

M.L. Martínez-Frías¹, M. Blanco García²,
M. Urioste Azcorra³, E. Rodríguez Pinilla³,
A. Villa Milla⁴

An Esp Pediatr 1996;45:87-89.

Introducción

En 1975, Feingold⁽¹⁾ describió un niño que presentaba fístula traqueoesofágica y atresia duodenal, microcefalia, fisuras palpebrales cortas, micrognatia, hipoplasia de las falanges medias de ambos dedos índices y ausencia bilateral de la falange media del 5º dedo. El padre y la abuela paterna tenían también microcefalia con inteligencia normal, y los mismos defectos en las manos. En 1978 el mismo autor⁽²⁾ describió otra familia no emparentada con la anterior, que presentaba las mismas anomalías congénitas, con transmisión vertical y, por tanto, sugiriendo también un modelo de herencia autosómica dominante.

En 1990 König y cols.⁽³⁾ describieron un niño y su madre con un patrón de anomalías congénitas similar y denominaron al síndrome como MMT (*Microcephaly, Mesobrachyphalangy, and Tracheoesophageal fistula*). En 1991 Brunner y Winter⁽⁴⁾ publicaron dos familias con 14 miembros afectados con defectos congénitos semejantes, si bien observan que la expresión del síndrome es más variable incluyendo hipoplasia del pulgar, cardiopatía congénita y páncreas anular en algunos afectados.

En el presente trabajo presentamos los casos con síndrome de MMT observados entre los 21.835 recién nacidos vivos malformados y 429 recién nacidos muertos malformados, registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Material y métodos

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica basado en un registro de niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida⁽⁵⁾. Se incluyen tanto defectos mayores como menores y leves. El ECEMC, que inició la recogida de datos sobre recién nacidos vivos en abril de 1976 ampliándola a recién nacidos muertos en Enero de 1980, utiliza unos protocolos estandarizados que incluyen la recogida de información sobre la exploración clínica del recién nacido, datos demográficos, historial reproductivo y

Síndrome MMT (microcefalia, mesobraquifalanga y fístula traqueoesofágica). Primer caso descrito en España y revisión de la literatura

antecedentes obstétricos como enfermedades crónicas o agudas sufridas por la madre durante la gestación, exposiciones a fármacos y otros productos químicos, alcohol, tabaco, información sobre la ocupación de los padres, etc. En total se recogen datos sobre aproximadamente unas 250 variables, tanto para los niños malformados (casos) como para otros tantos niños sanos (uno por cada malformado) seleccionados como controles. Siempre que es posible, se complementa la información recogida en los protocolos del ECEMC con datos de estudios complementarios como rayos X, resultados del cariotipo o envío de muestras para su estudio al ECEMC, necropsia si el niño muere en el periodo neonatal o nace muerto, fotografías, etc. Los casos son clínicamente analizados con toda la información disponible con objeto de encuadrar el patrón clínico que presenten. De esta forma, cada niño es considerado como: a) con un solo defecto congénito, bien aislado o en una forma secuencial; b) presentando un cuadro polimalformativo, sea en forma de defecto de zona de desarrollo, asociación de alta frecuencia, espectro, etc.; c) con alguno de los síndromes reconocibles.

La información acumulada en el programa desde sus comienzos corresponde a 96 hospitales pertenecientes a todas las Comunidades Autónomas.

Sobre un total de 1.135.177 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC entre abril de 1976 y marzo de 1994, registramos 21.835 (1,92%) niños con malformaciones congénitas identificables durante los tres primeros días de vida. Igualmente, desde enero de 1980 a marzo de 1994, controlamos 7.536 recién nacidos muertos, de los que 429 (5,69%) fueron malformados. Sobre el total de 22.264 niños malformados (nacidos vivos más muertos) detectamos dos niños con la combinación de microcefalia y atresia de esófago. En uno de los casos sólo sabemos que el niño presentaba atresia de esófago con fístula traqueoesofágica y microcefalia (PC: 26,5 cm), y cariotipo normal 46, XY, pero tenía una hermana anterior con encefalocele lo que, junto a la poca información que tenemos del caso, hace difícil el diagnóstico de síndrome MMT. El otro niño, presentaba un cuadro clínico compatible con el síndrome MMT que pasamos a describir.

Caso clínico

Recién nacido, varón, producto de la segunda gestación de una madre de 29 años y un padre de 32, ambos sanos y no sanguíneos. El embarazo fue normal, si bien durante el cuarto

¹ECEMC y Dpto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ²Servicio de Pediatría, Hospital General de Vigo, Pontevedra. ³ECEMC y Hospital Universitario San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ⁴ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: María-Luisa Martínez-Frías. ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid.

Recibido: Abril 1995

Aceptado: Septiembre 1995



Figura 1. Perfil del paciente en el que se observa la leve micrognatia.

mes se detectó que la madre tenía toxoplasmosis que fue tratada con espiramicina. La gestación terminó espontáneamente a las 38 semanas en un parto eutócico y cefálico. El niño pesó 2.900 g al nacer y presentó microcefalia (31 cms), micrognatia leve (Fig. 1), atresia de esófago, hipoplasia de de la falange media de ambos dedos índices con clinodactilia del 2º y 5º dedos de ambas manos e hipoplasia de falanges distales (Fig. 2), sindactilia entre los dedos 2º y 3º de los pies (Fig. 3). El cariotipo con bandas de alta resolución era normal 46, XY. Fue intervenido de la atresia de esófago, y a los cuatro años y 11 meses el peso está en el p 50, la talla en el p 25 y el perímetro cefálico p 3 (-2DS). Los padres tienen los perímetros cefálicos normales y aparentemente las manos también normales.

Discusión

Existen publicadas sólo cinco familias con el síndrome MMT⁽¹⁻⁴⁾, por lo que su frecuencia debe ser muy baja. Dado que en el presente estudio hemos analizado una serie de recién nacidos consecutivos, podemos estimar que la frecuencia mínima de este síndrome es, en nuestro medio, de 1 por cada 1.135.177 si consideramos que sólo el caso descrito tenía el sín-



Figura 2. Radiografías de las manos del niño, donde se puede apreciar la hipoplasia de las falanges, sobre todo de las falanges medias de los dedos índices, y la clinodactilia del quinto dedo.



Figura 3. Aspecto de los pies del paciente, con sindactilia entre los dedos 2º y 3º.

drome, y 1 por cada 567.588 recién nacidos vivos si incluimos también como síndrome MMT el caso que sólo tenía microcefalia y atresia de esófago.

Según Feingold (1975,1978)^(1,2), y König y cols.(1990)⁽³⁾, el síndrome MMT se caracteriza por la presencia de microcefalia con inteligencia normal, mesobraquifalancia especialmente del 2º y 5º dedos de manos, sindactilia cutánea del 2º y 3º dedos de ambos pies, atresia de esófago con fístula, pudiendo presentar también otras atresias intestinales, especialmente de duodeno. Tanto en las familias descritas por Feingold como la de König y cols., el síndrome presentó variabilidad intrafamiliar. Las dos familias descritas por Brunner y Winter⁽⁴⁾ en 1991, en las que existían 14 individuos afectados, han permitido demostrar que el síndrome MMT presenta una amplia variabilidad en su expresión tanto intra como interfamiliar. Esta variación en la expresión ha permitido ampliar el espectro de manifestación del síndrome que también incluye páncreas anular, cardiopatía congénita, sindactilia entre los dedos 4º y 5º de los pies, hipopla-

Tabla I Rasgos clínicos del síndrome MMT. Comparación entre los casos publicados y el que describimos

	Feingold		König y cols	Brunner y Winter	Presente
	1	2	1 caso	14 casos	caso
Microcefalia	+	+	+	+	+
Retraso mental leve	-	-	-	+	+
Fisuras palpebrales cortas/estrechas	+	+	+	+	-
Micrognatia	+	+	+	-	+
At. esofago+/FTE	+	+	+	+	+
Cardiopatía	-	-	-	+	-
Hipoplasia del pulgar	-	-	-	+	-
Ausencia/hipoplasia Falange media 2º dedo	+	+	+	+	+
Ausencia falange media del 5º dedo	+	+	+	+	+
Sindactilia pies	+	+	+	+	+
Atresia duodeno	+	+	-	+	-
Páncreas anular	-	-	-	+	-

sia del pulgar y retraso mental moderado en algunos afectados. La penetrancia del síndrome es, por ahora, completa. En la Tabla I mostramos la comparación de las diferentes manifestaciones clínicas de los casos publicados y del que aquí describimos.

En el diagnóstico diferencial hemos de tener en cuenta aquellos síndromes en los que existen sindactilias de los dedos de los pies, los que tienen ausencia de falanges como el recientemente descrito por nosotros⁽⁶⁾ en el que también se da microcefalia con moderado retraso mental, formas dominantes de microcefalia, las formas familiares de atresia de esófago, y la alteración cromosómica 13p- que ocasionalmente pueden presentar atresias de esófago e intestinales⁽⁷⁾.

El caso que describimos en este trabajo representa el 6º descrito en la literatura científica internacional (Tabla I), siendo el

primero con historia familiar negativa, por lo que podría representar una mutación. No obstante, dado que el cuadro muestra una gran variabilidad en su expresión, y el hecho de que cuando se entrevistó a los padres no se pensaba en este síndrome, nos impide descartar totalmente que exista alguna manifestación leve en alguno de los padres. La posibilidad de descartar defectos menores en los padres de niños afectados, va a influir notoriamente en el riesgo que ofrezcamos en el asesoramiento genético. De ahí la importancia de reconocer el síndrome lo antes posible en el recién nacido. Por otro lado, para el pronóstico de estos niños debemos tener presente que, aunque muchos de los afectados tienen inteligencia normal, alguno de los casos publicados⁽⁴⁾ tenía un moderado retraso mental.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

Bibliografía

- 1 Feingold M. Case report nº 30. *Synd Ident* 1975;3:16-17.
- 2 Feingold M. An unusual microcephaly. *Hosp Pract* 1978;13:44-49.
- 3 König R, Selzer G, Stolp A, Fuchs S. Microcephaly, mesobrachyphalangy, and tracheoesophageal fistula: MMT Syndrome. *Dysmorphology and Clin Genet* 1990;4:83-86.
- 4 Brunner HG, Winter RM. Autosomal dominant inheritance of abnormalities of the hands and feet with short palpebral fissures, variable microcephaly with learning disability, and oesophageal/duodenal atresia. *J Med Genet* 1991;28:389-394.
- 5 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;49:45-51.
- 6 Martínez-Frías ML, Martín M, Pardo M, Fernández de las Heras F, Frías JL. Distal aphyalangia, syndactyly, and extra metatarsal, associated with short stature, microcephaly, and borderline intelligence: A new autosomal dominant disorder. *Am J Med Genet* 1995;55:213-216.
- 7 Schinzel A. Human cytogenetics database. Oxford University press. 1994; Oxford.