



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME
CARDIACO-UROGENITAL ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2018 A
2022.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ANA LUCÍA YÁÑEZ FÉLIX

TUTOR:

DR. CAMILO VILLARROEL CORTÉS

COTUTORA:

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2024.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO Y GENOTIPO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME CARDÍACO-UROGENITAL ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2018 A 2022.”

**DR. LUIS XÓCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA**

**DR. CAMILO VILLARROEL CORTÉS
TUTOR DE TESIS**

**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

INDICE

1. RESUMEN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Generalidades	2
2.2. Epidemiología y estadísticas	2
2.3. Etiología	2
2.3.1. Factor regulador de mielina	3
2.3.2. Factor regulador de mielina en el desarrollo urogenital y cardíaco	5
2.3.3. Deficiencia de MYRF en modelos animales	9
2.4. Diagnóstico clínico	9
2.4.1. Alteraciones neurológicas	9
2.4.2. Características craneofaciales	10
2.4.3. Alteraciones oftalmológicas	10
2.4.4. Alteraciones cardiovasculares	10
2.4.5. Alteraciones del aparato respiratorio	11
2.4.6. Alteraciones gastrointestinales	11
2.4.7. Alteraciones genitourinarias	11
2.4.8. Alteraciones esqueléticas	11
2.4.9. Alteraciones endocrinológicas	11
2.5. Estudios de laboratorio	12
2.6. Estudios de imagen	12
2.7. Estudios moleculares	12
2.8. Diagnósticos diferenciales	13
2.8.1. Síndrome de Meacham	13
2.8.2. Síndrome de PAGOD	13
2.9. Tratamiento	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3.1. Pregunta de investigación	15
4. JUSTIFICACIÓN	16
5. OBJETIVOS	17
5.1. Objetivo general	17
5.2. Objetivos específicos	17
6. HIPÓTESIS	18

7. MATERIALES Y MÉTODOS	19
7.1. Tipo de estudio	19
7.2. Población objetivo	19
7.3. Población elegible	19
7.4. Criterios de selección	19
7.4.1. Criterios de inclusión	19
7.4.2. Criterios de exclusión	19
7.5. Tamaño de la muestra	19
7.6. Método	20
7.6.1. De las características clínicas	20
7.6.2. De los datos somatométricos	20
7.6.3. Del análisis molecular	20
7.6.4. De los criterios diagnósticos para CUGS	20
7.7. Variables y definiciones operacionales	21
8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
10. RESULTADOS	35
10.1. Población de estudio	35
10.2. Antecedentes heredofamiliares	37
10.3. Antecedentes prenatales	37
10.4. Características clínicas	38
10.4.1. Somatometría	38
10.4.2. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas	40
10.4.3. Características craneofaciales	40
10.4.4. Alteraciones oftalmológicas	42
10.4.5. Alteraciones audiológicas	43
10.4.6. Alteraciones cardiovasculares	43
10.4.7. Alteraciones pulmonares	43
10.4.8. Alteraciones gastrointestinales	43
10.4.9. Alteraciones renales	44
10.4.10. Alteraciones genitales	44
10.4.11. Alteraciones musculoesqueléticas	45

10.4.12.	Alteraciones dermatológicas.....	46
10.4.13.	Presentación de alteraciones en conjunto	46
10.5.	Estudios citogenéticos y citogenómicos.....	48
10.6.	Estudios de genotipificación	49
10.7.	Pacientes que cumplen criterios clínicos para CUGS	49
10.7.1.1.	Caso CBEA.....	50
10.7.1.2.	Caso MRB	51
10.7.1.3.	Caso MGKK.....	51
10.7.1.4.	Caso THB	51
10.7.1.5.	Caso ZMN.....	52
10.8.	Pacientes con genotipificación positiva para CUGS	
10.8.1.	Caso MRB	53
10.8.2.	Caso MTHA	55
11.	DISCUSIÓN	56
12.	CONCLUSIONES	68
13.	BIBLIOGRAFÍA	69

1. RESUMEN

TÍTULO DE TESIS	Descripción del fenotipo y genotipo de pacientes con diagnóstico de síndrome cardiaco-urogenital atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2018 a 2022.
AUTOR Y TUTOR	Dra. Ana Lucía Yáñez Félix, Dr. Camilo Villarroel Cortés, Dra. Victoria del Castillo Ruiz.
INTRODUCCIÓN	<p>El síndrome cardiaco-urogenital (CUGS) es una entidad que consiste en diferencias del desarrollo sexual (DDS), alteraciones cardiológicas, pulmonares, gastrointestinales y oftalmológicas. Su etiología se relaciona a alteraciones que provocan pérdida de la función del gen <i>MYRF</i>. Fue descrito por primera vez en 2018 y a la fecha solo se han reportado 49 casos.</p>
JUSTIFICACIÓN	<p>El CUGS es una enfermedad ultra rara con consecuencias médicas muy importantes. En el INP el abordaje de DDS es un motivo de consulta relativamente frecuente. Algunos casos se presentan como casos sindrómicos, es decir, presentan alteraciones en otros aparatos y sistemas, los cuales pueden tener datos que correspondan con el CUGS. Una descripción amplia del fenotipo y de los hallazgos genéticos de los pacientes con diagnóstico de CUGS permitiría definir cuáles son las manifestaciones más frecuentes en nuestra población y aportar datos al espectro clínico y molecular de esta enfermedad.</p>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	<p>El CUGS ha tomado relevancia por el aumento de casos reportados a nivel mundial, pero hasta el momento en México no se han reportado. Los casos han sido detectados mediante abordaje de pacientes que padecen DDS junto con otras malformaciones congénitas mayores, sin una sospecha dirigida (<i>genotipo-primero</i>). Es de nuestro conocimiento que en el Instituto Nacional de Pediatría se atienden con frecuencia pacientes con ambos padecimientos clínicos, a partir de los cuales se puede detectar esta enfermedad, sin embargo, hasta el momento es muy poco conocida para nuestros especialistas y no se ha llevado a cabo el análisis epidemiológico y de características clínicas y moleculares de la misma.</p>
OBJETIVOS	<p>Objetivo general: Describir el fenotipo y, en su caso, el genotipo, de los pacientes con diagnóstico de síndrome cardiaco-urogenital, atendidos en la consulta externa de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría de 2018 a 2022.</p>
TIPO DE ESTUDIO	Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.
CRITERIOS DE SELECCIÓN	<p>Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier sexo, incluyendo indeterminado o no asignado, de <18 años al momento de su primera consulta, atendidos entre 2018 y 2022, con expediente accesible. Que presenten DDS en conjunto con otros defectos mayores, incluyendo al menos uno de los siguientes: cardiopatía congénita, hernia diafragmática congénita, hipoplasia pulmonar, alteraciones oculares, defectos de tracto gastrointestinal, defectos renales, retraso del crecimiento y del neurodesarrollo. Criterios de exclusión: Datos clínicos incompletos en expediente, diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, Turner, Klinefelter u otros síndromes cromosómicos.</p>
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	<p>A partir de la revisión retrospectiva de casos de DDS de tipo sindrómico, se describirán las manifestaciones clínicas y en su caso, los hallazgos moleculares, de los pacientes con diagnóstico de CUGS, atendidos en el Departamento de Genética Humana del INP.</p>
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	<p>Se realizarán medidas de estadística descriptiva como frecuencia en términos de proporción y medidas de tendencia central y dispersión, utilizando SPSS v25.0.</p>

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Generalidades

El síndrome cardiaco-urogenital (CUGS; OMIM #618280) es un síndrome genético raro caracterizado por anormalidades cardiovasculares, urogenitales y gastrointestinales¹. Su etiología se relaciona a alteraciones que provocan pérdida de función del gen que codifica para el factor regulador de mielina (*MYRF*; OMIM #608329)².

Fue descrito por primera vez en 2018 por Hailey Pinz y colaboradores, de la Universidad de San Luis, Missouri, al reportar los casos de dos pacientes con un fenotipo caracterizado por anormalidades congénitas cardíacas y urogenitales en conjunto con síndrome de cimitarra (Scimitar). En estos pacientes se encontraron, mediante secuenciación de exoma completo (WES), variantes patogénicas *de novo* en el gen *MYRF*, por lo que se propuso como la causa de un nuevo síndrome³.

En años recientes, se ha concluido que la mayoría de los pacientes presentan alteraciones oculares, principalmente hiperopía alta y nanofthalmos. Debido a la naturaleza común de las anomalías oculares, se ha sugerido que esta afección se puede denominar con mayor precisión como "síndrome ocular-cardiaco-urogenital relacionado a *MYRF*"⁴.

2.2. Epidemiología y estadísticas

Su prevalencia es actualmente desconocida. Hasta febrero del 2023 se encuentran reportados 49 pacientes afectados en la literatura mundial^{1-3,5-19}. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud y Excelencia del cuidado (NICE) se considera una enfermedad ultra rara, al presentarse en menos de 1 caso por 50,000 personas^{20,21}. En México y en América Latina no se han reportado casos de CUGS en la literatura científica.

No se ha descrito la presencia en algún sexo o grupo étnico de manera predominante y las características principales de la entidad están presentes desde el nacimiento¹⁻¹⁹.

2.3. Etiología

El CUGS está causado por variantes heterocigotas en el gen *MYRF*, que provocan la pérdida de función de su proteína codificada, el factor regulador de la mielina (*MYRF*)^{1,2}.

El gen *MYRF* se encuentra en el locus 11q12.²² Tiene una longitud de 35 kb de DNA genómico, que se divide en 27 exones y puede producir 11 transcritos diferentes por *splicing* alternativo, de los cuales la isoforma 2 (NM_001127392.3)

es la más larga y se compone por 1151 aminoácidos^{22,23}. Previamente se conocía como *cr11of19* (*chromosome 11 open frame 19*)²³.

Hasta la fecha se han reportado en la literatura 39 variantes patogénicas, todas de tipo puntual, siendo el corrimiento del marco de lectura el tipo de variante puntual más común, representando 16 de los casos^{1-3,5-19}.

2.3.1. Factor regulador de mielina

El proceso de mielinización del sistema nervioso central (SNC) está altamente regulado por señales extrínsecas proporcionadas por neuronas y astrocitos, y por una red de factores de transcripción dentro de la línea de los oligodendrocitos (OLs). El desarrollo y envainamiento de axones neuronales por los OLs en vertebrados, son vitales para la propagación rápida de impulsos nerviosos^{24,25}.

De acuerdo con la base de datos Human Protein Atlas (HPA), la expresión de *MYRF* es más alta en oligodendrocitos, células de la mucosa gástrica secretora, células endócrinas pancreáticas, colangiocitos, células alveolares tipo 1 y células mesoteliales, todas estas en tejidos de adultos²⁶.

MYRF es un factor de transcripción asociado a membrana (MBTF, por sus siglas en inglés). En vertebrados, la proteína se requiere para la diferenciación de los OLs y el desarrollo y mantenimiento de la mielina²⁷⁻²⁹. Se compone por un dominio N-terminal rico en prolina (Pro), un dominio de unión a DNA tipo-Ndt80 (DBD), dos motivos de señal de localización nuclear, un dominio de chaperona intramolecular de autoprocesamiento (ICA), un dominio transmembrana (TM) y un dominio C-terminal conservado (C) de función desconocida (Figura 1)^{24,28,30}.

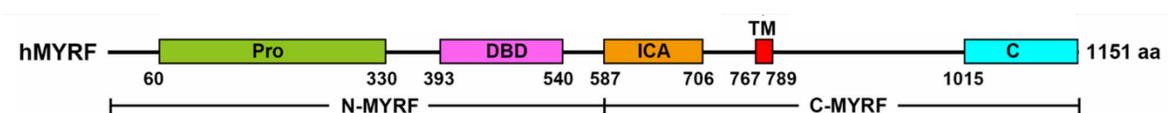


Figura 1. Estructura de MYRF. Los motivos estructurales son: en verde el dominio rico en prolina (Pro), en rosa el dominio de unión al DNA (DBD), en naranja el dominio de chaperona intramolecular de autoprocesamiento (ICA), en rojo el dominio transmembrana (TM) y en azul el dominio C-terminal (C). Se considera que dentro del extremo N-terminal incluye los dominios Pro y DBD, y en el C-terminal, los ICA, TM y C (Modificado de Huang et al., 2021).

El *MYRF* se encuentra en la membrana del retículo endoplasmático (ER), anclado por su dominio TM. El dominio ICA lleva a la homotrimerización de la proteína, la cual es esencial para su función como factor de transcripción. Como homotrímero, induce su auto-escisión a través de una actividad peptidasa única por el dominio ICA, liberando su fragmento N-terminal. El trímero del extremo N-terminal de

MYRF se transloca al núcleo, y este contiene el DBD, que se une a la región promotora de su gen objetivo, con lo que regula su expresión (Figura 2 y 3) ^{24,28,31}.

Durante la diferenciación de OLs, se requiere la inducción de MYRF para la expresión de un grupo de genes que se sabe que sustentan el proceso de mielinización o que son componentes proteicos de las estructuras de mielina, como proteína básica de mielina (MBP), proteína proteolípídica (PLP), glicoproteína asociada a mielina (MAG), glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina (MOG) ^{25,32}. El motivo consenso de unión al DNA es CTGGYAC, y el motivo de unión del N-trímero de MYRF contiene dos copias en tándem de este motivo consenso en la misma orientación y en la opuesta, 3 a 7 pares de bases aparte ^{24,28,33}, lo cual se especula que aumenta la especificidad para sus genes objetivos.

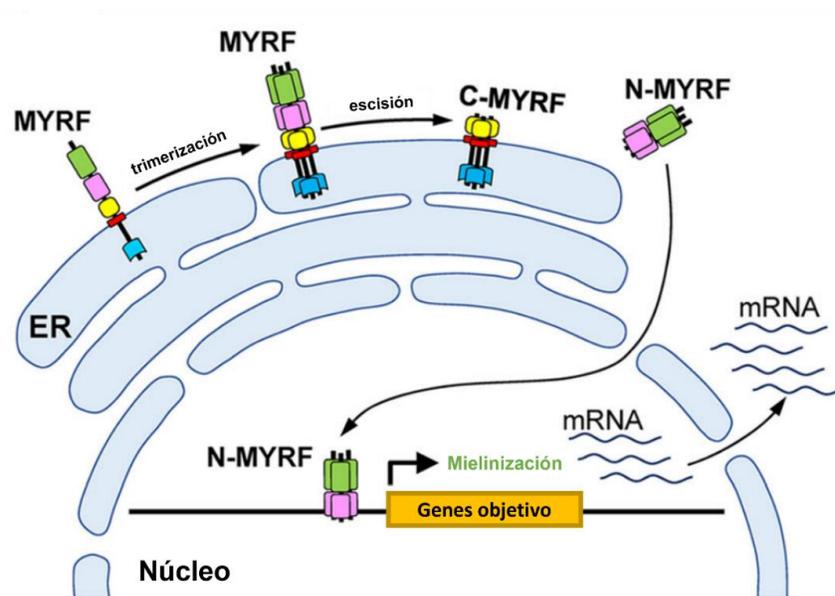


Figura 2. Diagrama del autoprocesamiento de MYRF. (Modificado de Huang et al., 2021).

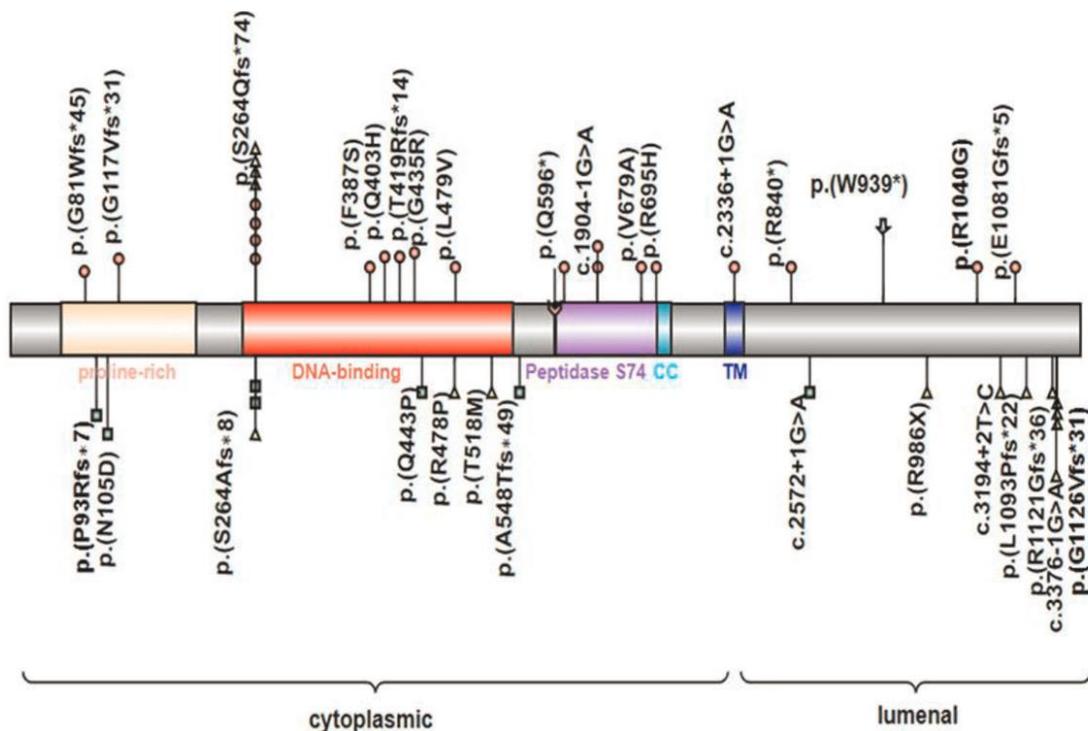


Figura 3. Esquema de *MYRF* y posiciones relativas de las variantes patogénicas reportadas. Se colocan con un círculo las variantes patogénicas asociadas con un fenotipo completo de CUGS, con cuadrados coloreados a las asociadas a un fenotipo que se limita a DDS y con triángulos colorados a las que solo presentan alteraciones oculares. (Modificado de Wang et al., 2022).

2.3.2. Factor regulador de mielina en el desarrollo urogenital y cardíaco

Considerando que la mayoría de los síntomas observados en CUGS involucran los sistemas urogenital y cardíaco, se puede atribuir que su defecto afecta a células y tejidos como derivados müllerianos, células de Sertoli, células de Leydig y pliegues pleuroperitoneales. Por lo anterior, en 2019, Hamanaka et al., investigaron los patrones de expresión de *MYRF* mediante el análisis de los datos de secuenciación de RNA de célula única (scRNA-seq) públicos de la región aorta-gónada-mesonefros (AMG) (4 a 5 semanas post fertilización (spf)) y gónadas fetales (7 a 26 spf) de hombres y mujeres. Dentro de sus resultados, obtuvieron que las propiedades de las células con una alta expresión de *MYRF* fueron compatibles con epitelio celómico (CE) y células derivadas del epitelio celómico (CEDC) en mujeres, es decir, células de la granulosa y linaje putativo de células de la teca, ya que se detectó expresaron genes como *FOXL2*, *LGR5*, *CCDC182* y *NR2F2* (Figura 3); mientras que en hombres, las propiedades de las células con expresión alta de *MYRF* fueron compatibles con CEDC: linajes de células de Sertoli y células de Leydig, ya que expresaron genes como *WT1*, *AMH*, *NRF2*, *ARX* y *CYP17A1* (Figura 4)⁷.

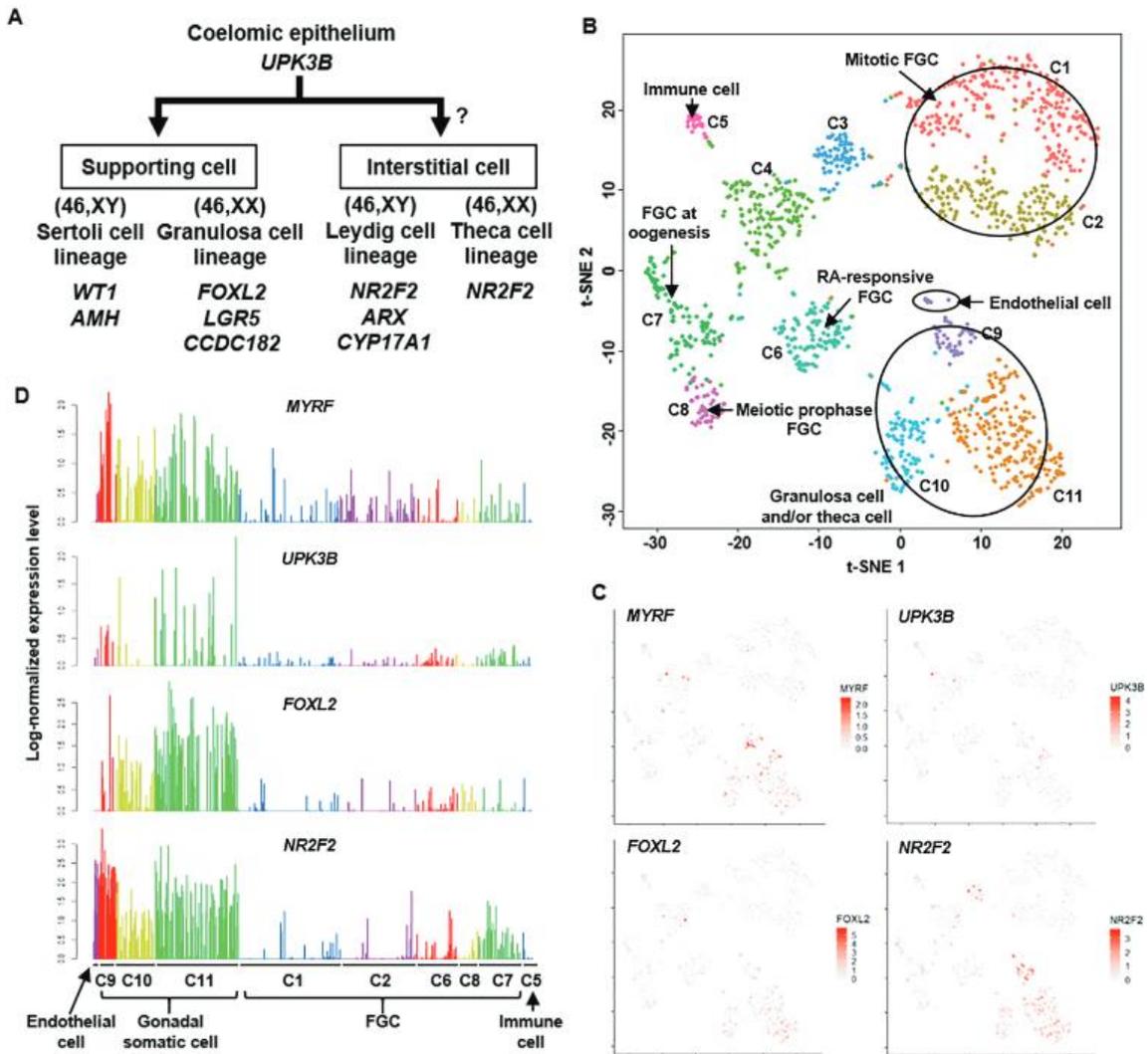


Figura 4. Alta expresión de MYRF en CE, linaje de células de la granulosa y/o supuesto linaje de células de la teca en gónadas femeninas. (A) Representación esquemática de las relaciones entre CE y CEDC en las gónadas fetales. El origen del linaje de células de Leydig es en parte CE, mientras que el linaje de células de la teca no se conoce. (B-D) Análisis scRNA-seq de gónadas fetales femeninas humanas. (B) Gráficos de t-SNE que muestran las identidades de cada grupo de células. Cada punto indica cada célula. Los puntos están coloreados según las identidades de las células determinadas por el análisis t-SNE. El tipo de célula de cada grupo se determinó mediante marcadores genéticos y spf. (C) Gráficos de t-SNE que muestran el nivel de expresión logarítmicamente normalizado de genes marcadores y MYRF como se muestra en el lado derecho. El gen analizado se muestra encima de cada gráfico. (D) Gráfico de barras del nivel de expresión normalizado logarítmicamente de MYRF y genes marcadores como se muestra arriba de cada gráfico. Cada barra indica cada célula. Los conglomerados se muestran en diferentes colores, de manera que cada conglomerado se diferencia en el gráfico. (Modificado de Hamanaka et al., 2019).

Por otra parte, Calonga-Solís y colaboradores publicaron en 2022 el análisis de los datos públicos sobre scRNA-seq, de 20 muestras de testículos de individuos en diferentes etapas, clasificados en tejidos de embriones, fetal, mini-pubertad, peri-pubertad, pre-pubertad, y adultos, 4 muestras de ovarios, de embriones y fetos, con el objetivo de estudiar el impacto que puede tener *MYRF* en el desarrollo gonadal temprano. El análisis abarcó ~111,000 células de testículo y ~28,000 células de ovario, las cuales se agruparon en 20 y 19 poblaciones celulares, respectivamente. El conjunto de células del epitelio celómico (CE), fue población celular que mayormente expresaron *MYRF* durante las etapas embrionaria y fetal y cuya expresión disminuye después del nacimiento (Figura 5)¹⁷.

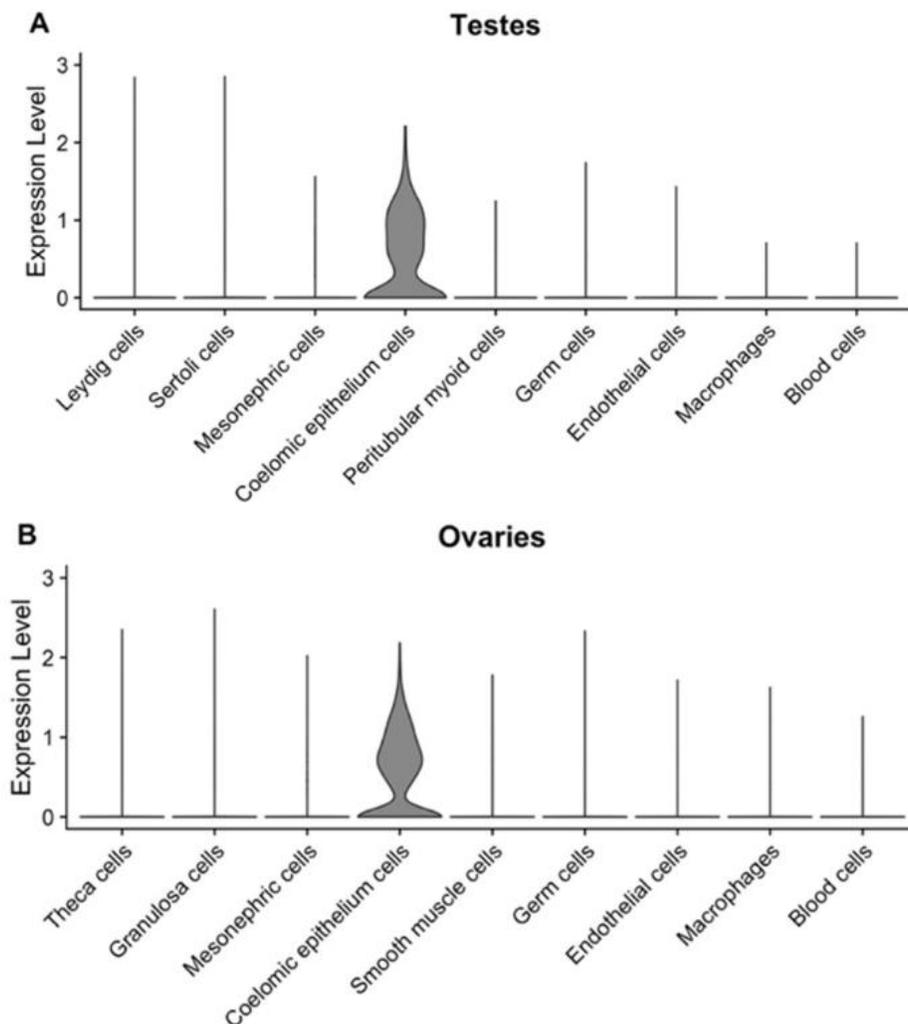


Figura 5. Niveles de expresión de MYRF. Expresión en testículos (A) y ovarios (B) en etapas embrionaria y fetal, mostrando que es altamente expresado en células del epitelio celómico (Modificado de Calonga-Solís et al., 2022).

Posteriormente, en estas células se realizó un análisis de expresión diferencial entre las células que expresaron *MYRF* contra las que no. Se encontraron 62 genes diferencialmente expresados en las células de CE de testículo y 13 genes en los ovarios (Tablas 1 y 2)¹⁷.

Tabla 1. Lista de genes diferencialmente expresados entre células que expresan *MYRF* y aquellos que no, en el grupo de epitelio celómico de ovarios. (Modificado de Calonga-Solís et al., 2022).

Female Samples									
DE Genes	Binding Site for MYRF	pct. MYRF (+)	pct. MYRF (-)	p-Value adj	DE Genes	Binding Site for MYRF	pct. MYRF (+)	pct. MYRF (-)	p-Value adj
<i>MYRF</i>	+	1	0	1.3608×10^{-261}	<i>ZFP36</i>	+	0.543	0.398	3.03465×10^{-5}
<i>NR4A1</i>	-	0.444	0.249	1.63171×10^{-10}	<i>IER2</i>	+	0.81	0.691	0.000188878
<i>SOCS3</i>	-	0.443	0.239	2.54304×10^{-10}	<i>CITED2</i>	+	0.672	0.474	0.000278465
<i>CRIP1</i>	-	0.509	0.322	5.59507×10^{-8}	<i>CALB2</i>	-	0.439	0.292	0.000329296
<i>FOSB</i>	+	0.568	0.383	1.88434×10^{-7}	<i>JUNB</i>	+	0.642	0.513	0.001629543
<i>EGR1</i>	+	0.631	0.464	1.82088×10^{-6}	<i>FOS</i>	-	0.775	0.693	0.006444703
<i>DUSP1</i>	+	0.644	0.459	3.9062×10^{-6}					

DE: differential expression analyses. *MYRF* (+): cells from coelomic epithelium that express at least one transcript of *MYRF*. *MYRF* (-): cells from coelomic epithelium that do not express any transcript of *MYRF*. Pct: percentage of cells where the gene is detected in *MYRF* (+) or (-) subsets.

Tabla 2. Lista de genes diferencialmente expresados entre células que expresan *MYRF* y aquellos que no, en el grupo de epitelio celómico de testículos. (Modificado de Calonga-Solís et al., 2022).

Male Samples									
DE Genes	Binding Site for MYRF	pct. MYRF (+)	pct. MYRF (-)	p-Value adj	DE Genes	Binding Site for MYRF	pct. MYRF (+)	pct. MYRF (-)	p-Value adj
<i>MYRF</i>	+	1	0	1.18×10^{-81}	<i>TNNI1</i>	-	0.764	0.45	0.001116
<i>H2AFX</i>	+	0.651	0.282	6.08×10^{-8}	<i>TMEM88</i>	-	0.455	0.187	0.001454
<i>C21orf58</i>	-	0.371	0.1	1.29×10^{-6}	<i>GGH</i>	-	0.48	0.201	0.001921
<i>HILPDA</i>	-	0.535	0.201	2.98×10^{-6}	<i>UBE2T</i>	-	0.455	0.211	0.001941
<i>DSG2</i>	+	0.549	0.211	3.24×10^{-6}	<i>MKI67</i>	-	0.404	0.163	0.002216
<i>DNMT1</i>	+	0.6	0.263	3.39×10^{-6}	<i>ZWINT</i>	-	0.484	0.22	0.002686
<i>ROBO1</i>	-	0.484	0.172	8.73×10^{-6}	<i>CDK1</i>	-	0.418	0.172	0.002747
<i>AURKB</i>	+	0.458	0.163	2.32×10^{-5}	<i>IDH2</i>	+	0.698	0.407	0.003044
<i>SGO1</i>	-	0.371	0.11	3.15×10^{-5}	<i>CDCA3</i>	-	0.313	0.1	0.004612
<i>GMNN</i>	+	0.524	0.225	3.97×10^{-5}	<i>PABPN1</i>	+	0.76	0.488	0.004802
<i>NOVA1</i>	-	0.716	0.383	4.61×10^{-5}	<i>MTRNR2L10</i>	NA	0.825	0.526	0.006358
<i>STX10</i>	+	0.585	0.258	7.52×10^{-5}	<i>PCNA</i>	+	0.665	0.373	0.006529
<i>UBE2S</i>	+	0.625	0.335	9.06×10^{-5}	<i>TYRO3</i>	+	0.633	0.325	0.008898
<i>CMSS1</i>	-	0.622	0.297	0.000107	<i>ECI1</i>	+	0.596	0.306	0.009338
<i>FEN1</i>	-	0.447	0.172	0.000119	<i>TK1</i>	+	0.564	0.325	0.009615
<i>SCARB2</i>	+	0.629	0.306	0.000145	<i>EIF3E</i>	+	0.982	0.967	0.010135
<i>RPSAP52</i>	-	0.444	0.172	0.000187	<i>LAPTM4B</i>	-	0.895	0.67	0.011395
<i>HNRNPAB</i>	+	0.716	0.388	0.000202	<i>CKS2</i>	+	0.695	0.426	0.014009
<i>YLPM1</i>	-	0.407	0.148	0.000275	<i>RABL6</i>	-	0.651	0.368	0.01407
<i>LIG1</i>	+	0.349	0.11	0.000322	<i>CENPF</i>	-	0.524	0.282	0.015355
<i>SMC1A</i>	-	0.455	0.182	0.000419	<i>AKR1B1</i>	+	0.876	0.617	0.020538
<i>SMC2</i>	-	0.498	0.225	0.000429	<i>BIRC5</i>	+	0.545	0.311	0.021154
<i>H2AFZ</i>	-	0.942	0.823	0.00049	<i>AURKA</i>	+	0.255	0.077	0.021308
<i>CENPM</i>	-	0.44	0.177	0.000496	<i>CBX5</i>	-	0.931	0.732	0.022631
<i>CENPV</i>	-	0.647	0.368	0.000586	<i>SMARCC1</i>	+	0.771	0.464	0.022672
<i>USP10</i>	-	0.531	0.244	0.000751	<i>UBE2C</i>	+	0.542	0.297	0.023105
<i>CDH3</i>	-	0.531	0.249	0.000837	<i>ZDHHC8P1</i>	-	0.742	0.464	0.027005
<i>ASF1B</i>	+	0.302	0.086	0.000849	<i>MAG</i>	-	0.495	0.249	0.031231
<i>HNRNPB</i>	+	0.884	0.718	0.00087	<i>SOX11</i>	-	0.64	0.383	0.031795
<i>ITGA3</i>	-	0.596	0.292	0.000892	<i>TPX2</i>	+	0.375	0.153	0.035526
<i>TMEM106C</i>	-	0.68	0.411	0.000936	<i>H2AFV</i>	-	0.858	0.622	0.038892
<i>FBXO5</i>	-	0.367	0.129	0.000963					

DE: differential expression analyses. *MYRF* (+): cells from coelomic epithelium that express at least one transcript of *MYRF*. *MYRF* (-): cells from coelomic epithelium that do not express any transcript of *MYRF*. Pct: percentage of cells where the gene is detected in *MYRF* (+) or (-) subsets.

Dentro de estos genes diferencialmente expresados, la mitad tienen sitios de unión a *MYRF* de acuerdo con la base de datos *GeneHancer*. Los autores destacan al gen *transactivador que interactúa con CBP/p300 con dominio 2 carboxi-terminal rico en Glu/Asp (CITED2)*, que es un cofactor transcripcional que actúa en etapas tempranas del desarrollo gonadal y la determinación del sexo y está involucrado en la morfogénesis cardíaca y el establecimiento del eje izquierda-derecha¹⁷.

En humanos, se han encontrado variantes en *CITED2* en pacientes con cardiopatías congénitas (CC), como comunicación interauricular del seno venoso, retorno venoso pulmonar anómalo a la aurícula derecha, tetralogía de Fallot, dextrocardia y otras comunicaciones interventriculares³⁴, que también se han observado en pacientes con variantes en *MYRF*¹⁷.

2.3.3. Deficiencia de MYRF en modelos animales.

En modelos murinos se ha demostrado que el rol de *MYRF* en el mantenimiento de la mielina por los OLs en adultos, ya que en modelos *knock-out*, la ablación de *MYRF* causa desmielinización severa del SNC, y en modelos “debilitados” parcial y totalmente de *MYRF*, dificulta el aprendizaje de habilidades motoras^{25,29}. Por otra parte, se ha evidenciado en peces cebra la importancia de la expresión de *MYRF* en el desarrollo del ojo durante la etapa embrionaria, ya que en modelos *knockdown* de *MYRF* mediante bloqueo de la traducción de *MYRF* con oligonucleótidos antisentido hay una reducción significativa en el tamaño del ojo en larvas¹⁴.

2.4. Diagnóstico clínico

Los primeros casos de CUGS fueron detectados en pacientes con múltiples malformaciones congénitas, quienes fueron sometidos a WES³. De acuerdo con las guías del *American College of Medical Genetics (ACMG)* el primer estudio diagnóstico ante pacientes multimalformados es WES y a este tipo de abordaje se le conoce como *genotipo-primero*³⁵.

El CUGS tiene un fenotipo variable que afecta múltiples órganos y sistemas. Su amplia variabilidad se encuentra entre pacientes y también de manera intrafamiliar^{1-3,5-8}. Sin embargo, gracias a la descripción de los casos de CUGS, la sospecha diagnóstica se puede integrar con una buena semiología del paciente. Los hallazgos clínicos pueden ser clasificados como a continuación se detalla.

2.4.1. Alteraciones neurológicas

Hay un rango amplio retraso del neurodesarrollo y la discapacidad intelectual, que va desde un desarrollo normal de las habilidades cognitivas hasta afecciones

severas. Se han reportado 4 pacientes con RGND/DI y 1 con retraso del lenguaje, recuperado con terapia lingüística^{3,7,8}.

Por otra parte, se reportó por Alves et al, que el paciente con RGND/DI presentaba un patrón retrasado de mielinización detectado por resonancia magnética (RMN) cerebral⁸ y Hagedorn y colaboradores un caso con quiste en la fosa posterior¹⁶.

2.4.2. Características craneofaciales

No se han descrito con detalle las características craneofaciales de los pacientes con CUGS, solo se ha descrito puente nasal ancho en 1 paciente³ y pabellones auriculares de implantación baja con cuello ancho en otro¹⁹.

2.4.3. Alteraciones oftalmológicas

El nanofthalmos y la hipermetropía son alteraciones controversiales en el CUGS, pues se han descrito casos aislados de este defecto y casos acompañados de otras alteraciones sistémicas, incluso en pacientes pertenecientes a la misma familia con la misma variante. En la literatura se han reportado 16 pacientes con nanofthalmos y 18 con hipermetropía^{1,8,9,11-14,16,17}, siendo este la característica clínica más prevalente entre pacientes con variantes patogénicas en *MYRF*, considerando que 24 de los 49 pacientes reportados en la literatura cuentan con una revisión oftalmológica dirigida. También se ha consignado que de estos pacientes algunos desarrollaron glaucoma de ángulo cerrado en etapas tempranas o en la adultez^{11,12,14,16}.

2.4.4. Alteraciones cardiovasculares

Representan una de las alteraciones principales de estos pacientes. De los 39 pacientes reportados en la literatura con una revisión cardiovascular, 29 presentan por lo menos 1 alteración cardíaca^{1-3,5,6,8,10,11,13,15,17-19,36}. Se dividen en dos grandes grupos:

- Cardíacas:
 - Tetralogía de Fallot, comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA), persistencia del conducto arterioso (PCA), válvula mitral o aórtica hipoplásica, válvula tricuspídea displásica, *cor triatriatum* izquierdo, corazón izquierdo hipoplásico, dextrocardia¹⁻¹⁹.
- Vasculares:
 - Drenaje venoso pulmonar anómalo o síndrome de cimitarra, hipoplasia del arco aórtico ascendente y transverso, dextroposición e hipoplasia de la arteria pulmonar derecha, arteria subclavia derecha retroesofágica¹⁻¹⁹.

Pueden presentarse como malformación única o como cardiopatía congénita compleja. De las alteraciones mencionadas, el síndrome de cimitarra se ha

reportado en 7 pacientes^{2,3,6,10,17,19} y corazón izquierdo hipoplásico en 12 individuos^{1,2,5,6,8,10,15,19,36}.

2.4.5. Alteraciones del aparato respiratorio

Se han descrito estrechamiento de la tráquea media a distal, broncomalacia, ramificación bronquial anormal, hipoplasia de pulmón y fusión hepatopulmonar, siendo la hipoplasia pulmonar la alteración más frecuente, con 15 pacientes reportados^{1-3,5,6,10-12,15,17-19}.

Slaba y colaboradores describen en su publicación sobre una familia con dos hermanas afectadas por probable mosaicismo gonadal, de las cuales en autopsia se encontró displasia rabdomiomatosa en una de ellas y pulmones izquierdos unilobares en ambas pacientes¹⁹.

2.4.6. Alteraciones gastrointestinales

La hernia diafragmática congénita afecta tanto el aparato respiratorio como el gastrointestinal, y es una de las malformaciones clave para el diagnóstico en el contexto sindromático, siendo 18 pacientes reportados en la literatura los que presentan esta alteración^{1-3,6,7,10,13,18,19}. Se ha encontrado en algunos pacientes bazo accesorio, bazo hendido, malrotación intestinal y divertículo de Meckel^{1,3,5,6,19}.

2.4.7. Alteraciones genitourinarias

Son las alteraciones más frecuentes, aunque variadas, con 26 de 35 pacientes reportados con alguna afección en este sistema^{2,3,5-11,15,17-19,36}. Van desde genitales ambiguos a manifestaciones fenotípicas leves:

- En varones: criptorquidia unilateral o bilateral, testículos evanescentes, testículos pequeños, hipospadias, micropene, escroto anormal, fusión hepatotesticular, fusión esplenotesticular, uraco persistente, motilidad espermática disminuida^{2,3,5-11,15,17,18}.
- En mujeres: ausencia o hipoplasia de ovarios, trompas de Falopio, útero o vagina, así como, fusión esplenogonadal, útero didelfo y duplicación vaginal^{6,7,9,19}

Se ha reportado 1 caso de paciente con riñón en herradura e hidronefrosis².

2.4.8. Alteraciones esqueléticas

Pinz y colaboradores reportaron sindactilia leve del 2do y 3er orjejos de pie izquierdo en uno de sus pacientes³.

2.4.9. Alteraciones endocrinológicas

Se ha reportado en 1 paciente fibrosis tiroidea³. Por otra parte, Hamanaka y col reportaron hipogonadismo hipergonadotrófico en aquellos pacientes con alteraciones genitourinarias⁷.

2.5. Estudios de laboratorio

Ante la sospecha de CUGS sería de utilidad realizar un perfil hormonal y cariotipo en aquellos pacientes que cursen con diferencias en el desarrollo sexual, como parte del abordaje de una DDS^{7,37,38}.

2.6. Estudios de imagen

De acuerdo con las alteraciones presentadas en la mayoría de los pacientes, es de utilidad solicitar como parte del abordaje de CUGS:

- Para la evaluación de nanofthalmos: ultrasonido ocular o tomografía computarizada ocular (OCT)^{1,39}.
- Debido a que las principales alteraciones cardiovasculares son de tipo estructural, el abordaje deberá incluir un electrocardiograma, una radiografía de tórax y un ecocardiograma^{1-3,5-8,40}.
- Dependiendo del momento de la sospecha, las alteraciones a nivel del aparato respiratorio pueden ser detectadas por ultrasonido obstétrico, en la etapa prenatal, o bien, por tomografía computada de tórax^{41,42}.
- La elección de las diversas modalidades de imagen que son útiles para la evaluación de alteraciones gastrointestinales debe ser valorada entre el clínico y el radiólogo, ya que, dependiendo del caso, puede ser más eficaz el uso de ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal⁴³.
- Dependiendo de la sospecha clínica y la edad del paciente, el abordaje de malformaciones genitourinarias puede ser mediante ultrasonido obstétrico, pélvico y testicular (dependiendo del caso), tomografía computarizada o resonancia magnética, ya que la visibilidad de estructuras genitales internas es menor en edades pequeñas^{37,38,44}.

2.7. Estudios moleculares

El diagnóstico de CUGS se confirma en un individuo con hallazgos sugestivos y una variante heterocigota patogénica (o probablemente patogénica) en el gen *MYRF*. Los estudios moleculares pueden tener múltiples abordajes, dependiendo del fenotipo presentado por el paciente, se puede hacer uso de genotipificación de gen único, o bien, de panel de genes que incluyan además de *MYRF*, otros genes asociados a DSD, cardiopatías congénitas, hernia diafragmática o nanofthalmos/hiperopía, dependiendo del contexto del paciente⁴. Por otra parte, considerando la variabilidad de los fenotipos entre pacientes, el abordaje mediante la genotipificación de exoma o genoma es posible y factible

Hasta la fecha, el 100% de los pacientes reportados en la literatura presentan variantes detectables por secuenciación^{1-15,17}.

2.8. Diagnósticos diferenciales

2.8.1. Síndrome de Meacham

Fue descrito por primera vez en 1991 por Meacham y colaboradores, al reportar dos individuos con cardiopatía congénita compleja, ambigüedad genital que consistió en duplicación vaginal, hipovirilización de genitales externos y persistencia de conductos müllerianos, así como hipoplasia pulmonar y alteraciones diafragmáticas⁴⁵. Posteriormente fueron publicados otros 5 pacientes con características similares⁴⁶.

Dentro de las cardiopatías y alteraciones vasculares congénitas se han descrito en el síndrome de Meacham el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular, comunicación interauricular, aurícula derecha única, dextrocardia, persistencia del conducto arterioso, válvula aórtica bicúspide, retorno venoso pulmonar parcial y total anómalo, coartación aórtica, ausencia de venas no pulmonares, ventrículo izquierdo pequeño. La hipoplasia pulmonar se ha encontrado tanto unilateral como bilateral, de igual manera, se han reportado pacientes con adhesión hepática-pulmonar, estenosis bronquial, ausencia de división lobar de los pulmones, displasia alveolar primaria, displasia rabiomatososa y secuestro pulmonar. Además de la hernia diafragmática, a nivel gastrointestinal se reportan bazo accesorio, bazo adherido al hígado y fusión gonadal-esplénica⁴⁵⁻⁴⁷.

En 2007, Suri y colaboradores, reportaron una serie de 8 pacientes con síndrome de Meacham, y en 2 de ellos identificaron variantes patogénicas en *WT1*⁴⁷. Los mismos autores debaten si estas variantes son en realidad la causa genética del síndrome, o bien, si estos pacientes forman parte de la presentación clínica del espectro de alteraciones en *WT1*, que incluye al síndrome de Frasier y al síndrome de Denys-Drash^{47,48}.

Debido a las similitudes entre los fenotipos del síndrome de Meacham y CUGS, se considera uno de los principales diagnósticos diferenciales.

2.8.2. Síndrome de PAGOD

PAGOD corresponde al acrónimo en inglés sugerido por Kennerknecht y Sorgo et al. para hipoplasia Pulmonar, AGonadismo, Onfalocele, Dextrocardia y defecto Diafragmático. En 1993 reportaron dos pacientes con cardiopatía congénita, hipoplasia de arteria pulmonar, dextrocardia, hipoplasia pulmonar, agonadismo, onfalocele y hernia diafragmática⁴⁹. Hasta la fecha se han descrito en la literatura mundial alrededor de 13 casos⁴⁹⁻⁵⁵.

Dentro de las alteraciones pulmonares encontradas en pacientes con síndrome de PAGOD están la hipoplasia y/o ausencia pulmonar; además de agonadismo, en el sistema genitourinario se han descrito diferentes grados de ambigüedad genital, hipoplasia y/o ausencia de estructuras müllerianas y wolffianas, que también generan alteraciones en el perfil hormonal de estos pacientes. Si bien la dextrocardia se encontró en los pacientes reportados inicialmente, estos también pueden cursar con otras cardiopatías congénitas como comunicación interauricular, comunicación interventricular, hipoplasia de corazón izquierdo, síndrome de Wolff-Parkinson-White, atresia de válvula mitral y doble salida de ventrículo derecho⁴⁹⁻⁵⁵.

La etiología del síndrome de PAGOD no está establecida, se sugiere que tiene origen por errores en el desarrollo temprano durante la embriogénesis. Hay algunos autores que argumentan sobre la posibilidad de que se trate de un déficit de vitamina A o de ácido retinoico^{51,55}.

El síndrome de PAGOD, así como el síndrome de Meacham mencionado previamente, pudieran estar relacionados entre sí con el CUGS y los casos publicados con estos dos diagnósticos tener en realidad variante patogénica en el gen *MYRF*, tal como lo argumentan Alves y colaboradores, debido a los fenotipos sobrelapantes entre los pacientes con estos diagnósticos clínicos⁸.

2.9. Tratamiento

En la actualidad no se cuenta con una guía que especifique el manejo que debe darse a los pacientes con CUGS, sin embargo, el manejo puede basarse en la búsqueda y atención dirigida de las alteraciones que se han identificado o que vaya presentando el paciente, así como las complicaciones que puedan generarse, que no es distinto al que se da en pacientes con otras entidades genéticas.

A los padres de un afectado se les debe brindar asesoramiento genético como una entidad autosómica dominante *de novo*, que conlleva un riesgo muy bajo de recurrencia para futuras gestaciones.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CUGS es una entidad delineada recientemente que consiste en diferencias del desarrollo sexual (DDS, también conocidas como alteraciones del desarrollo o de la diferenciación sexual o trastornos del desarrollo o de la diferenciación sexual), alteraciones cardiológicas, pulmonares, gastrointestinales y oftalmológicas. Este síndrome es ocasionado por variantes patogénicas en estado heterocigoto en el gen *MYRF*.

El CUGS ha tomado relevancia por el aumento de casos reportados a nivel mundial, pero hasta el momento en México no se han referido pacientes con esta enfermedad. Los casos publicados han sido detectados mediante abordaje de pacientes que padecen DDS junto con otras malformaciones congénitas mayores, sin una sospecha dirigida (*genotipo-primero*). Es de nuestro conocimiento que en el Instituto Nacional de Pediatría se atienden con frecuencia pacientes con ambos padecimientos clínicos, a partir de los cuales se puede detectar esta enfermedad, sin embargo, hasta el momento es muy poco conocida para nuestros especialistas y no se ha llevado a cabo el análisis epidemiológico y de características clínicas y moleculares de la misma.

3.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles es el fenotipo y el genotipo presentes en los pacientes con diagnóstico de síndrome cardíaco-urogenital atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

El CUGS a pesar de ser una enfermedad ultra rara tiene consecuencias médicas muy importantes para los afectados y sus familias. En el servicio de consulta externa de genética del Instituto Nacional de Pediatría (INP) el abordaje de DDS es un motivo de consulta relativamente frecuente. Algunos casos se presentan como casos sindrómicos, es decir, presentan alteraciones en otros aparatos y sistemas, los cuales pueden tener datos que correspondan con el CUGS.

Una descripción amplia del fenotipo y de los hallazgos genéticos de los pacientes con diagnóstico de CUGS permitiría definir cuáles son las manifestaciones más frecuentes en nuestra población y aportar datos al espectro clínico y molecular de esta enfermedad. Reconocer a los pacientes con este diagnóstico, también contribuirá a difundir la entidad y dirigir adecuadamente el abordaje multidisciplinario que requieren los afectados.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Describir el fenotipo y, en su caso, el genotipo, de los pacientes con diagnóstico de síndrome cardiaco-urogenital, atendidos en la consulta externa de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría de 2018 a 2022.

5.2. Objetivos específicos

- Reportar el número de pacientes con CUGS
- Describir sus características sociodemográficas
- Describir sus antecedentes perinatales.
- Describir sus características somatométricas y las alteraciones presentes en órganos y sistemas.
- Describir las alteraciones moleculares encontradas en los pacientes que cuenten con estudio genético confirmatorio (WES).

6. HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio descriptivo, no se desarrollará una hipótesis.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Tipo de estudio

El presente trabajo, por la finalidad del estudio es descriptivo, conforme al control de la asignación de los hechos es observacional, de acuerdo con la secuencia en el tiempo es transversal y por su fuente primaria y direccionalidad, retrospectivo.

7.2. Población objetivo

Pacientes pediátricos mexicanos con DDS de tipo sindromático.

7.3. Población elegible

Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría atendidos por el servicio de Consulta Externa del Departamento de Genética Humana entre el año 2018 y 2022 con el diagnóstico clínico de DDS de tipo sindromático.

7.4. Criterios de selección

7.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo, incluyendo indeterminado o no asignado, en un rango de edad entre 0 a 18 años al momento de su primera consulta en el servicio de Consulta Externa del Departamento de Genética Humana, que hayan sido atendidos entre 2018 y 2022.
- Pacientes en quienes el expediente clínico físico y electrónico se encuentre completo y accesible.
- Que presenten DDS en conjunto con otros defectos mayores, incluyendo al menos dos de las siguientes características:
 - Cardiopatía congénita
 - Hernia diafragmática congénita
 - Hipoplasia pulmonar
 - Alteraciones oculares
 - Defectos de tracto gastrointestinal
 - Defectos renales
 - Retraso del crecimiento y del neurodesarrollo

7.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con datos clínicos incompletos en el expediente clínico.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter o algún otro diagnóstico de DDS sindromática por alteración citogenética.

7.5. Tamaño de la muestra

Debido a que se pretende reportar eventos, no se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, por lo que el reclutamiento de los pacientes será mediante un método

no probabilístico por conveniencia de forma consecutiva. Se calculan captar unos 40 pacientes con DDS de tipo sindrómico durante el periodo de estudio.

7.6. Método

7.6.1. De las características clínicas

De los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con DDS de tipo sindromático se realizará una revisión del expediente físico y electrónico, para definir si se cumplen criterios para diagnóstico de CUGS (8.6.4). En los casos positivos se revisarán sus datos demográficos y se aplicará una “Lista de cotejo de exploración física dirigida para pacientes con síndrome cardíaco-urogenital”, la cual incluye todos aquellos datos clínicos y de estudios de gabinete por órganos y sistemas, correspondientes a los reportados en la literatura mundial.

7.6.2. De los datos somatométricos

De los pacientes del INP con CUGS, se realizará una revisión del expediente físico y electrónico, para obtener el peso, talla y perímetro cefálico más recientes obtenidos por el servicio de Genética. En caso de no encontrarse disponibles, o tener más de un año de haberse realizado, se obtendrán de lo descrito, en orden prioritario, por los servicios de Endocrinología, Gastroenterología y Nutrición o Consulta Externa de Pediatría. Se calcularán las desviaciones estándar de todas las variables de acuerdo con la edad gestacional y cronológica, según corresponda.

7.6.3. Del análisis molecular

De aquellos pacientes que cuenten con estudio molecular, se captará la variante detectada por WES y se verificará su estatus en 3 distintas bases de datos curadas (ClinVar, Franklin by Genoox y Varsome), con la finalidad de asegurar que el resultado no haya cambiado con el paso del tiempo.

7.6.4. De los criterios diagnósticos para CUGS

Aunque a la fecha no han sido establecidos criterios clínicos, para definir un caso positivo de CUGS entre los casos captados de DDS de tipo sindrómico, nos basaremos en los publicado para hallazgos clínicos, citogenéticos o de imagen por Kaplan et al. para *GeneReviews*⁴:

Se considerará caso de CUGS:

- Pacientes que cuenten con variante patogénica o probablemente patogénica en *MYRF*, confirmada por estudio molecular.

O bien:

- Pacientes con diagnóstico de DDS, por presencia de:
 - Clínico: Genitales ambiguos, micropene, hipospadias, y/o criptorquidia en individuos 46,XY o anomalías müllerianas en individuos 46,XX

- De imagen: Hipoplasia o aplasia de ovarios y/o estructuras müllerianas en individuos 46,XX, o presencia de estructuras müllerianas en individuos 46,XY.
- Dos o más de los siguientes hallazgos clínicos o de imagen:
 - Clínicos:
 - Oculares: nanofthalmos o hiperopía alta.
 - Cardiopatía congénita incluyendo corazón izquierdo hipoplásico o síndrome de cimitarra
 - Hernia diafragmática congénita
 - Hipoplasia pulmonar
 - De imagen:
 - Malrotación intestinal.

7.7. Variables y definiciones operacionales

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Medición de la variable
Datos sociodemográficos			
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de la recolección de los datos.	Intervalo Numérica	Años
Sexo asignado al nacimiento	Estará acorde a los genitales externos del paciente, descritos al momento del nacimiento.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino 3= Indeterminado
Sexo actual	Estará acorde a los genitales externos del paciente y la asignación después de abordaje diagnóstico.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino 3= Indeterminado
Consanguinidad	Apareamiento entre individuos con al menos un ancestro en común.	Nominal Dicotómica	1= Positiva 2= Negativa
Endogamia	Pareja que provienen de una comunidad pequeña (menos de 5 mil habitantes) o bien, diferentes, pero que se encuentren a menos de 20 minutos de distancia a pie.	Nominal Dicotómica	1= Positiva 2= Negativa
Isonimia	Pareja que comparte el mismo apellido.	Nominal Dicotómica	1= Positiva 2= Negativa

Datos del embarazo y nacimiento			
Número de gesta	Número del orden que ocupa el paciente entre los embarazos totales de la madre.	Discreta	1 al 10
Edad de la madre al momento del embarazo	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el momento en el que la madre se conoció con el diagnóstico de embarazo.	Intervalo Numérica	Años
Edad del padre al momento del embarazo	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta el momento en el que la madre se conoció con el diagnóstico de embarazo.	Intervalo Numérica	Años
Complicaciones durante el embarazo	Eventos adversos detectados en el periodo pre, trans y postnatal.	Nominal	1= Amenaza de aborto 2= Amenaza de parto pretérmino 3= Infecciones de vías urinarias o vaginales 4= Enfermedades hipertensivas del embarazo 5= Diabetes gestacional 6= Hemorragia obstétrica 7= Varios 8= Otros 9= Ninguna 999 = No reportado
Exposición a teratógenos	Exposición del embrión o feto durante el embarazo a un agente de manera directa o indirectamente, que se conoce con potencial de causar anomalías estructurales o funcionales.	Nominal Dicotómica	1= Positiva 2= Negativa

Restricción del crecimiento intrauterino	Condición en la que el feto posee una estimación de peso menor al percentil 10 para esa población a una determinada edad gestacional.	Nominal Dicotómica	1= Positiva 2= Negativa
Edad gestacional al nacimiento	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación hasta el nacimiento, o bien, aquella que fue estimada con el reporte de ultrasonido obstétrico realizado en el primer trimestre.	Discreta	Semanas de gestación
Vía de parto	Vía de salida del feto desde el interior del útero materno a la vida extrauterina.	Nominal Dicotómica	1= Vaginal 2= Abdominal
Peso al nacimiento	Peso registrado inmediatamente posterior al nacimiento.	Continua	Gramos
Talla al nacimiento	Talla registrada inmediatamente posterior al nacimiento.	Continua	Centímetros
Puntaje APGAR	Puntaje establecido de acuerdo con los datos de bienestar del neonato en el primer y quinto minutos después del nacimiento.	Discreta	1 al 10
Datos somatométricos			
Peso	Peso registrado en la última valoración clínica.	Continua	Kilogramos
Talla	Talla registrada en la última valoración clínica.	Continua	Centímetros
Perímetro cefálico	Perímetro cefálico registrado en la última valoración clínica.	Continua	Centímetros
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla elevado al cuadrado.	Continua	Kilogramos sobre metros al cuadrado
Datos clínicos			
Alteraciones neurológicas	Patología anatómica y/o funcional conocida del sistema nervioso central.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No

Retraso en el neurodesarrollo	Retraso en adquisición de hitos en alguna de las áreas del neurodesarrollo antes de los 6 años.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Discapacidad intelectual	Dificultad para la realización de algunas de las áreas del neurodesarrollo después de los 6 años.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Grado de discapacidad intelectual	Definida de acuerdo con el puntaje obtenido tras una prueba de estimación de coeficiente intelectual después de los 6 años.	Nominal	1= Leve 2= Moderada 3= Grave 4= Negativo
Retraso del lenguaje	Retraso en adquisición de hitos en alguna de las áreas del lenguaje para la edad al momento de la evaluación.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Retraso motor	Retraso en adquisición de hitos motores gruesos o finos al momento de la evaluación.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	Trastorno neurobiológico caracterizado por dificultad para mantener la atención voluntaria frente actividades y unido a la falta de control de impulsos.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Trastorno del espectro autista (TEA)	Deficiencia persistente en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Epilepsia	Trastorno crónico neurológico no transmisible del cerebro, que se caracteriza por convulsiones recurrentes no provocadas.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteración estructural del sistema nervioso central	Patología anatómica de los componentes del sistema nervioso central.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Características clínicas			
Implantación capilar anterior	Línea donde inicia el nacimiento anterior del cuero cabelludo.	Nominal	1=Baja 2= Alta 3= Regular

Implantación capilar posterior	Línea donde inicia el nacimiento posterior del cuero cabelludo.	Nominal	1=Baja 2= Alta 3= Regular
Forma de la frente	Características de la parte superior de la cara, comprendida entre el borde superior de las órbitas oculares y el nacimiento anterior del cuero cabelludo.	Nominal	1= Amplia 2=Estrecha 3= Regular
Características de las cejas	Comprende la longitud, forma y densidad capilar de las cejas.	Nominal	1= Rectas 2= Arqueadas 3= Escasas 4= Pobladas 5= Regulares
Longitud de las fisuras palpebrales	Distancia entre el canto interno y el canto externo de cada ojo. Subjetivo.	Nominal	1= Cortas 2= Largas 3= Regulares
Posición de las fisuras palpebrales	Ángulo que posee la línea que se forma entre el canto interno y externo de cada ojo, del plano horizontal.	Nominal	1= Oblicuas hacia arriba 2= Oblicuas hacia abajo 3= Horizontales
Epicanto	Extensión lateral de la piel del puente nasal que cae sobre el canto interno y cubre el ángulo interno de la fisura orbitaria.	Nominal Dicotómico	1= Si 2= No
Altura del puente nasal	Proporción de la base de la nariz para la proporción facial.	Nominal	1= Bajo 2= Alto 3= Regular
Forma de la punta nasal	Características del pronasal.	Nominal	1= Plana 2= Bulbosa 3= Regular 4= Bífida
Longitud del filtrum	Medida del largo del surco vertical en la parte central del labio superior que se extiende desde implantación de la columnella hasta la cara superior del borde vermellón del labio.	Nominal	1= Corto 2= Largo 3= Regular
Grosor de los labios	Medida de los labios superior e inferior para la edad.	Nominal	1= Delgados 2= Gruesos 3= Regulares

Forma del mentón	Características de la fusión de las dos prominencias mandibulares.	Nominal	1= Micrognatia 2= Retrognatia 3= Prognatismo 4= Regular
Defectos palatinos	Alteración de la fusión del paladar.	Nominal Dicotómico	1= Si 2= No
Úvula bífida	Fisura de la úvula que va desde muesca posterior a la duplicación completa de la úvula.	Nominal Dicotómico	1= Si 2= No
Implantación de los pabellones auriculares	Posición de los pabellones auriculares por debajo de la línea horizontal comprendida entre el canto externo del ojo y el occipucio.	Nominal	1= Alta 2= Baja 3= Regular
Microtia	Longitud de la distancia máxima del aspecto superior al aspecto inferior del oído externo que se encuentra >2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado para la edad y sexo, o bien, ausencia de estructuras anatómicas del oído externo con o sin longitud alterada.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Cuello ancho	Diámetro del cuello que se encuentra >2 desviaciones estándar de lo esperado para la edad y sexo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones oftalmológicas	Patología ocular anatómica y/o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Microftalmia	Disminución >2 desviaciones estándar de la longitud anteroposterior del globo ocular.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Nanoftalmos	Longitud axial corta por segmentos anterior y posterior del ojo pequeños con dimensiones normales de la cámara anterior.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipermetropía	Alteración de la refracción del ojo, en el cual la convergencia de los rayos de luz ocurre detrás de la retina.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No

Glaucoma de ángulo cerrado	Establecimiento de neuropatía óptica característica por déficit estructural y funcional.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones auditivas	Patología auditiva anatómica y/o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipoacusia	Disminución de la capacidad auditiva.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones cardiovasculares	Patología del corazón y/o los vasos sanguíneos, anatómica y/o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Retorno venoso anómalo parcial	Defecto cardíaco presente al nacer en el cual una o más de las venas pulmonares drenan en la aurícula derecha o sus tributarias venosas.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Comunicación interventricular	Solución de continuidad de la pared entre los ventrículos cardíacos.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Comunicación interauricular	Solución de continuidad en el tabique entre las dos aurículas cardíacas.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Persistencia del conducto arterioso	Presencia posterior al periodo neonatal en niños nacidos a término del ductus arterioso, abierto y con flujo sanguíneo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Coartación aórtica	Disminución del calibre en la aorta y que dificulta el flujo de la aorta ascendente hasta la descendente.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Estenosis mitral	Estrechamiento del orificio de la válvula mitral que causa obstrucción de la circulación sanguínea de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Estenosis aórtica	Estrechamiento del orificio de la válvula aórtica que causa obstrucción de la circulación sanguínea del ventrículo izquierdo a la aorta ascendente.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No

Estenosis pulmonar	Estrechamiento del orificio de la válvula pulmonar que causa obstrucción de la circulación sanguínea del ventrículo derecho a la arteria pulmonar.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Aorta bivalva	Válvula aórtica que solo tiene dos valvas en lugar de tres.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	Hipoplasia del ventrículo izquierdo y aorta ascendente, alteración del desarrollo de las válvulas aórtica y mitral, con presencia o no de comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Dextrocardia	Condición en la que el vértice del corazón se dirige hacia el lado derecho del tórax.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Arritmia	Ritmo cardíaco distinto al ritmo sinusal.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones pulmonares	Patología del sistema respiratorio anatómica o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipoplasia pulmonar	Alteración del desarrollo pulmonar que abarca una disminución del número o tamaño de las vías aéreas, alveolos y vasos pulmonares.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteración en sistema gastrointestinal	Patología del sistema gastrointestinal anatómica o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hernia diafragmática congénita	Malformación congénita en la cual hay una apertura anormal del diafragma que puede permitir que el contenido abdominal ingrese a la cavidad torácica.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No

Bazo hendido	Defecto congénito por alteración en la forma del bazo, por persistencia de los surcos que originalmente separan los lóbulos fetales del bazo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Bazo accesorio	Error en la fusión y localización del bazo fetal.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Malrotación intestinal	Fracaso del intestino en asumir la posición normal en el abdomen durante el desarrollo intrauterino.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Malformación ano-rectal	Serie de alteraciones congénitas que interfieren con las deposiciones normales en un individuo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones del aparato renal	Patología del sistema renal anatómica o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Riñón en herradura	Fusión de ambas unidades renales a través de su polo inferior en la línea media.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones del sistema genitourinario	Patología del sistema genitourinario anatómica y/o funcional reconocida	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Genitales ambiguos	Masculinización insuficiente de los genitales en varones genéticos o virilización de mujeres genéticas.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Criptorquidia	Descenso incompleto de uno o ambos testículos a través del canal inguinal.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Testículos pequeños	Testículo con un volumen menor a 2 desviaciones estándar para la edad.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Escroto anormal	Escroto con características distintas a las esperadas.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica

Micropene	Pene de estructura normal cuya longitud es menor a 2 desviaciones estándar para la edad.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Hipospadias	Formación anormal de la uretra masculina que provoca que la abertura no esté en la punta del pene.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Persistencia de estructuras müllerianas	Presencia de derivados müllerianos en pacientes con cariotipo 46,XY	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Clitoromegalia	Tamaño del clítoris por encima de lo esperado para la edad.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipoplasia o ausencia de ovarios	Órgano rudimentario con acusada disminución o ausencia de las células germinales del ovario.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Hipoplasia o ausencia de trompas de Falopio	Defecto del desarrollo de los conductos müllerianos que alteran el desarrollo y morfología de las trompas de Falopio.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Hipoplasia o ausencia de útero	Malformación del tracto urogenital, congénito, caracterizada por un útero pequeño de forma regular, alargado con fondo normal, de forma anómala, o inexistente.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Útero didelfo o útero bicorne completo	Malformación congénita que ocasiona que el útero tenga su cavidad y dos cuellos uterinos separados.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Hipoplasia o ausencia de vagina	Alteración del desarrollo del canal vaginal.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica
Duplicación vaginal	Anomalía congénita de la vagina que se caracteriza por la presencia de un tabique longitudinal que se extiende completamente hasta el introito.	Nominal	1= Si 2= No 3= No aplica

Alteraciones esqueléticas	Patología del esqueleto axial y/o apendicular, anatómica y/o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones de la segmentación vertebral	Trastorno del desarrollo embrionario de los elementos vertebrales.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Sindactilia	Fusión de los dedos de las manos o los pies, a nivel cutáneo y/u óseo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Escoliosis	Curvatura anormal de la columna vertebral.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones dermatológicas	Patología de la piel y/o sus anexos anatómica y/o funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Máculas hiperpigmentadas	Lesión cutánea primaria plana, visible, con aumento de la pigmentación de la piel, de menos de 1 cm de diámetro.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Alteraciones inmunológicas	Patología del sistema inmunológico funcional reconocida.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipoplasia del timo	Ausencia o falta de desarrollo del timo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Estudios de gabinete			
Tipo de cariotipo normal	Conjunto completo de los cromosomas de un individuo.	Nominal Dicotómica	1= 46,XX 2= 46,XY
Estudio de microarreglos	Estudio genético basado en una serie de sondas de DNA con secuencia conocida, unidas a un soporte sólido en una disposición regular y prefijada.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No

Estudio de genotipificación	Estudio que permite determinar el genotipo de un individuo.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Tipo de genotipificación	Proceso de determinar las diferencias del genotipo de un individuo mediante el análisis de la secuencia de nucleótidos.	Nominal	1= Secuenciación de gen único 2= Panel de genes 3= Exoma completo
Variante puntual patogénica o probablemente patogénica	Alteración en la secuencia de nucleótidos de ADN, cuyo impacto en el fenotipo es conocido y basado en criterios emitidos por la ACMG.	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Tipo de variante puntual	Alteración en la secuencia de nucleótidos de ADN que se clasifica dependiendo si se trata del cambio, ausencia o ganancia de nucleótidos en una posición determinada.	Nominal	1= Sustitución 2= Inserción 3= Delección 4= Duplicación 5= Conversión
Efecto de variante puntual	Resultado a nivel del producto génico producido por la alteración de la secuencia de nucleótidos.	Nominal	1= <i>Missense</i> 2= <i>Nonsense</i> 3= <i>Frameshift</i> 4= Silenciosa 9= No aplica

8. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al tratarse de un estudio descriptivo, sólo se utilizarán medidas y expresiones de estadística descriptiva para los resultados, tales como frecuencias en términos de proporción para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Lo anterior será apoyado mediante el uso del software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25.0.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se adhiere a las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki, donde se menciona que el bienestar de toda persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses, y respetando los 4 principios bioéticos de Beauchamp y Childress: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia, por lo que todos los datos recabados serán tratados con la debida confidencialidad y el adecuado resguardo. Al tratarse de una investigación retrospectiva no se requerirá consentimiento informado.

10.RESULTADOS

10.1. Población de estudio

De acuerdo al protocolo, se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta externa del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, entre enero del 2018 a diciembre del 2022, con diagnóstico de DDS en conjunto con otros defectos mayores. Se recolectó la información de 45 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. A dicho grupo se le denominó “pacientes con DDS sindrómica”.

Se obtuvo la frecuencia del sexo tanto el asignado al nacimiento como actual (Tabla 3), reportándose con sexo al nacimiento masculino en el 57.8% (26/45), femenino en 26.7% (12/45) e indeterminado en 15.6% (7/45), mientras que el sexo actual se reportó como masculino 66.7% (30/45), femenino 31.1% (14/45) e indeterminado 2.2% (1/45).

Tabla 3. Sexo del paciente asignado al nacimiento y actual

Parámetro	n	%
<i>Sexo asignado al nacimiento</i>		
Femenino	12	26.7
Masculino	26	57.8
Indeterminado	7	15.6
<i>Sexo actual</i>		
Femenino	14	31.1
Masculino	30	66.7
Indeterminado	1	2.2

La media de la edad actual del total de pacientes fue de 6 años 6 meses, siendo el paciente de menor edad de 9 meses y el de mayor edad de 16 años 4 meses. Las medias de edad por sexo masculino/femenino son similares al del total, de 6 años 7 meses para los varones y de 6 años 5 meses para las mujeres (Tabla 4).

Tabla 4. Edad de la población de estudio

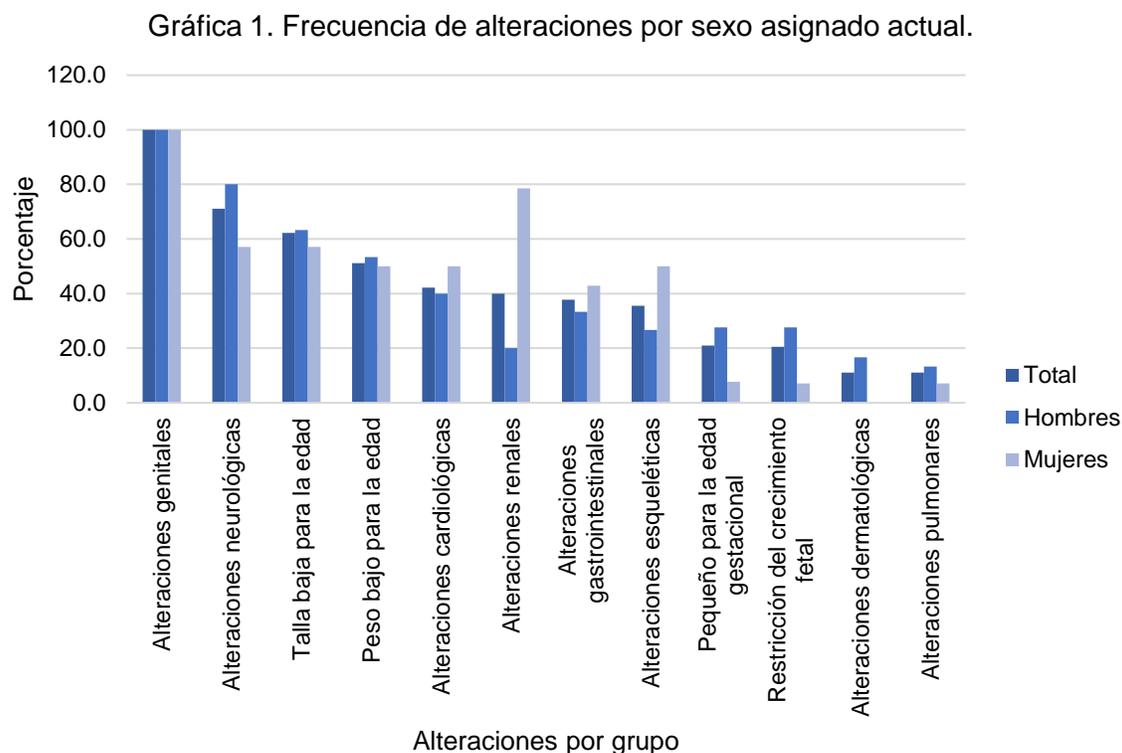
Parámetro	Media*	DE
Total	6.5	3.64
Masculino	6.65	4.00
Femenino	6.45	2.79
Indeterminado	2.5	

*Prueba de normalidad Shapiro-Wilk: total p 0.072, masculino p 0.140, femenino p 0.355

La frecuencia de las distintas alteraciones no genitales en los pacientes con DDS sindrómica fue variada, siendo las alteraciones neurológicas las más reportadas, con 32 pacientes (71.1%), seguido de talla baja, presente en 28 pacientes (62.2%) y alteraciones cardiológicas y oftalmológicas, encontradas en 19 pacientes (42.2%) cada una (Tabla 5). Dichas alteraciones se detallan en la sección 10.4.

Tabla 5. Frecuencia de alteraciones no genitales presente en los pacientes con DDS sindrómica

Alteración	n	%
Alteraciones genitales	45	100
Alteraciones neurológicas	32	71.1
Talla baja	28	62.2
Alteraciones cardiológicas	19	42.2
Alteraciones oftalmológicas	19	42.2
Alteraciones renales	18	40.0
Alteraciones gastrointestinales	17	37.8
Alteraciones esqueléticas	16	35.6
Alteraciones pulmonares	6	13.3
Alteraciones dermatológicas	5	11.1
Alteraciones audiológicas	4	8.9
Alteraciones inmunológicas	0	0



10.2. Antecedentes heredofamiliares

Dentro del grupo de pacientes se recolectó la información referida por alguno de los padres o tutores sobre antecedente de consanguinidad, endogamia e isonimia en la familia del paciente reportándose 2 parejas de padres con algún grado de consanguinidad (4.4%), 3 con endogamia reconocida (6.7%) y 3 con isonimia presente (6.7%).

Con respecto a la edad de los progenitores al momento de la concepción, se encontró información de las madres en 44 casos, siendo su mediana de edad 26 años, con la madre más joven de 13 años y la de mayor edad de 45 años. Entre los padres, se registró la edad en 41 casos, la mediana fue de 29 años, el padre más joven tenía 16 años y el de mayor edad, 63 años. Además, se encontró que el 19.51% (8/41) tenía una edad igual o mayor a 40 años (Tabla 6).

Tabla 6. Edad de los padres al momento del embarazo

Parámetro	Mediana (Rango)*	Mínimo	Máximo
Edad de la madre	26 (7)	13	45
Edad del padre	29 (47)	16	63

*Prueba de normalidad Shapiro-Wilk: edad de la madre p 0.046, edad del padre p 0.001

10.3. Antecedentes prenatales

En 44 pacientes se tuvo información sobre el número de gesta materna, 15 pacientes (34.1%) fueron la primera gesta de la madre, 13 pacientes (29.5%) la segunda gesta, 11 pacientes (25%) la tercera gesta, 4 (9.1%) y 1 (2.3%) pacientes fueron la cuarta y quinta gesta, respectivamente. En el mismo número de pacientes, se informó sobre la cantidad y tipo de complicaciones durante el embarazo, siendo lo más reportado la presencia de más de una complicación durante la gestación (40.9%), con las siguientes combinaciones:

- Amenaza de aborto e infección de vías urinarias (IVU)/cervicovaginitis en diferentes trimestres.
- Amenaza de parto pretérmino y oligohidramnios.
- IVU, preeclampsia y diabetes mellitus.
- Oligohidramnios, colestasis hepática y preeclampsia, entre otras.

En segundo lugar, hubo complicaciones únicas del embarazo, las más reportadas fueron: infecciones vaginales o urinarias aisladas en 31.8% de los casos, amenaza de aborto aislada (9.1%), así como 4 gestaciones con otras alteraciones como hipotiroidismo, oligohidramnios y virilización. Se destacan dos embarazos gemelares, uno de los cuales tuvo el fallecimiento del gemelo 1 en las primeras 24 horas de vida extrauterina y el gemelo 2 siendo el paciente de esta cohorte. Por

otra parte, en el 20.5% (9/44) se refirió el diagnóstico de restricción del crecimiento fetal (FGR).

En 43 casos se obtuvo información sobre exposición a teratógenos, en algunos con más de un teratógeno involucrado. Hubo exposición positiva en 55.9% (24/45) de los casos, siendo los más reportados los antibióticos en 16 casos y progesterona en 6 casos. De estos últimos, en 4 casos la exposición sucedió durante el 1er trimestre de gestación.

En 43 pacientes se reportó la edad gestacional al nacimiento. Al ser un parámetro con distribución no normal (prueba de normalidad Shapiro-Wilk, p 0.006), se calculó mediana, que fue de 37.4 semanas de gestación (SDG), con un rango entre 29 y 42 semanas. De acuerdo con la clasificación por edad gestacional, 21 pacientes nacieron con prematuridad (48.8%) y solo 1 paciente nació posmaduro (2.3%). La vía de parto en estos pacientes fue abdominal en el 72.1% (31/43) y vaginal en el 27.9% (12/43).

El puntaje APGAR al primer minuto fue reportado solo en 35 casos, la moda fue de 8, siendo el puntaje mínimo de 0 y máximo de 9. Para el minuto cinco se registró información en 33 casos, con una moda de 9 y un rango de 7 a 9.

10.4. Características clínicas

10.4.1. Somatometría

10.4.1.1. Al nacimiento

Al menos un dato de la somatometría (peso o talla) estuvo disponible en 40 pacientes. Se calculó la media y desviación estándar (DE) de cada uno, así como la DE de acuerdo con las gráficas de Fenton, de acuerdo con el sexo y la edad gestacional de cada paciente (Tabla 7), la información del paciente que permanece con sexo indeterminado, no se incluyó en los cálculos. Se consideró peso y talla bajos cuando el valor de las DE fue menor a -2. El 20.9% (9/43) de los pacientes presentaron peso bajo al nacimiento y 17.5% (7/40) talla baja al nacimiento.

Tabla 7. Somatometría al nacimiento

Parámetro	Unidad	n	Media ± DE*	Mínimo	Máximo
Peso	g	43	2480 ± 722.56	740	3780
	Puntaje Z		-0.93 ± 1.11	-4.40	0.78
Talla	cm	40	46.44 ± 4.40	33	54
	Puntaje Z		-0.64 ± 1.09	-2.67	1.57

g: gramos, cm: centímetros, *Prueba de normalidad Shapiro-Wilk: peso en kg p 0.602, peso en puntaje Z p 0.562, talla en cm p 0.330, talla en puntaje Z p 0.280.

10.4.1.2. Actual

En la última evaluación por Genética, los datos de peso y talla se consignaron en todos los 45 pacientes, para los cuales se calculó el índice de masa corporal (IMC). Hubo registro del perímetro cefálico en 40 pacientes. Se calculó la mediana y el rango de cada uno, así como la DE de acuerdo con las gráficas del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), según la edad y sexo de cada paciente (Tabla 8).

Tabla 8. Somatometría en la última valoración por Genética Médica

Parámetro	Unidad	n	Media ± DE	Mínimo	Máximo
Peso	kg	44	12.0 (46.20)*	2.40	48.60
	Puntaje Z		-1.81 ± 1.95	-5.68	3.02
Talla	cm	44	95.88 ± 26.03	48.00	149.70
	Puntaje Z		-2.20 ± 1.65	-5.35	1.57
IMC	kg/m ²	44	15.40 (16.7)*	10.40	27.10
	Puntaje Z		-0.69 ± 1.81	-4.43	2.64
Perímetro cefálico	cm	39	47.53 ± 4.45	35.00	54.50
	Puntaje Z		-1.35 ± 1.64	-6.84	1.37

kg: kilogramos, cm: centímetros, kg/m²: kilogramos/metros²; *Mediana (Rango): dato con distribución no normal por prueba de normalidad Shapiro-Wilk, peso en kg p .00, IMC en kg/m² p .03.

Se consideró peso y talla bajos para la edad cuando el valor de las DE fue menor a -2. El 51.1% (23/45) de los pacientes presentaron peso bajo y el 62.2% (28/45) talla baja. Por otra parte, se definió sobrepeso como peso o IMC en el percentil (p) >95, y obesidad, como peso o IMC en p>99, reportándose 1 paciente (2.2%) con sobrepeso y 2 pacientes con obesidad (4.4%). Se consideró talla alta para la edad cuando el valor de las DE fue mayor de 2, lo cual se encontró solo en 1 paciente (2.2%).

El perímetro cefálico (PC) se evaluó con respecto a la edad y sexo y con respecto a la talla del paciente.

- Se consideró microcefalia para la edad cuando el PC se encontró por debajo de -2 DE para la edad. Encontramos 30% (12/40) de pacientes con este diagnóstico. Se consideró microcefalia para la talla cuando la diferencia de las DE entre PC y la talla fue de 2 DE negativas o mayor. Bajo este parámetro, se encontraron solo 2 pacientes.
- Determinamos macrocefalia para la edad cuando el PC se encontró 2 DE por encima del esperado para la edad. No se encontró ningún paciente con macrocefalia para la edad. Por otra parte, se consideró macrocefalia para la talla, como la diferencia >2 de las DE del PC y la talla. Se reportaron 9 pacientes (22.5%) con macrocefalia para la talla.

10.4.2. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas

De los 45 pacientes, el 71.1% (32/45) cursó con una o más alteraciones neurológicas o psiquiátricas (Tabla 9).

En la categoría de alteraciones neurológicas, un 48.9% (22/45) presentó diagnóstico de retraso global del neurodesarrollo (RGND) o discapacidad intelectual (DI). De estos, se reportó la mayoría, 90.9% (20/22) clasificados en grado leve, 1 paciente en grado moderado y 1 grave. 5 pacientes (11.1%) tuvieron exclusivamente el diagnóstico de retraso del área del lenguaje. Por otra parte, 24.4% (11/45) tuvieron alteraciones estructurales del sistema nervioso central, como agenesia del cuerpo calloso, atrofia cerebral, hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari tipo I, síndrome de Dandy-Walker, entre otros, y 13.3% (6/45) de los pacientes cursaron con epilepsia.

En la categoría de alteraciones psiquiátricas, se reportaron 2 pacientes con trastorno de ansiedad (4.4%), y 1 paciente con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (2.2%).

Tabla 9. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas

Alteración	n	%
RGND / DI	22	71.1
<i>Grado leve</i>	20	90.9
<i>Grado moderado</i>	1	4.5
<i>Grado severo</i>	1	4.5
Alteración estructural del SNC	11	24.4
Epilepsia	6	13.3
Retraso del lenguaje	5	11.1
Trastorno de ansiedad	2	4.4
TDAH	1	2.2
TEA	0	0
Retraso motor	0	0

RGND/DI: retraso global del neurodesarrollo / Discapacidad intelectual; SNC: sistema nervioso central; TEA: trastorno del espectro autista; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

10.4.3. Características craneofaciales

Con el objetivo de determinar si alguna característica craneofacial es más constante entre los pacientes, se recabó la descripción del fenotipo facial cualitativa reportada por el médico genetista (Tabla 10).

La forma de cráneo más reportada fue normocefalia en 68.9% (31/45), seguido de dolicocefalia en 8.9% (4/45) y braquicefalia en 6.7% (3/45) de los pacientes. La implantación capilar anterior y posterior se reportó como regular en 62.2% (28/45) y 95.6% (43/45), respectivamente. La frente se describió como amplia en 46.7% (21/45) de los pacientes y como regular en el mismo porcentaje. Las cejas se reportaron principalmente como rectas en el 73.3% (33/45) de los pacientes y de densidad regular, en 45% (26/45). Los ojos se describieron en su mayoría con fisuras palpebrales de longitud regular (91.1%, 41/45) y horizontales (75.6%, 34/45), sin epicanto (73.3%, 33/45). Con respecto a la nariz, una altura del puente y punta nasales regulares fue lo más reportado, con 97.8% (25/45) y 57.8% (26/45), respectivamente. El filtrum se describió como regular y moderadamente marcado en el 64.4% (29/45) de los pacientes. El grosor de los labios predominante fue delgado, reportándose en el 48.9% (22/45), seguido de regular, en el 33.3% (15/45). La forma del mentón fue reportada como regular en el 64.4% (29/45) de los pacientes, seguido de prognatismo en el 26.7% (12/45). En cavidad oral, se registraron 3 pacientes con defectos palatinos, como paladar hendido y labio-paladar hendido, así como 1 paciente con úvula bífida. En la evaluación de pabellones auriculares, se refirió en 5 pacientes implantación baja y en 3 pacientes microtia unilateral o bilateral.

Tabla 10. Características craneofaciales

Característica	Descripción	n	%
Forma del cráneo	Normocéfalo	31	68.9
	Braquicefalia	3	6.7
	Dolicocefalia	4	8.9
	Plagiocefalia	1	2.2
	Microcefalia	1	2.2
	Macrocefalia	4	8.9
	Trigonocefalia	1	2.2
Implantación capilar anterior	Baja	2	4.4
	Alta	15	33.3
	Regular	28	62.2
Implantación capilar posterior	Baja	0	0
	Alta	2	4.4
	Regular	43	95.6
Frente	Amplia	21	46.7
	Estrecha	3	6.7
	Regular	21	46.7
Forma de las cejas	Rectas	33	73.3

	Arqueadas	10	22.2
	No especificado	2	4.4
Densidad de las cejas	Escasas	14	31.1
	Regular	26	57.8
	Pobladas	5	11.1
Longitud de las fisuras palpebrales	Cortas	3	6.7
	Largas	1	2.2
	Regulares	41	91.1
Dirección de las fisuras palpebrales	Oblicuas hacia arriba	9	20.0
	Oblicuas hacia abajo	2	4.4
	Horizontales	34	75.6
Epicanto	Presente	12	26.7
	Ausente	33	73.3
Altura del puente nasal	Baja	15	33.3
	Alta	4	8.9
	Regular	26	57.8
Forma de la punta nasal	Plana	0	0
	Bulbosa	19	42.2
	Regular	26	57.8
Filtrum	Corto	5	11.1
	Largo	11	24.4
	Regular	29	64.4
Grosor de los labios	Delgados	22	48.9
	Gruesos	8	17.8
	Regulares	15	33.3
Forma del mentón	Micrognatia	2	4.4
	Retrognatia	2	4.4
	Prognatismo	12	26.7
	Regular	29	64.4

10.4.4. Alteraciones oftalmológicas

En el 42.2% (19/45) de los pacientes se reportó una o más alteraciones oftalmológicas. En 13.3% (6/15) se reportó alguna ametropía: 3 pacientes con miopía, 2 pacientes con hipermetropía y 1 paciente con astigmatismo. En 11.1%

(5/45) de los pacientes se reportó estrabismo y en 4.4% (2/45), microftalmia. Otras alteraciones, reportadas en 17 pacientes (35.6%), fueron atrofia óptica, blefarofimosis, catarata congénita, hipoplasia del nervio óptico, macrodisco, megalocórnea, microcórnea, parálisis del orbicular izquierdo, pseudopapiledema congénito, ptosis palpebral congénita, queratocono, retracción palpebral y úlcera corneal.

10.4.5. Alteraciones audiológicas

Se reportó una alteración audiológica en 4 pacientes (8.9%), presentando 3 de ellos algún grado de hipoacusia neurosensorial y 1 paciente, hipoacusia bilateral profunda por malformación de Mondini.

10.4.6. Alteraciones cardiovasculares

Se encontraron 42.2% (19/45) de pacientes con una o más alteraciones cardiovasculares (Tabla 11). Las más reportadas fueron CIA en 24.4% (11/45), CIV y PCA en 20% (9/45) cada una, y arritmia en 6.7% (3/45) de los casos.

Tabla 11. Alteraciones cardiovasculares

Alteración	n	%
Comunicación interauricular	11	24.4
Comunicación interventricular	9	20.0
Persistencia del conducto arterioso	9	20.0
Arritmia	3	6.7
Retorno venoso parcial anormal o síndrome de Cimitarra	2	4.4
Coartación aórtica	2	4.4
Estenosis pulmonar	2	4.4
Tetralogía de Fallot	2	4.4
Cardiomegalia	1	2.2
Foramen oval permeable	1	2.2
Vena cava inferior con continuación de vena ácigos	1	2.2
Arteria subclavia anómala	1	2.2

10.4.7. Alteraciones pulmonares

De los 45 pacientes, en el 13.3% (6/45) de ellos se reportó alguna alteración pulmonar, cada una diferente: atelectasias, laringomalacia, displasia broncopulmonar, EPOC del lactante, neumonía por aspiración y neumopatía crónica.

10.4.8. Alteraciones gastrointestinales

En el 35.5% (16/45) de los pacientes se reportaron una o más alteraciones a nivel gastrointestinal. Las más frecuentes fueron malformación ano-rectal en el 20%

(9/45) de los pacientes, malrotación intestinal en 6.7% (3/45) y hernia diafragmática congénita en 4.4% (2/45) (Tabla 12).

Tabla 12. Alteraciones gastrointestinales

Alteración	n	%
Malformación ano-rectal	9	20.0
Malrotación intestinal	3	6.7
Hernia diafragmática	2	4.4
Alteración de mecánica de la deglución	1	2.2
Atresia esofágica	1	2.2
Atresia intestinal	1	2.2
Onfalocele	1	2.2

10.4.9. Alteraciones renales

El 40% (18/45) de los pacientes presentó una o más alteraciones renales. Las alteraciones más reportadas fueron agenesia renal unilateral, ectasia renal y reflujo vesicoureteral en 8.9% (4/45) cada una, doble sistema colector unilateral e hidronefrosis en 6.7% (3/45) cada una, e hipoplasia renal unilateral en 4.4% (2/45) de los pacientes (Tabla 13).

Tabla 13. Alteraciones renales

Alteración	n	%
Agenesia renal unilateral	4	8.9
Ectasia renal	4	8.9
Reflujo vesicoureteral	4	8.9
Doble sistema colector unilateral	3	6.7
Hidronefrosis	3	6.7
Hipoplasia renal unilateral	2	4.4
Ectopia renal cruzada	1	2.2
Doble sistema colector bilateral	1	2.2
Nefrocalcinosis	1	2.2

10.4.10. Alteraciones genitales

Debido a que las alteraciones genitales fueron el criterio de selección principal en este trabajo, el 100% de los pacientes presentó una o más alteraciones a este nivel. En la tabla 14 se describen las alteraciones genitales reportadas en el grupo de pacientes “asignados con sexo masculino” que incluye a 30 pacientes con esta asignación y 1 paciente con cariotipo 46,XY, pero al momento de este estudio con sexo indeterminado. El grupo de pacientes “asignados con sexo femenino” incluye a 14 pacientes con asignación actual de sexo femenino, dentro de las cuales hay una paciente con cariotipo 46,XY.

Se consignó que la alteración genital más frecuente entre los pacientes masculinos fue la criptorquidia, tanto unilateral como bilateral, reportada en el 83.8% (26/31) de los pacientes, seguida por hipospadias en 67.7% (21/31) y escroto anormal en 45.1% (14/31) (Tabla 14).

En pacientes femeninos, la hipoplasia o ausencia de vagina fue la alteración genital más reportada con 69.3% (9/13), seguido por hipoplasia o ausencia de ovarios con 46.1% (6/13) y por clitoromegalia, genitales externos ambiguos e hipoplasia o ausencia de trompas de Falopio en 38.5% (5/13) cada uno (Tabla 14).

Tabla 14. Alteraciones genitales

Sexo actual	Alteración	n	%
Masculino* n=31	Criptorquidia	26	83.8
	Hipospadias	21	67.7
	Escroto anormal	14	45.1
	Testículos pequeños	9	29.0
	Micropene	8	25.8
	Genitales externos ambiguos	7	22.5
	Hidrocele	2	6.4
	Persistencia de estructuras mullerianas	2	6.4
	Seno urogenital	1	3.2
Femenino** n=14	Hipoplasia o ausencia de vagina	9	64.3
	Hipoplasia o ausencia de ovarios	6	42.8
	Genitales externos ambiguos	6	42.8
	Clitoromegalia	5	35.7
	Hipoplasia o ausencia de trompas de Falopio	5	35.7
	Hipoplasia o ausencia de útero	4	28.5
	Seno urogenital	2	14.2
	Útero didelfo	1	7.1
	Persistencia de restos Wolffianos	1	7.1
Duplicación vaginal	0	0	

*Incluye el caso de 1 paciente con sexo indeterminado y cariotipo 46,XY

**Incluye el caso de 1 paciente con cariotipo 46,XY y asignación actual de sexo femenino

10.4.11. Alteraciones musculoesqueléticas

De los 45 pacientes, el 35.6% (16/45) se reportó con una o más alteraciones en el sistema musculoesquelético. La más reportada fue alteración vertebral, en 17.8% (8/45) de los pacientes (Tabla 15).

Tabla 15. Alteraciones musculoesqueléticas

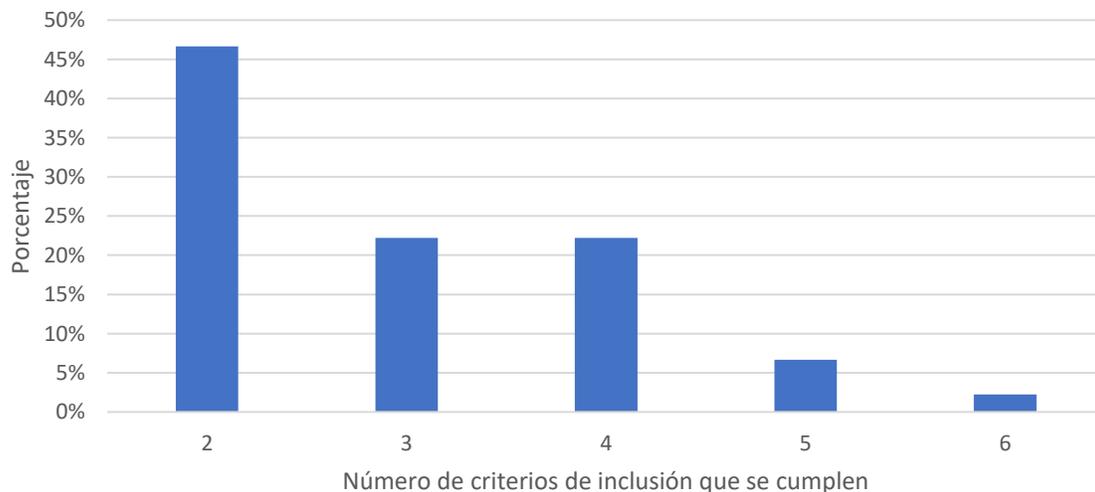
Alteración	n	%
Alteración vertebral	8	17.8
Displasia de cadera	3	6.7
Sindactilia	3	6.7
Escoliosis	2	4.4
Pie equino-varo-aducto	2	4.4
Camptodactilia	1	2.2

10.4.12. Alteraciones dermatológicas

El 13.3% (6/45) presentaron alguna alteración dermatológica, distinta en cada uno: máculas hiperpigmentadas, hemangioma, hipopigmentación, mosaicismo pigmentario, queratosis pilaris y dermatitis atópica.

10.4.13. Presentación de las alteraciones en conjunto

Agrupando a los pacientes de acuerdo con el número de alteraciones no genitales (criterios de inclusión cumplidos), resultaron en 5 grupos (Gráfica 2): grupo 1, con 21 pacientes (46.7%) cumpliendo con 2 criterios; grupo 2 y 3, con 10 pacientes (22.2%) cada uno, que cumplieron 3 y 4 criterios, respectivamente; grupo 4, con 3 pacientes (6.7%) que cumplieron 5 criterios y grupo 5, con solo 1 paciente (2.2%) que cumplió 6 criterios.



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes que cumplen criterios de inclusión.

Al revisar la combinación de estas alteraciones no genitales en los pacientes con DDS sindrómica, tenemos que en el grupo 1, es decir, pacientes que cumplen con 2 criterios, la combinación más constante fue retraso del crecimiento y retraso del neurodesarrollo, seguido de cardiopatía congénita y alteración renal (Tabla 16).

Tabla 16. Combinaciones de alteraciones de los pacientes que presentaron 2 criterios de inclusión

Combinación de alteraciones	n	%
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo	7	33.3
Cardiopatía congénita + alteración renal	4	19.0
Retraso del crecimiento + alteración renal	2	9.5
Retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica	2	9.5
Alteración gastrointestinal + alteración renal	1	4.8
Alteración oftalmológica + alteración renal	1	4.8
Alteración oftalmológica + cardiopatía congénita	1	4.8
Cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal	1	4.8
Retraso del crecimiento + cardiopatía congénita	1	4.8
Retraso del neurodesarrollo + alteración gastrointestinal	1	4.8

En el grupo 2, con 10 pacientes que cumplieron con 3 criterios de inclusión, la combinación de alteraciones que se repitió fue retraso del crecimiento con alteración del neurodesarrollo y alteración oftalmológica. En la Tabla 17 se reportan el resto de las combinaciones.

Tabla 17. Combinaciones de alteraciones de los pacientes que presentaron 3 criterios de inclusión

Combinación de alteraciones	n	%
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica	3	30.0
Alteración oftalmológica + cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal	1	10.0
Retraso del crecimiento + alteración gastrointestinal + alteración renal	1	10.0
Retraso del crecimiento + alteración oftalmológica + cardiopatía congénita	1	10.0
Retraso del crecimiento + cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal	1	10.0
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + alteración renal	1	10.0
Retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica + alteración renal	1	10.0
Retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica + cardiopatía congénita	1	10.0

De los 10 pacientes cumplieron con 4 criterios de inclusión, las combinaciones se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Combinaciones de alteraciones de los pacientes que presentaron 4 criterios de inclusión

Combinación de alteraciones	n	%
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + alteración gastrointestinal + alteración renal	2	20.0
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica + alteración renal	2	20.0
Retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica + cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal	2	20.0
Alteración oftalmológica + cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal + alteración renal	1	10.0
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + alteración oftalmológica + alteración gastrointestinal	1	10.0
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + cardiopatía congénita + alteración gastrointestinal	1	10.0
Retraso del crecimiento + retraso del neurodesarrollo + cardiopatía congénita + alteración renal	1	10.0

Tres pacientes cumplieron con 5 criterios de inclusión, las combinaciones de estos fueron, 2 pacientes con retraso del crecimiento, retraso del neurodesarrollo, cardiopatía congénita, alteración gastrointestinal y alteración renal, y 1 paciente con retraso del crecimiento, retraso del neurodesarrollo, alteración oftalmológica, cardiopatía congénita y alteración gastrointestinal. En el paciente que presentó 6 de los 7 criterios de inclusión, estos fueron retraso del crecimiento, retraso del neurodesarrollo, alteración oftalmológica, cardiopatía congénita, alteración gastrointestinal y alteración renal. En ninguno de los pacientes de este trabajo se reportó hipoplasia de pulmón.

10.5. Estudios citogenéticos y citogenómicos

Se encontró consignado en el expediente que 41 pacientes cuentan con cariotipo en sangre periférica. El 64.4% (30/45) tuvieron un cariotipo 46,XY, de estos, 28 fueron asignados como masculinos, 1 como femenino y 1 paciente permanece con sexo indeterminado. Por otra parte, el 26.7% (12/45) con cariotipo 46,XX, fueron todos asignados a sexo femenino. Los restantes 4 pacientes (8.9%) no tuvieron cariotipo consignado en su expediente, 3 de ellos están asignados con sexo masculino y 1 paciente con sexo femenino (Tabla 19).

5 pacientes tuvieron estudio de microarreglos, ninguno con resultado concluyente sobre variantes en el número de copias (CNV) o tramos largos continuos de homocigosidad (LCSH).

Tabla 19. Resultado de cariotipo en sangre periférica

Resultado de cariotipo	Sexo actual						Total	
	Masculino		Femenino		Indeterminado		n	%
	n	%	n	%	n	%		
46,XY	27	90.0	1	7.1	1	100.0	30	66.6
46,XX	0	0.0	12	85.7	0	0.0	12	26.7
No realizado	3	6.6	1	7.1	0	0.0	4	8.9

10.6. Estudios de genotipificación

De los 45 pacientes de este trabajo, 15.6% (7/45) tuvieron estudio de genotipificación realizado:

- 3 pacientes cuentan con panel de genes:
 - 1 para displasias óseas con resultado negativo
 - 1 para trastornos de la retina y complejo microftalmia-anoftalmia-coloboma con resultado no concluyente
 - 1 para diferencias en el desarrollo sexual con resultado negativo
- 4 con exoma completo:
 - 2 con resultado no concluyente
 - 2 con resultado de variante patogénica y variante probablemente patogénica en el gen *MYRF*

10.7. Pacientes con cumplen criterios clínicos diagnósticos para CUGS

Para definir un caso positivo de CUGS entre los 45 casos captados de DDS de tipo sindrómico que cumplieron los criterios de inclusión para este trabajo, se consideró un diagnóstico clínico basado en lo publicado por Kaplan et al. para *GeneReviews*:

- Pacientes con diagnóstico de DDS, por presencia de:
 - Clínico: Genitales ambiguos, micropene, hipospadias, y/o criptorquidia en individuos 46,XY o anomalías müllerianas en individuos 46,XX
 - De imagen: Hipoplasia o aplasia de ovarios y/o estructuras müllerianas en individuos 46,XX, o presencia de estructuras müllerianas en individuos 46,XY.
- Dos o más de los siguientes hallazgos clínicos o de imagen:
 - Clínicos:
 - Alteración ocular: nanofthalmos o hiperopía/hipermetropía alta.

- Cardiopatía congénita incluyendo corazón izquierdo hipoplásico o síndrome de cimitarra
- Hernia diafragmática congénita
- Hipoplasia de pulmón
- De imagen:
 - Malrotación intestinal.

Con lo anterior, se encontró que el 11% (5/45) de los pacientes cumplieron criterios diagnósticos para CUGS (Tabla 20). La alteración más constante en ellos fue la cardiopatía congénita (100%), seguida de malrotación intestinal (60%). A continuación, se describen los datos médicamente relevantes de estos casos.

Tabla 20. Pacientes que cumplen con criterios diagnósticos de CUGS

Caso	Nanofthalmos o hiperopía	Cardiopatía congénita	Hernia diafragmática	Hipoplasia de pulmón	Malrotación intestinal
CBEA	No	Si	No	No	Si
MRB	No	Si	Si	No	No
MGKK	No	Si	Si	No	No
THB	No	Si	No	No	Si
ZMN	No	Si	No	No	Si

10.7.1. Caso CBEA

Paciente masculino de 8 años 7 meses, producto de la gesta 3 (G3,P1,A2) de madre de 33 años y de padre de 43 años al momento del embarazo, aparentemente sanos. Consanguinidad, endogamia e isonimia negativas. Embarazo con infección de vías urinarias en 3er trimestre tratada con antibiótico no especificado, negados otros diagnósticos o exposiciones teratogénicas. Nació vía vaginal por ruptura prematura de membranas a las 33 SDG, con peso de 1650 g (p18, z -0.93), talla de 45 cm (p74, z 0.64) y APGAR 9/9. En la última valoración por genética con peso, talla y perímetro cefálico dentro de percentiles normales para la edad. A la exploración física se destaca cejas rectas y escasas, fisuras palpebrales cortas y horizontales, epicanto bilateral, estrabismo, filtrum largo, labios delgados, úvula bífida, frenillo superior corto, micrognatia, genitales fenotípicamente masculinos con criptorquidia bilateral. Inició abordaje al nacimiento por prematurez, persistencia del conducto arterioso y criptorquidia bilateral, así como retinopatía del prematuro y EPOC del lactante; durante su manejo en el instituto, se diagnosticó con retraso del lenguaje e hipoacusia, así como malrotación intestinal detectada por SEG D, indicada por reflujo gastroesofágico. Los hallazgos del paciente se adjudicaron al antecedente de prematurez y se brindó asesoramiento genético para la alteración palatina como entidad multifactorial. El paciente se encuentra en cita abierta por el servicio de genética.

10.7.2. Caso MRB

Este caso se describe en la sección 10.8.1, debido a que se obtuvo diagnóstico molecular.

10.7.3. Caso MGKK

Paciente asignado femenino de 6 años 3 meses, producto de la gesta 4 (G4,C3,A1) de madre de 21 años y padre de 29 años al momento del embarazo, aparentemente sanos. 1 hermano con trastorno del espectro autista y 1 hermana finada en etapa neonatal por aparente crisis suprarrenal. Consanguinidad, endogamia e isonimia negativas. El embarazo cursó con amenaza de aborto e IVU en el 1er trimestre y con amenaza de parto prematuro e IVU en 2do y 3er trimestre, no se especifica el manejo recibido. Se negaron exposiciones a teratógenos. Cesárea urgente por circular de cordón en cuello a las 34 SDG, con peso de 1650 g (p12, z -1.19), talla no reportada y APGAR 6/8. Ante dificultad respiratoria, pasó a cuidados intensivos neonatales, estancia durante la cual se detectaron genitales ambiguos, CIA y CIV. A los 6 años presentó hidrocefalia aguda por aparente neuroinfección, manejada con derivación ventriculoperitoneal y diagnosticando malformación de Arnold-Chiari tipo I, además de pubertad precoz y hernia diafragmática congénita. En la última valoración por genética con peso, talla y perímetro cefálico normales. A la exploración física se destacó frente amplia, cejas rectas, paladar alto, soplo sistólico multifocal, genitales con Prader V: clitoromegalia, meato en base, aparenta introito, pliegues labioescrotales fusionados, rugosos e hiperpigmentados, sin gónadas palpables, Tanner púbico IV. Su US pélvico reportó estructura de aspecto tubular que termina en fondo ciego, con líquido en su interior, ovario izquierdo con quistes, gónada derecha no reportada; RMN pélvica que describió anomalías müllerianas tipo 2B (según la *American Fertility Society*) con hidrometrocolpos, con imagen sugestiva de útero rudimentario, comunicado hacia el canal vaginal; con formación de seno urogenital, que drena hacia la uretra bulbar; además de un septo en el extremo distal del canal vaginal, que termina en fondo de saco, que mide 4 mm adyacente al vestíbulo vaginal. Tuvo cariotipo externo reportado como 46,XX. La paciente se encuentra en protocolo diagnóstico por el servicio de genética, se solicitó nuevo cariotipo en sangre periférica, el cual se reportó como 46,XX en 15 metafases con 400 a 500 bandas G de resolución.

10.7.4. Caso THB

Paciente masculino de 6 años, producto de la gesta 1 de madre de 21 años y padre de 35 años al momento del embarazo, aparentemente sanos. Consanguinidad, endogamia e isonimia negativas. Embarazo que cursó con exposición a AINEs en 1er trimestre para manejo de cefalea, así como IVU y cervicovaginitis en 3er trimestre, manejadas con antibiótico no especificado; se

refiere hipertensión gestacional por lo que se interrumpió el embarazo a las 35 SDG, mediante cesárea, con peso de 2100 g (p18, z -0.93), talla de 46 cm (p50, z 0.0), la madre no recordó puntaje APGAR, pero refirió ausencia de llanto y respiración, por lo que se realizaron maniobras avanzadas de reanimación que culminaron en intubación orotraqueal para ventilación mecánica y traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) durante las primeras 48 horas de vida. Durante su estancia en UCIN se detectó atresia yeyunal tipo III y malrotación intestinal, se sometió a entero-entero anastomosis a las 48 horas, y presentó epilepsia a los 5 días de vida. Inició seguimiento en el INP además por ambigüedad de genitales, persistencia del conducto arterioso e hipotiroidismo. En la última valoración por genética médica, con peso, talla y perímetro cefálico normales para la edad. A la exploración física destacaron cejas rectas y escasas, fisuras palpebrales horizontales, labios delgados, genitales con tubérculo genital prominente con cuerpos cavernosos palpables, meato urinario en la base, pseudointroito, pliegues labioescrotales fusionados en porción media y posterior, asimetría izquierda con aumento de volumen, apariencia rugosa y pigmentada, sin gónadas palpables. Presentó además retraso del neurodesarrollo leve y miopía. Cuenta con US pélvico donde se reportó estructura alargada de 16 mm de longitud por 7 mm de diámetro transversal que se continúa con una estructura tubular que puede estar en relación con cúpula vaginal, y US inguinal que describe protrusión de asas intestinales, así como líquido por probable hidrocele izquierdo acompañado de gónada de 8x9 mm de diámetro, no se encontró gónada contralateral. Fue sometido a laparoscopia exploratoria, donde se encontró persistencia de conductos müllerianos (útero rudimentario retrovesical) que se resecaron y ausencia de gónada derecha, y en lado izquierdo conducto deferente y cordón espermático en saco herniario unido a dos gónadas que se dejan en bolsa escrotal y no se toma biopsia de esta pieza. El reporte de patología confirma restos müllerianos caracterizados por útero-salpinge y fimbria. Se realizó cariotipo en sangre periférica, que reportó 46,XY en 100 metafases con 400 a 500 bandas G de resolución. Endocrinología reportó testosterona basal en rangos normales y prueba de Pergonal positiva con curva de estradiol limítrofe, hormona antimülleriana normal. Se considera candidato a estudio de genotipificación, continua en vigilancia en el instituto.

10.7.5. Caso ZMN

Paciente masculino de 8 meses, producto de la gesta 2 (G2,P1,A1) de madre de 21 años y padre de 23 años al momento del embarazo, aparentemente sanos no consanguíneos. Embarazo que cursó con cervicovaginitis en 1er trimestre manejado con óvulos vaginales. Se niegan otros diagnósticos y exposiciones a teratógenos. Nació a las 42 SDG vía vaginal, peso 2690 g (p1, z -2.38), talla 49 cm (p3, z -1.83), APGAR 6/8, esfuerzo respiratorio irregular que ameritó 1 ciclo de ventilación con presión positiva, al persistir con dificultad respiratoria, se progresó

a oxígeno por puntas nasales, sin mejoría, por lo que se colocó CPAP. Por taquipnea y cianosis se sospechó cardiopatía congénita, detectando por ECOTT tetralogía de Fallot con estenosis pulmonar grave de ramas pulmonares. Inició su abordaje en el INP para manejo quirúrgico urgente de la cardiopatía. En única valoración por genética, con peso bajo y talla y perímetro cefálico adecuados para los percentiles poblacionales. En la exploración física se destacó cráneo con *caput succedaneum*, implantación capilar anterior difusa, fisuras palpebrales horizontales, nariz corta, labios delgados, pabellones de implantación baja y displásicos, cuello corto. Soplo cardíaco de predominio en foco pulmonar. Genitales fenotípicamente masculinos, pero con criptorquidia bilateral. Fue operado a los 5 días por la cardiopatía. En el abordaje de genética se solicitó cariotipo y FISH para 22q11.2, con reportes normales de 46,XY en 15 metafases e ish 22q11.2(TUPLE1x2,n25x2). Durante estancia hospitalaria, se detectó mala distribución de gas intestinal y en tránsito intestinal se diagnosticó malrotación intestinal, por lo cual es sometido a LAPE. El paciente falleció por choque séptico, secundario a neumonía asociada a cuidados de la salud a los 4 meses de vida.

10.8. Pacientes con genotipificación positiva para CUGS

Entre los 7 pacientes que tuvieron algún estudio de genotipificación, se encontraron dos pacientes que cuentan con reporte de variantes probablemente patogénica y patogénica en el gen *MYRF*, los cuales se describen a continuación:

10.8.1. Caso MRB

Paciente masculino de 2 años 1 mes, producto de la gesta 3 (G3,P3) de madre de 29 años y padre de 41 años al momento del embarazo, aparentemente sanos. Consanguinidad, endogamia e isonimia negativas. Refiere tratamiento para miomatosis uterina con desogestrel/etinilestradiol durante la semana 2 a la 4 de gestación, previo a conocer embarazo. Cursó con IVU en el 2do trimestre, manejada con amoxicilina. Se niegan otros diagnósticos y exposiciones a teratógenos. Nació a las 40 SDG vía vaginal, peso 2900 g (p7, z -1.49), talla 50 cm (p30, z -0.52), APGAR 6/8, egresado en binomio aparentemente sano. Inició su valoración en el INP al detectarse en su consulta rutinaria a la semana de vida, ambigüedad genital y cianosis peribucal. Durante su abordaje se detectó con radiografía de tórax: hernia diafragmática derecha con eventración y atelectasias pulmonares; y con ECOTT: interrupción de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos, conducto arterioso permeable e hipertensión pulmonar severa. Intervenido quirúrgicamente para corrección de ambos a los 16 días de vida, mediante LAPE y plastía diafragmática, durante la cual se refiere hallazgo de gónadas abdominales, la derecha con aspecto dismórfico, dos lesiones quísticas y vasos espermáticos tortuosos y escasos y gónada izquierda con conducto deferente pequeño. En la última valoración por genética con peso y talla bajos y perímetro cefálico también bajo para percentiles poblacionales pero adecuado

para la talla. A la exploración se destacó: implantación capilar anterior alta, ceja rectas y escasas, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal bajo y punta nasal bulbosa, teletelia, soplo sistólico en foco pulmonar grado II/VI, Genitales con tubérculo genital de 3.5 cm x 2 cm, cuerpos cavernosos palpables, meato urinario en base, pliegues labioescrotales con fusión posterior y media, no rugosos, ligeramente pigmentados, gónadas palpables en canal inguinal. Además, se detectó retraso leve del neurodesarrollo.

Su perfil hormonal a los 11 DVEU 17 hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona dehidroepiandrosterona sulfatada, cortisol, ACTH normales, androstenediona elevada (3.7ng/ml), testosterona elevada (37.4ng/dL) y prueba de reserva testicular positiva a estímulo. Se realizó cariotipo en sangre periférica que se reportó 46,XY en 15 metafases con 400 a 500 bandas G de resolución. Dentro de los estudios de imagen: ultrasonido renal y pélvico reportaron riñón derecho 4.7x2x2 cm con patrón fetal sin dilataciones del sistema colector. Riñón izquierdo 4.6x2.1x2.3 cm, con patrón fetal, dilatación de la pelvis renal, sin embargo, diámetro anteroposterior de la pelvis renal (DAPPR) de 0.2 cm, no hay dilatación ureteral distal, pared vesical con grosor de 3.1 cm, no se observa útero, con imagen ovoide con paredes gruesas de 1.6x0.8x0.7 cm, se encuentra posterior a la vejiga, contenido heterogéneo; cistouretrografía: Vejiga parcialmente distendida, con bordes irregulares se observa imagen sacular que se llena con medio de contraste, se encuentra por detrás de la vejiga y que nace de la uretra posterior, dentro del saco hay un defecto de llenado que aparenta tabique longitudinal; resonancia magnética de pelvis: Imagen sugestiva de remanente müllerianos de características descritas, con la presencia de un canal vaginal septado que se extiende hacia el vestíbulo. Imagen sugestiva de morfología de pene con una longitud aproximada de 4.8 cm.

Se realizó secuenciación completa de exoma en trío, con variante en el gen *MYRF* (NM_001127392.3):c.789del (p.Ser264AlafsTer8), en estado heterocigoto, clasificada como patogénica y ausente en ambos padres, por lo que se determina *de novo*.

Actualmente el paciente, además, se encuentra en vigilancia por los servicios de gastronomía, endocrinología, salud mental, cirugía general, urología y cardiología. Tiene pendiente nueva intervención quirúrgica para orquidopexia bilateral y confirmación de presencia de restos müllerianos.

10.8.2. Caso MTHA

Paciente masculino de 7 años, producto de la gesta 1 de madre de 29 años y padre de 33 años al momento del embarazo, aparentemente sanos. Consanguinidad, endogamia e isonimia negativas. Embarazo que cursó con

amenaza de aborto en 1er trimestre, manejada con reposo, e infección de vías urinarias en 3er trimestre, tratada con antibiótico no especificado. Se niegan otros diagnósticos y exposiciones a teratógenos. Nació a las 39 SDG vía abdominal por detección de restricción del crecimiento fetal en último ultrasonido, con peso al nacimiento de 1950 g ($p < 1$, $z = -3.21$), talla de 48 cm (p_{25} , $z = -0.66$), puntaje APGAR 8/9, egresó en binomio.

Inició abordaje en INP ante episodios de epilepsia focal motora y retraso leve del neurodesarrollo. Durante su seguimiento se detectó criptorquidia derecha, hipospadias subglandular y tirotrópinemia. Posteriormente se detectó estrabismo y se valoró por oftalmología, diagnosticando hipermetropía, exotropía y atrofia óptica bilateral. En la última valoración por genética con peso, talla y perímetro cefálico bajos para percentiles poblacionales. A la exploración física se destacó frente estrecha, cejas ligeramente arqueadas y escasas, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, puente nasal bajo, labios delgados, cavidad oral con paladar hendido submucoso, clinodactilia del 5to dedo, genitales de aspecto masculino con hipospadias subglandular y gónada no palpable en bolsa escrotal derecha.

Su radiografía anteroposterior y lateral de columna con actitud escoliótica dorsolumbar con ángulo menor a 10° ; ultrasonido renal con riñones con patrón ecográfico normal para la edad; resonancia magnética cerebral reveló zonas de encefalomalacia cortico-subcorticales fronto-parietooccipitales bilaterales, con gliosis circundante, a considerar secuelas de evento hipóxico isquémico antiguo; tamiz metabólico ampliado normal; cariotipo en sangre periférica, que se reportó como 46,XY en 15 metafases con 450 a 550 bandas G de resolución.

Se realizó secuenciación de exoma completo, que arrojó variante de significado incierto en el gen *MYRF* (NM_001127392.3): c.1456G>A (p.Ala486Thr), en estado heterocigoto. Aún pendiente realizar extensión del estudio a ambos padres, para determinar si es *de novo*. Actualmente continua en seguimiento por los servicios de genética, neurología, rehabilitación, oftalmología, urología, endocrinología y gastroenterología.

11.DISCUSIÓN

El CUGS es una enfermedad ultra rara, de delineación reciente, cuyo espectro clínico es amplio y diverso. Se caracteriza por la presencia de DDS, acompañado de malformaciones congénitas mayores, es decir, DDS sindrómica. A la fecha, no se han publicado estudios de cohortes con DDS en pacientes mexicanos, y tampoco, se han reportado casos de CUGS en nuestro país. Los casos reportados en la literatura internacional se han diagnosticado mediante abordaje *genotipo-primero*, es decir, en cohortes de pacientes con DDS con o sin malformaciones congénitas mayores sometidos a estudios de secuenciación masiva en paralelo. Debido a que en nuestro país hay una limitación al acceso de estos estudios por la falta de recursos en las instituciones de salud pública, los médicos genetistas se dan a la tarea de delinear detalladamente el cuadro clínico del paciente, con el objetivo de acercarse al diagnóstico y, de esta manera, justificar la inversión económica para el estudio de genotipificación más adecuado.

En nuestro instituto, entre los 227 pacientes con alguna DDS de nuestra población elegible, que se atendieron de enero de 2018 a diciembre del 2022, encontramos 45 pacientes con una DDS sindrómica seleccionada mediante los criterios del protocolo, lo cual representa el 19.82% de los casos. Este porcentaje es casi el doble de lo reportado a partir del Registro Internacional de Diferencias en el Desarrollo Sexual (*I-DSD-Registry*)⁵⁶, esfuerzo conjunto de médicos en la Unión Europea por reportar y dar seguimiento a los casos de DDS atendidos en ese continente. De su cohorte de 649 afectados con DDS, aproximadamente el 10% (65/649) son casos con dos o más alteraciones adicionales distintas al sistema reproductor. Nuestra mayor proporción puede explicarse porque dentro de la población elegible no incluimos a aquellos pacientes con un diagnóstico confirmado de síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, hiperplasia suprarrenal congénita, o algún otro diagnóstico por alteración citogenética, todos los cuales si fueron incluidos por Cox y colaboradores en su trabajo ⁵⁶.

El 66.7% de los pacientes se asignaron como varones. Aunque no encontramos referencias en cuanto a la proporción del sexo de asignación en DDS sindrómica, el predominio masculino sería congruente con el de afectados de defectos congénitos en general y también coincide con el incremento de frecuencia cuando se contrasta la incidencia mundial de ambigüedad genital (1 en 4500 a 5000), con la de todas las alteraciones genitales congénitas, incluyendo criptorquidia e hipospadias (1 en 200 a 300), donde la hipospadias representa el 70% ^{57,58}.

De los antecedentes heredofamiliares llama la atención que el 19.51% de los padres tuvieron una edad igual o mayor a 40 años. Tampoco encontramos trabajos que hablen sobre la edad de los padres de pacientes con DDS

sindromática, pero nos parece una característica importante, ya que la edad paterna avanzada se asocia a una mayor incidencia de malformaciones congénitas, como alteraciones urogenitales (OR 1.28, IC 95% 1.07 – 1.52), cardiovasculares (OR 1.10, IC 95% 1.01 – 1.20) ⁵⁹ y, por otra parte, al doble de prevalencia de enfermedades autosómicas dominantes por mutaciones *de novo*, la cual es de 0.22% entre los hijos de padres de 20 años y del 0.47% entre los hijos de padres con edad igual o mayor a 40 años ⁶⁰.

En los antecedentes prenatales, se destaca la exposición a progesterona en 6 pacientes, 4 de estos durante el 1er trimestre del embarazo. Se ha relacionado la exposición a progesterona entre las 4 semanas previas a la concepción y las 14 semanas de gestación, como un factor de riesgo para presentar hipospadias aislada ⁶¹, con un OR 3.7 (IC 95% 2.3 – 6.0) ⁶². Sin embargo, atribuir la causa a esta exposición es un diagnóstico de exclusión. En el caso de nuestros 4 pacientes expuestos, 2 son de sexo masculino, los cuales presentan otras alteraciones genitales, además de hipospadias, como escroto anormal, criptorquidia y persistencia de estructuras mullerianas, que, definitivamente, tendrían otras causas independientes a la exposición, y los 2 casos restantes son de sexo femenino, para el cual no se han reportado formalmente efectos de la exposición a progesterona. Cerca de la mitad de los pacientes nacieron prematuros, y es destacable que varios estudios indican que la presencia de malformaciones congénitas se asocia a un parto prematuro, con un OR de 2.0^{63,64}. La prematurez puede interrumpir procesos fisiológicos madurativos como el cierre de conducto arterioso o descenso testicular; se ha reportado que 30% de los pacientes prematuros presenta criptorquidia aislada⁶⁵. En nuestro grupo de pacientes, de los 21 pacientes prematuros, 5 son de sexo femenino y 16 masculino, de estos últimos, 14 pacientes presentaron criptorquidia unilateral o bilateral, sin embargo, solo 3 pacientes presentan criptorquidia como única alteración genital y todos ellos tienen alteraciones en otros aparatos y sistemas que no puede atribuirse la prematurez. Entonces, las malformaciones congénitas en estos 21 pacientes pudieron ser factor de riesgo para sus nacimientos prematuros, aunque demostrar causalidad en esta relación está fuera de nuestro alcance.

La somatometría al nacimiento arrojó que un 20.9% de los pacientes fue pequeño para la edad gestacional (PEG), esta es una proporción mayor a la reportada por Cox y colaboradores, con PEG en 15.4% de sus pacientes 46,XY y 46,XX⁵⁶ y que la del trabajo de Poyrazoglu y colaboradores, quienes en una cohorte de 533 pacientes con DDS, reportan 15% con PEG⁶⁶. La explicación de la relación entre las alteraciones genitales y un crecimiento fetal restringido es desconocida, sin embargo, hay diversos factores que se han propuesto que puedan jugar un rol en la etiología, como genéticos, disfunción placentaria, deficiencia de andrógenos y

factores ambientales⁶⁶. Nuestros pacientes, siendo casos sindromáticos, pudieron tener una mayor influencia de algún factor genético para esta alteración, que además pudo seguir restringiendo el crecimiento de manera postnatal puesto que en la somatometría de la última valoración por el servicio de genética, más de la mitad de los pacientes presentaron peso (51.1%) y talla bajos (62.2%). Nuestra proporción de pacientes con talla baja es más del doble de lo reportado en otros estudios; en el I-DSD-Registry reportaron un 16.66% (31/168) de pacientes con talla baja⁵⁶, y en el *Deciphering Developmental Disorders Study (DDD study)*, que es un estudio colaborativo del Reino Unido de datos fenotípicos y genéticos de pacientes con alguna alteración del desarrollo, reportaron que de 811 pacientes con alguna alteración genética, el 30.57% presentó talla baja⁶⁷. Es importante aclarar que nuestro incremento también puede ser producto de que uno de los criterios de inclusión fue la presencia de retraso del crecimiento, por lo que era esperado tener alta frecuencia de este dato somatométrico entre los pacientes.

Por otra parte, 22.5% de los pacientes presentaron macrocefalia para la talla. No se encontraron estudios que reporten asociación entre un perímetro cefálico alto y DDS, además de que no se registró el perímetro cefálico de los padres, por lo que no podemos descartar que se trate de un rasgo familiar en algunos casos. Tampoco hubo un registro sistemático de las características faciales compartidas o discordantes con los padres, lo que limita nuestra evaluación de los hallazgos faciales, aunque ninguno destacó por su frecuencia.

En las alteraciones no genitales por aparatos y sistemas, encontramos que las neurológicas fueron las más prevalentes (71.1%). En el *I-DSD-Registry*, el porcentaje de alteraciones del sistema nervioso central fue de 16% (27/168)⁵⁶, mientras que en otra publicación basada en el *DDD study* reportaron que, de 603 pacientes con algún tipo de alteración en genitales, el 61% (307/603) tuvo una o más alteraciones neurológicas⁶⁸. Las siguientes alteraciones más frecuentes encontradas en nuestro trabajo, fueron las alteraciones cardíacas y oftalmológicas, en 62.2% de los pacientes en ambas categorías. El porcentaje de alteraciones cardíacas en estos estudios internacionales es de 19.04% (32/168), 19.35% (157/811) y 22% (28/128)^{56,68,69}. Las alteraciones oftalmológicas han sido reportadas en una proporción de 6% (11/168) y de 61.1% (496/811)^{56,67}. Llama la atención lo homogéneo de la frecuencia de alteraciones cardíacas y lo discordante de las alteraciones oftalmológicas, esto puede deberse a los criterios de inclusión de cada estudio. En nuestro caso, las alteraciones cardíacas son el triple de lo reportado, de igual manera, las alteraciones neurológicas son 10% mayores a las del *DDD study* y las alteraciones oftalmológicas son similares a las encontradas en el *DDD study*. Que hayamos encontrado una mayor frecuencia de las alteraciones neurológicas y en nuestros pacientes podía esperarse, ya que son alteraciones

comunes en entidades genéticas sindromáticas en general y además formaron parte de los criterios de inclusión.

Con respecto a la presentación de dos o más alteraciones diferentes a las genitales, encontramos que la mayor parte de nuestros pacientes presentó 2 alteraciones adicionales, representando 46.7% de los casos (21/45), mientras que los pacientes con 3 alteraciones adicionales son el 22.2% (10/45) y aquellos con 4 o más alteraciones representan un 31.1% (14/45). En el *I-DSD-Registry* refieren que de sus 168 pacientes con DDS con alguna alteración no genital, 65 tuvieron 2 o más alteraciones, de estos el 47.69% (31/65) presentaron 2 alteraciones, mientras que el 30.7% (20/65) presentaron 3 alteraciones y el 21.53% (14/65) tuvieron 4 alteraciones o más⁵⁶. Como se aprecia, las diferencias son mínimas, por lo que nuestros hallazgos parecen acordes a ambos estudios.

Analizando la combinación de alteraciones congénitas que se presentan en conjunto con DDS, la más frecuente fue la de retraso del crecimiento con retraso del neurodesarrollo. Considerando que PEG y talla baja son alteraciones constantes en pacientes con DDS^{56,66,67} y que las alteraciones en el neurodesarrollo también lo son^{56,67}, nuestro trabajo es concordante a lo reportado en estudios internacionales. La segunda combinación más constante fue la de cardiopatía congénita con alteración renal; no encontramos estudios que hablen al respecto a la presentación de estas alteraciones no genitales como conjunto en pacientes con DDS. Es posible que algunas de las asociaciones encontradas en nuestro trabajo representen anomalías frecuentes y concurrentes por el azar, por ejemplo, las alteraciones renales tienen una frecuencia de entre 15 casos por millón de habitantes, hasta un caso por cada 1 000 nacidos vivos, dependiendo del país⁷⁰, y las alteraciones cardíacas tiene una frecuencia de 8 a 10 casos por 1000 recién nacidos vivos⁷¹, aunque una presentación coincidental solo puede concluirse al haberse descartado otros diagnósticos, como lo es la asociación VACTERL, entidad bien conocida que también puede incluir alteraciones genitales⁷². La elevada frecuencia de cardiopatía congénita también puede sugerir que futuros casos con DDS sindromática de nuestra población deberían tener una evaluación cardiológica intencionada, sin embargo, sería necesario un estudio prospectivo para confirmar estos hallazgos y darle soporte a esta sugerencia.

En el presente trabajo nuestro objetivo principal fue describir pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de CUGS. Es de destacar que, para ser una entidad muy rara, pudimos encontrar 5 pacientes que cumplen nuestros criterios diagnósticos clínicos estrictos, basados en los de Kaplan et al. para *GeneReviews*, uno de los cuales tuvo estudio molecular confirmatorio, y un paciente que, aunque no cumplió criterios, presentó alteración en el gen *MYRF*, para un total de 6 pacientes con diagnóstico de CUGS. Las alteraciones no genitales más

constantes en estos pacientes fueron las cardiopatías congénitas (83.3%), seguidas de malrotación intestinal (50%).

Comparando a nuestros pacientes con los reportados en la literatura con CUGS (Tabla 21), encontramos que la característica predominante en los afectados son las alteraciones genitales, descritas en 80% (28/35) de pacientes con una variante patogénica en el gen *MYRF*. Pero debido a que hay trabajos carentes de información sobre el fenotipo genital de los casos^{6,11,12,14,16}, este porcentaje podría ser mayor que lo reportado. En nuestro trabajo la presencia de una DDS fue criterio de inclusión por lo que el 100% de los pacientes tuvo alteración en este nivel. La segunda característica más frecuente entre los pacientes con CUGS son las alteraciones oftalmológicas, reportadas en 79.17% (19/24). En contraste, solo uno de nuestros 6 pacientes tuvo una alteración reportada a este nivel. Similar a las alteraciones genitales, algunos autores no mencionan el estado de salud ocular de sus pacientes^{2,3,5-7,10,15,19,36} y la mayoría de los pacientes con alteración oftalmológica, se encuentran en trabajos enfocados en este sistema y tienen una valoración oftalmológica dirigida^{1,8,9,11-14,16-18}, lo cual pudiera sesgar la frecuencia. En nuestro trabajo solo un paciente tuvo evaluación ocular intencionada y una paciente tuvo una valoración superficial por oftalmología, por lo que no descartamos que esta paciente y el resto de los pacientes sin valoración oftalmológica puedan presentar alteraciones. En el paciente con evaluación completa, se detectó hipermetropía y, de manera relevante, la presencia de atrofia óptica bilateral. Esta alteración no se ha reportado en otros afectados por CUGS. Las alteraciones cardiovasculares son las terceras en frecuencia entre los pacientes con CUGS, el 74.36% (29/39) tiene por lo menos una alteración en este sistema. En nuestro trabajo fue la alteración no genital más reportada, siendo la persistencia del conducto arterioso la más constante (3/6), cuando en la literatura mundial solo 5 de los 39 pacientes tuvo este tipo de cardiopatía. Las alteraciones gastrointestinales tienen una frecuencia de 51.28% (20/39), de las cuales la hernia diafrágica es la más frecuente en 46.15% (18/39), y estuvo presente en 2 de nuestros pacientes y, por otra parte, la malrotación intestinal solo se reporta en 5.12% (2/39) de los pacientes, cuando en nuestro trabajo la encontramos en 3 de los pacientes. Por último, la hipoplasia de pulmón se presenta en 39.47% (15/38) de los casos, siempre en asociación con hernia diafrágica. Llama la atención que ninguno de nuestros casos presentó hipoplasia de pulmón, a pesar de tener dos pacientes con hernia diafrágica.

Tabla 21. Características de los pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de CUGS comparados con los casos reportados a nivel mundial

	Literatura (N=49)*		Pacientes con diagnóstico clínico			Pacientes con diagnóstico molecular		
	%	n/N	CBEA	MGKK	THB	ZMN	MRB	MTHA
<i>PERINATALES</i>								
Edad gestacional al nacer (SDG)	38.28		33	34	35	42	40	39
Peso (g)	2906.13		1650	1650	2100	2690	2900	1950
Talla (cm)	50		45	NR	46	49	50	48
perímetro cefálico (cm)	33.92		NR	NR	NR	NR	NR	NR
Puntaje APGAR	9		9	8	NR	8	8	9
<i>CRECIMIENTO Y DESARROLLO</i>								
Talla baja	30.00	3/10	-	-	-	-	+	+
Peso bajo	10.00	1/10	-	-	-	+	+	+
Microcefalia	0	0/10	-	-	-	-	+	+
Macrocefalia	0	0/10	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</i>								
Alteraciones estructurales	28.58	2/7	-	+	-	-	-	+
RGND/DI	19.00	4/21	-	-	+	-	+	+
Retraso del lenguaje	9.52	2/21	-	-	-	-	-	-
Retraso motor	4.76	1/21	+	-	-	-	-	-
Epilepsia	0.00	0/21	-	-	+	-	-	-
TDAH	0.00	0/21	-	-	-	-	-	+
TEA	0.00	0/7	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIONES OCULARES</i>								
Hipermetropía	75.00	18/24	-	-	-	-	-	+
Nanofthalmos	66.00	16/24	-	-	-	-	-	-
Glaucoma de ángulo cerrado	25.00	6/24	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIONES CARDIOVASCULARES</i>								
Cardiopatía congénita compleja	33.33	13/39	-	-	-	+	-	-
Corazón izquierdo hipoplásico	30.00	12/39	-	-	-	-	-	-

Comunicación interventricular	23.00	9/39	-	+	-	-	-	-
Comunicación interauricular	21.00	8/39	-	+	-	-	-	-
Retorno venoso anómalo parcial (Síndrome de Cimitarra)	18.00	7/39	-	-	-	-	+	-
Válvula mitral hipoplásica/estenosis/prolapso	18.00	7/39	-	-	-	-	-	-
Dextrocardia	18.00	7/39	-	-	-	-	-	-
Coartación aórtica	15.38	6/39	-	-	-	-	-	-
Hipoplasia del arco aórtico ascendente	15.00	6/39	-	-	-	-	-	-
Válvula aórtica hipoplásica/bicúspide	15.00	6/39	-	-	-	-	-	-
Persistencia del conducto arterioso	13.00	5/39	+	-	+	-	+	-
Ventrículo derecho dilatado/hipertrófico	12.82	5/39	-	-	-	-	-	-
Hipoplasia de arteria pulmonar derecha	8.00	3/39	-	-	-	+	-	-
Dextroposición de la arteria pulmonar	3.00	1/39	-	-	-	-	-	-
Tetralogía de Fallot	3.00	1/39	-	-	-	+	-	-
Válvula tricúspide displásica	3.00	1/39	-	-	-	-	-	-
Cor triatriatum	3.00	1/39	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIONES PULMONARES</i>								
Hipoplasia pulmonar	39.47	15/38	-	-	-	-	-	-
Anormalidades traqueales	5.26	2/38	-	-	-	-	-	-
Broncomalacia	5.26	2/38	-	-	-	-	-	-
Estrechamiento de la tráquea media	5.26	2/38	-	-	-	-	-	-
Fusión hepatopulmonar	5.26	2/38	-	-	-	-	-	-
Ramificación bronquial anormal	2.63	1/38	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIONES GASTROINTESTINALES</i>								
Hernia diafragmática	46.15	18/39	-	+	-	-	+	-
Bazo accesorio	7.69	3/39	-	-	-	-	-	-
Bazo hendido	5.12	2/39	-	-	-	-	-	-

Malrotación intestinal	5.12	2/39	+	-	+	+	-	-
Divertículo de Meckel	2.56	1/39	-	-	-	-	-	-
<i>ALTERACIONES GENITALES</i>								
Genitales ambiguos	45.71	16/35	-	+	+	-	+	-
Criptorquidia	68.00	17/25	+	NA	+	+	+	+
Hipospadias	39.13	9/23	-	NA	+	-	+	+
Micropene	30.43	7/23	-	NA	+	-	+	-
Escroto anormal	26.08	6/23	-	NA	+	-	+	-
Testículos pequeños	21.73	5/23	-	NA	-	-	-	-
Testículos evanescentes	8.69	2/23	-	NA	-	-	-	-
Fusión esplenogonadal	5.55	2/36	-	NA	-	-	-	-
Uraco persistente	4.35	1/23	-	NA	-	-	-	-
Fusión hepatotesticular	4.35	1/23	-	NA	-	-	-	-
Presencia de estructuras mullerianas en individuo 46,XY	4.16	1/24	-	NA	+	-	+	-
Hipoplasia/ausencia de ovarios	45.45	5/11	NA	+	NA	NA	NA	NA
Hipoplasia/ausencia de útero	36.36	4/11	NA	+	NA	NA	NA	NA
Hipoplasia/ausencia de vagina	36.36	4/11	NA	+	NA	NA	NA	NA
Hipoplasia/ausencia de trompas de Falopio	27.27	3/11	NA	+	NA	NA	NA	NA
Clitoromegalia	9.09	1/11	NA	+	NA	NA	NA	NA
Útero didelfo	9.09	1/11	NA	-	NA	NA	NA	NA
Duplicación vaginal	9.09	1/11	NA	-	NA	NA	NA	NA

OTRAS ALTERACIONES

Sindactilia, manchas hiperpigmentadas, fibrosis tiroidea.	Estrabismo, queratocono, hipoacusia, EPOC del lactante, insuficiencia velopalatina.	Hidrocefalia por ventriculitis, úlcera corneal.	Hipotiroidismo, atresia yeyunal tipo III, duplicación testicular.	Pabellones de implantación baja y displásicos, cuello corto.	Hijo de padre >40 años, interrupción de vena cava inferior con continuación de la vena ácigos, hipertensión pulmonar severa, teletelia.	Retraso del crecimiento fetal, peso bajo para la edad gestacional, zonas de encefalomalacia cortico-subcorticales fronto-parieto-occipitales bilaterales, con gliosis circundante, exotropia, atrofia óptica bilateral, paladar hendido submucoso, tirotropinemia.
---	---	---	---	--	---	--

NR: No reportado; NA: No aplica; +: presente; -: ausente; *Basado en los reportes de PONER AUTORES DE ARTICULOS

Con respecto a los genotipos, en este trabajo tuvimos dos pacientes con un exoma completo y variantes en el gen *MYRF*. En el paciente MRB se reportó la variante *MYRF* (NM_001127392.3): c.789del (p.Ser264AlafsTer8), en estado heterocigoto, *de novo*. Es una variante previamente reportada, tanto en ClinVar (RCV002251149) como en la literatura^{7,12} (Tabla 22). Está clasificada como variante patogénica, de acuerdo con los criterios de la ACMG⁷³, ya que cumple con:

- PVS1: Variante nula, en un gen donde la pérdida de función es conocida como mecanismo de enfermedad.
 - El gen tiene 45 variantes de pérdida de función reportadas;
 - Afecta al dominio funcional 'NDT80'. Este exón tiene reportadas 4 variantes patogénicas, y la región truncada tiene 49 variantes patogénicas reportadas.
- PP5: Fuentes con buena reputación recientemente reportan la variante como patogénica.
 - ClinVar clasifica esta variante como patogénica, 2 estrellas (múltiples consistentes, revisado en marzo del 2023), citando 3 artículos asociados con CUGS.
- PM2: Frecuencia alélica extremadamente baja en bases de datos poblacionales.
 - Variante no encontrada en genomas de gnomAD, con una buena cobertura en los genomas =29.1.
- PM6: Variante *de novo* con consistencia del fenotipo, no hay antecedentes familiares relacionado con la enfermedad y se asume la maternidad y paternidad.

En el paciente MTHA, se encontró la variante *MYRF* (NM_001127392.3): c.1456G>A, (p.Ala486Thr), en estado heterocigoto. Esta variante no se ha reportado previamente. Está clasificada como variante de significado incierto⁷³, ya que cumple con:

- PM1: Variante no truncante no sinónima localizada en un sitio frecuente de mutaciones y/o en un dominio funcional bien establecido y crítico:
 - Afecta al dominio funcional 'NDT80', que tiene 23 variantes de sentido erróneo/en marco de lectura: 9 variantes patogénicas, 13 de significado incierto y 1 benigna.
- PM2: Frecuencia alélica extremadamente baja en bases de datos poblacionales.
 - Variante no encontrada en exomas de gnomAD, con una buena cobertura en los exomas =52.8.

- Variante no encontrada en genomas de gnomAD, con una buena cobertura en los genomas = 31.9.

Sin embargo, la predicción *in silico* de la variante de acuerdo con PolyPhen2, FATHMX-XF, MutationTaster2021, MutPred, es deletérea o dañina, con lo que estaría cumpliendo el criterio PP3. Esta variante no ha sido segregada en los padres del paciente, lo cual es relevante pues si se determinara *de novo* (criterio PM6), ayudaría a reclasificarla como patogénica, e incluso, si se encontrara en alguno de los padres, no la reclasificaría en automático a benigna o probablemente benigna, si no que nos obligaría a buscar datos de alteraciones o expresión mínima de CUGS en el progenitor, fenotipo reportado en algunos pacientes en casos familiares¹.

Tabla 22. Casos de síndrome cardíaco-urogenital reportados en la literatura mundial hasta junio del 2023

Autores	Caso	Cariotipo	Sexo asignado	Variante	Tipo de variante
Jin et al, 2017 ¹⁰	1	46,XY	Masculino	c.1160T>C, (p.F387S)	<i>Missense</i>
	2	46,XY	Masculino	c.1209G>C, (p.Q403H)	<i>Missense</i>
	3	46,XY	Masculino	c.1435C>G, (p.L479V)	<i>Missense</i>
Pinz et al, 2018 ³	4	No reportado	Masculino	c.2336+1G>A	<i>Splicing</i>
	5	No reportado	Masculino	c.2518C>T, (p.R840X)	<i>Nonsense</i>
Chitayat et al, 2018 ⁵	6	46,XY	Masculino	c.1254_1255dupGA, (p.T419RfsX14)	<i>Frameshift</i>
	7	46,XY	Masculino	c.235dupG, (p.G82WfsX45)	<i>Frameshift</i>
	8	46,XX	Femenino	c.1303G>A, (p.G435R)	<i>Missense</i>
Qi et al, 2018 ⁶	9	46,XY	Masculino	c.2036T>C, (p.V679A)	<i>Missense</i>
	10	46,XY	Masculino	c.2084G>A, (p.R695H)	<i>Missense</i>
	11*	46,XX	Femenino	c.1904-1G>A	<i>Splicing</i>
	12*	46,XX	Femenino	c.1904-1G>A	<i>Splicing</i>
	13	46,XY	Masculino	c.1786C>T, (p.Q596X)	<i>Nonsense</i>
Rosetti et al, 2019 ²	14	46,XY	Masculino	c.3118A>G, (p.R1040G)	<i>Missense</i>
	15	46,XY	Masculino	c.3239dupA, (p.E1081GfsX5)	<i>Frameshift</i>
	16	46,XY	Masculino	c.350_366delinsT, (p.G117VfsX31)	<i>Frameshift</i>
	17	46,XY	Femenino	c.278del, (p.P93RfsX7)	<i>Frameshift</i>
Hamanaka et al, 2019 ⁷	18*	46,XX	Femenino	c.789delC, (p.S264AfsX8)	<i>Frameshift</i>
	19*	46,XX	Femenino	c.789delC, (p.S264AfsX8)	<i>Frameshift</i>
	20	46,XY	Masculino	c.1642_1666del, (p.A548TfsX49)	<i>Frameshift</i>
	21	46,XY	Masculino	c.1328A>C, (p.Q443P)	<i>Missense</i>
Garnai et al, 2019 ¹¹	22*	No reportado	No aplica	c.3376-1G>A	<i>Splicing</i>
	23	No reportado	Masculino	c.769dupC, (p.S264QfsX74))	<i>Frameshift</i>
	24	No reportado	Femenino	c.789delC, (p.S264AfsX8)	<i>Frameshift</i>
Guo et al, 2019 ¹²	25	No reportado	Femenino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
	26	No reportado	Femenino	c.1433G>C, (p.R478P)	<i>Missense</i>
	27	No reportado	Masculino	c.2956C>T, (p.R986X)	<i>Nonsense</i>
Siggs et al,	28*	No reportado	Femenino	c.3361delC, (p.R1121GfsX36)	<i>Frameshift</i>

2019 ¹³	29*	No reportado	No aplica	c.3361delC, (p.R1121GfsX36)	<i>Frameshift</i>
	30*	No reportado	Masculino	c.3377delG, (p.G1126VfsX31)	<i>Frameshift</i>
Xiao et al, 2019 ¹⁴	31*	No reportado	Femenino	c.3377delG, (p.G1126VfsX31)	<i>Frameshift</i>
	32*	No reportado	Femenino	c.3377delG, (p.G1126VfsX31)	<i>Frameshift</i>
	33	No reportado	Masculino	c.3274_3275del, (p.L1093PfsX22)	<i>Frameshift</i>
	34	No reportado	Femenino	c.3194+2T>C	<i>Splicing</i>
Tanaka et al, 2020 ¹⁵	35	46,XY	Masculino	c.2904dupG, (p.Q969AfsX29)	<i>Frameshift</i>
Hagedorn et al, 2020 ¹⁶	36	No reportado	Masculino	c.1553C>T, (p.T518M)	<i>Missense</i>
Alves et al, 2020 ⁸	37	No reportado	Masculino	c.2913dup, (p.A972SfsX26)	<i>Frameshift</i>
Globa et al, 2022 ⁹	38	46,XY	Masculino	c.313A>G, (p.N105D)	<i>Missense</i>
	39	No reportado	Femenino	c.2572+1G>A	<i>Splicing</i>
	40*	46,XX	Femenino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
	41*	No reportado	Masculino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
Gupta et al, 2022 ¹	42*	No reportado	Masculino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
	43*	No reportado	Masculino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
	44*	No reportado	Femenino	c.789dupC, (p.S264QfsX74)	<i>Frameshift</i>
	45	46,XY	Femenino	c.2512C>T, (p.Q838X)	<i>Nonsense</i>
Calonga-Solís et al, 2022 ¹⁷	46	46,XY	Femenino	c.2817G>A, (p.W939X)	<i>Nonsense</i>
Wang et al, 2022 ¹⁸	47	No reportado	No reportado	c.2014-1G>A	<i>Splicing</i>
Lee et al, 2022 ³⁶	48	46,XX	Femenino	c.1388+2T>G	<i>Splicing</i>
Slaba et al, 2023 ¹⁹	49	46,XX	Femenino	c.1388+2T>G	<i>Splicing</i>

*Casos familiares

Si bien consideramos que el trabajo cumplió ampliamente el objetivo principal, ya que logramos describir el fenotipo de 6 pacientes con diagnóstico clínico de CUGS, solo tenemos disponible el genotipo de 2 de estos pacientes, quedando pendiente para un futuro trabajo el estudio molecular del resto de los casos, lo que permitiría brindar un asesoramiento genético de certeza además de ayudar a validar los criterios clínicos. Además debemos tener en cuenta que otra de las limitantes de este trabajo es que fue retrospectivo, ya que todos los datos fueron recabados del expediente clínico, por lo que no hay una homogeneidad en la revisión de algunos aparatos y sistemas, así como el hecho de que para algunos diagnósticos se requiere de estudios de gabinete, e incluso, intervenciones quirúrgicas, que no están presentes en todos los pacientes. Idealmente, este tipo de trabajo debe ser realizado con una valoración estandarizada por un grupo de médicos capacitados para dar homogeneidad a los hallazgos.

Resaltamos que los resultados reportados por los dos grupos europeos son una buena base para cimentar un registro de pacientes con DDS en México, quienes son un sector de pacientes altamente vulnerables, no sólo por la fisiopatología de su enfermedad, sino también por la complejidad de su abordaje diagnóstico y

terapéutico, la necesidad de un equipo multidisciplinario para el paciente y la familia, así como el fuerte impacto social y los potenciales riesgos a largo plazo, como lo son los tumores gonadales. Dentro de un futuro trabajo como este, se podrán encontrar con seguridad, nuevos casos de CUGS, así como quizá otros de baja prevalencia en el mundo, o bien, no reportados previamente en nuestro país.

12. CONCLUSIONES

Consideramos que este trabajo de tesis cumplió su objetivo, ya que a partir de una revisión detallada de 45 casos con DDS sindrómica logramos describir el fenotipo de 6 pacientes con diagnóstico clínico de CUGS y el genotipo de 2 de estos pacientes. Este sería el primer trabajo en confirmar la presencia de casos de CUGS en México, lo que apoya que hasta el momento hay un subdiagnóstico de esta entidad en nuestro país.

También nos ayudó a destacar que el abordaje desde una perspectiva fundamentalmente clínica puede aportar al espectro fenotípico de la enfermedad y a la construcción de criterios clínicos formales, lo cual es ventajoso para una enfermedad ultra rara en lugares donde los estudios de genotipificación no son tan accesibles y se requiere justificar la inversión económica para realizarlos.

La principal limitante fue que los casos de diagnóstico clínico no pudieron ser confirmados molecularmente, lo que validaría nuestros hallazgos, además de que permitiría realizar un asesoramiento genético de certeza para las familias.

Finalmente, recabar con detalle las características de los pacientes con DDS sindrómica nos permitió conocer a un grupo de pacientes con potenciales diagnósticos de origen genético al que no se le ha puesto mucha atención, y que requieren darles seguimiento clínico y molecular. El Instituto Nacional de Pediatría es el lugar ideal para llevar este trabajo incluso de manera colaborativa con otros centros, por su larga experiencia con diagnósticos complejos, que requieren una atención oportuna y multidisciplinaria.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta N, Endrakanti M, Gupta N, et al. Diverse clinical manifestations and intrafamilial variability due to an inherited recurrent MYRF variant. *Am J Med Genet A* 2022;188(7):2187–2191; doi: 10.1002/ajmg.a.62744.
2. Rossetti LZ, Glinton K, Yuan B, et al. Review of the phenotypic spectrum associated with haploinsufficiency of MYRF. *Am J Med Genet A* 2019;179(7):ajmg.a.61182; doi: 10.1002/ajmg.a.61182.
3. Pinz H, Pyle LC, Li D, et al. De novo variants in myelin regulatory factor (MYRF) as candidates of a new syndrome of cardiac and urogenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2018;176(4):969–972; doi: 10.1002/ajmg.a.38620.
4. Kaplan JD, Stewart B, Prasov L, et al. MYRF-related cardiac urogenital syndrome. 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330547>.
5. Chitayat D, Shannon P, Uster T, et al. An additional individual with a de novo variant in myelin regulatory factor (MYRF) with cardiac and urogenital anomalies: Further Proof of Causality. *Am J Med Genet A* 2018;176(9):2041–2043; doi: 10.1002/ajmg.a.40360.
6. Qi H, Yu L, Zhou X, et al. De novo variants in congenital diaphragmatic hernia identify MYRF as a new syndrome and reveal genetic overlaps with other developmental disorders. *Mundlos S. ed. PLoS Genet* 2018;14(12):e1007822; doi: 10.1371/journal.pgen.1007822.
7. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, et al. MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration. *Hum Mol Genet* 2019;28(14):2319–2329; doi: 10.1093/hmg/ddz066.
8. Alves D, Leão M. The clinical overlap between cardiac-urogenital syndrome, Meacham syndrome, and PAGOD syndrome. Report of a new patient with cardiac-urogenital syndrome. *Am J Med Genet A* 2020;182(6):1532–1534; doi: 10.1002/ajmg.a.61551.
9. Globa E, Zelinska N, Shcherbak Y, et al. Disorders of sex development in a large ukrainian cohort: clinical diversity and genetic findings. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13; doi: 10.3389/fendo.2022.810782.
10. Jin SC, Homsy J, Zaidi S, et al. Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet* 2017;49(11):1593–1601; doi: 10.1038/ng.3970.
11. Garnai SJ, Brinkmeier ML, Emery B, et al. Variants in myelin regulatory factor (MYRF) cause autosomal dominant and syndromic nanophthalmos in humans and retinal degeneration in mice. *PLoS Genet* 2019;15(5); doi: 10.1371/journal.pgen.1008130.
12. Guo C, Zhao Z, Chen D, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in chinese patients with nanophthalmos by trio-based whole-genome sequencing study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(8):2904–2913; doi: 10.1167/iovs.18-26275.
13. Siggs OM, Souzeau E, Breen J, et al. Autosomal dominant nanophthalmos and high hyperopia associated with a C-terminal frameshift variant in MYRF. *Mol Vis* 2019;25:527–534.

14. Xiao X, Sun W, Ouyang J, et al. Novel truncation mutations in MYRF cause autosomal dominant high hyperopia mapped to 11p12–q13.3. *Hum Genet* 2019;138(10):1077–1090; doi: 10.1007/s00439-019-02039-z.
15. Tanaka H, Isojima T, Kimura Y, et al. Novel de novo MYRF gene mutation: A possible cause for several clinically overlapping syndromes. *Congenit Anom (Kyoto)* 2021;61(2):68–69; doi: 10.1111/cga.12402.
16. Hagedorn J, Avdic A, Schnieders MJ, et al. Nanophthalmos patient with a THR518MET mutation in MYRF, a case report. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1); doi: 10.1186/s12886-020-01659-8.
17. Calonga-Solís V, Fabbri-Scallet H, Ott F, et al. MYRF: A new regulator of cardiac and early gonadal development—insights from single cell RNA sequencing analysis. *J Clin Med* 2022;11(16):4858; doi: 10.3390/jcm11164858.
18. Wang H, Wu D, Wu D-H, et al. Case Report: De novo variant in myelin regulatory factor in a Chinese child with 46,XY disorder/difference of sex development, cardiac and urogenital anomalies, and short stature. *Front Pediatr* 2022;10; doi: 10.3389/fped.2022.1027832.
19. Slaba K, Jezova M, Pokorna P, et al. Two sisters with cardiac-urogenital syndrome secondary to pathogenic splicing variant in the *MYRF* gene with unaffected parents: A case of gonadal mosaicism? *Mol Genet Genomic Med* 2023; doi: 10.1002/mgg3.2139.
20. Harari S. Why we should care about ultra-rare disease. *European Respiratory Review* 2016;25(140):101–103; doi: 10.1183/16000617.0017-2016.
21. NICE Citizens Council. Ultra Orphan Drugs [Internet]. 2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/> [Last accessed: 2/12/2023].
22. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) NC for BI. MYRF Myelin Regulatory Factor [Homo Sapiens (Human)]. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/745> [Last accessed: 7/7/2022].
23. Cunningham F, Allen JE, Allen J, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res* 2022;50(D1):D988–D995; doi: 10.1093/nar/gkab1049.
24. Bujalka H, Koening M, Jackson S, et al. MYRF Is a membrane-associated transcription factor that autoproteolytically cleaves to directly activate myelin genes. *PLoS Biol* 2013;11(8); doi: 10.1371/journal.pbio.1001625.
25. Koening M, Jackson S, Hay CM, et al. Myelin gene regulatory factor is required for maintenance of myelin and mature oligodendrocyte identity in the adult CNS. *Journal of Neuroscience* 2012;32(36):12528–12542; doi: 10.1523/JNEUROSCI.1069-12.2012.
26. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science (1979)* 2015;347(6220); doi: 10.1126/science.1260419.
27. Emery B, Lu QR. Transcriptional and epigenetic regulation of oligodendrocyte development and myelination in the central nervous system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015;7(9):a020461; doi: 10.1101/cshperspect.a020461.
28. Huang H, Zhou F, Zhou S, et al. MYRF: A mysterious membrane-bound transcription factor involved in myelin development and human diseases. *Neurosci Bull* 2021;37(6):881–884; doi: 10.1007/s12264-021-00678-9.

29. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, et al. Motor skill learning requires active central myelination. *Science* (1979) 2014;346(6207):318–322; doi: 10.1126/science.1254960.
30. Chen B, Zhu Y, Ye S, et al. Structure of the DNA-binding domain of human myelin-gene regulatory factor reveals its potential protein-DNA recognition mode. *J Struct Biol* 2018;203(2):170–178; doi: 10.1016/j.jsb.2018.04.007.
31. Kim D, Choi JO, Fan C, et al. Homo-trimerization is essential for the transcription factor function of Myrf for oligodendrocyte differentiation. *Nucleic Acids Res* 2017;45(9):5112–5125; doi: 10.1093/nar/gkx080.
32. Emery B, Agalliu D, Cahoy JD, et al. Myelin gene regulatory factor is a critical transcriptional regulator required for CNS myelination. *Cell* 2009;138(1):172–185; doi: 10.1016/j.cell.2009.04.031.
33. Aprato J, Sock E, Weider M, et al. Myrf guides target gene selection of transcription factor Sox10 during oligodendroglial development. *Nucleic Acids Res* 2020;48(3):1254–1270; doi: 10.1093/nar/gkz1158.
34. Dianatpour S, Khatami M, Heidari MM, et al. Novel point mutations of CITED2 gene are associated with non-familial congenital heart disease (CHD) in Sporadic Pediatric Patients. *Appl Biochem Biotechnol* 2020;190(3):896–906; doi: 10.1007/s12010-019-03125-8.
35. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2021;23(11):2029–2037; doi: 10.1038/s41436-021-01242-6.
36. Lee M, Kwong AKY, Chui MMC, et al. Diagnostic potential of the amniotic fluid cells transcriptome in deciphering mendelian disease: a proof-of-concept. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):74; doi: 10.1038/s41525-022-00347-4.
37. Diaz A, Lipman Diaz EG. Disorders of sex development. *Pediatr Rev* 2021;42(8):414–426; doi: 10.1542/pir.2018-0183.
38. Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, et al. Society for endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95(6):818–840; doi: 10.1111/cen.14528.
39. Carricondo PC, Andrade T, Prasov L, et al. Nanophthalmos: A review of the clinical spectrum and genetics. *J Ophthalmol* 2018;2018; doi: 10.1155/2018/2735465.
40. Haas N, Schirmer K. Guidelines for the management of congenital heart diseases in childhood and adolescence. *Cardiol Young* 2017;27(S3):S1–S105; doi: 10.1017/S1047951116001955.
41. Quercia M, Panza R, Calderoni G, et al. Lung ultrasound: a new tool in the management of congenital lung malformation. *Am J Perinatol* 2019;36(S 02):S99–S105; doi: 10.1055/s-0039-1692131.
42. Baird R, Puligandla PS, Laberge J-M. Congenital lung malformations: Informing best practice. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(5):270–277; doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.007.
43. Gupta AK, Guglani B. Imaging of congenital anomalies of the gastrointestinal tract. *The Indian Journal of Pediatrics* 2005;72(5):403–414; doi: 10.1007/BF02731737.

44. McElreavey K, Bashamboo A. Monogenic forms of DSD: an update. *Horm Res Paediatr* 2021;1–25; doi: 10.1159/000521381.
45. Meacham LR, Winn KJ, Culler FL, et al. Double vagina, cardiac, pulmonary, and other genital malformations with 46, XY karyotype. *Am J Med Genet* 1991;41(4):478–481; doi: 10.1002/ajmg.1320410420.
46. Killeen OG, Kelehan P, Reardon W. Double vagina with sex reversal, congenital diaphragmatic hernia, pulmonary and cardiac malformations: Another case of Meacham syndrome. *Clin Dysmorphol* 2002;11(1):25–28; doi: 10.1097/00019605-200201000-00005.
47. Suri M, Kelehan P, O'Neill D, et al. WT1 mutations in Meacham syndrome suggest a coelomic mesothelial origin of the cardiac and diaphragmatic malformations. *Am J Med Genet A* 2007;143A(19):2312–2320; doi: 10.1002/ajmg.a.31924.
48. Turner JT, Dome JS. Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome and WAGR syndrome (*WT1* related disorders). In: Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. (Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, et al. eds) Wiley; 2021; pp. 335–354; doi: 10.1002/9781119432692.ch23.
49. Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, et al. Familial occurrence of agonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: A new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47(8):1166–1170; doi: 10.1002/ajmg.1320470807.
50. Takahashi K, Miyake A, Nakayashiro M. Hypoplastic left heart syndrome in PAGOD syndrome. *Pediatrics International* 2014;56(3):422–424; doi: 10.1111/ped.12280.
51. Gavrilova R, Babovic N, Lteif A, et al. Vitamin A deficiency in an infant with PAGOD syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149(10):2241–2247; doi: 10.1002/ajmg.a.32998.
52. Gil L, Sánchez-de-Toledo J, Ferreres JC, et al. Defecto diafragmático, cardiopatía congénita, agonadismo: un nuevo caso de síndrome de PAGOD. *An Pediatr (Engl Ed)* 2014;81(6):e34–e35; doi: 10.1016/j.anpedi.2013.11.009.
53. Herman TE, McAlister WH, Stazzone MM. PAGOD syndrome: a new abdominal finding and risk of sudden death. *Journal of Perinatology* 2005;25(5):349–351; doi: 10.1038/sj.jp.7211292.
54. Kim JB, Park J-J, Ko JK, et al. A case of PAGOD syndrome with hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 2007;114(2):270–271; doi: 10.1016/j.ijcard.2005.11.068.
55. Macayran JF, Doroshov RW, Phillips J, et al. PAGOD syndrome: eighth case and comparison to animal models of congenital vitamin A deficiency. *Am J Med Genet* 2002;108(3):229–234; doi: 10.1002/ajmg.10262.
56. Cox K, Bryce J, Jiang J, et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E348–E355; doi: 10.1210/jc.2013-2918.
57. Cavadias I, Touraine P, Ahmed SF. Differences or disorders of sex development in boys: impact on fertility. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(3):177–180; doi: 10.1016/j.ando.2022.04.013.

58. García-Acero M, Moreno O, Suárez F, et al. Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. *Curr Urol* 2020;13(4):169–178; doi: 10.1159/000499274.
59. Fang Y, Wang Y, Peng M, et al. Effect of paternal age on offspring birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Aging* 2020;12(24):25373–25394; doi: 10.18632/aging.104141.
60. Wood KA, Goriely A. The impact of paternal age on new mutations and disease in the next generation. *Fertil Steril* 2022;118(6):1001–1012; doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.017.
61. Akay MA, Yıldız GE. Impact of gestational and parental factors and maternal intake of progesterone on the development of hypospadias: A retrospective case–control study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021;60(5):894–898; doi: 10.1016/j.tjog.2021.08.001.
62. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):957; doi: 10.1001/archpedi.159.10.957.
63. Kase JS, Visintainer P. The relationship between congenital malformations and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35(6):538–542; doi: 10.1515/JPM.2007.132.
64. Swanson JR, Sinkin RA. Early births and congenital birth defects. *Clin Perinatol* 2013;40(4):629–644; doi: 10.1016/j.clp.2013.07.009.
65. Espinosa-Fernández M, López-Siguero JP. Criptorquidia. *Anales de Pediatría Continuada* 2009;7(6):333–338; doi: 10.1016/S1696-2818(09)73202-0.
66. Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, et al. Birth weight in different etiologies of disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):1044–1050; doi: 10.1210/jc.2016-3460.
67. Gazdagh GE, Wang C, McGowan R, et al. Cardiac disorders and structural brain abnormalities are commonly associated with hypospadias in children with neurodevelopmental disorders. *Clin Dysmorphol* 2019;28(3):112–117; doi: 10.1097/MCD.0000000000000275.
68. Gazdagh G, Tobias ES, Ahmed SF, et al. Novel genetic associations and range of phenotypes in children with disorders of sex development and neurodevelopment: Insights from the deciphering developmental disorders study. *Sexual Development* 2016;10(3):130–135; doi: 10.1159/000447958.
69. Heeley JM, Hollander AS, Austin PF, et al. Risk association of congenital anomalies in patients with ambiguous genitalia: A 22-year single-center experience. *J Pediatr Urol* 2018;14(2):153.e1-153.e7; doi: 10.1016/j.jpuro.2017.09.027.
70. Mejía Mesa S, Atehortua Baena P, Arango Gutierrez L, et al. Frecuencia de malformaciones congénitas renales y del tracto urinario y su asociación con factores maternos y del neonato. *Pediatría (Bucur)* 2021;54(2):46–53; doi: 10.14295/rp.v54i2.211.
71. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May JL, et al. Demographic analysis of a congenital heart disease clinic of the Mexican Institute of Social Security, with special interest in the adult. *Arch Cardiol Mex* 2018;88(5):360–368; doi: 10.1016/j.acmx.2017.09.003.

72. Solomon BD, Raam MS, Pineda-Alvarez DE. Analysis of genitourinary anomalies in patients with VACTERL (Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac malformations, Tracheo-Esophageal fistula, Renal anomalies, Limb abnormalities) association. *Congenit Anom (Kyoto)* 2011;51(2):87–91; doi: 10.1111/j.1741-4520.2010.00303.x.
73. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* 2015;17(5):405–424; doi: 10.1038/gim.2015.30.