

Utilidad del método clínico en el diagnóstico de algunos síndromes genéticos

Usefulness of the clinical method for diagnosing a group of clinical syndromes

Noel Taboada Lugo^{1*} Roberto Lardoeyt Ferrer²

¹ Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

* Dirección electrónica: noeltl@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El método científico es un método general, constituido por varias etapas necesarias en el desarrollo de toda investigación científica. Es la forma de abordar la realidad y estudiar los fenómenos de la naturaleza, para descubrir su esencia y sus interrelaciones. El método clínico es la aplicación particular del método científico en el ejercicio de la práctica médica, y en las condiciones económicas actuales prevalecientes a nivel mundial resulta de inestimable valor su aplicación por las ventajas que reporta desde ese punto de vista, así como también por el bienestar del paciente que no es sometido a innecesarios y costosos procedimientos diagnósticos.

Objetivo: Proporcionar al personal médico los criterios clínicos para lograr, mediante el uso del método clínico, el diagnóstico de algunos síndromes genéticos; los que han sido elaborados luego de una exhaustiva delineación clínica de estos.

Métodos: Se realizó una revisión de los textos básicos de genética clínica y sindromología con independencia del año de su publicación y se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, Lilacs y Cochrane en el periodo comprendido entre 2012 y 2016.

Conclusiones: Fueron reflejados los criterios establecidos para el diagnóstico clínico de catorce síndromes genéticos.

Palabras clave: Método clínico; síndromes genéticos; criterios diagnósticos; neurofibromatosis tipo 1; esclerosis tuberosa; hipomelanosis de Ito; síndrome SturgeWeber; síndrome Marfán; síndrome Williams; síndrome Proteus; síndromes Ehler-Danlos.

ABSTRACT

Introduction: The scientific method is a general method which consists of several stages necessary for the development of all scientific research. It is the way to approach reality and to study the phenomena of nature, to discover their essence and interrelations. The clinical method is the particular application of the scientific method in the medical practice, and in the current economic conditions prevailing worldwide, its application is of inestimable value because of the advantages it brings from that point of view, as well as for the well-being of the patient, who would not be subjected to unnecessary and expensive diagnostic procedures.

Objective: To propitiate the medical personnel with the clinical criteria to achieve, through the use of the clinical method, the diagnosis of some genetic syndromes. Such criteria have been elaborated after an exhaustive clinical description of those conditions.

Methods: A revision of basic books of clinical genetics and syndromology despite their year of publication and a research in data bases such as Medline, Lilacs and Cochrane in the period from 2012 to 2016.

Conclusions: The criteria established for the clinical diagnosis of fourteen genetic syndromes have been presented.

Keywords: Clinical method; genetic syndromes; diagnostic criteria; type 1 neurofibromatosis; tuberous sclerosis; hypomelanosis of Ito; Sturge-Weber syndrome; Marfan's syndrome; Williams syndrome; Proteus syndrome; Ehlers-Danlos syndromes.

Recibido: 09/10/17

Aprobado: 27/07/18

INTRODUCCIÓN

La presente es una época especial para la genética médica, esta ha alcanzado un papel reconocido como disciplina que se ocupa del estudio de la herencia y la variabilidad genética humana con significado médico.⁽¹⁾

Al igual que el desarrollo de las subespecialidades, el progreso tecnológico ha significado un gigantesco paso de avance en la genética médica. El constante avance tecnológico en las ciencias médicas es inevitable, pues avanza a la par del resto de las ciencias, pero

ello no debe implicar el abandono del método clínico, pues estaríamos violando los principios éticos y médicos que han estado vigentes desde la época de Hipócrates.

El método clínico consiste en un sistema de procedimientos dirigido al diagnóstico médico individual, es el método científico particularizado en la ciencia clínica. Este método, que surgió a finales del siglo XIX, conservó y mejoró las técnicas utilizadas para el diagnóstico médico: interrogatorio, examen físico del paciente y razonamiento lógico.⁽²⁾

La constante expansión y aplicación del conocimiento en el campo de la genética clínica ya ha generado fructíferas consecuencias para las ciencias médicas. En la actualidad, por lo menos una tercera parte de los pacientes atendidos en hospitales pediátricos presentan alguna alteración de base genética. La genética clínica como rama de la medicina conserva su método científico: el "proceso del diagnóstico" o "método diagnóstico". Proceso este que resulta en ocasiones complejo y que en la mayoría de las ocasiones no se alcanza en un solo acto. Se necesita de la valoración de nuevas informaciones durante la evolución del paciente, para tomar, generalmente, una decisión diagnóstica adecuada.⁽²⁻⁴⁾

El uso y, en ocasiones, abuso de las nuevas y costosas tecnologías como las de genética molecular, no necesariamente implica la mejoría en la calidad de la atención médica, sino que incluso pudiera perjudicarla al actuar en detrimento de la aplicación del método clínico. Comprender el valor y la importancia del método clínico en la práctica de la genética médica y abogar por su uso y aplicación apropiada, es premisa de primer orden en la calidad de la atención médica individual que los médicos brindan a sus pacientes.⁽³⁾

En una era enamorada de los cada vez más sofisticados prodigios tecnológicos, parece ilógico un trabajo que resalte los aspectos clínicos de la genética médica. El método clínico puede resultar para algunos menos fascinante que las novedosas tecnologías de la genética molecular, pero las incuestionables ventajas para el paciente y el impacto económico que supone su utilización, justifican que se vuelva la mirada hacia desde donde debe comenzar todo acto médico: la valoración cuidadosa de la clínica.

Hay que oponerse y combatir el uso irracional, el mal uso y abuso de la tecnología diagnóstica. Hay que oponerse a la tendencia actual a convertir el ejercicio de la medicina clínica y la relación médico-paciente en una fría e impersonal relación medicotecnología diagnóstica, altamente tecnificada y deslumbrante, pero despojada de sus atributos humanos.^(5,6)

El objetivo de este trabajo es proporcionar al personal médico los criterios clínicos para lograr, mediante el uso del método clínico, el diagnóstico de algunos síndromes genéticos, los cuales han sido elaborados luego de una exhaustiva delineación clínica de estos.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en función de criterios temáticos, para recopilar los criterios establecidos para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos, tanto

para libros, monografías científicas, como para artículos publicados en revistas médicas nacionales e internacionales, en versiones impresas o en línea. Se revisaron textos básicos de Genética Médica, Genética Clínica y Sindromología publicados a partir del año 2000. Para la búsqueda en monografías y revistas se utilizó el motor de búsqueda de Google Académico y se consultaron las bases de datos: PubMed, Medline, Bireme (SciELO, Lilacs y Cochrane). Para la búsqueda de artículos en idioma español se utilizaron palabras claves como: método clínico, diagnóstico clínico, criterios diagnósticos, síndromes genéticos. Mientras que la literatura médica publicada en idioma inglés se recopiló a través de los descriptores: clinical method, clinical diagnosis, diagnostic criteria, genetic syndromes. Se seleccionaron aquellos artículos que permitieran el acceso gratuito a textos completos y de acuerdo con su pertinencia, relevancia y fecha de publicación más reciente, con énfasis en aquellos publicados entre los años 2014 al 2018.

DESARROLLO

El método clínico, conocido también como método de solución de problemas clínicos o proceso del diagnóstico, no es más que la aplicación del método científico al estudio del proceso salud-enfermedad en el individuo, con el objetivo de conocer, valorar y transformar la salud/enfermedad en el individuo o sujeto, de manera que implica a todos los pacientes e incluye a todas las especialidades.

El método clínico comprende un grupo de pasos ordenados que todo médico debe aplicar en la búsqueda del diagnóstico de los problemas de salud de sus pacientes, y que consiste en: el interrogatorio o anamnesis para conocer las quejas o síntomas que presentan; el examen físico, en busca de determinados signos por medio de la exploración corporal para después agrupar, relacionar, combinar e integrar los síntomas y signos encontrados y poder establecer las hipótesis diagnósticas presuntivas que expliquen el problema de salud del enfermo. En el caso de enfermedades genéticas hereditarias se debe incluir la confección del árbol genealógico, hasta al menos tres generaciones. Luego se procederá a la comprobación de estas hipótesis a través de exámenes complementarios o por la evolución clínica del paciente. En caso de que no se comprueben habrá que reevaluar completamente cada uno de los pasos.^(5,6)

El presente artículo aportará a los médicos de diferentes especialidades la posibilidad de contar con una recopilación de criterios diagnósticos, muchos de ellos corregidos y perfeccionados en el transcurso del tiempo, que no siempre aparecen en un mismo texto. Lo que facilitará el proceso de elaboración de la hipótesis o conjetura, que en el método clínico, consiste en el planteamiento del diagnóstico presuntivo. La limitación del estudio está en el limitado número de síndromes genéticos incluidos.

A continuación se describen los criterios que ayudan al proceso diagnóstico, mediante la utilización del método clínico, de trece síndromes genéticos diferentes. Junto al nombre de cada síndrome monogénico se señala el correspondiente número con que aparece designado en el catálogo en línea de los trastornos de herencia mendeliana en el hombre (OMIM, del inglés: *On line mendelian inheritance in man*).⁽⁷⁾

Neurofibromatosis tipo 1, clásica o periférica (OMIM 162200)

Descrita en 1882 por F. Von Recklinghausen, es una entidad con una alta penetrancia (98 %) y gran variabilidad en la expresión fenotípica. Su prevalencia es de 1:3.500 individuos, de los cuales un tercio es producto de nuevas mutaciones, constituyendo el síndrome neuroectodérmico más frecuente que existe.^(8,9)

Los criterios diagnósticos fueron establecidos en 1998 y se plantea su presencia con 2 o más de los siguientes criterios:⁽⁹⁻¹¹⁾

- Seis o más manchas color café con leche de más de 0,5 cm en la etapa prepuberal y de más de 1,5 cm en la etapa puberal.
- Dos o más neurofibromas o uno que sea plexiforme.
- Presencia de pecas axilares o inguinales (signo de Crowe).
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch en el iris.
- Lesión ósea (displasia esfenoidal, adelgazamiento de la corteza de huesos largos con pseudoartrosis o sin esta).
- Otro familiar de primer grado afectado.
- Lesión ósea peculiar (cifoescoliosis).

Complejo esclerosis tuberosa (OMIM 605284)

Ya desde 1880 Bourneville dejó constancia evidente de este síndrome, que tiene una frecuencia entre 1:10 000 a 1:15000 personas, con una alta penetrancia y expresividad variable, la mitad de los casos se deben a nuevas mutaciones.^(6,9,10) El diagnóstico definitivo se establece al constatarse en un paciente un criterio primario y dos secundarios. Se plantea un diagnóstico probable ante la presencia de un criterio secundario y dos terciarios (o tres terciarios), mientras que la sospecha diagnóstica se establece al presentarse solamente un criterio secundario o dos terciarios.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Criterios Primarios

- Fibromas ungueales múltiples.
- Astrocitomas múltiples en la retina.
- Tuberosidades corticales.
- Angioblastoma facial.
- Múltiples nódulos subependimales calcificados que protruyen dentro del ventrículo.
- Nódulos subependimales.

Criterios Secundarios

- Tuberosidades corticales.
- Quistes renales.
- Linfangiomatosis pulmonares.
- Hamartoma de retina.
- Familiares de primer grado afectados.
- Rabdomiomas cardíacos.
- Angioliposis renal.
- Piel en papel de lija.
- Placas en la frente.

Criterios Terciarios

- Pits dentales.
- Pólipos rectales hamartomatosas.
- Máculas hipermelanóticas.
- Espasmos infantiles.

Hamartomas de otros órganos.

- Fibromas gingivales.
- Lesión confeti de la piel.
- Quistes renales.

Hipomelanosis de Ito (OMIM 605284)

Originalmente fue denominada Incontinentia pigmenti acromiaria por *Ito*, quien la describió en 1952. Esta entidad ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia entre los síndromes neuroectodérmicos, luego de la Neurofibromatosis tipo I y el Complejo Esclerosis Tuberosa.⁽⁸⁾

Los criterios diagnósticos fueron propuestos por *Ruiz-Maldonado*. El diagnóstico clínico se realiza con la presencia del criterio imprescindible más uno o más criterios mayores, o unido a dos o más criterios menores. El diagnóstico de presunción se hace ante la presencia de un criterio imprescindible exclusivamente o asociado con un criterio menor.^(8,15,16)

Criterio imprescindible o fundamental

- Manchas hipopigmentadas lineales o parcheadas, congénitas o de adquisición precoz, en más de dos partes del cuerpo (en especial en tronco y extremidades, siguiendo las líneas de Blascko sin cruzar la línea media).

Criterios mayores

- Una o más alteraciones neurológicas (retraso del desarrollo o retraso mental leve, moderado o severo, que se ha encontrado en un 40-60 % de los pacientes, este se puede asociar a convulsiones en un 60-70 %, además un 10 % de todos los pacientes puede presentar un comportamiento autista).
- Una o más alteraciones músculo-esqueléticas (hemihipertrofia o hemihipotrofia de parte o de todo un lado del cuerpo, escoliosis, deformidad torácica, estos defectos se encuentran casi siempre en el mismo lado de las lesiones hipopigmentadas).

Criterios menores

- Dos o más malformaciones congénitas fuera del sistema nervioso central o musculares esqueléticas (cardiopatías congénitas o defectos congénitos oculares).
- Aberraciones cromosómicas.

□

Síndrome Sturge-Weber (OMIM 185300)

En la actualidad se prefiere denominarlo como Secuencia Sturge-Weber, pues la asociación y localización de hemangiomas a nivel facial, ocular y meníngeo es compatible con un defecto que se origina en una región limitada de la parte cefálica de la cresta neural, cuyas células migran a la dermis supraocular, coroideas y piamadre.⁽¹⁷⁾ La angiomatosis encefalotrigeminal fue descrita por Sturge en 1879 y su delimitación clínica fue completada por Weber en el año 1922, es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos con predominio de alteraciones vasculares.^(4,13,18) Los criterios para el diagnóstico clínico de este síndrome que asocia nevus flameus facial junto a angioma meníngeo, son:⁽¹⁹⁾

- Hemangioma facial (más común con una distribución trigeminal).
- Alteraciones cerebrales (angioma leptomeníngeo o pial, epilepsia o retraso mental).
- Alteraciones oculares (angioma coroideo o glaucoma).
- Otras manifestaciones neurológicas deficitarias (hemiparesia, hemianopsia).

Por su parte, las formas frustradas o incompletas de este síndrome neuroectodérmico aparecen como:

- Angioma facial y leptomeníngeo, pero sin angioma coroideo.
- Angioma leptomeníngeo y coroideo, sin nevus facial.
- Nevus facial y angioma coroideo, sin evidencias clínicas ni radiográficas de angiomatosis cerebral.
- Angiomatosis cerebral y pial aisladas.

Síndrome Marfán (OMIM 154700)

Fue *Carran*, en el año 1929, quien propuso el epónimo que da nombre a este síndrome en honor al pionero de la pediatría francesa doctor Antoin Bernard Jean Marfan, quien lo describiera como *Dolicoestenomelia* en su primer reporte. Las alteraciones multisistémicas, como efecto pleiotrópico de una simple mutación, son la evidencia de un trastorno generalizado del tejido conectivo. Los criterios clínicos para su diagnóstico fueron propuestos en Bélgica en 1995 y se delimitaron en Davos, Suiza, un año más tarde.^(4,9,20,21)

El manejo de estos criterios clínicos debe tener una evaluación familiar y multidisciplinaria, de modo tal que para definir el diagnóstico del primer individuo afectado en una familia (probando o caso índice) éste debe tener: Un criterio mayor en dos sistemas y otro sistema involucrado, con al menos un criterio menor, mientras que un familiar de este probando necesitará para su diagnóstico tener presente el criterio

mayor de la historia familiar y un criterio mayor en un órgano o sistema y tener involucrado otro sistema.⁽⁹⁾

Sistema esquelético: Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores

Criterios mayores

- Pectus carinatum.
- Pectus excavatum severo.
- Relación mayor de 1,05 entre el segmento superior/segmento inferior, brazada/talla. Signo de la muñeca y del pulgar.
- Escoliosis mayor de 20° o espondilolistesis.
- Reducción de la extensión del codo menor de 170°.
- Pie plano.
- Protusión del acetábulo.

Criterios menores

- *Pectus excavatum* moderado.
- Hiper movilidad articular.
- Paladar alto y apiñamiento dentario.
- Dismorfismo cráneo facial (dolicocefalia, cara alargada, desviación antimongoloides de las hendiduras palpebrales, macrotia, macrognatia con ligera retrognatia).

Sistema ocular: Un criterio mayor o dos menores

Criterio mayor

- Subluxación del cristalino.

Criterios menores

- Córnea plana.
- Incremento de longitud axial del globo ocular (miopía); hipoplasia del iris o del músculo ciliar que provoca miosis.

□

Sistema cardiovascular: Basta con un solo criterio mayor o menor

Criterios mayores

- Disección de la aorta ascendente.
- Dilatación de la aorta ascendente.

Criterios menores

- Prolapso de la válvula mitral, con regurgitación o sin ésta.
- Dilatación de la arteria pulmonar principal en personas con edad inferior a los 40 años.
- Calcificación del anillo mitral en personas de menos de 40 años.
- Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal, en personas de menos de 50 años.

Sistema respiratorio (pulmonar)

Criterios menores

- Neumotórax espontáneo.
- Burbujas o bulas apicales.
- Dural Lumbo Sacra.

Criterio menor

- Ectasia dural lumbo sacra.

Piel y Tegumentos

Criterios menores

- Estrías cutáneas (no asociadas a cambios de peso o al embarazo); hernias recurrentes o incisionales.
- Historia familiar o genética: Basta con un criterio.

Criterios mayores

- Tener padre, madre, hermano o hijo con diagnóstico clínico de este síndrome.
- Presencia de algún familiar de primer grado con diagnóstico directo (estudio molecular) o indirecto (estudio de ligamiento) de este síndrome.

Síndrome Williams (OMIM 194050)

En el año 1961, *Williams y otros* describieron por primera vez este síndrome en cuatro niños no emparentados que presentaban retraso mental, fascie inusual y estenosis aórtica supra-avalvular, un año después *Beuren y otros* enriquecieron su delineación fenotípica; por lo que también se conoce con el nombre de Síndrome Williams-Beuren. Su incidencia se calcula en 1:10 000 nacidos vivos.^(4,22)

El diagnóstico clínico en menores de 24 meses se establece ante la presencia de 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y 2 criterios menores, mientras que para mayores de 24 meses se requieren 4 criterios mayores o 3 criterios mayores y 2 criterios menores.^(23,24)

Criterios mayores

- Características faciales típicas: Presencia de cuatro o más de las siguientes: Bolsas periorbitarias, hipoplasia malar, estrechamiento bitemporal, boca amplia, labios prominentes, maloclusión dentaria, nariz corta con punta bulbosa, patrón estrellado del iris.

Cardiovascular: Presencia de una o más de las siguientes: Estenosis aórtica supra-avalvular, estenosis pulmonar, estenosis de algún otro gran vaso arterial. □ Retraso mental: Coeficiente de inteligencia igual o menor de 80 con un patrón característico que incluye una pobre integración visual.

- Perfil de personalidad: Presencia de dos o más de las siguientes: Lenguaje hiperverbal, personalidad extrovertida y muy sociable, hiperactividad y ansiedad excesiva.
- Hipercalcemia: Documentación en algún momento de calcio elevado en suero o del cociente calcio/creatinina en orina.

Criterios menores

- Hipertensión arterial.
- Uno o más de los siguientes defectos de tejido conectivo: Hernia inguinal, hernia umbilical, diverticulosis de colon o vejiga, prolapso rectal, cifosis o escoliosis.
- Voz ronca.
- Hiperacusia.

□

- Nefrocalcinosis.
- Presencia de 3 o más de los siguientes rasgos faciales: Pliegue epicanto, estrabismo, orificios nasales antevertidos, sinofridia, disminución del arco de Cupido en el labio superior y cualquier rasgo facial enunciado anteriormente, siempre que no satisfaga el total para ser un criterio mayor.
- *Hábito*: Tronco alargado con brazos cortos y/o hombros caídos y cuello alargado. □
Historia personal de dos o más de los siguientes: dificultades alimentarias y/o irritabilidad de lactante, reflujo gastroesofágico, constipación.

Síndrome Proteus (OMIM 176920)

Fue inicialmente descrito por *Cohen y Hyden* en 1979, pero al deslindar este síndrome de otros con fenotipo parecido Wiedemann y Burgio propusieron este nombre en referencia al dios griego Proteus, por su polimorfismo y fenotipo variable o cambiante. Entre otros motivos de interés se admite ahora que el célebre "hombre elefante" presentaba este síndrome.⁽⁴⁾ Los criterios diagnósticos fueron delineados por Cohen en 1999 y redefinidos nuevamente cinco años después.⁽²⁵⁾

Criterios generales

- Distribución en mosaico de las lesiones.
- Ocurrencia esporádica.
- Curso progresivo.

Criterio específico

- Uno de la categoría A o dos de la categoría B o tres de la categoría C.

Categorías de criterios específicos

A1: Nevus cerebriforme del tejido conectivo.

B1: Nevus epidérmico lineal.

B2: Crecimiento epidérmico desproporcionado. Uno o más de los siguientes:

a) En extremidades:

- Brazos/piernas.
- Manos/pies/dedos

b) Hiperostosis del cráneo.

c) Hiperostosis del conducto auditivo externo.

d) Megaespondilodisplasia.

e) Visceromegalia:

- Bazo/Timo.

B3: Tumores específicos, antes de la 2da. década de vida. Uno de los siguientes:

- Cistoadenoma ovárico.
- Adenoma de glándulas parótidas.

C1: Alteraciones del tejido adiposo:

- Lipomas.
- Ausencia regional de panículo adiposo.

C2: Malformaciones vasculares, una de las siguientes:

- Malformaciones capilares.
- Malformaciones venosas.
- Malformaciones linfáticas.

C3: Quistes pulmonares.

C4: Patrón dismórfico cráneo-facial. Todos los siguientes:

- Dolicocefalia.
- Cara alargada.
- Desviación hacia abajo de las hendiduras palpebrales o ptosis discreta.
- Puente nasal bajo.
- Nares en anteversión.
- Tendencia a mantener la boca abierta en reposo.

Síndrome Ehlers Danlos

Esta condición genética, descrita originalmente por Van Meekeren en 1682 y posteriormente delineada por *Ehlers* en 1901 y luego por *Danlos* siete años después, constituye en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades del tejido conectivo caracterizadas por hiperlaxitud articular e hiperextensibilidad de la piel.^(4,26) Se describieron inicialmente 11 tipos de síndrome Ehler Danlos,⁽⁴⁾ pero en 1997, *Peter Beighton y otros* realizaron, en la ciudad francesa de Villefranche sur Mer, una

clasificación simplificada en seis tipos principales y para cada tipo definieron criterios mayores y menores como herramienta para el diagnóstico clínico.⁽²⁷⁾

Un criterio mayor tiene una elevada especificidad para el diagnóstico, porque es infrecuente en otras enfermedades, siendo necesarios la presencia de uno o más criterios diagnósticos mayores para el diagnóstico clínico, mientras que uno o más criterios menores contribuyen al diagnóstico del tipo específico.

La hiperextensibilidad de la piel debe ser examinada en una región sin cicatrices y que no esté sometida a fuerzas mecánicas, ejemplo la región volar del antebrazo. Se mide estirando la piel hasta que se sienta resistencia, mientras que la hiperlaxitud articular deberá ser medida usando la escala de Beighton,⁽²⁷⁾ una puntuación de 5/9 define la presencia de hiperlaxitud.

La puntuación total se obtiene por:

- Dorsiflexión pasiva del meñique más de 90°: Un punto por cada mano.
- Aposición pasiva del pulgar al antebrazo (tocar, en forma pasiva, el antebrazo con el pulgar, teniendo la muñeca en flexión): Un punto por cada mano.
- Hiperextensión de los codos más de 10°: Un punto por cada uno.
- Hiperextensión de las rodillas más de 10° o (*genu-recurvatum*): Un punto por cada una.
- Flexión del tronco hacia adelante con las rodillas completamente extendidas y tocar el suelo con la palma de las manos: Un punto.

Síndrome Ehlers Danlos tipo clásico (OMIM 130000)

Criterios mayores^(4,26,27)

- Hiperextensibilidad de la piel.
- Hiperlaxitud articular.
- Cicatrices atróficas y amplias (sobre todo en puntos de presión: rodillas, codos, frente, de aspecto papiráceo).

Criterios menores

- Piel suave y aterciopelada.
- Pseudotumores musculoides (lesiones carnosas asociadas a cicatrices).
- Esferoides subcutáneos (pequeños cuerpos esféricos duros subcutáneos, a menudo móviles, calcificados en ocasiones).
- Complicaciones de la hiperlaxitud articular: Luxaciones/subluxaciones, esguinces, pies planos.
- Hipotonía muscular, retardo del desarrollo psicomotor (RDPM).

- Facilidad para las equimosis.
- Manifestaciones de la extensibilidad y fragilidad de los tejidos: Hernia hiatal, prolapso rectal en la infancia, prolapso de la válvula mitral, dilatación de la raíz aórtica.
- Complicaciones quirúrgicas: Hernias postquirúrgicas, dehiscencia de suturas.
- Historia familiar positiva (usualmente uno de los progenitores afectado).

Síndrome Ehlers Danlos tipo hiperlaxitud (OMIM 130020)

Criterios mayores^(4,27,28)

- Piel hiperextensible y/o suave, de tacto aterciopelado.
- Marcada hiperlaxitud articular generalizada.

Criterios menores

- Luxaciones articulares recurrentes (con frecuencia hombro, rótula y articulación temporo-mandibular).
- Dolor articular crónico (comienzo temprano, crónico e incapacitante).
- Historia familiar positiva (usualmente uno de los progenitores afectado).

Síndrome Ehlers Danlos tipo vascular (OMIM 130050)

Criterios mayores

- Piel transparente y fina (la red vascular subcutánea se transparenta, sobre todo en pecho y abdomen).
- Fragilidad y/o roturas arteriales, sobre todo de mediano tamaño (intestinales, uterinas, que ocurren con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de vid.
- Equimosis muy extensas y hematomas frecuentes, sobre todo en las piernas. □ Patrón dismórfico cráneo-facial característico: Nariz fina, disminución de panículo adiposo en carrillos, proptosis ocular, labios finos).

Criterios menores

- Hiperlaxitud de pequeñas articulaciones.
- Roturas de tendones y músculos, incluso de vejiga.
- Pie equinovaro o tálipes.

- Aparición precoz de venas varicosas.
- Neumotórax o pseudoneumotórax.
- Recesión gingival.
- Historia familiar positiva (usualmente uno de los progenitores afectado).

La presencia de dos o más criterios mayores es altamente predictiva del diagnóstico.^(4,27)

Síndrome Ehlers Danlos tipo cifoescoliosis (OMIM 225400)

Criterios mayores

- Hiperlaxitud articular generalizada.
- Severa hipotonía muscular al nacimiento, lo que conlleva a un RDPM.
- Escoliosis congénita progresiva.
- Fragilidad de la esclerótica y ruptura del globo ocular ante traumas mínimos.

Criterios menores

- Fragilidad tisular, incluyendo cicatrices atróficas.
- Facilidad para las equimosis.
- Roturas arteriales.
- Hábito marfanoide.
- Microcórnea.
- Recesión gingival.
- Historia familiar positiva (usualmente uno o más hermanos afectados).

La presencia de tres criterios mayores en un niño permiten establecer el diagnóstico.^(4,27,28)

Síndrome Ehlers Danlos tipo artrocalasia (OMIM 130060)

Criterios mayores^(4,27)

- Severa hiperlaxitud articular generalizada, con luxaciones recurrentes.
- Luxación congénita bilateral de la cadera en todos los casos.

Criterios menores

- Hiperextensibilidad de la piel.
- Fragilidad tisular, incluyendo cicatrices atróficas.
- Facilidad para las equimosis.
- Hipotonía muscular.
- Cifoescoliosis (cuando es severa origina una disminución en la talla).
- Osteopenia leve.

Síndrome Ehlers Danlos tipo dermatosparaxis (OMIM 225410)

Se utiliza este nombre debido al fenotipo similar y al mismo defecto bioquímico encontrado previamente en ganado, ovejas y otros animales.⁽²⁷⁾

Criterios mayores

- Fragilidad severa de la piel.
- Piel excesiva y redundante (en la cara da la apariencia de cutis laxa).

Criterios menores

- Textura de la piel suave y pastosa.
- Facilidad para las equimosis.
- Rotura prematura de membranas amnióticas.
- Hipotonía muscular.
- Amplias hernias (umbilicales, inguinales).

Síndrome Noonan (OMIM 163950)

Este síndrome fue descrito por Noonan y Ehmke en el año 1963. La incidencia se ha estimado en 1: 1000 a 1:2500 nacimientos vivos. El gen tiene su locus génico en 12q22 y se hereda en forma autosómica dominante y tiene una gran expresividad variable, por lo que la severidad clínica varía mucho en estos pacientes, lo que dificulta el diagnóstico en los primeros años de vida, y muchas veces son subdiagnosticados.^(4,29,30)

La clasificación de Van der Burgt es un método para el diagnóstico clínico basado en criterios mayores y menores. El diagnóstico definitivo se establece si cumple uno de los siguientes criterios:⁽²⁹⁾

- Facies típicas + otro signo mayor.
- Facies típicas + 2 signos menores.
- Facies sugestiva + 2 signos mayores.
- Facies sugestiva + 3 signos menores.

Las características faciales típicas consisten en una cara con forma triangular, ptosis palpebral, hipertelorismo, estrabismo divergente, defectos de ambliopía, pliegue epicanto, orejas con implantación baja, puente nasal ancho y *pterygium colli*. Estas dismorfias faciales pueden irse modificando con la edad, siendo menos evidentes en los adultos.

Criterios mayores

- Facies típica.
- Estenosis de la válvula pulmonar.
- Baja talla (estatura por debajo del 3er. percentil para sexo y edad).
- *Pectus carinatum* o *excavatum*.
- Familiar de primer grado (padres, hijos o hermanos) con diagnóstico de este síndrome.

Criterios menores

- Facies sugestiva, que no incluye todos las dismorfias descritas en las facies típicas.
- Estatura entre el 3 y 10 percentil para sexo y edad.
- Familiar de primer grado (padres, hijos o hermanos) con patrón dismórfico sugestivo de este síndrome.
- Retraso mental o discapacidad intelectual.
- Criptorquidia.
- Displasia linfática.

CONCLUSIONES

El método clínico constituye una útil herramienta para el proceso diagnóstico de síndromes genéticos específicos, requisito indispensable para poder brindar un

pronóstico y un apropiado seguimiento de estos pacientes, de acuerdo a la historia natural de la enfermedad; así como un adecuado proceso de asesoramiento genético a los padres y demás familiares.

La tecnología por más moderna que sea no puede sustituir el pensamiento médico y el juicio diagnóstico, ni puede echar por tierra la cultura médica acumulada durante años de cuidadosa observación y delineación del fenotipo clínico de los pacientes, lo que ha permitido establecer criterios para el diagnóstico clínico de 14 síndromes genéticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings MR. A perspective on Human Genetics. In: Human Heredity. Principles and Issues. 8th ed. California: Cengage Learning; 2009.
2. Vicente OEF, Almaguer DAJ, García RRE. Consideraciones de la enseñanza del método clínico en la formación médica superior. *Educ Med Sup.* 2015 [citado 23 Ene 2018];29(1):182-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412015000100017
3. Alfonso JA, Laucirica Hernández C, Mondejar Rodríguez J. El método clínico frente a las nuevas tecnologías. *Rev Med Electron.* 2014 [citado 23 Ene 2018];36(4):499-511. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol4%202014/tema12.htm>
4. Lyon Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
5. Padilla Suárez E, Suárez Isaqui L, Troya Borges T, Martínez Abreu J. La evaluación médica en la atención primaria de salud. *Rev Med Electron.* 2014 [citado 23 Ene 2018];36(2):230-7. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol2%202014/tema13.htm>
6. Moreno RMA. ¿Análisis Complementarios vs. Método Clínico? *Rev Habanera Cienc Med.* 2014 [citado 23 Ene 2018];13(5):650-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2014000500001&script=sci_arttext&lng=pt
7. McKusick's. On line Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 2018 [citado 23 Ene 2018]. Disponible en: <http://www.omim.org>
8. Ulrich NJ. Neurocutaneous syndromes and brain tumors. *J Child Neurol.* 2018 [citado 23 Ene 2018];31(12):1399-1411. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0883073815604220>
9. Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R. Criterios para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos. *Rev Cubana Pediatr.* 2003 [citado 23 Ene 2018];75(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312003000100007&script=sci_arttext
10. Lardoeyt Ferrer R, Taboada Lugo N, Vázquez SV, Marcheco Teruel B, Rojas BI, Herrera Martínez M, et al. *Fundamentos de Genética Médica Poblacional.* La Habana: Editorial de Ciencias Médicas. 2016 [citado 23 Ene 2018]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/fundamento_genetica/indice_p.htm

11. Vargas Flores T, Rojas Mamani CM. Neurofibromatosis tipo 1. Rev Act Clin Med. 2014 [citado 23 Ene 2018];45:2400-5. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S2304-37682014000600009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Salas San Juan O, Brooks Rodríguez M, Acosta Elizastigui T. Síndromes Neurocutáneos identificables por el Médico General Integral mediante examen físico. Revista Cubana Med Gen Integral. 2013 [citado 23 Ene 2018];29(3):325-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000300010&lng=en&tlng=en
13. Stafstrom CE, VStaedtke V, Comi AM. Epilepsy mechanisms in neurocutaneous disorders: Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatosis Type 1, and Sturge-Weber Syndrome. Front Neurol. 2017 [citado 23 Ene 2018];8:87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355446/>
14. Manara R, Bugin S, Pelizza MF, Sartori S, Nosadini M, Labriola F, et al. Genetic and imaging features of cerebellar abnormalities in tuberous sclerosis complex: more insights into their pathogenesis. Dev Med Child Neurol. 2018 [citado 23 Ene 2018];60(7):724-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dmcn.13769>
15. Romero A, Salazar M, Tufino M, Villacís A, Galarza F. Hipomelanosis de Ito. Dermatol Rev Mex. 2015 [citado 23 Ene 2018];59(1):43-8. disponible en: http://www.med.unne.edu.ar/home/images/documentos/Revista_Numero/Hipomelanosis_Inf_breve_1.pdf
16. Prudencio Beltrán R, López Loayza F, Flores Leque A, Siles Arias. Hipomelanosis de Ito. Arch.Boliv.Med. 2015 [citado 7 Mar 2018];23(91):69-74. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-05252015000200008&lng=es
17. Moore KL, Persaud TVN. Embriología Clínica. 8ª ed. Barcelona: Elsevier España S.L; 2011.
18. Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Limura Y, Kato M, Tsurusaki Y, et al. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber síndrome. J Human Genet. 2014 [citado 23 Ene 2018];59:691-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhg201495.pdf>
19. Sood D, Rathore A, Sood I, Kumar D, Sood NN. Long-term intraocular pressure after combined trabeculotomy-trabeculectomy in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. Europ J Opth. 2018 [citado 23 Ene 2018];28(2):210-5. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ejo.5001024>
20. Seo GH, Kim YM, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al. The phenotypic heterogeneity of patients with Marfan-related disorders and their variant spectrums. Medicine. 2018 [citado 7 May 2018];97(20):1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976283/>
21. Wang Y, Li X, Li R, Yang Y, Du J. Identification of novel causal FBN1 mutations in pedigrees of Marfan Syndrome. Int J Genomics. 2018 [citado 7 May 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932419/>
22. Mülle JG, Pulver AE, McGrath JA, Woyniec PS, Dodd AF, Cutler DJ et al. Reciprocal duplication of the Williams-Beuren Syndrome deletion on chromosome 7q11.23 is associated with schizophrenia. Biol Psych. 2014 [citado 23 Ene 2018];75(5):371-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322313005271>
23. Panduranga P, Rajarao MP. Williams Syndrome and right ventricular noncompaction: A rare association. J Cardiovasc Echogr. 2018 [citado 23 Ene

- 2018];28(1):69-71. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875143/>
24. Zucker EJ. Syndromes with aortic involvement: pictorial review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 [citado 23 Ene 2018];(Suppl 1):S71-S81. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949600/pdf/cdt-08-S1-S71.pdf>
25. Capelato RRC, Mechereffe DAD, Milanez MMA, Soriano EMP, Marques BA. Proteus síndrome. *An Bras Dermatol.* 2017 [citado 23 Ene 2018];92(5):717-20. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674710/pdf/abd-92-05-0717.pdf>
26. Sun M, Connizzo BK, Adams S, Fredman B, Wenstrup R, Soslowsky L et al. Targeted deletion of collagen V in tendons and ligaments results in a classic Ehlers-Danlos Syndrome joint phenotype. *Am J Pathol.* 2015 [citado 23 Ene 2018];185(5):1436-47. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944015001303>
27. Malfait F, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, et al. The 2017 international classification on the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet.* 2017 [citado 23 Ene 2018];175C:148-57. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.31552>
28. Syx D, De Wandele I, Rombaut L, Malfait F. Hypermobility, the Ehlers-Danlos syndromes and chronic pain. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 [citado 23 Ene 2018];35(Suppl 5):116-22. Disponible en: <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=12284>
29. Retana GV, Segura AL. Síndrome de Noonan. *Med Leg Costa.* 2014 [citado 23 Ene 2018];175C31(1):129-33. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152014000100014&script=sci_arttext&lng=pt
30. Khorgami MR, Moradian M, Omidi N, Aarabi Moghadam MY. Management of cardiovascular disorders in patients with Noonan Syndrome: A Case Report. *J Tehran Heart Cent.* 2017 [citado 23 Ene 2018];12(4):184-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5849592/>