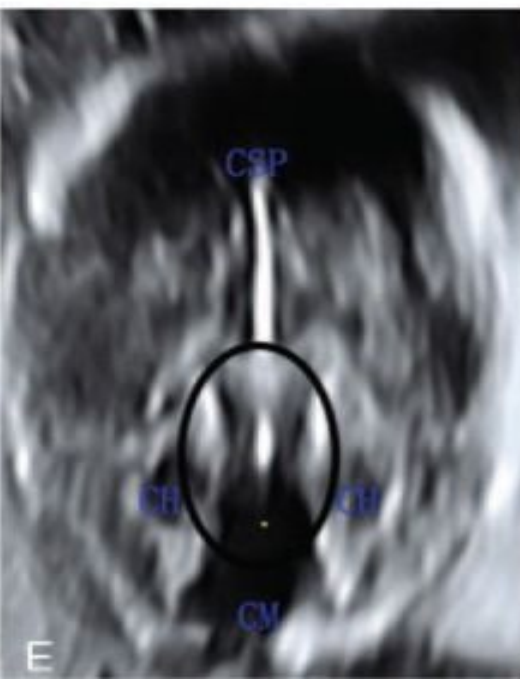
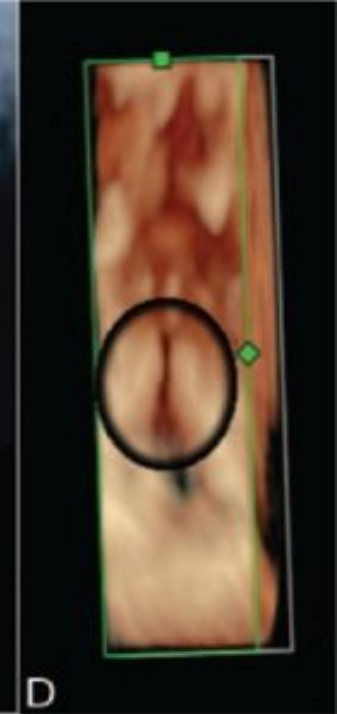
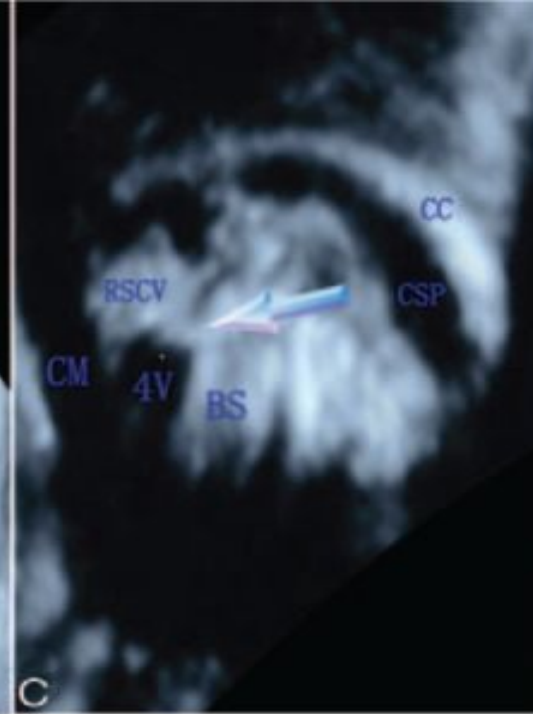
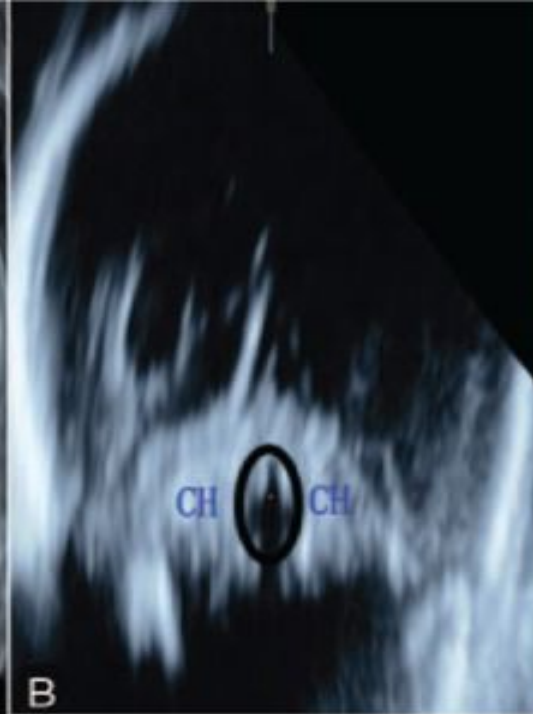
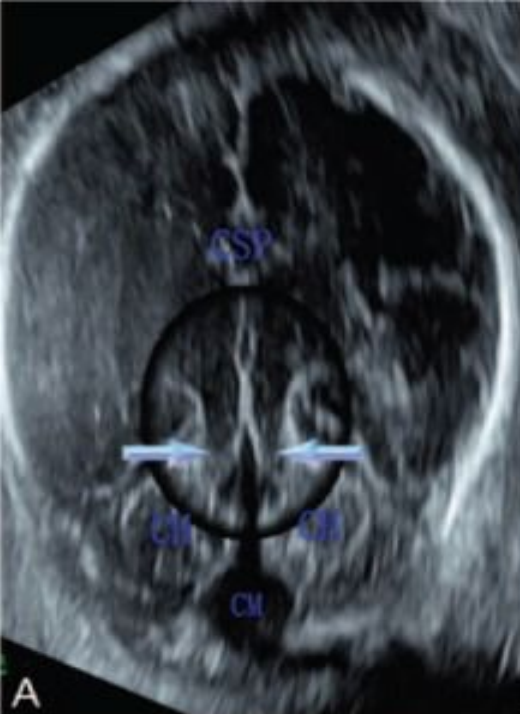
Location [▲]	Phenotype [◇]	Inheritance [◇]	Phenotype mapping key [◇]	Phenotype MIM number [◇] Compare	Gene/Locus [◇]	Gene/Locus MIM number [◇]
1p36.32	Joubert syndrome 25	AR	3	616781 <input type="checkbox"/>	CEP104	616690
2q13	Joubert syndrome 4	AR	3	609583 <input type="checkbox"/>	NPHP1	607100
2q33.1	Joubert syndrome 14	AR	3	614424 <input type="checkbox"/>	TMEM237	614423
2q37.1	Joubert syndrome 30	AR	3	617622 <input type="checkbox"/>	ARMC9	617612
2q37.1	Joubert syndrome 22	AR	3	615665 <input type="checkbox"/>	PDE6D	602676
3q11.1-q11.2	Joubert syndrome 8	AR	3	612291 <input type="checkbox"/>	ARL13B	608922
4p15.32	Joubert syndrome 9	AR	3	612285 <input type="checkbox"/>	CC2D2A	612013
5p13.2	Joubert syndrome 17	AR	3	614615 <input type="checkbox"/>	CPLANE1	614571
5q23.2	Joubert syndrome 31	AR	3	617761 <input type="checkbox"/>	CEP120	613446
6q23.3	Joubert syndrome 3	AR	3	608629 <input type="checkbox"/>	AHI1	608894
7q32.2	Joubert syndrome 15	AR	3	614464 <input type="checkbox"/>	CEP41	610523
8q13.1-q13.2	Joubert syndrome 21	AR	3	615636 <input type="checkbox"/>	CSPP1	611654
8q22.1	Joubert syndrome 6	AR	3	610688 <input type="checkbox"/>	TMEM67	609884
9p21.2	Joubert syndrome 40	AR	3	619582 <input type="checkbox"/>	IFT74	608040
9q34.3	Joubert syndrome 1	AR	3	213300 <input type="checkbox"/>	INPP5E	613037
10q22.2	Joubert syndrome 36	AR	3	618763 <input type="checkbox"/>	FAM149B1	618413
10q24.1	Joubert syndrome 18	AR	3	614815 <input type="checkbox"/>	TCTN3	613847
10q24.32	Joubert syndrome 32	AR	3	617757 <input type="checkbox"/>	SUFU	607035
10q24.32	Joubert syndrome 35	AR	3	618161 <input type="checkbox"/>	ARL3	604695
11q12.2	Joubert syndrome 16	AR	3	614465 <input type="checkbox"/>	TMEM138	614459
11q12.2	Joubert syndrome 2	AR	3	608091 <input type="checkbox"/>	TMEM216	613277
11q24.2	Joubert syndrome 39	AR	3	619562 <input type="checkbox"/>	TMEM218	619285
12q21.32	Joubert syndrome 5	AR	3	610188 <input type="checkbox"/>	CEP290	610142
12q24.11	Joubert syndrome 13	AR	3	614173 <input type="checkbox"/>	TECT1	609863
12q24.31	Joubert syndrome 24	AR	3	616654 <input type="checkbox"/>	TCTN2	613846
13q21.33-q22.1	Joubert syndrome 33	AR	3	617767 <input type="checkbox"/>	PIBF1	607532

Síndrome de Joubert

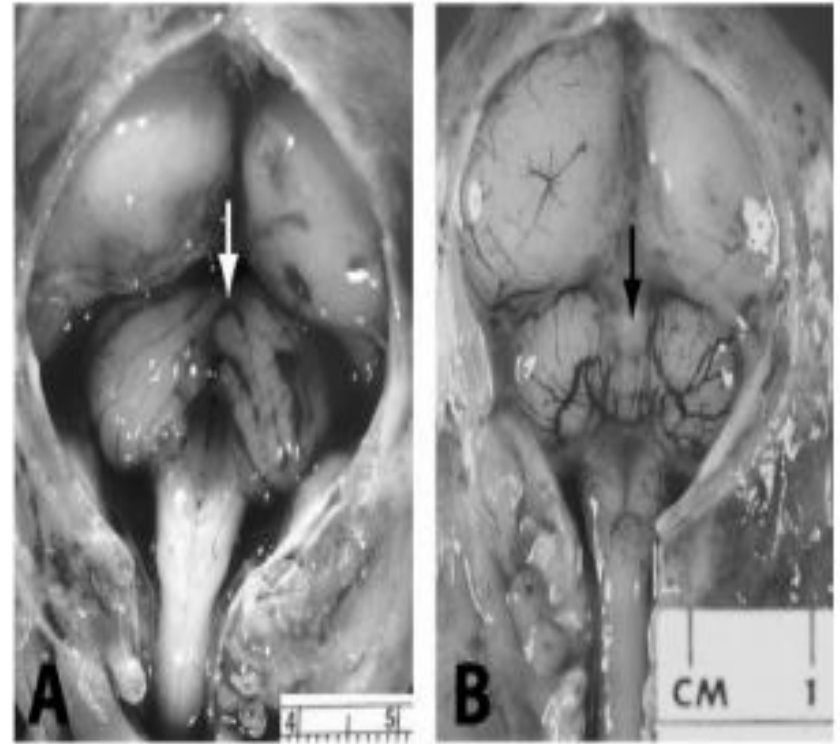
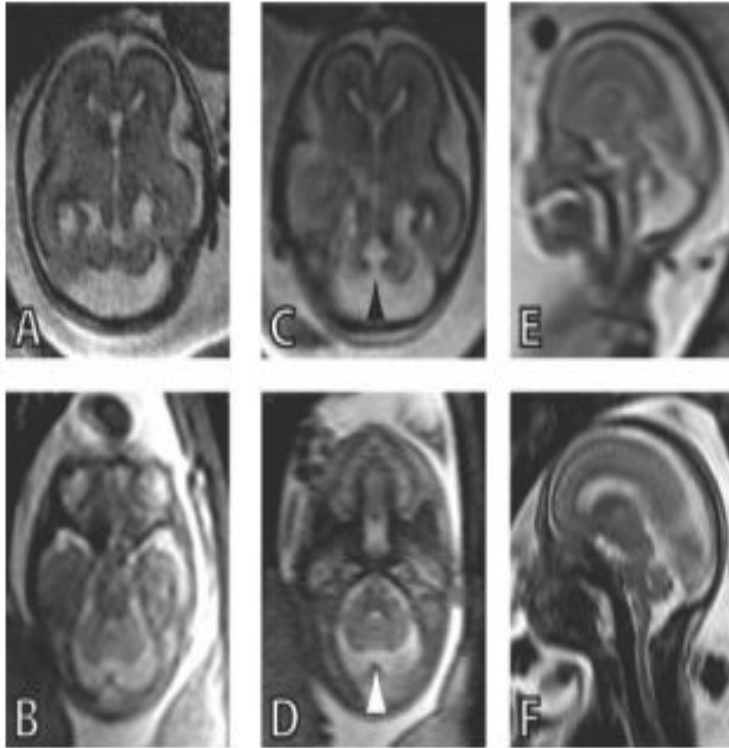


- Aplasia o hipoplasia del vermis cerebeloso con anomalías de los pedúnculos cerebelosos superiores («signo del diente molar»), retraso mental, hipotonía, patrón respiratorio irregular y anomalías de los movimientos oculares
- Defectos retinianos, defectos renales (NPHP o displasia renal quística)





Síndrome de Joubert



Síndrome	Herencia	Genética	Clínica
Anencefalia	Autosómico recesivo	TRIM36, NUA2	Secuencia acrania-exencefalia-anencefalia
Hidroletalus	Autosómico recesivo	HYLS1, KIF7	Rasgos dismórficos craneofaciales, hidrocefalia
Meckel Gruber	Autosómico recesivo	heterogéneo	Encefalocele occipital, polidactilia post axial, riñones quísticos
Walker Warburg	Autosómica recesiva	Heterogéneo	Lisencefalia, Hidrocefalia, encefalocele, hipoplasia grave del tronco cerebral y cerebelo con posible malformación de Dandy-Walker.
Joubert	Herencia autosómica o recesiva ligada al cromosoma X	heterogénea 34 genes	Hipoplasia del vermis cerebeloso, anomalía pedúnculos cerebelosos superiores («signo del diente molar»), displasia renal quística)
Espina Bífida	Autosómica recesiva	MTHFR, DHFR	90% abiertas asociada a Arnold Chiari, 10% cerrada

Estudio genético



- secuenciación de próxima generación (NGS)
- exoma completo (WES)
- secuenciación de panel objetivo (TPS)
- secuenciación del genoma completo (WGS).



Síndromes genéticos más frecuentes asociados a la inducción dorsal

Dra Rakel Arias, Becada programa
obstetricia y ginecología
Tutora: Dra. Catherine Díaz