

# Aspectos endocrinológicos de los síndromes dismórficos

J. Sánchez del Pozo, J. Cruz Rojo, L. Garzón Lorenzo, M. Martínez López

Sección de Endocrinología, Nutrición y Dismorfología Infantil. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Sánchez del Pozo J, Cruz Rojo J, Garzón Lorenzo L, Martínez López M. Aspectos endocrinológicos de los síndromes dismórficos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:21-48.



Los síndromes malformativos, definidos como un patrón de malformaciones múltiples debido a una causa común conocida o sospechada, se asocian frecuentemente a problemas endocrinológicos. Los más comunes son la patología del crecimiento y la patología gonadal, aunque todos los sistemas endocrinos pueden afectarse. Los defectos cerebrales y craneofaciales de línea media pueden cursar con defectos hormonales hipofisarios. Debemos sospechar cromosomopatías en la asociación de malformaciones mayores, discapacidad y alteración de crecimiento. Los hipocrecimientos con componente disarmónico y defectos esqueléticos orientan al grupo de displasias óseas. Los retrasos de crecimiento intrauterino simétricos acompañan con frecuencia a síndromes. En la población femenina, la presencia de talla baja no explicada obliga a descartar el síndrome de Turner. La importancia de los hipercrecimientos sindrómicos estriba en la asociación de estos a discapacidad intelectual y la predisposición a tumores. El segundo gran grupo de defectos endocrinológicos es el de los hipogonadismos, que debutan en el neonato varón con criptorquidia y micropene, o ambigüedad genital. Los hipogonadismos hipergonadotropos se asocian a cromosomopatías sexuales (Turner o Klinefelter). Alteraciones tiroideas pueden asociarse a hipoacusia neurosensorial, alteraciones cerebrales, pulmonares y alteraciones cardíacas y a atresia de coanas. El hipoparatiroidismo congénito más común es el asociado a la microdelección 22q11. La diabetes insulinoresistente puede asociarse a lipodistrofias y síndromes progeroides. La obesidad puede formar parte de los síndromes de hipotonía, hipogonadismo y obesidad. En todo paciente endocrinológico debemos buscar estigmas malformativos; y en todos los pacientes sindrómicos debemos monitorizar de manera estrecha el crecimiento y descartar patología endocrinológica asociada.

**Palabras clave:** síndromes; hipocrecimiento; hipogonadismos; hipotiroidismos; hipoparatiroidismo; diabetes; obesidad.

## Endocrinological aspects in malformative syndromes

### ABSTRACT

Malformation syndromes defined as a group of malformations due to a common and known cause or a suspected cause are frequently associated with endocrine disorders. Growth and gonadal pathology are the most common, although every endocrine system can be affected. Midline cerebral and craniofacial defects may cause pituitary hormonal defects. We must suspect chromosomopathies if there is an association of major malformations, disability and growth impairment. Deficient growth with disharmonic features and skeletal defects, suggests the group of bone dysplasias. Symmetrical intrauterine growth delay is often associated to syndromes. The presence of unexplained short stature in females, makes necessary to rule out Turner Syndrome. Syndromic overgrowths importance lies in the association of them with intellectual disability and tumor predisposition. The second major group of endocrinological defects is hypogonadism that appears in males at birth with cryptorchidism and micropenis; or ambiguous genitalia. Hypergonadotropic hypogonadism is associated with chromosomal sex disorders (Turner or Klinefelter). Thyroid disorders can be associated with sensorineural hearing loss, choanal atresia and cerebral, lung and cardiac disturbance. Hypoparathyroidism associated with the 22q11 microdeletion is the most common congenital hypoparathyroidism. Insulin-resistant diabetes can be associated to lipodystrophies and progeroid syndrome. Obesity can be a part of hypotonia, hypogonadism and obesity syndromes. We should search for malformative stigmas in every endocrinological patient; and we should closely monitor growth and rule out endocrine pathology associated in every syndromic patient.

**Key words:** syndromes; deficient growth; hypogonadism; hypothyroidism; hypoparathyroidism; diabetes; obesity.

### 1. GENERALIDADES<sup>1-4</sup>

Los síndromes dismórficos son entidades caracterizadas por un conjunto de malformaciones mayores o menores, que son debidas a una causa genética común confirmada o sospechada<sup>1,2</sup> y que suelen acompañarse frecuentemente de determinadas situaciones clínicas (equivalentes malformativos) como la discapacidad, el hipoprecimiento, el hipogonadismo y otros. Definimos malformación mayor como aquella que precisa atención médica o quirúrgica inmediata o demorada y que por lo general deja

secuelas; la malformación menor no requiere atención médica urgente y a lo sumo causa problemas estéticos.

En su mayoría, estos cuadros se incluyen dentro del grupo de enfermedades raras, entendidas como tales, aquellas cuya frecuencia es menor de 1 cada 2000 habitantes<sup>3</sup>. Aunque individualmente son raras, en conjunto la frecuencia global de estas enfermedades en la población es del 8%<sup>3</sup>. Un 3% de los recién nacidos (RN) presentan defectos congénitos mayores y entre un 5- 7% de los RN presentan defectos menores

significativos; y un 1% de los RN presentan malformaciones múltiples en su mayor parte posibles síndromes dismórficos<sup>2,4,5</sup>.

Aproximadamente el 60% de las malformaciones o dismorfias mayores se presentan como malformaciones aisladas y un 40% se dan como malformaciones asociadas<sup>6,7</sup>. De estos patrones malformativos múltiples, aproximadamente un 25-30% de ellos son secundarios a cromosopatías detectadas por cariotipo, *arrays* o sondas de microdelección; en un 20-25% de los pacientes son debidas a síndromes malformativos específicos por alteraciones monogénicas<sup>8,9</sup>, detectadas por secuenciación de Sanger o por técnicas de secuenciación masiva (paneles genéticos, exoma clínico). A comienzos del siglo XXI, aproximadamente un 40-50% de los pacientes con malformaciones múltiples no tenían un patrón sindrómico específico o encuadrable, pero la irrupción de nuevas técnicas genéticas como los *arrays* y la secuenciación masiva genética (NGS) ha hecho que este porcentaje se esté reduciendo.

## 2. ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS GENERALES<sup>5</sup>

El sistema endocrino tiene un origen embriológico múltiple y anatómicamente está distribuido de manera difusa. La secreción de algunas glándulas está regulada por mecanismos de retrocontrol positivos o negativos a través de los ejes hipotálamo-hipofisario-glándulas periféricas, regulados por diversos genes<sup>10,11</sup>. Las mutaciones, deleciones o duplicaciones de algunos genes pueden afectar a la expresión de factores de transcripción, causando alteraciones en el tamaño de las distintas glándulas y originando aplasias, hipoplasias o hiperplasias,

o alteraciones activadoras o inhibitoras en el receptor, etc.

La patología endocrinológica es, junto con la patología neurológica, la más frecuente afectada dentro de los síndromes malformativos. El número de patrones malformativos que se asocian con patologías endocrinológicas, extraídos de la base de datos POSSUM<sup>12</sup>, se muestran en la **Tabla 1**.

## 3. PATOLOGÍA DE CRECIMIENTO

Aproximadamente un 40% de patrones malformativos incluidos en la base POSSUM pueden cursar con hipoprecimiento posnatal y un 10% con hipoprecimiento prenatal<sup>11</sup>. Aproximadamente un 6% de las tallas menores de -3 desviaciones estándar (DE) son debidas a patología sindrómica genética y un 5% a patología cromosómica<sup>4</sup>.

Dentro de las causas de hipoprecimiento posnatal se incluyen grupos muy amplios de pato-

Tabla 1. Número de patrones malformativos que se asocian con patologías endocrinológicas		
Trastornos endocrinológicos	POSSUM 2012	POSSUM 2017
Hipoprecimiento posnatal	1330 (44%)	1552 (39%)
Hipoprecimiento prenatal	378 (12,5%)	411 (10,5%)
Defectos pituitarios	83 (2,8%)	91 (2,3%)
Hipercrecimiento	74 (2,5%)	143 (3,6%)
Hipogonadismos	258 (8,6%)	281 (7,2%)
Patología tiroidea	108 (3,6%)	129 (3,3%)
Patología paratiroidea	34 (1,1%)	28 (0,7%)
Patología adrenal	47 (1,5%)	48 (1,2%)
Diabetes <i>mellitus</i>	92 (3%)	101 (2,6%)
Obesidad	120 (4%)	128 (3,3%)
Total	3000-3100	3915

logía, como las cromosomopatías y multitud de síndromes dismórficos cuya talla final se sitúa por debajo de la media de la población general; en **Tabla 2** se expresan las tallas finales medias de algunos síndromes en relación con la talla media de la población general (estudio colaborativo español de 2008).

**Tabla 2. Talla final media de varones en algunos síndromes malformativos en relación con estándares de crecimiento 2008**

Síndrome de Down	156,0 cm	-3,2 DE
Síndrome de Williams	166,0 cm	-1,8 DE
Síndrome de Rubinstein-Taybi	162,0 cm	-2,4 DE
Síndrome de Cornelia de Lange	150,0 cm	-4,2 DE
Síndrome de Noonan	160,0 cm	-2,5 DE
Síndrome de Silver-Russell	149,5 cm	-4,3 DE
Síndrome de Bloom	151,0 cm	-4,0 DE
Acondroplasia	131,0 cm	-7,2 DE

En todas las niñas con talla baja de causa no aclarada, y dado que aproximadamente un tercio de la población Turner pueden no tener un fenotipo característico, se debe realizar un cariotipo para descartar esta posibilidad.

En la población sindrómica cromosómica o genética no deficitaria de hormona de crecimiento (GH), el retraso de crecimiento se acentúa más frecuentemente en primeros tres años y en el brote de crecimiento puberal.

Las **malformaciones del sistema nervioso central** y de línea media craneofacial se asocian con frecuencia a déficits hipofisarios<sup>9,10</sup> (**Tabla 3**), por lo que deben ser monitorizados para detectar dicha patología. Muchos de los síndromes relacionados con déficit de GH se exponen en la **Tabla 3**.

Otra causa frecuente de hipoprecimiento es el grupo de **displasias óseas**<sup>10-15</sup>, originadas por alteraciones estructurales del crecimiento y modelado óseo, bien por alteración en la proteína principal de la matriz ósea o cartilaginosa que es el colágeno, bien por alteración en la actividad osteoblástica u osteoclástica o por alteración de factores de crecimiento y morfo-genéticos implicados en el desarrollo. Las alteraciones de genes que regulan todos estos procesos darán lugar a las distintas displasias

**Tabla 3. Malformaciones y síndromes asociados a problemas de crecimiento**

Hipoprecimiento	
1. Posnatales	
Disgenesia hipofisaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenesia/hipoplasia</li> <li>• Hipófisis ectópica/silla turca vacía</li> </ul>
Malformaciones del SNC y de línea media asociados a déficit GH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anencefalia/holoprosencefalia</li> <li>• Anoftalmia/microftalmia</li> <li>• Labio leporino con o/sin hendidura palatina</li> <li>• Incisivo central único</li> <li>• Encefalocele transesfenoidal</li> <li>• Hendidura facial media</li> <li>• Aplasia cutánea medio facial y otras</li> <li>• Otras malformaciones</li> </ul>

Síndromes asociados a déficit de GH	<b>Síndromes con anomalías de línea media:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia septoóptica</li> <li>• Síndrome EEC: ectrodactilia, displasia ectodérmica, labio leporino</li> <li>• Síndrome de Aarskog: facio-digito-genital</li> <li>• Síndrome de Rieger: oculares, dentarias</li> <li>• Asociación CHARGE</li> <li>• Síndrome de Pallister-Hall: hamartoma hipotalámico, polidactilia posaxial, ano imperforado, hipospadias</li> </ul>
	<b>Síndromes con roturas cromosómicas y defectos inmunes:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia de Fanconi</li> <li>• Síndrome de Bloom</li> <li>• Ataxia-telangiectasia</li> </ul>
	<b>Síndromes con anomalías hipotálamo-hipofisarias:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Prader-Willi</li> <li>• Síndrome de Bardet-Biedl</li> <li>• Síndrome de Kearns-Sayre</li> </ul>
	<b>Cromosomopatías:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deleciones inesterciales del cromosoma 14,15,18, 20</li> </ul>
Otros síndromes asociados a talla baja posnatal	<b>Cromosomopatías:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Turner y variantes</li> <li>• Síndrome de Down</li> </ul>
	<b>Otros síndromes:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones gen <i>SHOX</i>: síndrome de Leri-Weil</li> <li>• Síndrome de Noonan</li> <li>• Síndrome de Rubinstein-Taybi</li> </ul>
<b>2. Prenatales</b>	
Sin estigmas malformativos	
Con mínimos estigmas malformativos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones prenatales (ToRCH). Tóxicos: alcohol, anticonvulsivantes</li> </ul>
Con estigmas malformativos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes específicos: Silver-Russell, Brachman-De Lange</li> <li>• Sekel-Smith-Lemli-Opitz</li> <li>• Cromosomopatías</li> </ul>
<b>Hipercrecimiento</b>	
<b>1. Asociado a hiperinsulinismo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hijo de madre diabética</li> <li>• Nesidioblastosis</li> <li>• Síndrome de Wiedeman-Beckwith</li> <li>• Síndrome de Perlman</li> </ul>	

2. Hipercrecimiento posnatal	
Síndromes cromosómicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Klinefelter (47 XXY) y variantes</li> <li>• Trisomía XXX</li> <li>• Varón 47 XYY</li> <li>• Otras cromosomopatías: trisomía 8 mosaico, 8 p+</li> <li>• Síndrome X frágil</li> </ul>
Síndromes con hábito marfanoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Marfan</li> <li>• Aracnodactilia contractural de Beals</li> <li>• Homocistinuria</li> </ul>
Síndromes con macroglosia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Beckwith-Wiedemann</li> <li>• Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel</li> </ul>
Síndromes con macrocefalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Sotos o gigantismo cerebral</li> <li>• Síndrome de Weaver</li> <li>• Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba</li> </ul>
Otros síndromes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Partington</li> <li>• Neurofibromatosis tipo I</li> </ul>
3. Síndromes con hipercrecimiento prenatal	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Marshall-Smith</li> <li>• Síndrome de Elejalde</li> <li>• Síndrome de Nevo</li> <li>• Otros asociados con hipercrecimiento posnatal</li> </ul>

GH: hormona de crecimiento; SNC: sistema nervioso central.

óseas que, en la clínica, debutarán con talla baja, habitualmente disarmónica o con deformidades esqueléticas de columna o miembros o con fracturas patológicas. En este grupo también podemos incluir a un segmento de tallas bajas familiares con estigmas óseos menores (braquidactilia, etc.).

Respecto a la historia clínica, se debe investigar la presencia de antecedentes familiares en tres generaciones (indagar presencia de osteoartritis precoz, prótesis de cadera, tallas muy bajas), recoger los datos somatométricos del recién nacido, la presencia de fracturas patológicas,

dolores articulares, contracturas o limitación al movimiento y valorar retrasos del desarrollo psicomotor.

En la exploración se realizará una antropometría completa que incluye, además del peso, la talla y el perímetro craneal, la braza, el segmento inferior y la talla sentada. Si los miembros son cortos se evaluará si la cortedad es rizomélica, mesomélica o acromélica. También se debe valorar la actitud de la marcha, la presencia de incurvaciones de huesos largos, la presencia de talipes (pies equinovaros), de deformidad de Madelung, asimetrías, contracturas, hiperlaxi-

tudes articulares. Es asimismo importante la valoración de las manos, dedos (braquidactilias, camptodactilias) y alteraciones del pulgar, así como descartar otras malformaciones asociadas (oculares, hendiduras palatinas, anomalías dentarias, cardiovasculares) y realizar un examen neurológico. Entre estas entidades habrá que descartar enfermedades de depósito.

El diagnóstico ha de basarse en datos clínicos y radiológicos, que deberán confirmarse con un estudio genético si está disponible. Las displasias podrán clasificarse según la zona de hueso que se afecte en:

1. Epifisaria, metafisaria, diafisaria, craneal, espondilar.
2. Rizomélica (segmento proximal de miembros), mesomélica (segmento medio) y acromélica (segmento distal).

En la **Tabla 4** se reúne de manera simplificada la última revisión de displasias óseas del año 2015<sup>15</sup>, que incluye los 42 grupos de displasias óseas y se compara con la revisión previa del año 2010<sup>14</sup>, que incluía a 40 grupos.

Un grupo significativo de hipocrecimiento en la población sindrómica es el crecimiento intrauterino retardado, que puede ser asimétrico (disminución de peso y longitud con perímetro craneal normal; de causa materno-placentaria y que generalmente suelen tener crecimiento recuperador tras el nacimiento) o simétrico (igual afectación de peso, talla y perímetro craneal; suele ser de causa fetal; muchos de ellos son precoces y son de tipo genético; no suelen tener crecimiento recuperador, y deben incluirse como equivalente malformativo). Podemos considerar tres grandes grupos: los cromosómicos; los debidos a procesos disruptivos: tóxicos (alcohol fetal, tabaco fetal), fármacos: an-

**Tabla 4. Nosología y clasificación displasias óseas 2015 (resumidas de nomenclatura displasias óseas 2015-2010: en las columnas de la derecha n.º de entidades en cada revisión)<sup>14,15</sup>**

	Grupo	Herencia	Locus	Gen(es)	Proteína	Enfermedades	2010	2015
1	Condrodisplasias <i>FGFR3</i>	AD	4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	Acondroplasia, hipocondroplasia y d. tanatófora	7	7
2	Colágeno tipo 2 y similares	AD	12q13.1	<i>COL2A1</i>	Colágeno tipo 2	Acondrogénesis, hipocondrogénesis, DEE, DEEM	11	10
3	Colágeno tipo 11	AD AD	1p21 6p21.3	<i>COL11A1</i> <i>COL11A2</i>	1α-colágeno tipo 11 2α-colágeno tipo 11	Enfermedad de Stickler, enfermedad de Marshall OSMED	6	6
4	Defectos de sulfatación	AR	5q32-33 10q23-24	<i>DTDET</i> <i>PAP552</i>	SLC26A2 transp. sulfato PAPS-sintetasa 2	Displasia diastrófica, DEM SEMD tipo PAP552	7	9
5	Perlecan	AR	1q36-34	<i>PLC</i> ( <i>HSPG2</i> )	Perlecan	Displasias disegmentarias	5	3
6	Aggrecan	AD / AR	15q26	<i>AGC1</i>	Aggrecan	DEE	3	3
7	Filamina y Enfermedades relacionadas	XLD	Xq28	<i>FLNA</i>	Filamina A	Síndrome otopalatodigital; displasia frontometafisaria	12	11

8	TRPV4	AD	12q24.1	TRPV4	TRPV4 <sup>a</sup>	Displasia metatrópica, displasia espondilometafisaria, braquiolmia	6	5
9	Displasias costilla corta con/sin polidactilia	AR	4p16 11q22.3	EVC1/ EVC2 DYNC2H1	EvC gen1/Evc gen2 Cadena pesada Disneína 1	Displasia de Ellis-Van-Cleved Síndrome costilla corta Polidactilia	10	9
10	Displasia epifisaria múltiple y pseudocondroplasia	AD	19p12-13 20q13.3	COMP COL9A2/ A1	COMP Cadena 1α/2α Colágeno 9	Pseudocondroplasia Displasia epifisaria múltiple tipo 1 Displasia epifisaria múltiple tipos 2 y 3, síndrome de Stickler	10	9
11	Metafisarias	AD AR AD/AR	6q21-22.3 9p13 3p22-21.1	COL10A1 RMRP PTHR1	Cadena 1α colágeno 10 RNA componente RNasa H Receptor PTH/PTHrP	Displasia metafisaria Schmid Displasia de Carilago Cabello Displasia metafisaria de Jansen/displasia de Eiken	12	10
12	Displasias espondilometafisarias	AR	19p13.2	ACP6	TRAP <sup>b</sup>	Espondilo-encondrodisplasia, varios tipos de DEM	8	5
13	Displasias espondilo-epimetafisarias (DEEM)	AR	18q12-21.1 2p23-p24	DYM MATN3	Dymeclina Matrilina	Displasia de Dyggve-Melchior-Clausen DEEM tipo Matrilin/otras DEEM	14	10
14	Displasias espondilo displásicas graves	AR	14q32.12 1p31.3	TRIP11 SLC36D1	Prot. asociada microtúbulo Fam. transp. solutos	Acondrogénesis Displasia de Schneckenbecken	5	6
15	Displasias acromiéllicas	AD AR	8q24 3q21	TRPS1 IFT122	Factor transcrip. dedo-zinc Hom. transp. intraflagelar 122	Síndromes trico-rino-falángicos I, II y III Displasias cráneo-ectodérmicas	11	9
16	Displasias acromesomiéllicas	AR AR	9p13-12 20q11.2	NPR2 GDF5	Recep. péptido natriurético 2 Factor 5 crecimiento y diferenciación	Displasia acromesomiélica de Maroteaux Displasia de Grebe, hipoplasia fibular y braquidactilia	5	5
17	Displasias mesomiéllicas y rizomesomiéllicas	Pseudo-AD/AR AR	Xpter-p22.3 9q22	SHOX ROR2	Gen <i>homebox</i> - talla corta RHSTK <sup>c</sup>	Displasia de Leri-Weil (AD)/ displasia de Langer (AR) Síndrome de Robinow	7	11
18	Displasia de huesos curvados	AD	17q24.3-25	SOX9	SRY-box9	Displasia campomiélica/ displasia cifomiélica	3	3
19	Displasia de huesos gráciles	AR	6p21.1	CUL7	Culin 7	Síndrome 3-M (3-M1)	12	8



20	Displasia con luxaciones articulares múltiples	AR	17q25.3	<i>CANT1</i>		Displasia de Debuquois varios tipos	4	6
21	Condrodisplasia <i>punctata</i> (CDP)	XLD	Xp11 Xp22.3	<i>EBP</i> <i>ARSE</i>	Proteína unida a emopamil Arilsulfatasa E	Condrodisplasia <i>punctata</i> dominante ligada a X Condrodisplasia <i>punctata</i> recesiva ligada a X	10	10
22	Displasias osteoescleróticas neonatales	AR AD	3p22-21.1 17q21-22	<i>PTHRI</i> <i>COL1A1</i>	Receptor 1 PTH/ PTHrP Cadena de colágeno 1α1	Displasia de Blomstrand Enfermedad de Caffey	5	5
23	Con densidad ósea aumentada (sin modificaciones tamaño del hueso)	AR AR	11q13 18p13	<i>TCIRG1</i> <i>CLCN7</i>	Subun. bomba protón ATPasa Canal del cloro 7	Osteopetrosis grave neonatal o infantil Osteopetrosis forma intermedia	21	20
24	Con densidad ósea aumentada (con afectación metafisaria o diafisaria)	AD AR	5p15.2-14.2 17q12-21	<i>ANKH</i> <i>SOST</i>	Gen homólogo ratón ANK Esclerostina	Displasia cráneo-metafisaria Esclerosteosis/hiperostosis endosteal	19	19
25	Osteogénesis imperfecta y densidad ósea disminuida	AD AR	17q21-23 1q24.2	<i>COL1A1</i> <i>GORAB</i>	Colágeno 1 cadena α1 Proteína 1 unida al SCYL1	Osteogénesis imperfecta tipo I y III Geroderma osteodisplásica	18	18
26	Mineralización anormal	AD/AR	1p36.1-p34	<i>ALPL</i>	Fosfatasa alcalina tisular no específica	Hipofosfatasa forma adulta /perinatal letal	11	11
27	Enfermedad de depósito lisosomal con afectación esquelética (grupo disostosis múltiple)	AR AR AR	4p16.3 16q24.3 3p21-14.2	<i>IDA</i> <i>GALNS</i> <i>GLB1</i>	Idurodinasa α1 Galactosamina-6-sulfato Sulfatasa-β-Galactosidasa	Mucopolisacaridosis tipo 1H-Hurler Mucopolisacaridosis tipo IV Morquio A Gangliosidosis, varias formas	22	22
28	Osteólisis	AD	1q21.2	<i>LMNA</i>	Laminina A/C	Displasia mandibulo-acral Progeria de Hutchinson-Gilford	9	7
29	Desarrollo desorganizado de componente esquelético	AD Esp.	8q23-24.1 20q13	<i>EXT1</i> <i>GNAS1</i>	Exostosina 1 Subunidad aestimuladora GMP	Exostosis cartilaginosa múltiple 1 Displasia fibrosa poliostótica	16	18
30	Síndrome de hipercrecimiento con afectación esquelética	AD AD	5q35 15q21.1	<i>NSD1</i> <i>FBN1</i>	Prot. unida a receptor nuclear Fibilina 1	Síndrome de Sotos Síndrome de Marfan	10	12
31	Osteoatropías inflamatorias reumatoides-like genéticas	AR AD	6q22-23 1q44	<i>WSP3</i> <i>CIAS1</i>	Prot. 3 señalización inducida WNT1 Criopirina	Displasia pseudorreumatoidea progresiva CINCA neonatal	5	6

32	Displasia cleidocraneal y defectos de osificación craneal aislados	AD AD	6p21 11q11.2	<i>RUNX2</i> <i>ALX4</i>	Factor 2 transcripción relación. RUNT Aristaless-simil 4	Displasia Cleidocraneal Foramina parietal (aislada)	5	5
33	Síndromes de craneosinostosis	AD	10q26.12	<i>FGFR2</i>	FGFR2	Síndrome de Apert	14	13
34	Disostosis con afectación craneofacial predominante	AD XLD	5q32 Xq13.1	<i>TCOF1</i> <i>EFNB1</i>	Treacher-Collins-Francescheti 1 Efrina B1	Síndrome de Treacher-Collins-Francescheti 1 Displasia cráneo-fronto-nasal	14	13
35	Disostosis con afectación vertebral y con/sin afectación costal	AD AR	7q36 19q13	<i>HLXB9</i> <i>DLL3</i>	<i>Homeobox</i> gen <i>HB9</i> Delta-like 3	Triada currarino Displasia espondilo costal tipo 1	11	11
36	Disostosis patelar	AD	9q34.1	<i>LMX1B</i>	Factor 1 transcripción <i>Homeobox</i> LIM	Síndrome uña-rótula	5	5
37	Braquidactilia sin manifestaciones extraesqueléticas	AD	2q31	<i>HOXD13</i>	<i>Homeobox</i> D13	Braquidactilia D y otras	29	12
38	Braquidactilia con manifestaciones extraesqueléticas	AD AD	16p13.3 6q25.3	<i>CREBP</i> <i>ARYD1B</i>	CREB unido a proteína Proteína ARYD1B	Síndrome de Rubinstein-Taybi Síndrome de Coffin-Siris		15
39	Defecto de hipoplasia-reducción de miembros	AD AD	6p13.1 12q24.1	<i>NIPBL</i> <i>TBX-5</i>	Dangelina T-BOX gen 5	Síndrome de Cornelia de Lange Síndrome de Holt-Oram	35	24
40	Ectrodactilia con/sin otras manifestaciones	AD AD	3q27 16q22	<i>TP63</i> <i>CDH63</i>	Tumor proteína P63 Caderina 3	Ectrodactilia D. ectodérmica-HLP <sup>a</sup> EEC3 Ectrodactilia D. ectodérmica-macular		11
41	Polidactilia-sindactilia-trifalangismo	AD AD	7p13 7q36	<i>GLI3</i> <i>SHH</i>	Miembro familia GLI-Kruppel Erizo-Sonic	Síndrome de Pallister-Hall Polidactilia preaxial tipo 1	11	11
42	Defectos en formación articular y sinostosis	AD AD	17q22 7p15-14.2	<i>NOG</i> <i>HOXA11</i>	Nogina <i>Homeobox</i> A11	Síndrome sinostosis múltiple tipo 1 Sinostosis radioulnar con trombopenia amegacariocítica	5	5

<sup>a</sup>TRPV4: receptores transitorios potenciales de canal de cationes subfamilia V, miembro 4.

<sup>b</sup>TRAP: fosfatasa ácida resistente a tartrato.

<sup>c</sup>RHSTKL: receptor huérfano similar a tirosina-cinasa-like.

<sup>d</sup>HLP: hendidura labiopalatina.

ticónvulsivantes (valproato, difenil-hidantoína) o infecciosos (citomegalovirus, rubeola, etc.) y los debidos a procesos sindrómicos genéticos (ver **Tabla 3**).

Hay múltiples causas adquiridas que pueden originar retrasos de crecimiento en la población sindrómica; muchos pacientes sindrómicos tienen cardiopatías severas y esto puede originar un fallo de medro que retrase el crecimiento; asimismo, en los pacientes con retraso mental grave se asocia con mucha frecuencia reflujo gastroesofágico grave o trastornos de succión-deglución que puede comprometer el estado nutricional y afectar al crecimiento ponderoestatural.

#### 4. HIPERCRECIMIENTO<sup>9-12</sup>

Los síndromes con hipercrecimiento pueden ser de origen prenatal o posnatal. La importancia de estos síndromes estriba en el riesgo que tienen muchas de estas entidades para desarrollar tumores en su evolución y en la asociación de muchas de ellas con retraso mental. En la **Tabla 3** se recogen diversas entidades que cursan con hipercrecimiento; la delineación diagnóstica se basará en la dismorfia principal que acompaña a este rasgo (macrocefalia, macroglosia, hábito marfanoide, etc.).

#### 5. PATOLOGÍA GONADAL<sup>9-13,16</sup>

La segunda causa más frecuente de patología endocrinológica en la población sindrómica, tras los problemas de crecimiento son las alteraciones gonadales. En este grupo incluimos principalmente a los hipogonadismos. Los hipogonadismos se van a presentar en el va-

rón como micropene o criptorquidia; y en ambos sexos como pubertades retrasadas o muy lentamente progresivas<sup>16</sup>. Entre los hipogonadismos hipergonadotropos, debemos considerar en la población femenina el síndrome de Turner; en todos los retrasos puberales se solicitará cariotipo. El hipogonadismo hipergonadotropo también se asocia a múltiples síndromes malformativos; entre ellos están las rasopatías (síndrome de Noonan y otros). Las causas, tanto de hipogonadismos hipogonadotropos (hipotálamo-hipofisarias) como hipergonadotropos (gonadales) se exponen en la **Tabla 5**.

**Tabla 5. Síndromes asociados a patología gonadal**

##### Hipogonadismos

##### 1. Defectos congénitos asociados a hipogonadismo hipogonadotropo

- Panhipopituitarismo
- Déficit de gonadotropinas + anosmia (síndrome de Kallmann)
- Déficit de gonadotropinas por alteración del receptor GnRH
- Deficiencia aislada de LH
- Deficiencia aislada e idiopática de gonadotropinas
- Deficiencia de gonadotropinas asociada a hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X (alteración *DAX-1*)

##### 2. Defectos congénitos asociados a hipogonadismo hipergonadotropo

Varón:

Síndrome de Klinefelter y variantes

- Anorquia

Mujer:

- Disgenesia gonadal pura 46 XX o 46XY
- Disgenesia gonadal mixta
- Resistencia primaria del ovario

Ambos:

- Alteraciones congénitas de receptores de gonadotropinas
- Déficit de biosíntesis y acción periférica de estrógenos
- Déficit de biosíntesis y acción periférica andrógenos

<b>3. Síndromes asociados a hipogonadismos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Prader-Willi. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Bardet-Biedl. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Cohen. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Alstrom. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Noonan. Hipogonadismo hiper-/hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Distrofia miotónica de Steinert. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> <li>• Síndrome de Werner. Hipogonadismo hipogonadotropo</li> </ul>
<b>Pubertad precoz</b>
<b>1. Malformaciones</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocefalia</li> <li>• Microcefalias</li> <li>• Craneosinostosis</li> </ul>
<b>2. Lesiones tumorales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamartomas</li> <li>• Gliomas</li> </ul>
<b>3. Síndromes con hamartoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Pallister-Hall</li> <li>• Síndrome de Aicardi</li> <li>• Esclerosis tuberosa</li> </ul>
<b>4. Síndromes con gliomas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurofibromatosis tipo I</li> </ul>

## 6. PATOLOGÍA TIROIDEA ASOCIADA A SÍNDROMES DISMÓRFICOS<sup>12,13,17</sup>

El hipotiroidismo primario congénito (HTC) puede acompañar a diferentes síndromes asociados a hipoacusia neurosensorial (síndrome de Pendred, síndrome de Alstrom), a atresia de coanas (CHARGE, Bamforth-Lazarus), a displasia ectodérmica; a cardiopatías congénitas (mutaciones en *NKX2-5*, síndrome de Williams, síndrome de Ohdo variante SBBYS), a alteraciones cerebrales (síndrome cerebropulmón-tiroides [mutaciones en *NKX2-1*], síndrome tiro-cerebro-renal); a diabetes *mellitus* neonatal (síndrome NDH) o a otros síndromes como el de obesidad-colitis-hipotiroi-

dismo-hipertrofia cardiaca-retraso en el desarrollo. Existen además síndromes de hipotiroidismo congénito de causa periférica, como el síndrome de Allan-Herndon-Dudley por alteración en el transporte de las hormonas tiroideas (MCT8). Es obligado evaluar la función tiroidea siempre que nos encontremos con estas patologías (Tabla 6).

La patología tiroidea autoinmune (tiroiditis linfocitaria) acompaña a un gran número de cromosopatías, debido probablemente a una alteración del equilibrio inmunológico que produce mayor predisposición a enfermedades autoinmunes. Es muy frecuente en el síndrome de Down, así como en el síndrome de Turner y otros.

## 7. PATOLOGÍA PARATIROIDEA ASOCIADA A SÍNDROMES DISMÓRFICOS

El hipoparatiroidismo puede encontrarse en los síndromes de microdelección del cromosoma 22q (CATCH 22) y los síndromes relacionados con esta delección, como el velo-cardiofacial y el síndrome de DiGeorge, que pueden asociar a un fenotipo peculiar, cardiopatía (defectos conotruncales, defectos septales), inmunodeficiencia (celular) e hipocalcemia (hipoparatiroidismo). El hipoparatiroidismo también puede asociarse a otras situaciones como la asociación CHARGE, a linfedema congénito y a diversos síndromes como el de Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati, la displasia del hueso grácil, el síndrome HDR o Barakat, el nanismo de Mulibrey, así como a enfermedades mitocondriales (síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS, síndrome de déficit de proteína mitocondrial trifuncional) y al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. También

podemos incluir en este grupo a los pseudo-hipoparatiroidismos, entre ellos el tipo IA u osteodistrofia hereditaria de Albright, y la acrodisóstosis con resistencias hormonales que presentan un fenotipo característico asociado a hipocalcemia con elevación de la hormona paratiroidea (PTH) (Tabla 6).

## 8. PATOLOGÍA SUPRARRENAL ASOCIADA A SÍNDROMES DISMÓRFICOS

La patología suprarrenal se asocia a un grupo de entidades genéticas, pudiendo manifestarse como insuficiencia suprarrenal en síndrome de Allgrove, adrenoleucodistrofia y alteración en el gen *DAX*, situado en el brazo corto del cromosoma X; puede dar lugar a un síndrome de delección de genes contiguos (hipoplasia suprarrenal, enfermedad de Duchenne, déficit de Glicerol-Kinasa) o asociación de alteración del gen *DAX* e hipogonadismo hipogonadotrofo. Otras entidades pueden manifestarse con feocromocitoma (neurofibromatosis tipo I, el síndrome de Von-Hippel-Lindau) (Tabla 6).

## 9. DIABETES ASOCIADA A SÍNDROMES DISMÓRFICOS<sup>8,12,13,18</sup>

Hay varios tipos de diabetes que pueden acompañar a los síndromes dismórficos. Un tipo de diabetes secundaria asociado con resistencia a la insulina que puede verse en los síndromes de lipodistrofia generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip; síndrome de Koberling-Dunningan); asociado a síndromes progeroides como el síndrome de Werner; o en otros síndromes con alteración en el receptor de insulina, como el leprechaunismo o el síndrome de Rabson-Mendenhall; en síndro-

mes asociados con obesidad, hipogonadismo y retraso mental como el Prader-Willi o el síndrome de Bardet-Biedl; el síndrome de Alstrom y en otros síndromes como el síndrome de ataxia-telangiectasia o la distrofia miotónica. La diabetes insulínica puede asociarse con diabetes insípida, atrofia óptica y sordera como en el DIDMOAD y puede acompañar también a las enfermedades mitocondriales como Enfermedad de Kearns-Sayre (Tabla 6).

Tabla 6. Síndromes asociados a patología tiroidea, paratiroidea, suprarrenal, diabetes mellitus y obesidad

Patología tiroidea
<b>1. Síndromes con hipoacusia neurosensorial:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Alstrom</li> <li>• Síndrome de Pendred</li> </ul>
<b>2. Síndromes con anomalías en línea media (atresia coanal/anomalías nasales)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Johanson-Blizzard</li> <li>• Asociación CHARGE</li> <li>• Síndrome de Bamforth-Lazarus</li> <li>• Atresia coanas, hipotelia/atelia/tiroides pequeño/ausente</li> </ul>
<b>3. Síndromes con displasia ectodérmica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia ectodérmica tipo Fryns-Soekarman</li> </ul>
<b>4. Síndromes con afectación cerebral</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome tiro-cerebro-renal</li> <li>• Síndrome cerebro-pulmón-tiroides</li> </ul>
<b>5. Síndromes con cardiopatía congénita</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones en <i>NKX2-5</i></li> <li>• Síndrome de Williams</li> <li>• Síndrome de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson, síndrome de Odho variante SBBYS</li> </ul>
<b>6. Síndromes con diabetes mellitus neonatal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome NDH</li> </ul>

<b>Patología paratiroidea</b>
<b>1. Síndromes con hipoparatiroidismo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CATCH 22:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Síndrome de DiGeorge</li> <li>– Velo-cardio-facial</li> </ul> </li> <li>• Asociación CHARGE</li> <li>• Síndrome de linfedema-hipoparatiroidismo</li> <li>• Nanismo de Mulibrey</li> <li>• Síndrome de Kenny-Cafey</li> <li>• Displasia de hueso grácil</li> <li>• Síndrome de Sanjad-Sakati</li> <li>• Síndrome HDR (hipoparatiroidismo, sordera neurosensorial y displasia renal) o Barakat</li> <li>• Enfermedades mitocondriales (síndrome de Kearns-Sayre, síndrome MELAS, síndrome de déficit de proteína mitocondrial trifuncional)</li> <li>• Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1</li> </ul>
<b>2. Síndromes con pseudohipoparatiroidismo (P-HPT)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• P-HPT Tipo I a y c: osteodistrofia hereditaria de Albright</li> <li>• Acrodisóstosis con resistencias hormonales</li> </ul>
<b>Patología suprarrenal</b>
<b>1. Insuficiencia suprarrenal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Allgrove (acalasia-suprarrenal hipoplasia-alácrima)</li> <li>• Adrenoleucodistrofia (insuficiencia suprarrenal-lesiones sustancia Blanca)</li> <li>• Síndrome de genes contiguos cromosoma Xp</li> <li>• Hipoplasia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotropo</li> </ul>
<b>2. Feocromocitoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Von Hippel-Lindau</li> <li>• Neurofibromatosis tipo I</li> </ul>
<b>Diabetes mellitus</b>
<b>1. Diabetes insulinoresistente o asociada a hiperinsulinismo</b>
Síndromes con alteración en receptor de insulina:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunismo</li> <li>• Síndrome de Rabson-Mendenhall</li> </ul>
Síndromes asociados a lipodistrofia:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Berardinelli-Seip</li> <li>• Síndrome de Kobberling-Dunningan</li> </ul>

Síndromes asociados a síndromes progeroides: síndrome de Werner
Síndromes asociados a obesidad e hipogenitalismo (ver “Obesidad asociada a síndromes malformativos”)
Otros síndromes:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia-telangiectasia</li> <li>• Distrofia miotónica de Steinert</li> </ul>
<b>2. Diabetes mitocondrial</b>
Enfermedad de Kearns-Sayre
<b>3. Diabetes mellitus insulino dependiente</b>
DIDMOAD
Diabetes-Plus (ver texto)
<b>Obesidad asociada a síndromes malformativos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Prader-Willi</li> <li>• Síndrome de Bardet-Biedl</li> <li>• Síndrome de Cohen</li> <li>• Síndrome de Carpenter</li> <li>• Síndrome de Alstrom</li> <li>• Osteodistrofia de Albright</li> <li>• Síndrome de Borjesson-Forsman-Lehman</li> </ul>

En los casos de pacientes que presentan diabetes-plus (diabetes con algún otro rasgo), se debe orientar el estudio genético según el síntoma o signo asociados <sup>15</sup>:

- Discapacidad: *KCNJ11, ABCC8, EIF2AK3, GLIS3, NEUROD1, PTF1A, PAX6, IER3IP1, MNX1, NKX2-2*, anomalías de la región 6q24, *GATA6*.
- Diarrea o insuficiencia del páncreas exocrino: *GATA6, GATA4, NEUROG3, FOXP3, PDX1, PTF1A, RFX6, GLIS3, HNF1B, EIF2AK3, LRBA, IL2RA, STAT1, STAT3*.
- Disfunción tiroidea: *GLIS3, FOXP3, EIF2AK3, IL2RA, GATA6*.
- Diabetes intermitente: anomalías de la región 6q24, *ZFP57, KCNJ11, ABCC8, INS, HNF1B, SLC2A2, SLC19A2*.

- Historia familiar de diabetes:
  - En ambos padres o ramas familiares: *GCK*, *PDX1*, *NEUROD1*, *PTF1A*, *RFX6*, *WFS1*, *INS* (mutaciones recesivas “aguas arriba” de la región codificante o deleciones).
  - Un progenitor: *ABCC8*, *KCNJ11*, *INS*, *HNF1B*, *GCK*, duplicaciones de la región 6q24 heredados por vía paterna, *GATA6*.
- Disfunción renal: *HNF1B* (malformaciones renales o quistes), *GLIS3* (quistes), *EIF2AK3* (fallo renal agudo), *SLC2A2* (disfunción tubular con glucosuria y fosfaturia), *WFS1* (diabetes insípida).
- Disfunción hepática: *EIF2AK3* (fallo hepático recurrente), *SLC2A2* (hepatomegalia sin fallo renal), *RFX6* (hipoplasia biliar con atresia intestinal y malformaciones), *GLIS3* (fibrosis hepática en algunos casos), *GATA6* (defectos hepatobiliares como agenesia vesícula biliar y atresia biliar).
- Anomalías esqueléticas: *EIF2AK3* (displasia epifisaria, que puede ser solo un hallazgo radiológico), *GLIS3* (osteopenia con elevación de la fosfatasa alcalina), *PTF1A* (contracturas en flexión de brazos o piernas), *SLC2A2* (raquitismo hipofosfatémico).
- Afectación visual: *PAX6* (aniridia y microftalmía), *NEUROD1*, *WFS1* (atrofia óptica pasada la edad pediátrica), *PTF1A* (hipoplasia del nervio óptico), *GLIS3* (glaucoma congénito), *NKX2-2* (ceguera cortical).
- Sordera: *WS1*, *SLC19A2*, *NEUROD1*, *GLIS3*, *NKX2-2*.
- Anemia megaloblástica u otros trastornos hematológicos: *SLC19A2*, *FOXP3*, *LRBA*.
- Fenómenos autoinmunes: *FOXP3*, *LRBA*, *IL-2RA*, *STAT1*, *STAT3*, *AIRE*.
- Talla baja: *FOXP3*, *STAT1*, *STAT3*, *MNX1*, *NKX2-2*, *SLC19A2*.

## 10. OBESIDAD ASOCIADA A SÍNDROMES DISMÓRFICOS<sup>8,12,13</sup>

Hay un grupo de síndromes malformativos que pueden asociarse a obesidad, hipogenitalismo y retraso mental (Tabla 6).

La obesidad es una causa adquirida que acompaña a múltiples síndromes polimalformativos, y es debida a la suma de varios factores como la limitación al ejercicio físico que pueden tener, la medicación anticonvulsivante (ácido valproico) o la medicación para los trastornos de conducta (risperidona) que muchos utilizan; así como la dificultad para el control del apetito que estos pacientes suelen presentar.

## BIBLIOGRAFÍA

26. Goodman Richard M, Gorlin Robert J. The malformed infant and child an illustrated guide. Reino Unido: Oxford University Press; 1983.
27. Cohen MM. The child with múltiple defects. Reino Unido: Oxford University Press; 1997.
28. Base de Datos de Enfermedades Raras ORPHANET [en línea] [consultado el 19/12/2018]. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN)
29. Firth Helen V, Hurt Jane A. Oxford desk reference. Clinical genetics. Reino Unido: Oxford University Press; 2003.

30. Barrionuevo Porras JL, Sánchez del pozo J, Gallego Gómez ME, Lledó Valera G. Aspectos endocrinológicos de los síndromes dismórficos. *Endocrinología pediátrica y del adolescente*; 1994.
31. Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el periodo 1980-1999. *Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Sindromología*. 2000;IV(5):27-98.
32. Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (periodo 1980-2000). *Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Epidemiología*. 2001;IV(6):47-119.
33. Buysse ML, Dover MA (eds.). *Birth defects encyclopedia*. The Center for Birth Defects Information Services. Blackwell Scientific Publications; 1990.
34. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Medical Genetics*. 5.ª ed. Elsevier; 2016.
35. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, García Brouthelier R, Rodríguez Hierro F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000.
36. Pombo Arias M. *Tratado de Endocrinología pediátrica*. 4.ª ed. Madrid: MacGraw-Hill; 2010.
37. Bankier A, Rose CM, Aymé S, Chemke J, Danks DM, Donnai D, *et al*. POSSUM Web. Murdoch Childrens Research Institute, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. 1984-2004 Murdoch Childrens Research Institute [en línea] [consultado el 19/12/2018]. Disponible en: [www.possum.net.au](http://www.possum.net.au)
38. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)<sup>®</sup> [en línea] [consultado el 19/12/2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
39. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, *et al*. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):943-68.
40. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, *et al*. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015 Dec;167A(12):2869-92.
41. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, *et al*. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Sep;11(9):547-64.
42. Guerrero Fernández J, González Casado I (eds.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2011.
43. Letourneau LR, Greeley SAW. Congenital diabetes: comprehensive genetic testing allows for improved diagnosis and treatment of diabetes and other associated features. *Curr Diab Rep*. 2018 Jun 13;18(7):46.



Resumen de síndromes asociados a patología endocrinológica			
Síndrome	Criterios clínicos mayores	Patología endocrinológica	Alteración genética
Aarskog facio-digito-genital, síndrome de	Hipertelorismo, nariz corta Braquidactilia, defectos en dedos cisne Criptorquidia, escroto en chal	Talla baja Pubertad retrasada	Gen <i>FGD1</i> Xp11.21
Acondroplasia	Macrocefalia Puente nasal deprimido Hipoplasia malar Nanismo de miembros cortos	Talla baja	Gen <i>FGFR3</i> 4p16.3
Adrenoleucodistrofia	Insuficiencia suprarrenal primaria Enfermedad neurológica degenerativa Ácidos grasos de cadena larga elevados	Insuficiencia suprarrenal primaria	Gen <i>ALD1</i> Xq28
Aicardi, síndrome de	Agenesia de cuerpo caloso Espasmos infantiles Convulsiones Coriorretinopatía Microftalmia Polimicrogiria Retraso mental	Talla baja posnatal Pubertad precoz	Dominante ligado a X Xp22
Agenesia pancreática y cerebelosa	Microcefalia Hipoplasia de nervios ópticos Artrogriposis Convulsiones Diabetes	Diabetes neonatal	<i>PTF1A</i> 10p12.2
Agenesia pancreática y defectos cardiacos	Agenesia pancreática Diabetes CIR CIV DAP Alt. válvulas Estenosis art. pulmonar	Diabetes CIR Talla baja	<i>GATA6</i>
Allan-Herndon-Dudley, síndrome de	Microcefalia Nistagmos Orejas grandes Hipotonía Posturas distónicas Leucodistrofia Contracturas Escoliosis	Resistencia hormonas tiroideas: T4 y T4L ↓ TSH ↑ T3, rT3: ↑	<i>SLC16A2</i> Xq13.2

Albright, osteodistrofia hereditaria	Obesidad, cara redonda, cuello corto Talla baja, cataratas, calcificaciones cerebrales Retraso mental	Pseudohipoparatiroidismo Hipotiroidismo Obesidad Talla baja	Gen <i>GNAs</i> / 20q13.2
Allgrove	Acalasia-suprarrenal-alácrima síndrome	Insuficiencia suprarrenal	Gen <i>Aladin</i> 12q13
Alstrom	Talla baja Obesidad truncal Hipoacusia neurosensorial Retinitis pigmentaria	Diabetes insulinoresistente Hipogonadismo hipergonadotropo (V) Diabetes insípida Hipotiroidismo Bocio multinodular Déficit de GH	Gen <i>ALMS</i> tipo I 2p12.3
Anemia de Fanconi	Aplasia/anomalías del pulgar Anemia Leucopenia Trombopenia Defecto cardíaco Malformación renal Otras	Talla baja Déficit de GH Hipogonadismo hipergonadotropo	Heterogeneidad genética
Anemia megaloblástica que responde a Tiamina, síndrome	Anemia megaloblástica Trombopenia Nistagmos, atrofia óptica ↓ visión Retinopatía CIV Arritmias Cardiomiopatía Hipoacusia neurosensorial Ataxia Convulsiones	Diabetes <i>mellitus</i> Talla baja	<i>SLC19A2</i>
Aracnodactilia tipo Beals	Talla alta Hábito marfanoide Malformaciones de pabellón auricular Cardiopatía: defectos septales Prolapso valvular Artrogriposis distal	Talla alta	Gen <i>FBN2</i> 5q23-q31

Ataxia-telangiectasia	Ataxia progresiva Telangiectasia facial y conjuntival Retraso de crecimiento Inmunodeficiencia Tumores	Hipogonadismo Pubertad retrasada Diabetes <i>mellitus</i> Intolerancia a glucosa Talla baja Déficit de GH	Gen ATM 11q23
Atresia coanal-atelia-agenesia tiroidea, síndrome de	Atresia coanas Atelia o hipotelia Tiroides ausente o pequeño Infecciones frecuentes	Hipotiroidismo congénito	Autosómico recesivo
Bamforth-Lazarus, síndrome de	Hipotiroidismo atireóptico Pelo puntiagudo Atresia coanas Hendidura palatina Epiglotis bifida	Hipotiroidismo congénito	FOXE1 9q22.33.
Bannayan-Riley-Ruvalcaba, síndrome de	Macrocefalia Lipomas viscerales Pólipos hamartomatosos Intestinales Máculas pigmentadas en el pene Retraso mental	Talla alta Tiroiditis de Hashimoto	Gen PTEN 10q22-23
Berardinelli Seip, síndrome de	Lipodistrofia generalizada Hipercrecimiento Apariencia musculosa Acanthisis <i>nigricans</i> Hirsutismo Hiperinsulinismo Hipertrigliceridemia	Hiperinsulinemia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia Niveles de leptina disminuidos	Mutación en gen Seipina (gen <i>BCL1</i> ) Heterogeneidad genética (4 genes)
Bloom, síndrome de	Eritema telangiectásico piel Talla baja Infecciones broncopulmonares Roturas cromosómicas	Diabetes no insulín dependiente Talla baja Déficit de GH	Mutación gen <i>RCQL3</i>
Borjeson-Forsman-Leman, síndrome de	Retraso mental Convulsiones Facies tosca Anillos supraorbitarios prominentes Orejas grandes Obesidad Talla baja Dedos cortos Hipogonadismo	Talla corta Obesidad Hipogonadismo (criptorquidia, micropene)	Mutaciones en gen <i>PHF6</i> Xq26.3 Recesivo ligado a X Portadoras clínica leve

Carpenter acrocéfalo-polisindactilia tipo II, síndrome de	Acroturricefalia, polidactilia preaxial, braquidactilia, sindactilia Obesidad Defectos cardiacos Retraso mental variable Dismorfias faciales	Obesidad Talla baja < P25	Mutación en gen <i>RAB23</i> asociada a proteína-RAS 6p12.1-q12
Cerebro-pulmón-tiroides, síndrome	Coreoatetosis Neuropatía crónica precoz Hipotiroidismo congénito	Hipotiroidismo congénito	Gen <i>NKX2.1</i> 14q13
CHARGE, asociación	C: colobomas oculares; H: cardiopatía (def. septal, Fallot); A: atresia de Coanas; R: retraso mental; G: hipogenitalismo (criptorquidia); E: malformación PA, oído interno, hipoacusia	Deficiencia GH Hipoplasia paratiroidea Deficiencia gonadotropinas	Mutación <i>CHD7</i> 8q12.1
Cohen, síndrome de	Hipotonía, microcefalia, incisivos prominentes Retraso mental no progresivo Talla baja Filtro corto Manos estrechas Obesidad Coriorretinitis	Obesidad truncal Pubertad retrasada Deficiencia GH	Mutación gen <i>COH1</i> 8q22
Delección genes contiguos cromosoma X	Hipoplasia suprarrenal Distrofia muscular Duchenne Déficit de glicerol-cinasa Hipertrigliceridemia Retraso mental	Insuficiencia suprarrenal primaria	Gen distrofina Xp21.2 Gen <i>DAX1</i> Xp21.3-p21.2 Gen <i>GK</i> Xp21.3-p21.2
Diabetes <i>mellitus</i> neonatal con hipotiroidismo	CIR Diabetes neonatal HTC Filtro largo Glaucoma Quistes renales Hepatopatía	Diabetes neonatal Hipotiroidismo congénito (HTC)	<i>GLIS3</i> 9p24.2
DIDMOAD, síndrome	DI: diabetes insípida; DM: diabetes <i>mellitus</i> ; OA: atrofia óptica; D: sordera neurosensorial	Diabetes <i>mellitus</i> Diabetes insípida Hipotiroidismo	Heterogeneidad genética Gen <i>WFS1</i> 4p16.1 Gen <i>WFS2</i> 4q22q24 Mutación mitocondrial

DiGeorge, síndrome de	Hipertelorismo Pabellones auriculares descendidos Defectos conotruncales cardíacos Hipoplasia tímica Inmunodeficiencia celular Hipoparatiroidismo Hipocalcemia	Hipocalcemia Hipoparatiroidismo	CATCH22 22q11.2-
Displasia campomélica	Nanismo con miembros cortos Puente nasal plano Micrognatia Paladar hendido Hipoplasia de escápula Genitales ambiguos	Nanismo miembros cortos Fenotipo femenino XY	Gen <i>SOX9</i> 17q24.3q25.1
Displasia ectodérmica tipo Fryns-Soeckarman	Displasia ectodérmica hipohidrótica Agenesia cuerpo calloso Retraso mental grave Hipotiroidismo	Hipotiroidismo congénito	Probable AD
Displasia de huesos gráciles	Micromielia Braquidactilia Cráneo en trébol Hueso denso y delgado Fracturas Hipocalcemia	Hipoparatiroidismo	<i>FAM111A</i> 11q12.1
Displasia mesomélica de Langer	Nanismo con cortedad mesomélica Incurvación de radio y tibia Micrognatia	Talla muy baja	Alteración gen <i>SHOX</i>
Displasia septoóptica	Ausencia de <i>septum pellucidum</i> Defectos cerebrales línea media Hipoplasia nervios ópticos Defectos hormonales	Hipoplasia hipófisis anterior Pituitaria posterior ausente o ectópica Panhipopituitarismo Diabetes insípida	Gen <i>HESX 1</i> 3p21.2 p21.1
Distrofia miotónica de Steinnert, síndrome de	Miotonía Hipotonía (forma neonatal) Cataratas Criptorquidia Microtestes Retraso leve-moderado Retraso grave (neonatal)	Hipogonadismo hipergonadotropo Diabetes Obesidad	Tripletes CTG > 50 gen <i>DMPK</i> 19q13.2 q13.3 3q13.3 q24

Denys-Drash, síndrome de	Pseudohermafroditismo masculino Genitales ambiguos Síndrome nefrótico Tumor de Wilms	Disgenesia gonadal	Gen WT1 11p13
Down, síndrome de	Fenotipo Down Hipotonía Retraso mental Defecto septal (Canal A-V, CIA, CIV)	Tiroiditis linfocitaria Talla baja	Trisomía primaria Cromosoma 21
EEC, síndrome	E: ectrodactilia-sindactilia E: displasia ectodérmica C: <i>cleft</i> : labio o paladar hendido	Defecto de GH Hipogonadismo hipogonadotropo Diabetes insípida central	Heterogeneidad genética Gen <i>EEC1</i> , <i>EEC3</i> 7q11.2-q21.3
Enfermedad multisistémica autoinmune infantil 1	Enteropatía autoinmune Enfermedad celiaca Dermatitis Alt. dentales Neumonitis intersticial	Diabetes <i>mellitus</i> Talla baja	<i>STAT3</i> 17q21.2
Esclerosis tuberosa	Manchas despigmentadas en piel Adenoma sebáceo Hamartomas renales Rabdomiomas cardiacos Convulsiones Retraso mental	Pubertad precoz Hipotiroidismo	Gen <i>TSC1</i> 9q34 Gen <i>TSC2</i> 16p13.3
Frasier, síndrome de	Pseudohermafroditismo masculino Glomeruloesclerosis focal y segmentaria Gonadoblastoma	Disgenesia gonadal pura	Gen <i>WT1</i> 11p13
Gigantismo cerebral	Talla alta Macrocefalia Frente abombada Mentón puntiagudo Ventriculomegalia Retraso mental	Talla alta Predisposición a tumores	Gen <i>NSD</i> 5q35 Microdelección 5q35
Hipoparatiroidismo, (D) sordera, Renal defectos (HDR), síndrome	Hipoparatiroidismo Hipoacusia Neurosensorial Defectos renales, uterinos y vaginales	Hipoparatiroidismo	<i>GATA3</i> 10p14

Inmunodeficiencia común variable con autoinmunidad	Sinusitis Otitis Bronquiectasias Enteropatía Anemia Trombopenia	Hipotiroidismo Diabetes <i>mellitus</i>	LRBA 4q31.3
Inmunodeficiencia 41 con linfoproliferación y autoinmunidad	Infecciones respiratorias recurrentes Enteropatía Eccema Alopecia Anemia	Diabetes <i>mellitus</i> Hipotiroidismo	IL2RA 10p15.1
Inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía (IPEX)	Diarrea secretora Enteropatía Eccema Hipotiroidismo Diabetes <i>mellitus</i>	Diabetes <i>mellitus</i> Hipotiroidismo	FOXP3 Xp11.23
Johansson-Blizzard, síndrome de	Hipoplasia alas nasales Hipotiroidismo Insuficiencia pancreática exocrina Defecto de <i>scalp</i> Pelo puntiagudo Hipodontia	Hipotiroidismo (30%) Diabetes <i>mellitus</i> Hipocalcemia	Gen UBR1 15q15-q21.1
Kallman, síndrome de	Anosmia Hipogonadismo hipogonadotropo Agenesia renal Criptorquidia Micropene	Hipogonadismo hipogonadotropo	Heterogeneidad genética Xp22.32 8p11.2-p11.1
Kearns-Sayre, síndrome de	Oftalmoplejia Retinitis pigmentosa Cardiomiopatía Bloqueo AV Disfunción cerebelosa	Diabetes <i>mellitus</i> Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison	Mutación ADN mitocondrial
Kenny-Caffey, síndrome de	Talla baja proporcionada Retraso cierre fontanela Anomalías oculares Hipocalcemia Hipoparatiroidismo Convulsiones	Hipocalcemia, hipofosforemia transitorias Disminución de PTH y calcitonina Talla baja	AD dominante ligado a X Variabilidad fenotípica 1q42-q43

Klinefelter, síndrome de	Testes pequeños Criptorquidia Distribución de grasa ginoide Retraso mental en variantes Klinefelter	Talla alta Hipogonadismo hipergonadotropo Esterilidad	47 XXY Otros 48 XXYY, etc.
Kobberling-Dunningan, síndrome de	Lipodistrofia parcial que afecta a cráneo y cara Diabetes insulinoresistente Acantosis nigricans Hipertrigliceridemia Esteatosis	Insulinorresistencia Hiperglucemia Hipertrigliceridemia Disminución de HDL	Mutación gen Laminina A/C (LMNA) 1q21-q23
Leprechaunismo	CIR Fallo de crecimiento Aspecto progeroide Hirsutismo Labios gruesos Orejas grandes Infecciones frecuentes Hiperinsulinismo	Insulinorresistencia Hiperglucemia Pubertad precoz	Gen receptor insulina 19p13.2
Leri-Weil, síndrome de	Hipocrecimiento mesomiélico Deformidad de Madelung Paladar ojival Micrognatia Cuello corto	Talla baja posnatal	Gen SHOX Alteración en región PAR1 (Xp)
Linfedema-hipoparatiroidismo, síndrome de	Linfedema congénito Hipoparatiroidismo Neuropatía Prolapso de válvula mitral Talla corta Braquidactilia	Talla baja Hipoparatiroidismo	Autosómico recesivo
Mitchell-Riley, síndrome de	CIR Páncreas anular o hipoplásico Colestasis Atresia duodenal Enteropatía	Diabetes neonatal	RFX6 6q22.1
MULIBREY, síndrome	MU: debilidad muscular; LI: hepatomegalia; BR: ventriculomegalia, CI normal; EY: hipoplasia coroides, alt. pigmentación retina	Talla corta pre- y posnatal Hipoparatiroidismo	Mutación en gen TRIM37 17q22-q23



Neurofibromatosis tipo I, síndrome de	Manchas CAL Neurofibromas Pecas axilares Nódulos de Lish en iris Glioma vía óptica Pseudoartrosis tibia Predisposición tumores	Pubertad precoz Feocromocitoma	Gen <i>NF1</i> 17q11.2 AD
Noonan, síndrome de	Estenosis valvular pulmonar Miocardiopatía Criptorquidia Ptosis palpebral <i>Pectus excavatum/carinatum</i> Cuello corto y ancho	Talla baja posnatal Hipogonadismo (ocasional)	Gen <i>PTPN11</i> 12q24.1 Gen <i>SOS</i> 12p12.1 Otros ( <i>BRAF</i> , <i>RIT1</i> , etc.)
Ohdo, síndrome de, variante Say-Barber-Wiesecker-Young	Microcefalia Blefarofimosis Epicanto inverso Orejas bajas Cardiomiopatía Discapacidad grave	Hipotiroidismo	<i>KAT6B</i> 10q22.2
Pallister-Hall, síndrome de	CIR Polidactilia posaxial Hamartoblastoma hipotalámico Ano imperforado Epiglotis bifida Hendidura laríngea	Panhipopituitarismo Hipoplasia glándulas suprarrenales Displasia/aplasia tiroidea	Gen <i>GLI3</i> 7p13
Partington, síndrome de	Retraso mental Facies triangular Contracturas articulares Disartria Convulsiones	Talla alta	Gen <i>ARX</i> Xp22.1-p22.3
Pendred, síndrome de	Bocio disenzimático Hipoacusia neurosensorial Anomalías cócleas	Bocio eutiroideo/hipotiroideo Defecto de organificación h. tiroideas	Gen <i>PDE</i> 7q31
Perlman, síndrome de	Macrosomía Polihidramnios Facies hipotónica Puente nasal plano Displasia renal Nefroblastomatosis	Hiperinsulinismo Hipoglucemia	AR

Poliendocrino autoinmune con/sin displasia metafisaria reversible, síndrome	Retinopatía pigmentaria Vitiligo Hepatopatía Candidiasis Anemia	Diabetes <i>mellitus</i> ID Enf. de Addison Hipoparatiroidismo Hipogonadismo Def. pituitarios	AIRE 21q22.3
Prader-Willi, síndrome de	Hipotonía neonatal Hipogonadismo Retraso mental Obesidad Hendiduras palpebrales almendradas Micrognatia Acromicria	Hiperinsulinismo Obesidad Deficiencia de GH Hipogonadismo hipogonadotropo	Deleción o disomía en región 15q11-q13 de cromosoma paterno
Pseudoacndroplasia	Nanismo miembros cortos Miembros curvados No dismorfias faciales Laxitud articular	Talla baja Displasia ósea	Gen <i>COMP</i> 19p13.1
Rabson-Mendenhall, síndrome de	Resistencia insulina Hiperplasia pineal Displasia de uñas y dientes Acanthosis nigricans Cara tosca Macrogenitosomía	Diabetes <i>mellitus</i> resistente a la insulina Cetoacidosis Alteración secreción melatonina Pubertad precoz	Gen receptor de insulina 19p13-2
Rieger, síndrome de	Malf. cámara anterior ojo (hipoplasia, disgenesia de iris) Hipodontia Hipoplasia maxilar Estenosis Atresia anal	Déficit de GH aislado	Heterogeneidad genética Factor transcripción <i>PITX2</i> Gen <i>RIEG2</i> 4q25-q26 13q14
Rubinstein-Taybi, síndrome de	Microcefalia Hendiduras palpebrales hacia abajo Facies sonriente Pulgares anchos y angulados Retraso mental	Talla baja posnatal	Deleción 16 p13.3 Gen <i>CREBBP</i> 22q13
Silver-Russell, síndrome de	CIR Asimetría parcial o total corporal Desproporción craneofacial Facies triangular Clinodactilia 5.º dedo	Hipoglucemia de ayuno Déficit de GH en algunos casos	Heterogeneidad genética DUP Cr.7

Seckel, síndrome de	CIR grave Microcefalia Nariz en pico Retraso mental Micrognatia	Talla baja pre- y posnatal grave (-7 DE)	Heterogeneidad genética 4 genes <i>SCKL</i>
Smith-Lemli-Opitz, síndrome de	CIR Fallo de crecimiento pre- y posnatal Microcefalia Ptosis Defectos cardiacos septales Polidactilias/sindactilias Genitales ambiguos Criptorquidia Retraso mental	Colesterol bajo 7-dehidrocolesterol alto Retraso de peso y talla pre- y posnatal	Gen <i>SLO 11q12-q13</i>
Tiro-cerebro-renal, síndrome	Ataxia, debilidad muscular Bocio coloide Nefropatía intersticial tubular	Bocio coloide Hipotiroidismo	Autosómico recesivo
Turner, síndrome de	Monosomía total o parcial cromosoma X Disgenesia gonadal Talla baja Linfedema pies Cuello corto Fenotipo Turner (facies triangular, PA descendidos)	Talla baja Hipogonadismo hipergonadotropo	Monosomía parcial o total de cromosoma X de parte o todas las células
Velo-cardio-facial, síndrome	Fisura palatina Macizo facial medio alargado Defecto septal ventricular/tetralogía de Fallot Retraso mental	Hipoparatiroidismo Hipocalcemia	<i>CATCH22 22q11-</i>
Von-Hippel-Lindau, síndrome de	Hemangioblastomas retinianos y cerebelosos También otras localizaciones Predisposición a diversos tumores	Feocromocitoma	Gen <i>VHL 3p26-25</i>
WAGR, síndrome	W: tumor de Wilms; A: aniridia; G: hipospadias, criptorquidia; R: retraso mental	Disgenesia gonadal	Microdelección 11p13

Weaver, síndrome de	Hipercrecimiento pre- y posnatal Macrocefalia Frente ancha Hipertelorismo Camtodactilia Retraso psicomotor	Talla alta Predisposición a tumores	Gen <i>EZH2</i> 7q36.1
Werner, síndrome de	Envejecimiento prematuro Canicie precoz Cataratas Cambios esclerodermiformes piel Aterosclerosis Osteoporosis precoz	Diabetes <i>mellitus</i> resistente a la insulina Hipogonadismo	Gen <i>RECQL2</i> 8p12-p11.2
Wiedemann-Beckwith, síndrome de	Macrosomía Macroglosia Onfalocele Visceromegalia Cresta lóbulo oreja Hemihipertrofia	Hipoglucemia (nesidioblastosis) algunos	Varias alteraciones genéticas (DUP, mut. centro impronta, etc.) Reg. <i>WBS</i> 11p15.4-pter
Wolcott-Rallison, síndrome de	Microcefalia Displasia epifisaria Alt. espondilar Hepatomegalia Hipertelorismo Diabetes	Diabetes <i>mellitus</i>	<i>EIF2AK3</i> 2p11.2
X frágil, síndrome de	Pabellones auriculares grandes Macroorquidismo Hiperlaxitud articular Pies planos Prolapso válvula mitral	Pubertad precoz Obesidad	<i>FRAXA</i> Xq27.3