Dysmorphology: Current Challenges

Spanish Version

South American Publishing

Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version)

PhD. Prof. Estela Morales Peralta
Centro Nacional de Genética Médica. Habana. Cuba
https://orcid.org/0000-0002-2663-4138

South American Publishing

Copyright Page

©2024 The authors. This is an open access book, distributed under the terms of a Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0) that allows use, distribution, and reproduction in any medium provided that the original work is properly cited.

This South American Publishing imprint is published by South American Publishing.

The registered company is **South American Publishing, Montevideo, Uruguay.**

For more information, see South American Publishing's Open Access Policy: https://southam.pub/policies.html

ISBN (Spanish edition, eBook): 978-9915-9875-6-9

ISBN (English edition, eBook): 978-9915-9875-7-6

This title is available in both print (softcover) and digital (open access PDF) formats.

DOI: 10.62486/978-9915-9875-6-9

Publisher: Alejandro Cisnero
Chief Executive Officer: books@southam.pub
Book Manager: Nairobi Hernandez
Collections & Communications Editor: Cristian Morales

Legal Deposit: National Library of Uruguay — Law No. 13.835/1970 and Decree No. 694/1971

ISBN Record: National ISBN Agency (Uruguay)

Cataloging Data

Cataloging-in-Publication Data (CIP):
South American Publishing
Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version) / Estela Morales Peralta. – *Montevideo: South American Publishing, 2024*.

ISBN (Spanish edition, eBook): 978-9915-9875-6-9

ISBN (English edition, eBook): 978-9915-9875-7-6

THEMA classification codes:
MJAD - Patient Examination

Editorial Notice and Acknowledgments

The publication of this book is part of South American Publishing's mission to promote open, ethical, and rigorous scientific communication across all areas of knowledge.

All books published by South American Publishing undergo a double-blind peer-review process and a technical evaluation in accordance with the publisher's editorial policies, aligned with COPE guidelines.

South American Publishing acknowledges the valuable collaboration of authors, reviewers, designers, and production teams who made this publication possible.

Preface

Dysmorphology emerged from clinical observation long before it acquired its modern name. Physicians, anatomists, and later geneticists attempted to describe unusual physical traits with the language available to them, often navigating uncertainty, incomplete classifications, and evolving interpretations. What began as descriptive curiosity gradually became a structured field linking morphology, embryology, and genetics.

This volume was conceived as an introductory gateway rather than an exhaustive treatise. It is addressed to clinicians, students, and health professionals who encounter patients with congenital anomalies and seek conceptual clarity without losing sight of the human dimension of medicine. Dysmorphic features rarely present themselves as isolated data points; they appear within the lived realities of individuals and families, shaped by diagnostic ambiguity, emotional burden, and ethical considerations.

The chapters trace a path from foundational concepts to contemporary challenges. Historical developments are revisited not as academic nostalgia, but as reminders that medical knowledge is provisional and cumulative. The clinical method is reaffirmed as the central axis of diagnostic reasoning, even in an era dominated by molecular technologies. Variability in phenotypic expression is examined alongside the need for standardized nomenclature, acknowledging both the power and the limits of measurement. Finally, the post-genomic landscape is explored, where computational tools, ontologies, and genomic sequencing reshape the relationship between phenotype and genotype.

Throughout these pages, dysmorphology is presented as both a scientific discipline and a clinical practice. Its progress depends on technological advances, yet its essence remains anchored in careful observation, reflective judgment, and respectful communication. The intention is simple: to offer orientation, stimulate critical thinking, and invite deeper engagement with a field that continues to redefine how medicine understands human variation.

Prof. Dra. Estela Morales Peralta, MD, PhD.
Specialist (1st and 2nd Degree) in Clinical Genetics.
Senior Professor and Consultant. Senior Researcher.
Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

Presentation

Patients with dysmorphic disorders who are genetic in origin and who attend clinical genetics consultations. There are many such disorders, but individually, they are rare; therefore, each doctor has little experience with them, and they are difficult to diagnose.

There are few texts in Spanish on the subject. This one is intended as a preamble, inviting those interested in delving deeper into this discipline, especially at a time when precision medicine is emerging and genetic studies are playing a leading role.

It includes four chapters covering general aspects:
Chapter 1: Introduction to Dysmorphology
Chapter 2: Clinical methods in medical genetics
Chapter 3: Phenotypic Variability
Chapter 4: Dysmorphology in the postgenomic era

I am confident that you will find other bibliographic sources of interest in the literature, and I invite you to evaluate the text I am presenting to you.

Introduction

Congenital anomalies occupy a singular space in clinical medicine. They are visible reminders that human development is a complex, finely coordinated process vulnerable to genetic variation, environmental influences, and mechanisms not yet fully understood. For practitioners, these conditions often present diagnostic challenges that transcend technical expertise, demanding interpretative skill, patience, and empathy.

Dysmorphology provides the conceptual and methodological framework for approaching such cases. It concerns itself with deviations in form, proportion, and structure, distinguishing between variations compatible with typical development and those signaling underlying pathology. This distinction is rarely trivial. A minor morphological trait may carry little clinical significance in isolation, yet its coexistence with other subtle findings can redirect diagnostic reasoning entirely.

Modern genetics has profoundly transformed this landscape. Chromosomal analysis, molecular testing, and genomic sequencing offer unprecedented access to biological mechanisms once inferred indirectly. Yet the availability of sophisticated tools has also generated new tensions. Technology can illuminate causal pathways, but it can equally obscure clinical judgment when applied without a coherent hypothesis. The interpretative act remains inseparable from the clinician's capacity to listen, observe, compare, and synthesize.

This book approaches dysmorphology as an integrative discipline. It revisits its historical roots, clarifies essential genetic concepts, and outlines practical classifications of congenital defects. It reexamines the clinical method as the foundation upon which laboratory investigations acquire meaning. It explores phenotypic variability and the role of standardized terminology in enabling precise description and interdisciplinary dialogue. It also considers the post-genomic context, where computational resources, expert systems, and phenotype ontologies influence diagnostic processes.

Across these themes runs a unifying perspective: congenital anomalies are not merely biological events but clinical encounters situated within social, psychological, and ethical realities. Diagnostic categories evolve, technologies advance, and nomenclatures are refined, yet uncertainty persists. Rather than attempting to eliminate this uncertainty, the chapters aim to render it intelligible, manageable, and professionally navigable.

The pages that follow are intended to orient the reader within this evolving field, offering conceptual anchors and reflective insights that support both clinical reasoning and humane medical practice.

Abstract

Congenital anomalies represent a domain where biological complexity intersects with clinical interpretation. Dysmorphology, as a discipline, organizes the observation and analysis of structural variations present from birth, bridging descriptive morphology, developmental biology, and medical genetics. This work offers a structured introduction to the field, emphasizing its conceptual foundations, clinical reasoning strategies, and contemporary transformations.

The discussion begins by situating dysmorphology within its historical trajectory, tracing its transition from descriptive cataloguing to integration with cytogenetics and molecular genetics. Core genetic concepts are revisited to clarify the mechanisms through which chromosomal alterations, single-gene variants, and multifactorial influences contribute to abnormal development. Practical classifications of congenital defects are presented, distinguishing isolated anomalies from multiple-defect patterns such as sequences, syndromes, associations, and field defects.

Central attention is given to the clinical method. Anamnesis, physical examination, and pedigree analysis are framed as indispensable tools that guide diagnostic hypotheses and determine the appropriate use of genetic testing. The text underscores that molecular techniques refine but do not replace clinical judgment, particularly in the context of genetic heterogeneity and variable expressivity.

Phenotypic variability and nomenclature standardization are explored through initiatives such as the Elements of Morphology project and the Human Phenotype Ontology. These frameworks enable more precise, reproducible descriptions and foster computational analysis, while also revealing ongoing debates regarding measurement, terminology, and technological mediation.

Finally, the post-genomic era is examined, highlighting the expanding role of genomic sequencing, expert diagnostic systems, and prenatal evaluation. Across chapters, the work recognizes persistent uncertainties, ethical implications, and the human dimensions of care. Dysmorphology is thus portrayed not solely as a diagnostic science, but as a reflective clinical practice grounded in observation, interpretation, and communication.

Keywords: Dysmorphology; Congenital Anomalies; Phenotypic Variability; Clinical Genetics; Human Phenotype Ontology

Índice / Index

Chapter 01 ..... **1**
Introduction to Dysmorphology / Introducción a la Dismorfología 2

Chapter 02 ..... **11**
Clinical methods in medical genetics / El método clínico en genética médica 12

Chapter 03 ..... **17**
Phenotypic Variability: nomenclature / Variabilidad fenotípica: nomenclatura 18

Chapter 04 ..... **24**
Dysmorphology in the postgenomic era / La Dismorfología en la era pos genómica ... 25

Chapter 01 / Capítulo 01

Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version)
ISBN: 978-9915-9875-6-9
DOI: 10.62486/978-9915-9875-6-9.Ch01
Pages: 1-10

©2024 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Introduction to Dysmorphology

Introducción a la Dismorfología

INTRODUCCIÓN

A finales de la década de los cincuenta del siglo pasado un grupo de clínicos unieron sus esfuerzo en estudiar los defectos congénitos que afectaban la morfología, A principio de los sesenta el término Dismorfología, fue acuñado por uno de ellos: David Smith, para nominar el estudio de las alteraciones de la morfología fuera del rango normal de variación fenotípica y creó uno de los principales textos en esta rama del conocimiento humano el: *Smith Recognizable patterns of Human Malformation*, que ya circula en su octava edición, se trata de un catálogo que incluye defectos congénitos, que por años ha tenido un gran valor para, a partir del diagnóstico, brindar asesoramiento a las personas afectadas y sus familias.

Los defectos congénitos son anomalías presentes en el recién nacido causadas por mutaciones genéticas (genómicas, cromosómicas o génicas), o por acción de agentes ambientales; son causa importante de mortalidad y/o discapacidad en los individuos afectados. El vertiginoso desarrollo científico acaecido en los últimos años ha incrementado el conocimiento de su patogénesis, remplazando el tradicional enfoque descriptivo de tales afecciones.

El propósito de este capítulo está orientado a presentar de forma integrada conceptos y términos sobre los defectos de la morfogénesis, por medio de su clasificación práctica, así como su orientación y manejo a través del Asesoramiento Genético.

Aspectos históricos

Si el bien el término Dismorfología, como disciplina científica, se comenzó a utilizar en el siglo XX, se trata de una rama del saber que tuvo su consolidación a lo largo del desarrollo de la humanidad. Incluso en materiales prehistóricos se han observado descripciones de defectos congénitos.

En el siglo XIX, también llamado de la clínica se realizaron descripciones, que son de aun de referencias, como se trata del Síndrome Down. Sin embargo, a principios del siglo XX, tras los redescubrimientos de las leyes de Mendel, ocurrió un incremento por el interés en describir defectos congénitos, siendo los pediatras los más destacados en estas labores. Indudablemente la epidemia de rubéola, la tragedia de la talidomida, llamaron la atención de la importancia de los estudios de los defectos congénitos, que se complementaba con el hecho de disponer con técnicas de citogenética, que permitieron conocer la causa de enfermedades como los síndromes Down y Turner.

Como fue mencionado, fue el pediatra estadounidense David W. Smith, quien el 1960 creó el término “Dismorfología”, a partir de la raíz griega (*dys* = anormal, *morphê* = forma), para designar una ciencia cuyo objetivo fuera el estudio de las formas anormales en recién nacidos, y ampliara el de la “Teratología”. Se estableció el primer equipo que se ocupó del tema en Madison, (Wisconsin) y Seattle (Washington)

A mediados de esa propia década el Profesor Victor McKusick, logra un reconocimiento

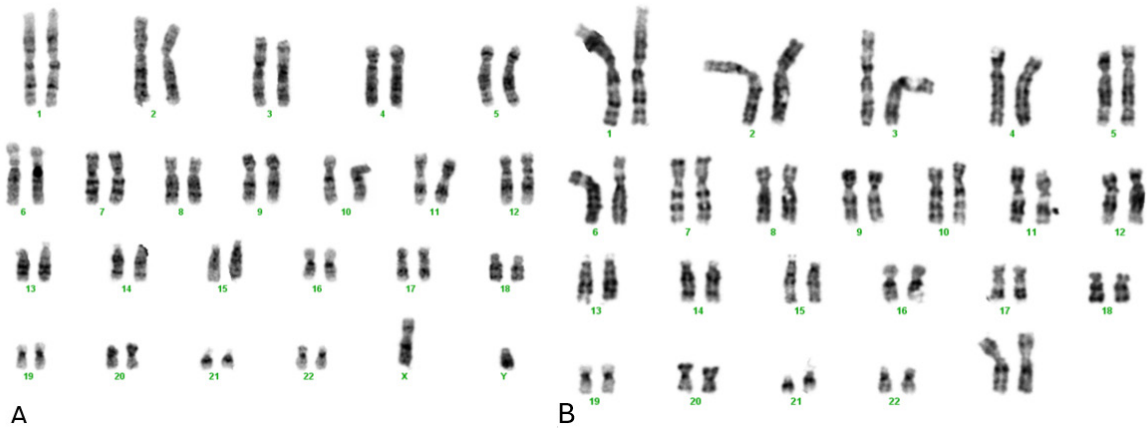
académico, a través de la organización de eventos y cursos sobre defectos, estableciendo un nexo entre la dismorfología con la genética con la creación de un catálogo imperso, que en el momento actual –con su sitio web- constituye la referencia principal en el tema.

Hacia la década de los 90, del pasado siglo la Dismorfología pasa de ser una ciencia descriptiva a integrarse a la genética molecular, aportándole elementos de interés y creándose una interacción importante entre ambas ciencias pues a través del Proyecto del Genoma Humano, se ha logrado determinar el contenido de nuestro genoma, su secuencia y una amplia gama de datos -todavía en fase de construcción- sobre las diferencias humanas genéticamente determinadas, entre las que se hallan las responsables directas de enfermedades. Así, se ha ratificado la importancia de la Genética en la práctica médica en el diagnóstico y manejo de muchas afecciones. Ello tiene un especial interés en los defectos congénitos estructurales, o alteraciones anatómicas presentes desde el nacimiento.

Los defectos congénitos estructurales son debido a factores genéticos, ambientales o desconocidos. Se estima que en cerca del 50% son producidos por causas genéticas, ya fueran: alteraciones cromosómicas, trastornos mendelianos o herencia multifactorial.

Conceptos básicos de Genética

El gen, o unidad básica de la herencia, es un fragmento de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene la información necesaria para determinar la secuencia de aminoácidos que constituye una proteína específica, o secuencia de proteína. Los genes están localizados en un sitio específico del genoma (locus); en el humano hay alrededor de 25000. Unos pocos residen en el citoplasma (dentro de las mitocondrias), pero la gran mayoría se encuentran en el núcleo de la célula, distribuidos en 46 cromosomas -23 pares en correspondencia al hecho de que somos diploides- organizados en 22 autosómicos (que son semejantes en ambos sexos) y un par sexual (en el hombre XY y la mujer XX). En la figura 1.1 se presenta la constitución cromosómica normal en humanos o cariotipo (clasificación atendiendo al tamaño y forma de los 23 pares de cromosomas).



Cortesía de: MsC Anduriña Barrios, Laboratorio de Citogenética, Centro Nacional de Genética Médica de Cuba

Figura 1.1. Cariotipos humanos normales: cromosomas humanos ordenados según la clasificación estándar. A: cariotipo de un varón (46, XY); B: cariotipo de una hembra (46, XX). Observe que se designan los cromosomas por pares; los autosómicos (pares del 1 al 22) aparecen de acuerdo con su longitud decreciente y no se diferencian entre el varón y la hembra. El par de cromosomas sexuales son XY en el varón y XX en la hembra.

Variaciones como causa de enfermedades

Las enfermedades genéticas son aquellas que se deben total o parcialmente a variaciones, que oscilan desde el cambio de un solo nucleótido a alteraciones de un cromosoma entero. Estas pueden afectar: el número de cromosomas (fundamentalmente aneuploidías), la estructura del cromosoma (mutaciones cromosómicas) o alteraciones de la secuencia del ADN.

Variación en el número o estructura de cromosomas

Pueden ser identificadas a través de alteraciones microscópicamente visibles, por ello son también llamadas aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales, respectivamente; se caracterizan por cursar con: retardo del crecimiento y/o el desarrollo, anormalidades anatómicas y discapacidad intelectual variable.

Las numéricas son alteraciones de cromosomas intactos, de modo que el total cromosómico no coincide con el habitual de especie (que en la humana es 46). Incluye las poliploidías y las aneuploidías. Las primeras se caracterizan por presentar un múltiplo exacto del número haploide de la especie (en la nuestra 23); en el humano no son viables. En las aneuploidías el número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número haploide; las más frecuentes son las trisomías, donde existe un cromosoma adicional de uno de los pares, con 47 cromosomas. El ejemplo más conocido es la trisomía 21 o síndrome Down, con un cromosoma 21 extra, correspondiendo a un cariotipo 47,XX, +21 o 47,XY, +21 (según sea una hembra o un varón, respectivamente) .

En las mutaciones cromosómicas que afectan la estructura de uno o varios cromosomas y pueden ser desbalanceadas o balanceadas. Las primeras presentan exceso o defecto de fragmentos cromosómicos. Comprenden las deleciones, duplicaciones, cromosomas en anillos e isocromosomas. En las balanceadas no se afecta el contenido del genoma, incluyen: las inversiones y translocaciones. Los individuos que presentan aberraciones cromosómicas balanceadas pueden confrontar dificultades en la producción de gametos normales, tienen historia de fallas reproductivas y generalmente no sufren de enfermedades. La asociación de una aberración cromosómica balanceada a una enfermedad genética permite identificar regiones donde deben ser buscados genes relacionados a la afección en cuestión.

Alteraciones de la secuencia del ADN

Las mutaciones génicas son cambios en la secuencia de bases nitrogenadas de la molécula de ADN, es decir son alteraciones de genes individuales.

Los trastornos genéticos determinadas por variaciones en un gen se denominan enfermedades mendelianas o monogénicas. Se transmiten hereditariamente en forma recesiva o dominante, y sus manifestaciones clínicas dependen del cromosoma donde se localice el gen mutado (sea en un cromosoma autosómico o sexual -X e Y-).

Como los genes localizados en el cromosoma Y son pocos, nos referiremos a cuatro tipos de enfermedades con herencia monogénica:

- Autosómica Dominantes
- Ligada al X Dominante.
- Autosómica Recesiva.
- Ligadas al X Recesiva.

Las enfermedades monogénicas dominantes se caracterizan porque los individuos afectados:

- Presentan en su genotipo el alelo mutado.

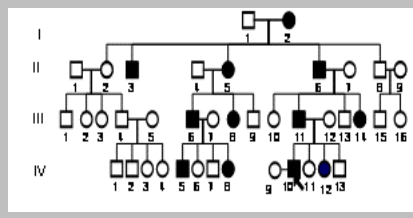
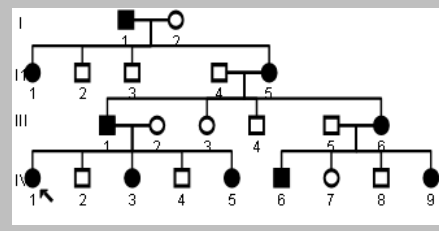
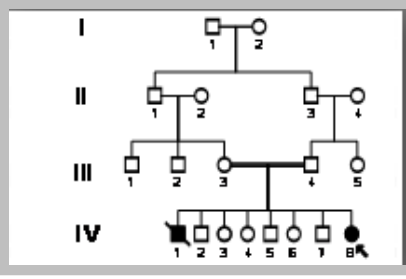
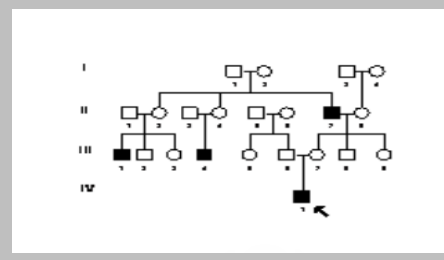
- Tienen uno de sus progenitores también está afectado, a no ser que se trate de una mutación nueva.
- Tiene una probabilidad del 50% de transmitir el alelo mutado a sus hijos.
- La descendencia del hombre enfermo es decisiva para determinar la localización de la mutación en estudio:
- Si se trata de una mutación autosómica, el hombre enfermo tiene igual probabilidad de tener hijos varones o hembras afectados; y por tanto se trata de una enfermedad autosómica dominante.
- Cuando la mutación yace en el cromosoma X, el hombre enfermo nunca tendrá hijos varones afectados, pero sí todas sus hijas lo estarán (herencia ligada al X dominante).

En las enfermedades monogénicas recesivas:

- Los padres de los individuos afectados no sufren de la enfermedad en cuestión, pero son heterocigóticos obligados, y tienen un 25% de probabilidad de tener hijos enfermos.
- En las autosómicas recesivas están afectados hembras y varones por igual.
- En las herencias recesivas ligadas al cromosoma X, el 25% de los afectados corresponden al sexo masculino.

Estas características hacen que las enfermedades monogénicas suelan tener patrones genealógicos obvios y característicos tal como se observa en el cuadro 1.1.

Tabla 1.1. Clasificación de las enfermedades monogénicas o mendelianas de acuerdo con la localización del gen donde yace la mutación que la provoca y a las características de su expresión fenotípica. En cada caso se ilustra con un árbol genealógico típico del modo de herencia

Características de la expresión fenotípica	**Localización**	
	Autosómicas	**Ligadas al x**
Dominante	Autosómica dominante	Ligada al x dominante
		
Recesiva	Autosómica recesiva	Ligada al x recesiva
		

Muchos defectos congénitos estructurales tienen una herencia multifactorial. Los trastornos multifactoriales se deben a una interacción compleja de factores genéticos y ambientales. La contribución genética consiste en mutaciones de varios genes que predisponen al desarrollo del trastorno, en interacción con factores ambientales nocivos. Generalmente existen otros casos

en la familia, sin que se logre identificar un patrón mendeliano típico.

Otras causas que pueden producir defectos congénitos incluyen: la de impronta genómica, la disomía uniparental, la herencia mitocondrial y los mosaismos.

Clasificación de los defectos congénitos

Defectos o anomalías congénitos mayores y menores

Según su severidad clínica los defectos congénitos pueden ser mayores o menores. Se consideran defectos mayores cuando tienen consecuencias estéticas y funcionales, afectando la duración de la vida del paciente y/o su calidad. Muchas veces requieren de tratamiento quirúrgico. Un ejemplo de ellos es la fisura palatina.

Los defectos menores, también descritos como signos dismórficos, denotan un crecimiento desproporcionado de una región; no interfieren con la vida del paciente ni tienen consecuencias cosméticas o funcionales. Es importante identificarlos pues pueden servir como indicadores de una morfogénesis globalmente alterada y así constituir un valioso dato para el diagnóstico de un patrón de defectos congénitos múltiples específico. Marden y sus colaboradores encontraron que en presencia de un defecto menor la posibilidad de hallar uno mayor no está significativamente incrementada. Sin embargo, el riesgo de hallar un defecto congénito mayor puede ser cinco veces superior cuando existen dos anomalías menores. En los niños con al menos tres anomalías menores observaron que la frecuencia de hallar una mayor puede alcanzar el 90%.

Otros investigadores también han demostrado que el riesgo de hallar un defecto congénito mayor aumenta a medida que son más los defectos congénitos menores encontrados. Por tanto, un recién nacido con al menos tres anomalías menores debe ser valorado para descartar la presencia de un defecto congénito mayor, muchos de las cuales pudieran estar ocultos, por afectar órganos internos.

Defectos o anomalías congénitos aislados o múltiples

Los defectos congénitos pueden ocurrir de forma aislada o aparecer con otras anomalías congénitas, constituyendo defectos múltiples.

Defectos congénitos aislados

Los defectos aislados incluyen cuatro categorías principales: deformación, disrupción, malformación y displasia. Cada uno de estos términos deben ser definidos pues requieren de un enfoque práctico diferente (figura 1.2).

Las deformaciones son causadas por factores extrínsecos que restringen el desarrollo del feto durante el segundo trimestre del embarazo, produciendo la distorsión de una estructura que en su origen se presentaba normal. Entre ellas se incluyen las deformaciones debidas a gestaciones múltiples o por pérdida prolongada de líquido amniótico, como sucede con el pie varo equino. La mayoría de ellas resuelven espontáneamente.

Las disrupciones se producen como resultado de un evento externo que destruye o interfiere un proceso de desarrollo que originalmente fue normal. Resultan más difíciles de tratar que las deformaciones porque implican pérdida de tejido. Se producen como consecuencia de un factor extrínseco que produzca insuficiencia vascular conducente a necrosis isquémica. Las causas de las disrupciones incluyen, entre otras: agentes infecciosos, radiaciones, trauma y ruptura del amnios. Los defectos maxilares producto de disrupciones se presentan clínicamente como fisuras faciales que no siguen las líneas habituales de cierre del macizo facial y se presentan como

parte del Complejo Extermidades-Pared Corporal. Aunque las disrupciones de modo general no son heredadas, existen mutaciones génicas que pueden predisponer a su aparición.

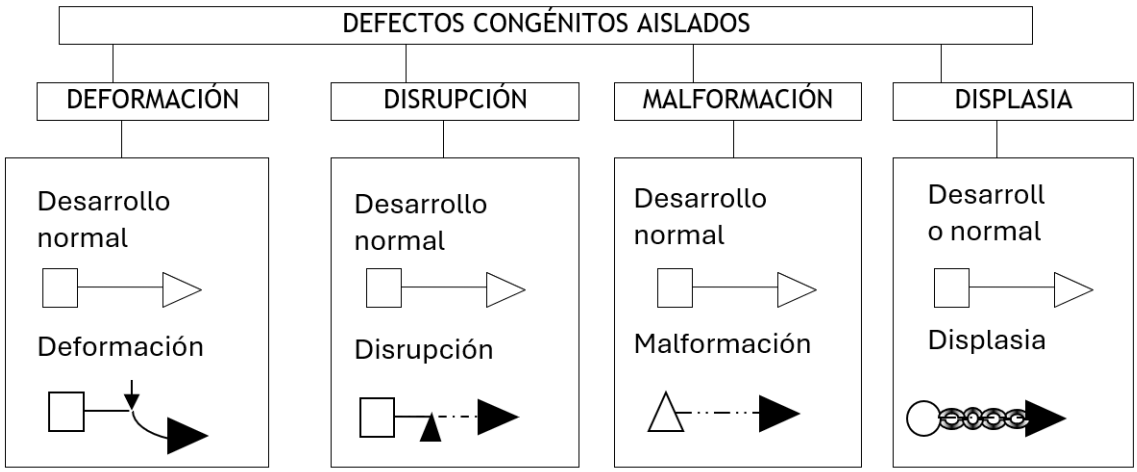


Figura 1.2. Representación esquemática de los diferentes tipos de defectos congénitos aislados. Las líneas discontinuas en disrupción, malformación, y displasia simbolizan el desarrollo potencial

Una malformación es un defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región más extensa del cuerpo, debido a una alteración intrínseca del desarrollo, por lo que su factor causal es una mutación o cambio en el material genético, que incluyen: aberraciones cromosómicas numéricas (mutaciones genómicas), estructurales (mutaciones cromosómicas); o limitarse a cambios en los genes (mutaciones génicas). Entre las malformaciones que afectan la región maxilar se incluye el labio leporino, con o sin paladar hendido, debido al fallo de la fusión de los procesos nasales.

Las displasias son defectos estructurales por la organización anormal de las células de un tejido específico durante el desarrollo. Se deben fundamentalmente a causas intrínsecas, entre ellas se incluyen los hemangiomas.

A través de la valoración clínica realizada postnatalmente no siempre es posible lograr una distinción correcta entre los cuatro tipos de defectos congénitos aislados, lo que es más notable cuando ocurre en estadíos tempranos del desarrollo y en la mayoría de las veces son referidos genéricamente como malformaciones. Sin embargo, es importante distinguir cada uno de ellos pues el pronóstico y el manejo varían.

Defectos Congénitos Múltiples

En los defectos congénitos múltiples se identifica más de un error de la morfogénesis e incluyen cuatro categorías: secuencia, síndrome, asociación y defecto politópico de campo (figura 1.3).

Secuencia es un conjunto de anomalías congénitas derivadas a partir de una que conduce a una cascada de defectos secundarios relacionados, tal como ocurre en la *Secuencia de Pierre Robin*. Esta se caracteriza por la triada: micrognatia, glosoptosis y fisura palatina en U invertida. El error inicial es el poco desarrollo de la mandíbula (hipoplasia mandibular), que

causalmente puede ser heterogéneo (debido a factores genéticos y no genéticos). Ello acarrea que la lengua ocupe un lugar posterior (glosoptosis) no permitiendo el cierre de los procesos palatinos, originando una fisura que varía desde la úvula bífida hasta tomar el paladar duro. De este modo lo que inicialmente fue un defecto congénito aislado (hipoplasia mandibular) se convierte en uno múltiple (hipoplasia manbibular con glosoptosis y paladar hendido), tal como se describe en la figura 1.3.

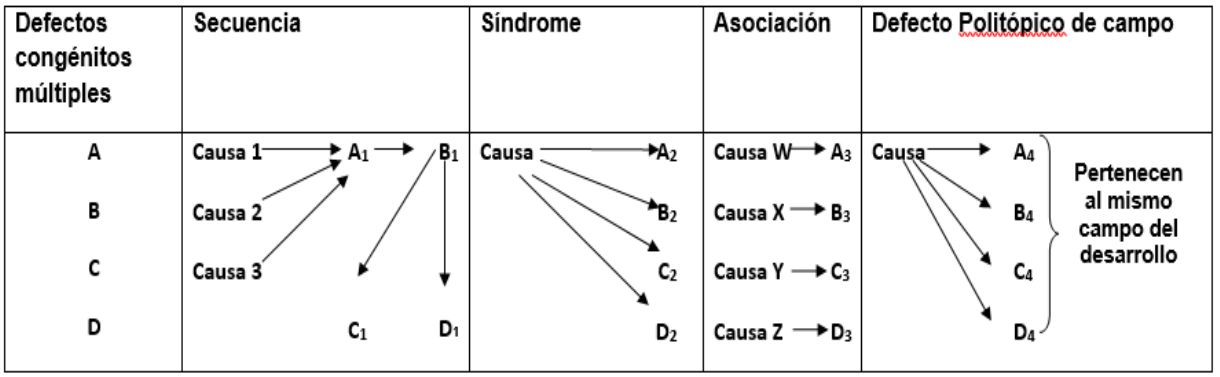


Figura 1.3. Representación esquemática de los diferentes tipos de defectos congénitos múltiples. Obsérvese que en todos los casos se observan cuatro defectos congénitos: A, B, C y D; la patogenia determina la diferencia entre ellos

Síndrome es un patrón de anomalías múltiples patogénicamente relacionadas. Se han descrito varias mutaciones genéticas asociadas con síndromes que cursan, entre otras, con anomalías maxilares. En la tabla 1.2 se muestran una selección de síndromes monogénicos con alteraciones del maxilar, los genes donde yacen las mutaciones causales, su localización cromosómica (locus), las manifestaciones maxilares, así como otras manifestaciones clínicas frecuentes.

Tabla 1.2. Selección de síndromes de causa monogénica que presentan anomalías congénitas

Síndrome	Genes	Locus	Anomalías congénitas
Van der Woude	IRF6	1q32-q41	Labio leporino Fosillas en el labio inferior, ausencia de segundos premolares.
EEC que proviene del Inglés: Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting	TP63	3q27	Labio y paladar hendidos Ectrodactilia, dysplasia ectodérmica
Acondroplasia	FGFR3	4p16.3	Retrusión maxilar Comienzo prenatal, baja talla con acortamiento rizomiélico, megalocefalia y compresión espinal.
Rieger	RIEG	4q25-q27	Retrusión maxilar Displasia del iris, hipodoncia
Treacher Collins	TCOF1	5q33	Aplanamiento malar con/sin hendidura. Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, defecto del párpado inferior, malformación del oído externo.
Tricorinofalángico	TRPS1	8q24.12	Nariz bulbosa, pelo escaso, epífisis cónica.

Apert	FGFR2	10q25.3	Retrusión maxilar Craneosinostosis, sindactilia ósea del segundo, tercero y cuarto dedos de la mano y del pie; falange distal ancha del pulgar y del dedo gordo del pie.
Crouzon	FGFR2	10q25.3	Retrusión maxilar Craneosinostosis, órbitas poco profundas
Wiedemann-Beckwith	IGF2, p57KIP2	11p15.5	Premaxilla poco desarrollada Comienzo prenatal, macroglosia, exoftalmo, gigantismo, onfalocele, visceromegalia, tumores embrionarios, hemihipertrofia, hipoglicemia
CHARGE	CHD7	8 q12	Labio leporino Coloboma del iris, cardiopatía congénita, atresia de las coanas, retardo del crecimiento y el desarrollo, anomalías genitales, anomalías auriculares, parálisis facial, fístula traqueoesofágica.

Asociación es la ocurrencia, en dos o más individuos, de varios defectos con una frecuencia mayor de lo que se espera por el azar. La identificación de una de las anomalías congénitas que caracteriza a cada una de ellas debe alertar al clínico en la búsqueda de las otras. Por ejemplo, ante una recién nacida con defectos vertebrales cervicotorácicos debe descartarse la presencia de anomalías renales, y defectos müllerianos descritos en la asociación MURCS.

Defecto politópico es un patrón de anomalías derivadas de la alteración de un mismo campo de desarrollo embrionario, entre ellas se incluye la holoprosencefalia (HPE) defecto cerebral congético severo resultante de una división incompleta del prosencéfalo o cerebro anterior. Según su severidad puede ser lobar, semilobar y alobar. En la mayoría de los casos de HPE existen anomalías faciales de la línea media cuya gravedad se corresponden con el grado de alteración encefálica.

Entre sus formas más ligeras se distingue la presencia de un incisivo superior único como solo signo clínico. La holoprosencefalia puede responder a causas ambientales o genéticas. En el primer grupo se incluyen: la diabetes y el alcoholismo materno, la exposición prenatal a medicamentos como el ácido retinoico en exceso o agentes tales como el citomegalovirus, la rubéola y el toxoplasma. Entre las enfermedades genéticas que cursan con holoprosencefalia se hallan aberraciones cromosómicas numéricas, también conocidas como mutaciones genómicas (ejemplos: trisomías 13 y 18; y la triploidía), aberraciones cromosómicas estructurales o mutaciones cromosómicas (verbigracia: deleciones 13q y 18p y duplicacón 3p); así como varias formas monogénicas, tales como las que aparecen en la tabla 1.3.

Tabla 1.3. Genes donde se ubican mutaciones génicas causales de holoprosencefalia, su localización cromosómica (locus) y código según OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)

Genes	Locus	Código OMIM
SIX3	2p21	157170
GLI2	2q14	610829
SHH	7q36	142945
PTCH	9q22.3	610828
HE11	11q24.2	614226
ZIC2	13q32	609637
HPE8	14q13	609408
TGIF	18p11.3	142946
HPE1	21q22.3	236100

Muchas veces hay pacientes en que coinciden varios de estos defectos múltiples, por lo que no son excluyentes. La importancia que tienen en la práctica identificarlos es que:de manera general lo síndromes requieren estudio dirigido a identificar su causa, su riesgo de recurrencia tiene a ser mayor que el resto de los defectos congénitos múltiples. Mientras en las secuencias el defecto primario es objetivo terapéutico. Por su parte en las Asociaciones, partiendo de un diagnóstico presuntivo, se deben buscar otros defectos; y los defectos de campo de desarrollo se logra identificar una alteración temprana en una región embrionaria específica.

Se recomienda que ante un paciente con defectos múltiples deben lograr responderse las siguientes preguntas, en este orden, con el respectivo objetivo:

- Primero: ¿hay un defecto que explica todo?): a fin de descartar que sea una secuencia.
- Segundo: (¿hay una causa genética/teratogénica conocida?), para identificar que sea un síndrome.
- Tercero: Al descartarse las anteriores, ¿hay dos o más anomalías en sistemas diferentes, lo cual sugiere se trate de una asociación o sea de causa desconocida.

CONCLUSIÓN

La Dismorfología es una ciencia joven; su objetivo de estudio son los defectos congénitos, que pueden ser únicos, o múltiples. Si bien se trata de una rama de la Genética Médica, su campo incluye activamente causas no hereditarias, a diferencia de la genética clínica pura, que se centra en el impacto de los genes alterados.

Chapter 02 / Capítulo 02

Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version)
ISBN: 978-9915-9875-6-9
DOI: 10.62486/978-9915-9875-6-9.Ch02
Pages: 11-16

©2024 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Clinical methods in medical genetics

El método clínico en genética médica

INTRODUCCIÓN

Los descubrimientos logrados en los últimos años han permitido el diseño de seductoras técnicas de Biología Molecular. Con ello se ha generado una tendencia a ver al médico genetista como el indicador de exámenes complementarios sofisticados. Es tal la expectativa que se ha creado que muchos hablan de una "nueva" medicina en la que se pretende subvalorar el método clínico, con la falsa creencia que la tecnología aporta más al diagnóstico. Es cierto que a través de los estudios moleculares se puede conocer el genotipo del individuo, las bases moleculares de la afección que presenta; pero requieren, ante todo, ser indicados correctamente según las manifestaciones clínicas y el razonamiento diagnóstico; saber interpretar sus resultados y tener la capacidad de integrarlos críticamente a la clínica. En caso contrario se corre el riesgo de llegar a falsas conclusiones, muchas de ellas derivadas de la heterogeneidad genética y expresividad variable de las enfermedades genéticas.

La indicación de dichos estudios, así como su interpretación, deben tener una ubicación justa dentro de la secuencia del razonamiento clínico, cuyo objetivo principal es el diagnóstico. Este se logra a través de la aplicación del método clínico, variante del método científico experimental, en el que la recogida la información es a través del interrogatorio y el examen físico, que permite plantear una hipótesis cuya contrastación muchas veces se logra a través de la aplicación de los llamados estudios genéticos. En este capítulo se tratará sobre la aplicación del método clínico en Genética Médica.

Interrogatorio

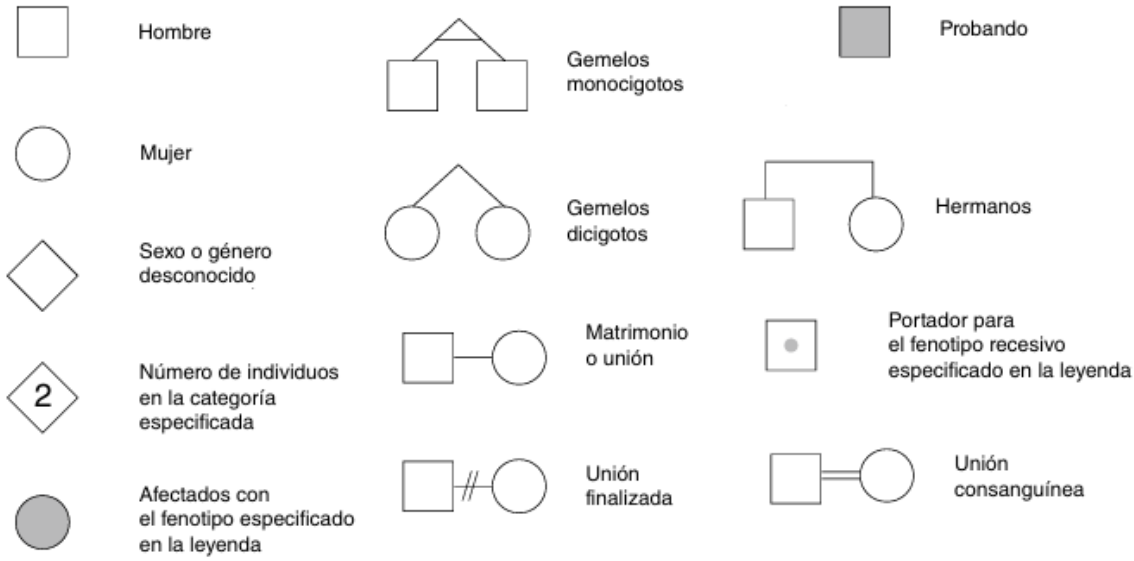
La anamnesis o interrogatorio tiene un gran valor para el diagnóstico, no solo por la información que aporta, sino porque permite establecer una comunicación afectiva con el paciente. Muchas veces la entrevista es tan característica que permite, casi por si sola, identificar la enfermedad; pero su valor se potencia por el hecho de que fomenta la cordialidad de la relación médico-paciente en la cual se desarrolla.

Durante el interrogatorio es importante saber escuchar, ser capaz de captar el mensaje de cada paciente y comprenderlo.

La anamnesis se debe dirigir a obtener:

1. Los datos generales.
2. La historia de la enfermedad actual, con énfasis en enfermedades sufridas y tratamiento medicamentoso.
3. Apreciación sobre el inicio de las manifestaciones clínicas.
4. El árbol genealógico o "pedigree". con, al menos, tres generaciones.

El árbol genealógico es en esencia es la representación gráfica de la historia de toda una familia, partiendo de un individuo, o caso índice, a través de símbolos (figura 2.1). Ha sido la herramienta de diagnóstico más tradicional en Genética Clínica, y lo seguirá siendo.



Tomado de: Nussabaum R L, McInnes R, Willard H, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 576 p.
Figura 2.1. Símbolos utilizados para la confección del árbol genealógico, de acuerdo con la Nomenclatura para la confección de árboles genealógicos

A través del árbol genealógico, según los familiares afectados, o no, se puede identificar los patrones de herencia, calcular los riesgos y distinguir los factores genéticos de otros. Sirve además para tomar decisiones en el manejo médico tales como la estrategia en los estudios que a indicar y las opciones reproductivas que se puede brindar; pero además el proceso de su confección es una excelente oportunidad para establecer buena relación con el paciente. Luego de trazado, sirve para educarlo.

Aunque se debe intentar, desde el primer contacto, trazar un árbol genealógico lo más amplio posible y registrar, al menos, tres generaciones muy pocas veces en se puede concluir pues la mayoría de las personas tienen una información limitada sobre todos los detalles de la salud de sus parientes, otros los ocultaban y solo los revelan después. En la práctica contribuyen a enriquecerlo acompañantes de la parentela en consultas subsiguientes y son especialmente productivas las visitas que se realizan en el hogar.

En el árbol genealógico se incluye, de existir, la consanguinidad. Esta puede ser sospechada en ocasiones a través de datos de identidad personal del paciente, muchas veces subvalorados. La presencia de sinonimia entre los apellidos de los padres y/o el hecho de que procedan de sitios comunes apartados sugirieren tal posibilidad, que luego puede ser comprobada.

El éxito del interrogatorio es fundamental para el desarrollo satisfactorio del examen físico y aunque se distinguen como dos procesos independientes, y dados en ese orden, en la práctica se entrecruzan y alternan.

Examen físico

La exploración física debe seguir un orden riguroso. El diseño de su estrategia se traza a partir de los datos obtenidos a través del interrogatorio, variando de acuerdo con el paciente. Se

han descrito muchas maniobras a practicar durante el examen físico dismorfológico; realizarlas todas implica un grado de refinamiento que tiene un elemento limitante obvio: el tiempo. Como una maniobra exploratoria gana rendimiento cuanto son guiadas a partir del interrogatorio y en estas se debe realizar la búsqueda intencionada de signos clínicos dismórficos, que se tratarán más profundamente en el capítulo 3.

La anamnesis y el examen físico no se limitan al primer encuentro con el paciente y aunque se incluyen en el modelo de recolección de datos incluidos en la historia clínica, deben retomarse en cada contacto. Con esta información se plantea una hipótesis diagnóstica, la cual se contrastará a través de la evolución y los resultados de los estudios complementarios.

Pruebas genéticas

En la evaluación de cada caso se deben realizar investigaciones individualmente consideradas necesarias, sean estas las tradicionales, o las incluidas entre las llamadas pruebas genéticas, que incluyen estudios en que se investiga sobre las proteínas, los metabolismos, los cromosomas, el ADN o en ARN con las que se puede determinar o inferir un genotipo, es lo más preciado en una herramienta para el diagnóstico.

Permiten llegar a donde no logra la sensibilidad clínica del médico por ejemplo, detectar portadores, diagnosticar prenatal o pre sintomáticamente, y se consideran de un valor especial, la regla de oro, los estudios sobre los ácidos nucleicos con los que se pueden identificar variantes genéticas causales de enfermedades.

Son en ocasiones decisivos en el proceso diagnóstico pues rastrean enfermedades ocultas y resuelven posibilidades diagnósticas en casos inasequibles para la sensibilidad clínica, como son los portadores de enfermedades recesivas o la identificación de enfermedades en período prenatal. En la actualidad estos estudios se consideran parte integral del método clínico; sin embargo, no deben ser ordenados a rumbo en la búsqueda de un acierto. La clínica debe ser su base, ser el inicio, la guía para su indicación y, una vez concluidos, sus resultados deben ser interpretados a través de criterios clínicos. La gran variabilidad de las enfermedades genéticas, incluso dentro de la misma familia, hace que conocer la existencia de una mutación o variante patogénca, no necesariamente permita predecir las características clínicas que presentará el paciente. En otras palabras, las descripciones basadas en ADN solo complementan, y no superan, a las clínicas tradicionales.

Estamos asistiendo a una tendencia cada vez mayor en preferir el diagnóstico a través de estudios sofisticados y no en los datos obtenidos por el interrogatorio y el examen físico. Es cierto que mientras los resultados de los estudios de laboratorio son objetivos; el interrogatorio y el examen físico están llenos de emoción y subjetividad, como todas las actividades humanas; pero precisamente la medicina es, y continuará siendo, una ciencia humana; si bien en los tiempos modernos amplía sus posibilidades, entre ellas las diagnósticas, con nuevos descubrimientos.

La aplicación de la tecnología requiere inevitablemente de la inclusión del método clínico, y como parte de él de la anamnesis y el examen físico. En la medida que pongamos más empeño en este sentido alcanzaremos una mayor excelencia en la atención médica a favor de aquellos por quienes nos esforzamos: nuestros pacientes, a la vez que secundariamente se ahorren los recursos de los que disponemos

Historia Clínica

La información que se obtiene a lo largo de la atención del paciente debe quedar registrada en

la historia clínica. Esta no es un mero trámite administrativo, son documentos de incomparable valor.

En su estructura se incluyen los datos generales, que revela desde la procedencia del paciente, su género, e incluso la presencia de sinonimia de los apellidos con los que se pudiera sospechar consanguinidad.

De los antecedentes prenatales se pueden conocer exposición a teratógenos (alcohol, fármacos, drogas), enfermedades maternas (rubeola, diabetes), volumen de líquido amniótico, ecografías y otros estudios realizados en ese período. Esto permite diagnosticar secuencias deformativas, como la de oligohidramnios, o síndromes teratogénicos, como el Fetal alcohólico.

Historia obstétrica y reproductiva: se incluyen datos como: abortos recurrentes, infertilidad y mortinatos con defectos congénitos, que permiten realizar el diagnóstico presuntivo de aberraciones cromosómicas balanceadas en los padres, como translocaciones e inversiones.

Historia neonatal y del parto: se recoge el conteo de Apgar, la somatometría al nacer (peso, talla, perímetro cefálico)

Historia del desarrollo psicomotor, con la adquisición de las habilidades motoras, del lenguaje y el rendimiento escolar.

Lógicamente el registro del árbol genealógico y la descripción del examen físico general, en la que se toma la somatometría y se compara con los estardares de la la población de referencia, Es importante la descripción del exámen físico regional, en que es importante el uso de la nomenclatura estandarzada.

Debe además tener la hipótesis diagnóstica, los estudios realizados ,comentarios relativos a su interpretación, con los diagnósticos correspondientes y evolución.

De ese modo la con una historia clínica completa puede diagnosticar directamente una secuencia deformacional o un síndrome teratogénico, haciendo innecesario cualquier estudio genético.

La historia clínica no es solo un registro de datos; es el primer acto terapéutico. La forma en que se indaga y se comunica lo que se busca determina la relación con la familia, con estos se realiza el diagnóstico de los casos, en que muchas veces en genética se aplicando el método comparativo o de patrón.

En el momento actual estamos asistiendo a una subvaloración del método clínico, en la falsa creencia que el molecular aporta más al diagnóstico. Es cierto que, a través de los estudios moleculares, que son cientos, se puede conocer el genotipo del individuo, las bases moleculares de la afección que presenta, en cualquier etapa de la vida, incluida la prenatal. Sin embargo, en la práctica resulta ilógico realizarlos todos, no sólo desde el punto de vista económico, sino desde el más importante: el humano.

Los estudios moleculares requieren, ante todo, ser indicados correctamente, según las manifestaciones clínicas y el razonamiento diagnóstico; saber interpretar sus resultados y tener la capacidad de integrarlos críticamente a la clínica. En caso contrario, se corre el riesgo de arribar a falsas conclusiones, muchas de ellas derivadas de la gran heterogeneidad genética y la expresividad variable de las enfermedades de causa genética.

Aunque la tecnología tiene un gran valor, el médico no puede abordar al enfermo y su diagnóstico individual trasladando a su consulta el laboratorio, sino desarrollando su propia destreza clínica, a través del interrogatorio y el examen físico.

CONCLUSIONES

El valor del método clínico se potencia en la actualidad a la luz de los nuevos descubrimientos especialmente si se tiene el propósito de brindar una asistencia médica de excelencia y proporcionar todas las acciones necesarias para garantizarles una adecuada calidad de vida.

Chapter 03 / Capítulo 03

Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version)
ISBN: 978-9915-9875-6-9
DOI: 10.62486/978-9915-9875-6-9.Ch03
Pages: 17-23

©2024 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Phenotypic Variability: Nomenclature

Variabilidad fenotípica: Nomenclatura

INTRODUCCIÓN

Como se mencionó los errores de la morfogénesis son definidos, de acuerdo con su impacto en la salud en: mayores y menores (términos provenientes del idioma inglés en que *mayor* es principal y *minor* significa sin importancia). Los primeros tienen consecuencias médicas y/o sociales graves y requieren tratamiento, o apoyo psicosocial. Los menores son defectos que no implican repercusiones serias para la vida del paciente desde el punto de vista médico, quirúrgico o psicológico, y se conocen como signos dismórficos.

Muchos piensan entonces que los menores son irrelevantes; sin embargo, a medida que aumenta su número, la posibilidad de que aparezca uno mayor se incrementa, tal como se observa en la gráfica que se muestra en la figura 3.1.

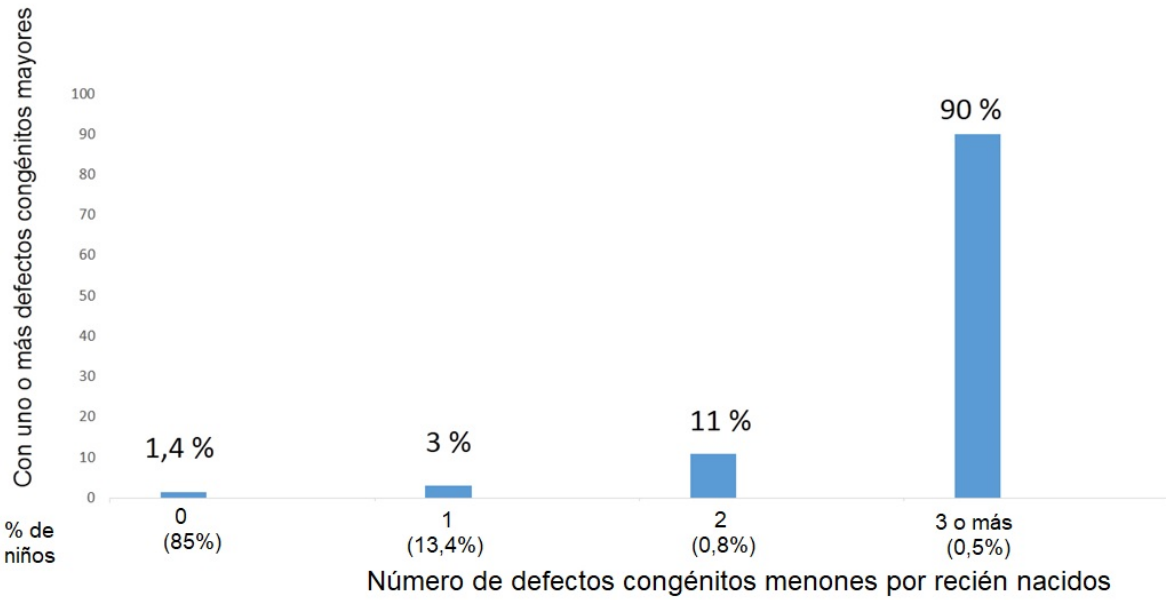


Figura 3.1. Frecuencia de defectos congénitos mayores en relación con el número de menores. Tomado de: J Pediatr. 1964; 64:357-71

Adicionalmente los defectos menores constituyen elementos claves en el proceso diagnóstico.

Un ejemplo de defecto congénito mayor es la comunicación interventricular (CIV), que pone en peligro la vida y/o su calidad, y demanda de tratamiento quirúrgico. Puede estar presente en enfermedades como el Síndrome Down. Es interesante, si un paciente con una CIV, tiene otros defectos congénitos mayores, como: una atresia traqueo esofágica y un megacolon aganglionico , la coincidencia de estos tres no permiten identificar la enfermedad. Sin embargo, la aparición de un grupo de defectos menores o signos dismórficos, como los que aparecen en el paciente

de la figura 3.2 (pliegues epicantus, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba y aplanamiento malar, que conforman un patrón dismórfico facial típicos), que permite reconocer, identificar el Síndrome Down.

Este capítulo se dedica a la nomenclatura de los signos dismórficos, elementos claves en el proceso diagnóstico.

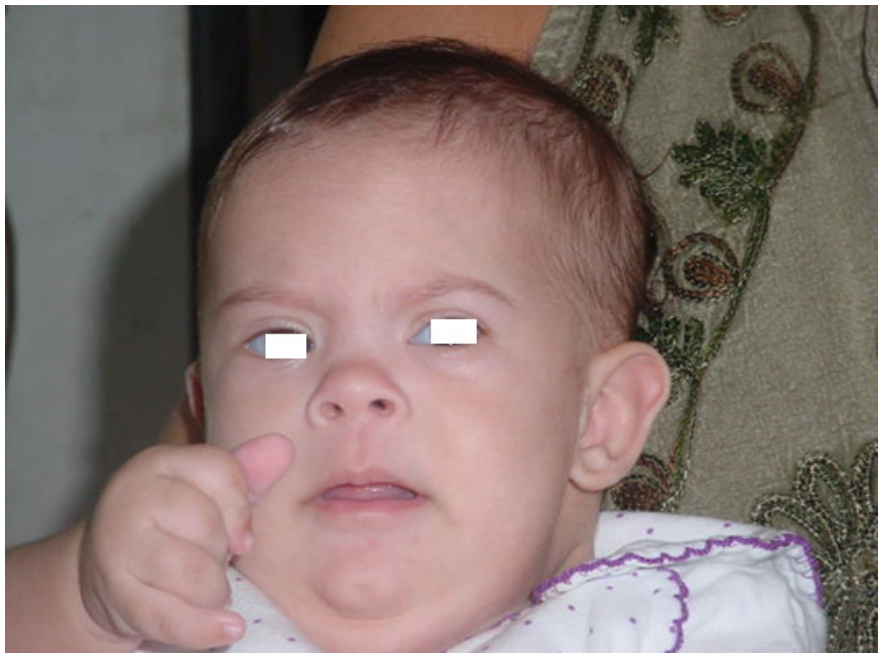


Figura 3.2: Paciente en que a través de la identificación de signos dismórficos en la región facial puede ser diagnosticado el síndrome Down (foto tomada con autorización de los padres)

Proyecto Elementos de Morfología

Un grupo de expertos han propuesto la nomenclatura y estandarización de los términos utilizados para describir las alteraciones de la morfología humana con el objetivo de llegar a un consenso con respecto a sus definiciones. Ello aumenta la utilidad de las descripciones del fenotipo humano y facilita las comparaciones confiables de los hallazgos entre los pacientes. A su vez, mejora la interacción de la Dismorfología con otras disciplinas relacionadas como la Biología del Desarrollo, la Genética Molecular y la Medicina Metabólica.

Todo se ha resumido en un conjunto de artículos que conforman el proyecto ***Elements of Morphology*** (EoM), que comenzando por el número 149 A, de la Revista *American Journal of Medical Genetics*, han aparecido como resultado de este trabajo, a lo largo de varios años, en lo que constituye un área activa de investigación, cuyo objetivo es la creación de un lenguaje universal para describir la morfología humana. Se invita a los interesados en profundizar en el tema revisen el conjunto de estas fuentes bibliográficas. Entre los objetivos del EoM se encuentra:

Eliminar términos peyorativos y estigmatizantes

Si bien han sido utilizados por años, resultan en ocasiones ofensivos. En su lugar se recomienda sustituirlos por neutros, entre algunos ejemplos:

- Ojos separados, que es indudablemente coloquial, impreciso, y poco profesional; en su lugar utilizar hipertelorismo ocular.
- Puente nasal hundido, que en ocasiones genera carga negativa y usar puente nasal deprimido.

No obstante que esta controversia ha sido resuelta en el ámbito académico, el uso de términos como los anteriores, persiste en la práctica clínica diaria, y lógicamente aparece en textos clásicos, que constituyen bibliografía de referencia.

Preferir en las definiciones la objetividad, sobre subjetividad

Debe realizarse en todos los casos que se puedan obtener mediciones cuantitativas. Ello tiene el inconveniente de desatender a la opinión clásica de considerar el "ojo clínico" del dismorfólogo experto como suficiente y superior a las mediciones rígidas.

Es indudable que las recomendaciones de medir todo lo que pueda serlo, y que las definiciones basadas en percentiles, desviaciones estándar y puntos de corte medibles, se corresponde con una visión actual, reproducible y sustentado en la Medicina Basada en la Evidencia; sin embargo, muchos rasgos dismórficos, aunque clínicamente significativos, son sutiles y no siempre alcanzan el umbral estadístico de "anormalidad". Adicionalmente las mediciones deben corresponderse a la población de la que proviene el paciente, y no todas las medidas están disponibles para las no caucásicas.

Eliminar los llamados términos "empaquetados"

Son términos que comprenden varios en una sola palabra y agrupa múltiples características independientes. Estos términos pueden conducir a duplicar información y finalmente oscurecer el fenotipo real. Ejemplos de ello son los términos:

- Nariz grande: incluye puente ancho, punta prominente y base ancha.
- Facies tosca: nariz en silla de montar con punta gruesa, puente nasal plano y ancho, labios voluminosos, hipertrofia alveolar

Sin embargo, algunos términos empaquetados están tan arraigados, que mantienen su utilidad clínica, por lo que eliminarlos causaría más confusión.

Evitar términos que incluyan la causa o el mecanismo patogénico

Es necesario eliminarlo, pues muchas veces el origen de un hallazgo se modifica cuando se profundiza en el conocimiento. Por ejemplo, prescindir de nomenclaturas como "defecto de migración neural" (implica mecanismo) y en su lugar usar su descripción: "hendidura facial media" (solo describe). No obstante, ello ha generado un debate que no se ha resuelto aún.

Papel de la tecnología en la nomenclatura,

Se debate sobre esto, de modo que se puedan hacer objetivos algunos términos, como sucede con el de "pulgar bífido", que indudablemente requiere de confirmación radiográfica y se acepte solo el de la inspección visual. De igual forma se propone dejar pendiente para revisión futura el uso de inteligencia artificial y fenotipado 3D, los cuales han generado nuevas líneas de debate.

Es bueno señalar que, si bien el proyecto *Elements of Morphology* fue iniciado por un grupo autoseleccionado de 34 especialistas, los propios autores propusieron crear un comité permanente de nomenclatura, similar a los existentes en Citogenética (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*) y Genética molecular (*Human Genome Variation Society*).

A diferencia de los dos anteriores no se ha formalizado la creación de un comité permanente para la definición de la nomenclatura dismorfológica, con el mismo estatus que sus homólogos, lo cual ha generado que esta nomenclatura siga aun en proceso.

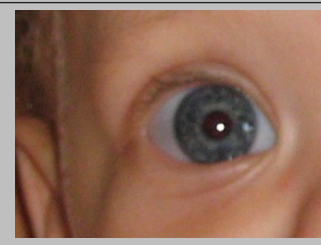
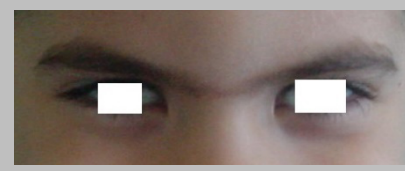
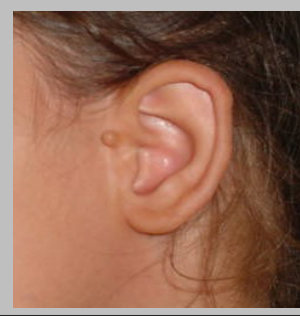
Human Phenotype Ontology

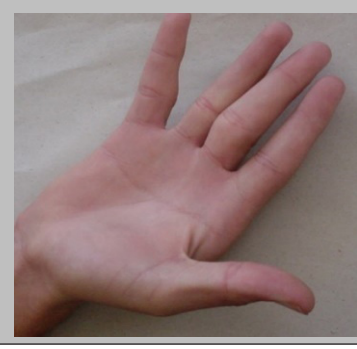
La *Human Phenotype Ontology* (HPO) es el estándar internacional para traducir las observaciones clínicas del lenguaje humano al computacional, lo que permite que sean interpretables por algoritmos, bases de datos globales y sistemas de inteligencia artificial. Se actualiza cada dos meses aproximadamente. Su sitio es http://human-phenotype-ontology.org, de libre acceso, incluye un vocabulario controlado, estandarizado y estructurado de toda la información fenotípica que obtiene el médico, derivadas del interrogatorio (con la construcción del árbol genealógico) y el examen físico y abarcan más de 13000 términos. Originalmente estuvo disponible en idioma inglés, aunque se le han realizado traducciones.

Su propósito central es servir de puente computacional entre la biología molecular y la medicina clínica. Permite que los datos clínicos sean "legibles por máquinas" y, por tanto, analizables a gran escala, al asignar códigos específicos.

En la tabla 3.3 se presentan algunos ejemplos de signos a partir de definiciones redactadas y curadas por expertos clínicos, además del código único HPO, que constituye su identificador.

Tabla 3.3. Ejemplos de signos descritos según la Nomenclatura Internacional Estandarizada del *Human Phenotype Ontology*

Término Pho	Código	Definición	Foto
Epicantus	HP: 0000286	Pliegue de piel que comenzando en la parte medial del ojo, cubre el canto interno ocular	
Sinofris	HP:0000664	Unión de las cejas en la línea media	
Apéndice preauricular	HP:0000384	Apéndice rudimentario de piel que a menudo contiene tejido auricular, incluido un núcleo de cartílago, y está ubicada justo delante de la aurícula (parte externa de la oreja).	

Clinodactilia del 5to dedo de la mano	HP 0004209	Curvatura del quinto dedo de la mano	
Sindactilia entre los dedos 2 y 3 del pie	HP 0004691	Fusión de los dedos 2 y 3 del pie	
Surco de flexión palmar único transverso	HP:0000954	Los pliegues palmares transversal distal y proximalse fusionan en un único pliegue palmar transversal	

Es conveniente señalar que el HPO no describe enfermedades, sino los signos y síntomas que las conforman; sin embargo, cuando a través de un estudio de exoma se halla una variante de significado incierto en un gen, se comparan los términos HPO del paciente con los asociados históricamente a ese gen. Si la similitud semántica es alta, la variante asciende en la lista de candidatos a ser considerada como patogénica. A ello se le conoce como "fenotipado inverso" (*reverse phenotyping*).

El HPO tiene las siguientes limitaciones importantes:

1. No está diseñado para cuantificación, por lo que no permite medir grados de severidad o diferencias neuroconductuales sutiles .
2. Depende de la calidad del dato primario, es decir de la propia exploración clínica, o habilidad semiológica del médico en el desarrollo de interrogatorio, el examen físico y, por tanto de la identificación de signos y síntomas.
3. Su referencia principal es de las enfermedades monogénicas, que aparecen en el ***Online Mendelian Inheritance in Man*** (OMIM) y Orphanet.
4. Muchos de los términos que incluye provienen del EoM requieren aun revisión.

CONCLUSIÓN

A través del EoM se ha logrado conformar el HPO, lo que ha hecho posible una infraestructura computacional de la dismorfología del siglo XXI. Esto ha hecho que los hallazgos de las herramientas tradicionales que han caracterizado la profesión médica, es decir el interrogatorio

y el examen físico, sean sea explotable algorítmicamente; lo que hace que el diagnóstico genético sea más preciso, rápido y equitativo. De esta forma el conocimiento clínico acumulado durante décadas esté a disposición de la humanidad . Y permite enfrentar el manejo clínico que representa el diagnóstico por el estudio del exoma. Con el HPO, estamos transitando de una medicina genética basada en la memoria del experto a una basada en el análisis computacional del genoma global, que hace posible que a la genotipificación de nueva generación aparezca paralelamente la fenotipificación de nueva generación.

Chapter 04 / Capítulo 04

Dysmorphology: Current Challenges (Spanish Version)
ISBN: 978-9915-9875-6-9
DOI: 10.62486/978-9915-9875-6-9.Ch04
Pages: 24-30

©2024 The authors. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) 4.0 License.

Dysmorphology in the postgenomic era

La Dismorfología en la era pos genómica

INTRODUCCIÓN

En el año 2000 finalizó la secuenciación del Genoma Humano, hecho que marca un antes y un después en Genética, incluso en el desarrollo de la humanidad. A partir de entonces y se tiende hablar de la vieja genética y la nueva; y junto a ello de la vieja medicina y la nueva, pues se han modificado cambios que han repercutido en el diagnóstico, como piedra angular de la medicina, y por tanto en el tratamiento y prevención de las enfermedades.

En la actualidad la Dismorfología no se limita a la atención clínica, es imprescindible para la biología del desarrollo y la genética molecular por lo que se enfrenta a un grupo de retos al que se dedicará este capítulo.

Dismorfología en el diagnóstico

En las enfermedades genéticas, el diagnóstico es difícil por la gran diversidad de entidades que las constituyen. Son afecciones poco frecuentes que generalmente los médicos individualmente no han tenido ocasión de observar, y solo tiene referencias a través de la bibliografía. Esto ha promovido una tendencia creciente en Genética Clínica al uso de lo que han sido denominados sistemas expertos diagnósticos, constituidos por programas computarizados como OMIM, Face2gene, Dysmorphology, Orphanet, Possum y Eclamc atlas por ejemplo; algunos están disponibles en línea. Su uso generalizado en nuestra especialidad es un reflejo de la revolución que ha constituido la informática en la vida actual.

Estos requieren del suministro de signos y síntomas del paciente, incluso imágenes tomadas de forma orientada; así como sus antecedentes patológicos personales y familiares, que se obtienen a través del interrogatorio y el examen físico; técnicas que solo logran llevar a la práctica profesionales debidamente entrenados. Esta actividad tiene por lo tanto desde su comienzo una base exclusivamente humana. Pero estos recursos no solo precisan de la habilidad en saber reconocer los signos y síntomas sino incluso en interpretarlos. Es imprescindible diferenciar lo patológico de las variantes normales, tener pericia para discernir los signos comunes a varias afecciones y los que pueden tener un valor mayor. Una vez concluido todo el proceso estos programas proponen varios diagnósticos y debe escogerse cuál es el más probable para el caso en particular. La selección requiere de conocimientos y experiencia.

Para evaluar la eficiencia de estos sistemas computarizados se acostumbra a recurrir a la concordancia entre los diagnósticos, que a través de ellos se proponen, y los emitidos por profesionales experimentados. Con esto sencillamente se reconoce, por los que confeccionan estos programas, que el diagnóstico es un proceso inherente a la capacidad intelectual humana. Es por todo lo anterior es preferible llamar a estos programas sistemas de diagnóstico para expertos y no sistemas expertos diagnósticos. Son una ayuda muy útil para el planteamiento de la hipótesis diagnóstica. Pero el diagnóstico necesita del médico, depende de sus habilidades y conocimientos y requiere de su razonamiento. Por lo tanto, el diagnóstico es inherente a la actividad humana.

Uso de la tecnología

En los casos de difícil diagnóstico es indudable el papel que ha jugado la aplicación de la

tecnología en el diagnóstico, desde el uso del cariotipo tradicional hasta la secuenciación de nueva generación. Esto ha hecho que se proponga la modificación del paradigma del diagnóstico.

En la figura 4.1 se presenta el paradigma tradicional de la evaluación genética, que es conducido por la evaluación fenotípica. Se basa en la aplicación del método clínico, que partiendo del interrogatorio (con la recogida de la historia personal y familiar), se realice el examen físico, con la búsqueda de signos dismórficos; lo anterior, en conjunto con los estudios complementarios tradicionales permiten conformar la hipótesis diagnóstica, que se confirma con las pruebas genéticas que, si tienen resultados positivos, a partir del diagnóstico se realiza en manejo en el arco del asesoramiento genético. En caso contrario se revaluaría el caso y se repetiría el mismo proceso.

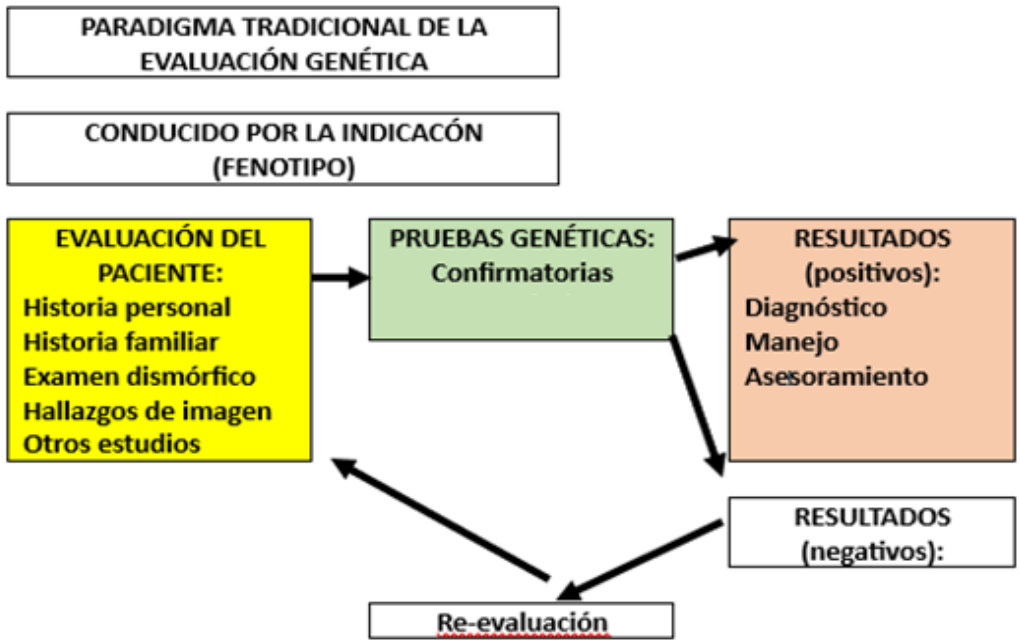


Figura 4.1. Paradigma tradicional de la evaluación genética

En la actualidad se propone un nuevo paradigma de evaluación genética, cuyo flujograma se representa en la figura 4.2. Este es conducido por los resultados de las pruebas genéticas, es decir parte del genotipo. Si bien pudiera parecer lógico ello es irracional porque si se indica un panel, por ejemplo, se requiere haber seleccionado precisamente cuál panel y, por lo tanto, hubo que haber realizado una evaluación previa del paciente.

La realidad es que no existen esquemas rígidos aunque el proceso diagnóstico, como método científico tiene un orden, sus pasos se entremezclan y complementan.

Asesoramiento Genético

El Asesoramiento Genético es un proceso de comunicación que tiene que ver con los problemas humanos asociados a la ocurrencia o riesgo de recurrencia de un trastorno genético en una familia. Sus componentes básicos son: el diagnóstico, la estimación del riesgo, la comunicación y el soporte o basamento.

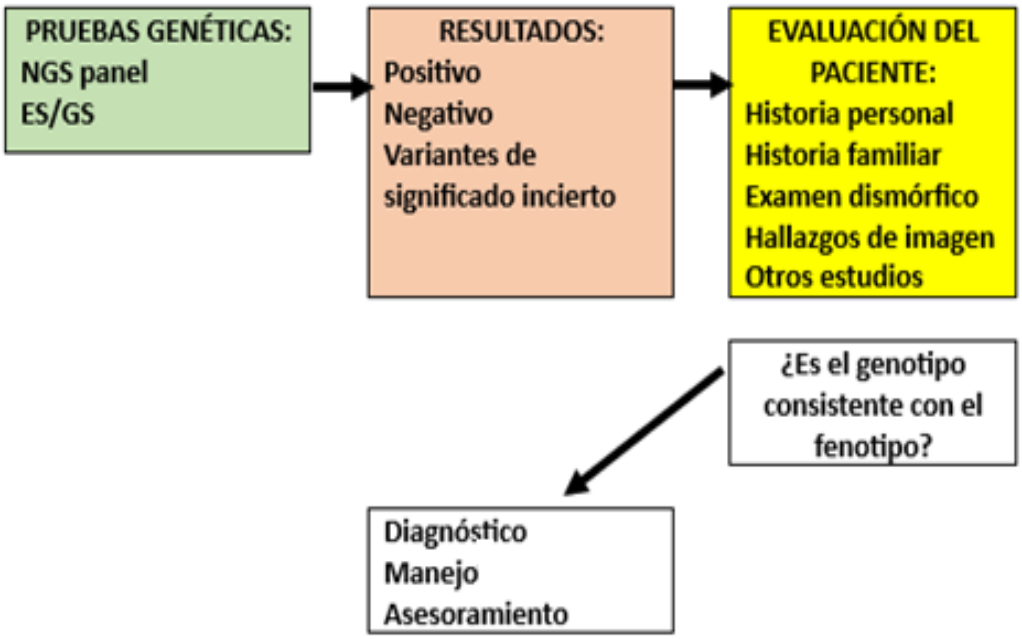


Figura 4.2. Nuevo paradigma propuesto para la evaluación genética, conducido por las pruebas genéticas (genotipo)

El diagnóstico es su piedra angular, y en el momento actual no se concibe sin que se hayan practicado las pruebas genéticas que permitan conocer los defectos causales, sean mutaciones cromosómicas, a través de un cariotipo, o la aplicación de estudios moleculares permite conocer el defecto básico de un gen, por lo que se pudiera pensar que deben ser considerados el método de referencia para el diagnóstico de cualquier enfermedad producida por mutaciones génicas.

Sin embargo, dada la heterogeneidad genética que presentan muchas enfermedades genéticas, esto es, el hecho de que existan varios sitios del genoma relacionado con este defecto congénito, cada uno con mucho más de una mutación, hace que no sea tan simple y que en modo alguno se trate de una prueba molecular, sino de muchas. Por tanto, la indicación de estos estudios tiene que partir de un diagnóstico clínico certero, esto es, que se haya identificado la afección específica a partir de la que se guíe cuál de esas pruebas moleculares disponibles debe aplicarse.

A su vez que se identifique una mutación no significa que se logra diagnosticar una enfermedad. Existen variantes patogénicas que pueden tener distintas expresiones clínas; así la mutación Cis342ARG, del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2, los síndromes: Crouzon, Pfeiffer y Jackson-Weiss, enfermedades diferentes. Esta no es la única mutación que se corresponde a varias enfermedades.

Por tanto, el diagnóstico de las enfermedades genéticas no puede basarse solo en el resultado de técnicas de laboratorio. Las pruebas genéticas amplían las posibilidades diagnósticas, pero no sustituyen los criterios clínicos y de laboratorio tradicionales, los complementan. El diagnóstico sigue siendo una responsabilidad del médico.

A partir del diagnóstico debe explicarse al paciente o, si es un niño, a sus padres, las características de la enfermedad que lo afecta, su pronóstico y manejo, y su modo de herencia, así como el riesgo genético.

El riesgo genético es la probabilidad de que el trastorno aparezca en una familia (riesgo de ocurrencia) o que, estando presente, recurra en otro miembro de esa familia (riesgo de recurrencia). Se estima sobre la base del conocimiento del mecanismo causal del trastorno, a partir de su diagnóstico. Para la mayoría de los trastornos genéticos no mendelianos, el riesgo se basa en datos observados, es decir se realiza de forma empírica a través del estudio epidemiológico de familias con este defecto concreto, y varía en las distintas poblaciones.

Además de la cuantificación del riesgo genético a través del Asesoramiento Genético, se explican las opciones disponibles para enfrentarlo. Estas opciones son siempre voluntarias por parte de la pareja e incluyen alternativas tales como abstenerse de tener más hijos, correr el riesgo genético o recurrir al diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal proporciona a la pareja la oportunidad de tener hijos no afectados en forma selectiva, pero debe dirigirse hacia la causa del riesgo.

Es posible realizar diagnóstico prenatal cuando se trata de embarazos con riesgo incrementado de anomalías cromosómicas y de algunos síndromes. Puede utilizarse en estos casos análisis cromosómico, estudios imagenológicos y pruebas moleculares.

Los estudios cromosómicos se practican en embarazos de alto riesgo, que incluyen: portadores de aberraciones cromosómicas balanceadas y en gestantes de edad avanzada. La muestra se puede obtener por amniocentesis realizada entre las 15-18 semanas de gestación o de las vellosidades coriónicas entre las 10-12 semanas de gestación

Las técnicas imagenológicas comprenden: ultrasonografía transabdominal o transvaginal, tomografía axial computarizada y resonancia magnética.

Dada la gran heterogeneidad genética de muchas enfermedades es posible realizar diagnóstico prenatal a través de estudios moleculares en familias previamente caracterizadas o sea en las que se conozca previamente la mutación que se está segregando en la familia. La muestra se obtiene de forma similar a la descrita para la práctica de estudios citogenéticos.

Para muchos el diagnóstico prenatal se ha convertido erróneamente en sinónimo de aborto; sin embargo, a través de la mayoría de los estudios prenatales se demuestra un feto normal, que hubiera podido ser abortado por temor de tener un hijo anormal, lo cual tamién constituye un reto.

CONCLUSIÓN

Los retos a los que se enfrenta la Dismorfología en el momento actual implican aspectos amplios que comprende desde su rol en el propio diagnóstico, como en el manejo del paciente en el marco del Asesoramiento Genético.

BIBLIOGRAPHY / BIBLIOGRAFÍA

1. Amberger J, Bocchini CA, Hamosh A. A new face and new challenges for Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Human Mutation [Internet]. 2011; Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/humu.21466

2. Lee-Barber J, Kulo V, Lehmann H, Hamosh A, Bodurtha J. Bioinformatics for medical students: a 5-year experience using OMIM® in medical student education. Genetics in Medicine [Internet]. 2018; Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41436-018-0076-7.pdf

3. Azevedo AMP, Ferreira A de CD, Silva PPD, Caminha I, Freitas CMSM de. Dismorfia muscular: A busca pelo corpo hiper musculoso. 2012;

4. de La Dure-Molla M, Garrec P. Dysmorphic Patients: A Review of Minor Clinical Signs Leading to a Diagnosis. J Dentofacial Anom Orthod [Internet]. 2014;17(1). Disponible en: https://doi.org/10.1051/odfen/2013403-2

5. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. Am J Med Genet A [Internet]. noviembre de 2013 [citado 6 de agosto de 2024];161A(11):2726-33. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36249

6. Hunter A, Frias JL, Gillessen-Kaesbach G, Hughes H, Jones KL, Wilson L. Elements of morphology: standard terminology for the ear. Am J Med Genet A. enero de 2009;149A(1):40-60.

7. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. Am J Med Genet A. enero de 2009;149A(1):93-127.

8. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. Am J Med Genet A [Internet]. enero de 2009;149A(1):6-28. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19125436

9. Carey JC, Cohen MMJ, Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region. Am J Med Genet A [Internet]. enero de 2009 [citado 19 de enero de 2024];149A(1):77-92. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32602

10. Hennekam RCM, Cormier-Daire V, Hall JG, Méhes K, Patton M, Stevenson RE. Elements of morphology: standard terminology for the nose and philtrum. Am J Med Genet A [Internet]. enero de 2009 [citado 19 de enero de 2024];149A(1):61-76. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32600

11. Hall BD, Graham JMJ, Cassidy SB, Opitz JM. Elements of morphology: standard terminology for the periorbital region. Am J Med Genet A [Internet]. enero de 2009 [citado 19 de enero de 2024];149A(1):29-39. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32597

12. de La Dure-Molla M, Fournier BP, Manzanares MC, Acevedo AC, Hennekam RC, Friedlander L, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the teeth and classifying genetic

dental disorders. American Journal of Medical Genetics Part A [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 23 de enero de 2024];179(10):1913-81. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61316

13. Biesecker LG, Adam MP, Chung BHY, Kosaki K, Menke LA, White SM, et al. Elements of morphology: Standard terminology for the trunk and limbs. Am J Med Genet A [Internet]. noviembre de 2022 [citado 18 de febrero de 2024];188(11):3191-228. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62965

14. Peris-Delcampo D, Sala Soriano A. Factores de riesgo en la Dismorfia Muscular: una revisión bibliográfica. INFORMACIÓ PSICOLÒGICA [Internet]. 2022;2-28. Disponible en: http://dx.doi.org/10.14635/ipsic.1938

15. Diehl AC, Reader L, Hamosh A, Bodurtha J. Horizontal integration of OMIM across the medical school preclinical curriculum for early reinforcement of clinical genetics principles. Genetics in Medicine [Internet]. 2014; Disponible en: http://www.gimjournal.org/article/S1098360021028355/pdf

17. Sánchez Mendiola M. Medicina e Internet. RSM [Internet]. 2 de julio de 2024;55(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.56443/8kn4p409

18. Oyston J. Online Mendelian Inheritance in Man. Anesthesiology [Internet]. 1 de septiembre de 1998;89(3):811-812. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/00000542-199809000-00060

19. Bennett RL, French KS, Resta RG, Austin J. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns [Internet]. diciembre de 2022;31(6):1238-48. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1621

20. Aldamiz-Echevarría L, Prieto JA, Couce ML, González Lamuño D. Recursos on-line en el manejo de enfermedades raras. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008;31. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272008000400010

21. Natera EGA, Camargo MGAD, Tortolero M. Propuesta de historia clínica para el diagnóstico y manejo de fluorosis dental de forma integral. 2020;

22. Baxevanis AD. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) for Information for Genetic Loci Involved in Human Disease. Current Protocols in Human Genetics. 2002;

23. Baxevanis AD. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) for Information for Genetic Loci Involved in Human Disease. CP in Bioinformatics [Internet]. 15 de agosto de 2002;00(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/0471250953.bi0102s00

24. Baxevanis AD. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) for Information on Genetic Loci Involved in Human Disease. CP Human Genetics [Internet]. abril de 2012;73(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/0471142905.hg0913s73

25. Borate B, Baxevanis AD. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) for Information on Genetic Loci Involved in Human Disease. CP in Bioinformatics [Internet]. septiembre de 2009;27(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/0471250953.bi0102s27

26. Amberger JS, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. CP in Bioinformatics [Internet]. junio de 2017;58(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/cpbi.27

27. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 8a ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 980 p.

28. Nussabaum R L, McInnes R, Willard H, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 576 p.

29. Schorderet DF. Using OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) as an expert system in medical genetics. Am J Med Genet [Internet]. junio de 1991;39(3):278-84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/AJMG.1320390307

30. Gómez Cabrera E, Martínez Ortiz JA, Fernández Ortega MÁ. Trastorno Dismórfico Corporal: herramientas diagnósticas en atención primaria. AMF [Internet]. 2 de septiembre de 2024;26(5):247-53. Disponible en: http://dx.doi.org/10.62514/amf.v26i5.86

31. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine JHU (Baltimore MD). Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. 6/2352023 [citado 23 de enero de 2024]. Disponible en: https://omim.org/