

Bilbao, 28 de febrero de 1998

*An Esp Pediatr* 1998;48:551-563.

1

### SINDROME DE AARSKOG. A PROPOSITO DE UN CASO

S. Climent Alberola<sup>1</sup>, F. Calvo Rigual, I. Vitoria Miñana

<sup>1</sup>C.S. de Cárcer, Valencia. Servicio de Pediatría, Hospital «Lluís Alcanyes». Xàtiva, Valencia.

**Introducción:** El síndrome faciodigitogenital fue descrito en 1970 por Aarskog como una nueva entidad que se acompañaba de talla baja, hipertelorismo, narinas antevertidas y alteraciones penoescrotales (escroto en alforja o en bufanda) con una herencia ligada al X. Aportaciones posteriores han añadido nuevos hallazgos clínicos y del modo de herencia (autosómica dominante; Grier 1981). Estudios recientes de genética molecular han determinado la localización en Xp11.21 (Glover, 1993) así como el aislamiento del gen FGD1 (RHO/RAC guanine nucleotide exchange factor), cuyas mutaciones pueden desarrollar anomalías del crecimiento (Pasteris, 1994).

**Caso clínico:** Varón de 9 años de edad controlado en nuestro Servicio desde el mes de vida por dismorfia facial.

**Antecedentes personales.** Embarazo: 2ª gestación, controlado, metrorragia 4º mes. Parto a término, eutócico. Período neonatal inmediato: 3.480 g de peso, Apgar 9/10, rasgos dismórficos faciales. Prueba endocrinometabólica normal. No retrasos en la adquisición de hitos motores gruesos. Se constató crecimiento en percentil 3 y en los dos primeros años ante la sospecha de probable panhipopituitarismo se practicaron estudios de hormona de crecimiento, cariotipo, edad ósea y RMN cerebral que resultaron normales. Herniorrafia bilateral a los tres años.

**Antecedentes familiares.** Ambos padres de talla baja. No consanguinidad. Madre braquidactilia, pico de viuda. Hermano talla normal.

La **exploración física** aporta los siguientes datos: talla baja (p3); facies con hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtrum ancho, hoyuelo curvado por debajo del labio inferior; braquidactilia, sindactilia leve, pliegue palmar único; abdomen que presenta ombligo característico con ramificaciones, hernia inguinal bilateral (intervenida); escroto en alforja.

Los **estudios complementarios** muestran en la radiología retraso en la edad ósea. El estudio oftalmológico objetiva astigmatismo y en fondo de ojo una zona de alteración pigmentaria superior a papila óptica en ojo izquierdo. El CI total de 72, con retraso del lenguaje, problemas de atención, articulación y estructuración compleja de frases.

2

### SINDROME FG

B. Calleja-Pérez, M.A. Molina, R. Gracia-Bouthelie

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

## VI Reunión Anual de la Sección de Genética Clínica y Dismorfología de la A.E.P.

**Objetivos:** Aportar las características clínicas, analíticas y radiológicas de un paciente diagnosticado de síndrome FG.

**Material y métodos:** Se describe un caso de síndrome FG, diagnosticado en el Hospital Infantil «La Paz».

**Resultados:** Niño de 21 meses que acude a nuestra consulta por retraso ponderoestatural y psicomotor; seguido previamente en el Servicio de Digestivo por estreñimiento. **Antecedentes personales:** Embarazo: preeclampsia materna en la última semana del mismo; EG: 36 semanas; PRN: 2.410 g; TRN: 44 cm; PC: 33 cm. Ingresado el primer mes de vida en Neonatología por prematuridad, criptorquidia derecha y soplo sistólico. Reingresa a los 3 meses de vida por retraso ponderoestatural y psicomotor. **Antecedentes familiares:** sin interés. Exploración física: peso y talla < percentil 3; PC en percentil 25; frente abombada, raíz nasal aplastada, hipertelorismo, filtrum largo, microrretrognatia, orejas: lóbulo amplio con indentación, remolino de pelo en la cabeza; ACP: soplo sistólico I/VI; hiperlaxitud; hipotonía; cifosis dorso-lumbar; criptorquidia derecha. **Exploraciones complementarias:** sistemáticos S y O, hormonas tiroideas, aminoácidos y ácidos orgánicos en S y O; EEG, TAC craneal, ECO abdominal y cardíaca: normales; RX esqueleto: cifosis dorso-lumbar y desproporción cráneo-facial y edad ósea retrasada un año; test largo de gonadotropinas por persistencia de criptorquidia sin respuesta, realizándose orquidopexia.

**Conclusiones:** Se describe un caso de síndrome FG. Este cuadro se caracteriza por retraso mental ligado al cromosoma X, hipotonía, macrocefalia y estreñimiento con o sin anomalías estructurales anales. Los pacientes afectos pueden fallecer por malformaciones cardíacas.

3

### RASGOS DISMORFICOS, GLAUCOMA CONGÉNITO BILATERAL, HIPOPLASIA DE AORTA ABDOMINAL Y HEMIHIPERTROFIA. ¿HIPOMELANOSIS DE ITO?

E. Galán Gómez, C. Ortiz Barquero, J. Vaquerizo Madrid, F.M. Campo Sampedro, J.J. Cardesa García, M.L. Martínez Frías  
Hospital Regional Universitario Infanta Cristina, UEX, Badajoz. ECEMC, Universidad Complutense, Madrid.

Paciente mujer, de 27 meses, evaluada en período perinatal por rasgos dismórficos. No antecedentes familiares de interés. Hija de padres jóvenes, producto de 2º embarazo que cursó sin patología. Prenatalmente fue diagnosticada de aneurisma de una de las arterias umbilicales. Parto a las 39 semanas de edad gestacional, eutócico. Apgar al nacer de 9/9. Peso al nacer 2.600 g, talla 46 cm y PC 33,0 cm. En el período perinatal presentó rasgos dismórficos inespecíficos, asimetría facial, coartación de aorta sin repercusión hemodinámica, glaucoma congénito bilateral, discreta dilatación de ventrículos laterales cerebrales y

anomalías de extremidades.

Desarrollo psicomotor: sedestación a los 7 meses; comenzó a andar a los 20 meses; lenguaje normal a los 2 años.

Fue intervenida a los 10 meses de glaucoma congénito bilateral. A los 7 meses presentó hidrocefalia que fue tratada con derivación ventriculoperitoneal. Desarrolló catarata en el ojo derecho a los 20 meses. A la exploración (10 meses) destaca una microcefalia, asimetría facial (lado derecho más desarrollado), facies triangular, ojos hundidos, paladar elevado, micrognatia, acortamiento distal de extremidades superiores y asimetría de miembros inferiores (MID de mayor tamaño y grosor) y abundante cabello en zonas distales a rodillas. A los 18 meses comenzó con manchas lineales hipopigmentadas a nivel de zona izquierda de espalda, MSI y MII. A los 27 meses presentaba falta de incisivo lateral superior izquierdo y existía asimetría en MSS (MSD > MSI). Exámenes complementarios significativos: estudio metabólico normal, cariotipo por técnica convencional y bandas GTG normal, 46,XX, serología TORCH negativa, ecografía abdominal normal, ecografía cerebral TAC dilatación progresiva de VLL cerebrales, RX de esqueleto (11 meses) con mayor tamaño de fémur derecho (5 mm), RMN abdominal y estudio angiocardiográfico (15 meses) que demostró hipoplasia severa de aorta abdominal a nivel de arterias renales.

Pensamos que nuestra paciente presenta una hipomelanosis de Ito con una serie de defectos congénitos no comunicados previamente en esta entidad.

#### 4 APARENTE APARICION POSNATAL DE UNA MANIFESTACION CLINICA DEL SINDROME DE WIEDEMANN-BECKWITH

I. Arroyo Carrera, A.R. Barrio Sacristán, M.J. López Cuesta, M. Roncero Mañillo, G. Cebriá Tornos

Sección de Neonatología. Hospital «San Pedro de Alcántara». Cáceres.

El diagnóstico del síndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB) presenta grandes dificultades en sus llamadas «formas incompletas», esto es debido a la gran variabilidad en su expresión clínica y a la no existencia de criterios diagnósticos establecidos del mismo. Existe, además, un cambio natural y progresivo de sus manifestaciones clínicas pudiendo algunas de ellas no ser evidentes al nacimiento. Presentamos la historia natural de un paciente diagnosticado al nacimiento de onfalocela cuya evolución nos ha llevado al diagnóstico de SWB.

*Caso clínico:* Recién nacido varón producto de la tercera gestación controlada sin incidencias de una madre sana de 29 años, fumadora de 20 cigarrillos/día, edad paterna 30 años. No consanguinidad. No historia familiar, dos hijos previos viven sanos. Parto a término, eutócico. Apgar primer minuto = 10, minuto 5 = 10. Peso 3.200 g (P 50-75). Talla 52 cm (P 90). Perímetro cefálico 34,5 cm (P 25-50). Al nacimiento se visualiza defecto de cierre de la pared abdominal con herniación de intestino a través de un amplio anillo umbilical, se confirmó onfalocela en cirugía inmediata con asas de intestino delgado y ciego móvil en el saco herniario, permitió cierre en un único tiempo.

Permaneció ingresado desde el nacimiento hasta los 53 días de vida, no evidenciándose asimetría corporal hasta 7 días antes del alta, en que se visualiza miembro inferior derecho mayor que el izquierdo. Posteriormente desarrolla hipertrofia de todo el hemicuerpo derecho.

No presenta otra manifestación clínica, excepto hernia inguinal bilateral intervenida a los 2 meses de vida.

Revisada la historia neonatal recibió aportes i.v. de glucosa desde el nacimiento por la cirugía inmediata del onfalocela manteniendo cifras límites de glucemia (37 mg/dl al 2º día de vida con aporte i.v. de 6,8 mg/kg/min y 30 mg/dl al 5º día con aporte i.v. de 3,1 mg/kg/min + aporte oral adecuado para su edad). Podemos decir que no se le permitió desarrollar una hipoglucemia que probablemente hubiera presentado sin el aporte i.v. referido. El crecimiento ponderoestatural y el desarrollo neurológico han sido siempre normales para su edad. No ha presentado desarrollo de tumores hasta el momento actual con 8 años de vida.

*Comentario:* Creemos que nuestro caso apoya que el tiempo es un factor determinante en la expresión del gen del SWB, hecho ya descrito en tres casos de la literatura por nosotros conocidos (Chitayat y cols, 1990; Stratakis y Garnica, 1995) donde los pacientes desarrollan posnatalmente algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome. Puede postularse que la alteración del imprinting responsable del síndrome ocurre en mosaico durante el desarrollo embrionario, de tal forma que la extensión del hipercrecimiento y los tipos de tejido afectados dependerán del momento y extensión del mosaicismo, habiendo ocurrido en nuestro caso posteriormente a la formación de la línea media originando el crecimiento asimétrico.

Insistimos en la importancia del seguimiento de los niños con malformaciones congénitas, porque en algunos pacientes nos permitirá el diagnóstico, con las implicaciones que conlleva respecto a historia natural y asesoramiento genético.

#### 5 SIALIDOSIS TIPO II SEVERA. PRESENTACION EN DOS HERMANOS

G. Rodríguez Criado<sup>1</sup>, A. Rodríguez Becerra<sup>2</sup>, M.J. Vilches<sup>2</sup>, M. Pérez Pérez<sup>3</sup>, M.J. Coll<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Dismorfología, <sup>2</sup>Servicio de Neonatología, <sup>3</sup>Unidad de Nutrición, HIU «Virgen del Rocío», Sevilla. <sup>4</sup>Institut Bioquímica Clínica, Barcelona.

La deficiencia aislada de alfa-neuraminidasa o sialidasa origina cuadros clínicos fenotípicamente distintos: sialidosis tipo I, sin dismorfia y sialidosis tipo II, con dismorfia. De esta última se distinguen las formas juvenil, infantil, neonatal y nefrosialidosis.

Nosotros describimos a dos hermanos, hijos de primos hermanos con déficit aislado de sialidasa en cultivo de fibroblastos de la piel y excreción muy aumentada de sialioligosacáridos en la orina.

El probando (edad actual 10 años) presenta un cuadro compatible con la forma infantil de la sialidosis II. Comenzó a los 12-18 meses y presenta desarrollo ponderoestatural e intelectual retrasado, facies toscas, hepatomegalia, disostosis, sordera y neuropatía desmielinizante. Su hermana (edad actual 18 meses) presenta el cuadro clínico de la forma neonatal de la sialidosis II, con hidrops fetalis, luxación de cadera, facies tosca, estridor y a los 6 meses se apreció retraso psicomotor y pondoestatural, disostosis, sordera y neuropatía desmielinizante.

De esta rara enfermedad se ha publicado un único caso en España, y según nuestras noticias, al menos cinco con la forma neonatal se han publicado en el mundo.

#### 6

## UN CASO DE SÍNDROME DE FRYNS CON AGENESIA BILATERAL DE DIAFRAGMA

J.J. Pérez-Ferrón, F. Yagüe Torcal, A. Alomar Ribas, J. Rosell Andreo, C. Saus Sarrías

Hospital «Son Dureta». Palma de Mallorca.

Comunicamos como caso clínico el de un varón de 37 semanas según FUR, correspondiente a un segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Gestación con polihidramnios severo.

Exploración neonatal: Apgar 6/6. Facies tosca. Pabellones auriculares de implantación baja y malformación de pabellón izquierdo con hendidura transversa. Abdomen excavado. Hipoplasia ungueal en ambos pies. Distrés respiratorio severo refractario a maniobras de estabilización.

El paciente falleció a la hora de vida y los hallazgos necrópsicos revelaron: agenesia diafragmática bilateral, ausencia de estructuras de oído medio y oído interno izquierdos y poliesplenia con presencia de dos bazos accesorios. El cariotipo en sangre periférica resultó normal.

Consideramos el presente caso como constitutivo de síndrome de Fryns, con la particularidad de su afectación diafragmática bilateral.

7

## ASOCIACIÓN DE NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y SÍNDROME DE NOONAN

S. Urcelay, A. Rodríguez, B. Orive, M.P. Botella  
Servicio de Pediatría. Hospital Txagorritxu. Vitoria.

En 1983 varios autores -Rosenblatt y cols., Méndez y cols., Char y Preus- refieren la asociación de la neurofibromatosis y el síndrome de Noonan. La patogenia de esta asociación es desconocida.

Las anomalías propias del síndrome de Noonan pudieran estar relacionadas con una expresión variable del gen de la neurofibromatosis. Sin embargo, el estudio de las regiones próximas al locus NF1 en el cromosoma 17, y NF2 en el cromosoma 22, no ha encontrado una asociación entre ambas enfermedades (Flintoff y cols., 1993).

Presentamos un varón de 12 años y 8 meses con cuadro de neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Noonan. Madre y abuela materna afecta de neurofibromatosis. El niño presenta retraso ponderoestatural, peso  $P < 3$ , talla 3-4 DS. Retraso psicomotor. Cociente intelectual bajo, con problemas de aprendizaje en su escolarización. Fenotipo peculiar (frente amplia, cuadrangular y prominente, hipertelorismo, con cierta ptosis, cuello corto, etc.), numerosas manchas café con leche, escoliosis, ptosis palpebral derecha, fibromas en labio superior.

Entre los estudios complementarios efectuados encontramos RNM cerebral con áreas de gliosis o hamartomas en diferentes localizaciones, estudios de tórax y abdomen normales, estudio tiroideo y valoración HGH tras hipoglucemia insulínica con resultados dentro de la normalidad.

Se comenta la asociación, el caso concreto y las implicaciones en el tratamiento con hormona de crecimiento.

8

## SÍNDROME DE KABUKI MAKE-UP EN DOS HERMANOS

J.M. Val Sánchez de León, E. Galán Gómez, F. Campo Sampedro, J. Vaquerizo Madrid, J.J. Cardesa García

El síndrome de Kabuki Make-up (SKM) o síndrome de Niikawa-Kuroki es un cuadro clínico descrito en 1981 con unas características bien establecidas consistentes en la suma de alteraciones faciales típicas, defectos esqueléticos, retraso mental, estatura baja y alteraciones en los dermatoglifos. La inmensa mayoría de los casos publicados han sido esporádicos y no se ha podido constatar en ellos antecedentes familiares ni alteraciones cromosómicas definitivas de este síndrome. Diversos autores postulan una herencia autosómica dominante en el SKM, donde la mayoría de los casos se corresponderían con una mutación de novo. La localización del gen en la zona pseudoautosómica de los brazos cortos de los cromosomas sexuales, propuesta por Niikawa, no ha podido ser demostrada. También han resultado fallidos los intentos por encontrar el gen responsable de este síndrome en la misma región donde se localiza el gen del síndrome velocardiocéfalo y el síndrome de DiGeorge. Sólo Halal (1989), en un hombre y sus dos hijos, y Lynch (1995), en dos gemelos homocigóticos con un cromosoma 13 pseudocéntrico, han descrito este síndrome en dos miembros de la misma generación de una familia.

Nosotros presentamos dos hermanos que cumplen los criterios clínicos descritos por Niikawa y Kuroki en 1981 (y posteriormente por otros muchos autores) para el SKM, y cuyos padres son completamente normales. En ambos casos la facies tiene el aspecto típico, siendo especialmente evidente la eversion de la parte lateral de los párpados inferiores. Las cejas están arqueadas y la raíz nasal es ancha en los dos hermanos; en el caso 2 las orejas son grandes, aunque no prominentes. Las cardiopatías congénitas son las malformaciones viscerales más frecuentes descritas en el SKM, entre las que se pueden incluir las que presenta el caso 1. En este mismo paciente son llamativas las alteraciones a nivel dorsolumbar, que incluyen la presencia de una protuberancia no ósea a nivel de las últimas vértebras lumbares y primeras sacras, un disrafismo lumbar y la existencia de algunas hendiduras sagitales en la columna dorsal. En la radiografía lateral de columna del caso 2 no podemos confirmar la existencia de hendiduras sagitales por la deficiente osificación de los cuerpos vertebrales propia de su edad. Sí es común en ambos casos la presencia de braquidactilia del 5º dedo de ambas manos (y del 2º dedo en el caso 2). Aunque nuestro segundo caso tiene una estatura comprendida entre los percentiles 25 y 50 para su edad, no hay que olvidar que el retraso del crecimiento descrito en muchos casos de SKM es siempre de desarrollo posnatal y de grado leve o moderado, por lo que pensamos que, dada la edad de la niña, esta medida antropométrica aún no es valorable; el caso 1 tiene una talla comprendida entre los percentiles 3 y 10 para su edad. Por último, el caso 1 también presenta un retraso psicomotor leve, como se ha descrito en muchos pacientes con SKM.

Estas observaciones pueden apuntar hacia una herencia de tipo autosómico recesivo u otro tipo de herencia no tradicional en nuestros pacientes.

9

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN LOS HIJOS DE MADRES CON ÚTERO BICORNE

M.L. Martínez-Frías  
ECEMC y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina.

La mayoría de los trabajos sobre útero bicorne analizan los problemas de fertilidad de las mujeres con esta anomalía uterina, así como el porcentaje de niños con bajo peso y prematuridad, y el de abortos que se observa en estas mujeres. Sin embargo, muy pocos estudios se refieren a la presencia de malformaciones congénitas, salvo la referencia a su relación con problemas deformativos. No existen estudios epidemiológicos que estimen el riesgo para defectos congénitos en los hijos de mujeres con útero bicorne.

Utilizando los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), hemos realizado un estudio caso-control sobre los embarazos de mujeres con útero bicorne, las características de sus hijos, y el riesgo que tienen para defectos congénitos. Para identificar los defectos relacionados con el útero bicorne, hemos utilizado los 26.945 niños malformados nacidos consecutivamente existentes en la base de datos del ECEMC. Este grupo de niños malformados lo hemos separado en dos: uno constituido por los niños cuyas madres tenían útero bicorne y el otro por los hijos de madres con útero normal. En cada grupo calculamos la frecuencia de cada defecto congénito y el cociente entre ambas frecuencias nos da la frecuencia relativa (FR) que indica cuantas veces superior es la frecuencia de cada defecto entre los niños malformados hijos de mujeres con útero bicorne, que entre los malformados hijos de mujeres con útero normal.

Los resultados de este análisis indican que las mujeres con útero bicorne tienen con más frecuencia metrorragia, presentación no cefálica al parto, parto por cesárea y abortos espontáneos. Los niños tienen menor peso y una edad gestacional acortada. Además, las mujeres con útero bicorne tienen 4 veces más riesgo para que sus hijos tengan defectos congénitos que las madres con útero normal. Por otra parte, hemos identificado algunos defectos congénitos como deformaciones, disrupciones e, incluso, malformaciones, que se asocian significativamente con esta malformación uterina.

## 10

### FORAMINAS PARIETALES CONGÉNITAS Y MALFORMACIONES MENORES EN CUATRO GENERACIONES DE UNA FAMILIA

I. Bueno, J.L. Olivares, F.J. Ramos

*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Zaragoza.*

Las foraminas (agujeros) parietales son defectos ovales y simétricos del hueso parietal a la altura del extremo posterior de la sutura sagital. El tamaño de los defectos es variable y suele disminuir con la edad. Estudios familiares han confirmado su transmisión autosómica dominante con expresión variable intrafamiliar. Generalmente, no se acompañan de otras malformaciones, pero se han observado casos asociados a aplasia del cuero cabelludo, labio leporino ± fisura palatina, o convulsiones. Recientemente se han descrito delecciones en el brazo corto del cromosoma 11 (11p11-p13) que incluyen foraminas parietales, malformaciones congénitas, incluyendo exostosis múltiples y deficiencia mental. En estos pacientes se sospecha la existencia de un síndrome de genes contiguos.

Presentamos una familia en la que seis miembros pertenecientes a cuatro generaciones tienen foraminas parietales bilaterales y simétricas. Los miembros de la última generación presentan, además, algunas

malformaciones menores no descritas previamente en estos pacientes.

*Caso 1.* Probando. Varón de 2 años 10 meses que presenta 2 defectos ovalados y simétricos (aproximadamente 0,5 cm ambos) en región parasagital posterior de huesos parietales. Otros hallazgos: retraso pondoestatural (peso y talla < 3%), microcefalia (PC < 2%), frente alta y ligeramente prominente con remolino anterior, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal elevado, epicantus bilateral, paladar alto, pulgares anchos. Desarrollo psicomotor normal. TAC cerebral normal.

*Caso 2.* Hermano mayor. Varón de 9 años con 2 defectos ovalados y simétricos (aproximadamente 3 x 2 cm y 2 x 1 cm) en región parasagital posterior de huesos parietales. Otros hallazgos: PC en 3%, frente alta y aplanada con remolino anterior, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal elevado, paladar elevado, pulgares y dedos gordos de pies anchos. Somatometría y desarrollo intelectual normales.

*Caso 3.* Hermana. Mujer de 6 años y medio con 2 defectos ovalados y simétricos (aproximadamente 3 x 2 cm y 2,5 x 1,5 cm) en región parasagital posterior de huesos parietales. Otros hallazgos: frente alta y aplanada, fisuras palpebrales hacia abajo, paladar elevado, pabellones algo despegados, pulgares anchos y braquidactilia bilateral. Somatometría y desarrollo intelectual normales.

*Caso 4.* Padre. Varón de 33 años con 2 defectos ovalados y simétricos (aproximadamente 4 x 3,5 cm y 3,5 x 3 cm) en región parasagital posterior de huesos parietales. Otros hallazgos: PC normal, pulgares anchos, inteligencia normal.

*Caso 5.* Abuelo paterno. Varón de 62 años con 2 defectos ovalados y simétricos (no medidos) en región parasagital posterior de huesos parietales. No explorado.

*Caso 6.* Bisabuela paterna. Mujer fallecida que según historia presentaba «dos agujeros como una moneda» en la parte posterosuperior de la cabeza. No otras malformaciones aparentes.

## 11

### SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL/ANOMALIA DE DIGEORGE: A PROPOSITO DE 4 CASOS

J. Sáenz Hurtado, E. Galán Gómez, C. Campo Sampedro,  
J.J. Cardesa García, M.L. Martínez-Frías

*Hospital Materno Infantil, Badajoz. ECEMC, Universidad Complutense, Madrid.*

Presentamos cuatro pacientes con la delección característica de la región Catch 22. Dos de nuestros pacientes presentan un fenotipo muy definido de VCFS, un tercer paciente sugirió el mismo diagnóstico al evaluar los rasgos faciales de su madre. Por último el cuarto paciente está afectado de anomalía de DiGeorge (DG) y aunque muestra características de ambos síndromes, en él predomina un cuadro clínico más típico de DG.

*Caso 1.* Se trata de una niña de 12 años, segunda hija de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés, que acude a la consulta de genética a los 4 años de edad por rasgos dismórficos y retraso psicomotor. Embarazo normal, parto a las 37,5 semanas, espontáneo, eutócico. En período perinatal presentó persistencia de ductus arterioso que se cerró espontáneamente. En edad preescolar tuvo parotiditis recidivante y crisis convulsivas que cedieron. Ha presentado retraso del lenguaje y trastornos del comportamiento.

La paciente muestra un fenotipo muy característico, destacando raíz nasal ancha, nariz cuadrangular, alas hipoplásicas y voz hipernasal. Cariotipo convencional y de bandas GTG: 46,XX. FISH con la sonda para el locus D22S75 (región CATCH 22): 46,XX, ish del (22)(q11.2q11.2)(D22S75-). Cariotipo y FISH de ambos padres normal.

**Caso 2.** Paciente de 13 años, evaluado por rasgos dismórficos y retraso escolar. Es el primer hijo varón de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos. Parto pretérmino por ventosa. Diagnosticado de quiste sacrocóxico y hernia umbilical. El paciente muestra facies dismórfica, ojos protruyentes, nariz grande. Voz hipernasal. Dedos muy largos. Estudio cardiológico: extrasístoles sin cardiopatía de base. Cariotipo convencional y de bandas GTG: 46,XY. FISH con la sonda para el locus D22S75 (región CATCH 22): 46,XY, ish del (22)(q11.2q11.2)(D22S75-).

**Caso 3.** Paciente de 2 años, que consulta a los 3 meses de edad por rasgos dismórficos y cardiopatía congénita. La madre de 29 años fue valorada, junto al paciente por presentar rasgos dismórficos y voz hipernasal. Padre de 47 años, afecto de vitiligo. Una hermana del paciente, afecta de polidactilia preaxial en una mano. Embarazo sin patología, parto a las 31 semanas mediante cesárea, por útero bicorne. En la exploración destacan: raíz nasal ancha y prominente, alas nasales hipoplásicas y úvula bifida. Examen cardiológico: CIA y CIV. Cariotipo convencional y de bandas GTG: 46,XY FISH con la sonda para el locus D22S75: 47,XY ish del (22)(q11.2q11.2)(D22S75-).

**Caso 4.** Paciente de 2,5 años, valorado a la edad de 4 meses, por rasgos dismórficos, hipocalcemia neonatal y timo pequeño. Es el segundo hijo varón de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Parto a término, eutócico. Requirió ingreso en período perinatal por cianosis debido a una posible crisis de aspiración/sofocación, e hipotonía. Inició la deambulación a los 21 meses, habla poco y comprende bien. No ha tenido infecciones de interés. En la exploración dismórfológica actual: dismorfia facial con hendiduras palpebrales cortas, filtro liso y corto, dientes malpuestos y pabellones auriculares displásicos. Estudio inmunológico: déficit de linfocitos T. FISH con la sonda para el locus D22S75 (región CATCH 22): 46,XY, ish del (22)(q11.2q11.2)(D22S75-).

12

**CATCH-22: DETECCIÓN DE LA MICRODELECIÓN CROMOSÓMICA 22q11 EN NEONATOS (RN) AFECTOS DE CARDIOPATIAS CONOTRUNCAL Y DEL ARCO AÓRTICO**

C. de Frutos<sup>1</sup>, M. del Campo<sup>1</sup>, A. Delicado<sup>2</sup>, L. García-Guereta<sup>3</sup>, J. Pérez<sup>1</sup>, I. López-Pajares<sup>2</sup>, J. Quero<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Neonatología, <sup>2</sup>Genética y <sup>3</sup>Cardiología Pediátrica. Hospital «La Paz». Universidad Autónoma de Madrid.

CATCH-22 corresponde a la asociación de cardiopatía congénita, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia, con presencia de del 22q11. La expresividad clínica es variable. La microdelección en 22q11 es responsable de más del 75% de los casos de síndromes de DiGeorge, velocardiofacial y cardiofacial, además de hasta el 20% de anomalías conotruncal y de arco aórtico aisladas. Al menos el 25% de los progenitores portan la microdelección.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia en nuestro medio de del 22q11

en RN con defectos cardíacos conotruncal y del arco aórtico, y establecer su asociación a un fenotipo reconocible.

**Pacientes:** RN con defectos conotruncal y del arco aórtico ingresados en nuestro hospital durante 9 meses. Se realizaron estudios dismórfológico, de la anatomía cardíaca y de los antecedentes familiares. Se valoró la presencia de hipocalcemia, hipoplasia o ausencia de timo e inmunodeficiencia celular. En todos los pacientes y en los progenitores de los portadores se realizó cariotipo y se buscó del 22q11 con técnica de FISH aplicando la sonda D22S75 en muestras de sangre periférica.

**Resultados:** Se incluyeron 16 RN. Cinco (31%) presentaron del 22q11; de ellos, cuatro (80%) tenían rasgos dismórficos compatibles con CATCH-22. Todos los pacientes portadores de del 22q11 tenían alteraciones del arco aórtico, que sólo existían en dos de los 11 sin microdelección. Los progenitores de los portadores eran fenotípicamente normales y en ninguno se detectó del 22q11.

**Conclusiones:** 1. Los resultados señalan la importancia de descartar la presencia de microdelección 22q11 en todos los pacientes con cardiopatías conotruncal y del arco aórtico. 2. Pensamos que existen rasgos dismórficos en el período neonatal sugestivos de síndrome asociado a del 22q11, si bien se precisan estudios más amplios para perfiarlos.

13

**PROGRAMA DE DETECCIÓN DE MICRODELECIÓN 22q11 (CATCH 22): EXPERIENCIA PRELIMINAR**

M. Tronchoni, L. Güemes, P. Sáenz, C. López, M. Aleu<sup>1</sup>, A. Cánovas<sup>2</sup>, A. Pérez Aytés, F. Palau

Hospital Infantil «La Fe», <sup>1</sup>Hospital General, <sup>2</sup>Hospital Dr. Peset. Valencia.

En 1997 se puso a punto en nuestro Hospital la técnica para búsqueda de microdelecciones en la zona cromosómica 22q11. Las microdelecciones se detectan mediante estudio molecular de la «región crítica DiGeorge» (DGCR) utilizando los marcadores microsatélites D22S1638, D22S944 y D22S264. En todos los casos se estudió también a los progenitores. Presentamos a continuación la experiencia inicial en ocho pacientes con distintos hallazgos fenotípicos que fueron remitidos para estudio de esta región cromosómica. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Paciente	Sexo	Edad	Clínica	Del 22q11
1	Mujer	10 meses	DiGeorge: - Hipoplasia tímica - Hipoparatiroidismo - T. Fallot - Facies especial	Del +
2	Varón	2 años	- Retraso crecimiento pre y postnatal - T. Fallot - Facies «especial» - Membrana laríngea	Del +
3	Varón	2 meses	- Truncus (hermano con truncus)	Del -
4	Varón	6 meses	- Truncus	Del -
5a*	Varón	6 años	- Asoc. CHARGE	Del -
5b*	Varón	7 meses	- Asoc. CHARGE	Del -

6	Mujer	8 años	- Asoc. CHARGE	Del -
7	Mujer	10 años	- Retraso mental leve - Voz nasal - Dedos afiliados	Del -

\*Hermanos

En los dos casos con delección 22q11 es estudio de los padres fue negativo para la delección. Nuestros datos iniciales confirman ya algunos hechos observados en series más amplias: negatividad de la delección en fenotipos CHARGE y no correlación tamaño delección/afectación clínica.

#### 14 ALTERACIONES ESQUELÉTICAS EN EL HIPERPARATIROIDISMO NEONATAL

A. Sanchís Calvo, M.J. Jiménez-Ayala. S. Pons Morales, A. Bataller Alberola, A. Caplliure Pineda, R. Hernández Marco  
Servicio de Pediatría. Hospital Dr. Peset. Universitat de València.

El hiperparatiroidismo neonatal (HPN) es una entidad rara y grave causada por la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), AD, y por la hiperplasia paratiroidea primaria, AR, ambas debidas a mutaciones en los receptores del calcio. La HHF cursa con hipercalcemia asintomática, PTH normal, hipermagnesemia moderada e hipocalciuria. Los hijos de parejas consanguíneas y los RN afectados de madres normales, pueden desarrollar un HPN grave y autolimitado que no responde a la paratiroidectomía. Las manifestaciones más frecuentes en el HPN son las digestivas (anorexia, dificultad en la deglución, vómitos y retraso ponderal), respiratorias, secundarias a deformidad torácica e hipotonía, renales (poliuria, polidipsia, deshidratación, litiasis renal y nefrocalcinosis) y óseas, secundarias a la osteopenia, como deformidades de la caja torácica (semejantes a la distrofia de Jeune), de los miembros y fracturas múltiples.

*Caso clínico:* RN de 35 semanas EG; padres consanguíneos. Hipotonía y dificultad respiratoria al nacimiento; desproporción entre longitud (p75) y PC (p50) respecto al peso (p25) y perímetro torácico (25 cm); tórax corto y estrecho y clavículas elevadas. Precisa ventilación mecánica y nutrición parenteral durante el primer mes de vida. Nutrición enteral hasta los 3 meses. Rx: despegamiento cortical de huesos largos, desmineralización ósea, fractura de fémur, deformidad torácica y clavicular compatible con S. Jeune, sin alteración pélvica ni vertebral. Sangre: Ca 13,4 mg/dl, Pi 2,5 mg/dl, Mg 2,3 mg/dl, fosfatasa alcalina (FA) 1.397 U/l, PTHi 1.177 pg/ml, 1.25-(OH)<sub>2</sub> Vit D 112 pg/ml, 25-(OH) Vit D 35 ng/ml. Calciuria 0,4 mg/mg Cr, RTP 60%. Estudio familiar: un hermano gemelo de la madre normocalcémico e hipocalciúrico. A los 6 meses persiste deformidad torácica con mejora del tono muscular y actividad motora; Ca 11,8 mg/dl, Pi 4,3 mg/dl, FA 1.008 U/l PTHi 28 pg/ml, calciuria 0,18 mg/mg Cr; mineralización progresiva con desaparición de las lesiones de reabsorción ósea y regresión de la nefrocalcinosis.

La evolución del paciente es compatible con el diagnóstico de hiperparatiroidismo transitorio neonatal secundario y reactivo a una hipercalcemia hipocalciúrica familiar con deformidad torácica semejante a la displasia toracoaxiánte. En la actualidad el diagnóstico genético puede demostrar la mutación en el gen que regula el receptor extracelular del Ca (3q21-q24).

#### 15

##### DISPLASIA CRANEOFACIAL. CASO CLÍNICO

J.L. Barrionuevo Porras, M.L. Becerra Martínez, M.A. García Pérez, R. Espigares Martín

Unidad de Endocrinología y Dismorfología. Departamento de Pediatría. HGU «Virgen de las Nieves». Granada.

La displasia craneofacial es un síndrome que comprende malformación frontonasal, craneosinostosis (especialmente de la sutura coronal), y varias anomalías esqueléticas y de tejidos blandos. Se trata de un cuadro hereditario, probablemente ligado al cromosoma X, que se expresa marcadamente en mujeres y menos en varones. Se presenta el caso de una niña de 8 años y 11 meses que fue remitida a la consulta para valoración dismorfológica.

*Antecedentes familiares:* Padre con alopecia precoz, proptosis ocular leve, hipoplasia malar, acrocianosis de manos, angioma en glabella y metópica, sudoración abundante. Su padre y un hermano tienen rasgos faciales parecidos, y uno de sus sobrinos padece retraso en el lenguaje. No consanguinidad. GAV 101.

*Antecedentes personales:* Embarazo sin incidencias. Parto a las 36 semanas, Apgar 9-9. Al nacimiento pesó 1.800 g, talla 45 cm, perímetro cefálico 31 cm; se aprecia entonces dismorfia craneofacial, cabello y cejas escasas, hipotonía y soplo sistólico, siendo diagnosticada de estenosis mitral y retraso psicomotor, con CI 60. Otitis medias repetidas, adenoidectomía a los 7 años; hipoacusia de transmisión de 40 db. A los 6 años sufrió fractura del brazo izquierdo. Piel áspera, cianosis acra.

*Exploración física:* Peso 17.400 g (-2/-3 DS), talla 114,3 cm (-2/-3 DS), perímetro cefálico 50 cm (-1/-2 DS), perímetro torácico 58,5 cm, perímetro abdominal 56,5 cm, braza 105 cm, segmento inferior 58 cm. Acrobraquicefalia, línea capilar anterior alta, angioma en glabella y metópica, cresta metópica, arcos supraciliares poco marcados. Proptosis ocular, hendiduras palpebrales hacia abajo; distancia intercantal 3,8 cm, hendidura palpebral 3 cm, distancia interpupilar 6,1 cm. Discreta asimetría facial, con ligera desviación de la nariz a la izquierda y ojo izquierdo más inclinado. Nariz: puente y punta anchos, orificios amplios y alas desplegadas, ángulo nasofrontal cerrado. Hipoplasia malar y cigomática, maxilar superior estrecho, prominente, paladar estrecho, eminencias alveolares gruesas y cresta central. Maloclusión tipo II de Angle, retrognatía; incisivos medios rotados, primer molar desviación lingual, ausencia de canino superior derecho y de premolares inferiores, caries múltiples; ligera glosopquisis y lengua pequeña. Pabellones auriculares: de 5,2 cm; en el izquierdo, antehélix prominente y tubérculo en el hélix; concha triangular, la raíz del hélix cruza la concha. Tórax estrecho y cilíndrico, carinatum derecho; auscultación cardíaca: soplo sistólico III-IV/VI multifocal. Miembros superiores: codo recurvatum, hiperlaxitud en manos, uñas levemente estriadas. Miembros inferiores delgados, dedos cortos y falanges distales anchas. Piel: seca, con lesiones de rascado, eritema malar; angioma rojo vinoso en lado cubital de antebrazo derecho; cejas poco pobladas, cabello fino y escaso, rubio; acrocianosis en manos y pies.

*Pruebas complementarias:* Cariotipo de la niña y sus padres, detección de X frágil, EEG, TAC craneal, exploración oftalmológica: normales. Serie ósea: cráneo: aumento de la distancia interorbitaria, abombamiento occipital, silla turca profunda, clinoides posteriores anchas y

altas; pelvis: coxa valga; resto normal.

*Diagnóstico diferencial:* con otros síndromes con craneosinostosis, como la displasia frontonasal o la disostosis frontofacionasal. Además, en esta paciente también se hizo con las siguientes entidades: Displasia craneoectodérmica: puede aparecer rizomelia y cardiopatía, pero es característica la dolicocefalia, el CI suele ser normal y no hay hipertelorismo. Disostosis craneofacial: generalmente hay dolicocefalia, CI normal o bajo, y se ha descrito cardiopatía. Síndrome de Shprintzen Goldberg: se caracteriza por craneosinostosis, hipertelorismo, dificultad en el aprendizaje, sordera, hernias, hábito marfanoides; estos dos últimos hallazgos faltan en la paciente.

16

### DISPLASIA CRANEOMETADIAFISARIA (DCMD), TIPO HUESO WORMIANO

J.M. Santolaya, A. Delgado

Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao.

*Objetivo:* Exponer las características clínicas, radiológicas y genéticas de un caso de DCMD, asociado a llamativas prominencias óseas parietales.

*Material y métodos:* Niño marroquí de 4 años hijo de padres primos hermanos, que consulta por macrocefalia a expensas de abultamiento biparietal. Un hermano menor, el padre y una tía paterna presentan la misma prominencia biparietal. Se procede a un estudio clínico, bioquímico y radiológico.

*Resultados:* Clínicamente macrocefalia desde el nacimiento con fontanela muy amplia que permaneció abierta hasta más de los 3 años. A los 4 años talla en P 10, PC por encima del P 97, prominencias óseas biparietales, moderada oblicuidad antimongoloide, hipoplasia malar, paladar alto y dientes apiñados. A los 4 1/2 años fractura femoral izquierda. Bioquímicamente aumento de las fosfatasas alcalinas. Radiográficamente, cráneo en forma de «bombilla» por expansión coniforme biparietal, múltiples huesos wormianos y esclerosis moderada de base y órbitas; anomalía del modelado de los huesos tubulares, en los largos menor ensanchamiento metafisario y en los tubulares cortos falta de la constricción diafisaria habitual; clavículas y costillas ensanchadas, corticales adelgazadas y disminución generalizada de la densidad ósea.

El hermano pequeño muestra macrocefalia por expansión biparietal pero no tiene huesos wormianos y los huesos tubulares son normales.

*Discusión:* Los trastornos descritos corresponden a la DCMD tipo hueso wormiano, descrita por Langer y cols. (1991), con herencia AR. Previamente se la conocía con la designación de síndrome de Schwarz-Lélek, sin embargo, el paciente de Lélek (1961) tiene realmente una displasia craneometafisaria. En la DCMD puede existir una prominencia ósea occipital, en cambio, el paciente presentado y otros 3 familiares tienen prominencias óseas parietales, trastorno no ligado a la DCMD y que parece transmitirse como un rasgo AD.

*Conclusión:* Se presenta un paciente con dos procesos raros. Por una parte una DCMD, autosómica recesiva, cuarto caso de la literatura y por otro lado, prominencias óseas parietales, de naturaleza benigna y transmisión dominante, que no se han encontrado descritas previamente.

17

### MORFOLOGÍA DE SÍNDROME DE SEIP-BERARDINELLI Y ENCEFALOPATIA PROGRESIVA CON EPILEPSIA MIOCLÓNICA DE CURSO FATAL: TRES CASOS

R. Domingo Jiménez, C. Casas Fernández, E. Martínez Salcedo,  
A. Puche Mira, T. Rodríguez Costa

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario «Virgen Arrixaca». Murcia.

*Introducción:* El síndrome de Berardinelli-Seip se caracteriza, entre otros hallazgos, por la presencia de lipodistrofia generalizada, hepatomegalia, acantosis nigricans, hipertrofia muscular, facies triangular, retraso mental y alteraciones que consisten fundamentalmente en hiperlipemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia (diabetes mellitus insulín-resistente no cetótica). Las alteraciones neurológicas suelen estar circunscritas a un discreto retraso mental que no tiene carácter progresivo y la epilepsia no es una de sus características. Nosotros presentamos tres casos de niños con morfología de lipodistrofia generalizada y encefalopatía de curso progresivo y que corresponden a dos familias.

*Casos clínicos. Caso 1:* Niño de 3 años, remitido desde otro hospital con diagnóstico de lipodistrofia de Berardinelli, por presentar crisis de morfología mioclónica. Morfológicamente destaca la disminución importante de panículo adiposo con resalte de los relieves musculares que le dan aspecto hercúleo, cara triangular y tosca y, neurológicamente, hipopsiquismo y signos de afectación piramidal. Evolutivamente se comprobó: hiper y dislipemia, hiperinsulinemia e hiperglucemia, acantosis nigricans, alteraciones EEG, ausencia de alteraciones neurorradiológicas. La epilepsia no respondió al tratamiento y se produjo un deterioro neurológico progresivo hasta su fallecimiento que se produjo a los 9 años. No tenía antecedentes familiares ni perinatales patológicos.

*Caso 2:* Hermano del caso 3, fallecido con anterioridad al nacimiento de su hermano. Sus padres no han tenido otros hijos y no se refieren otros familiares afectados. Curso clínico superponible al del caso 3, en lo que podemos comprobar revisando la historia clínica. Falleció a los 8 años, mientras permanecía ingresado por una descompensación epiléptica.

*Caso 3:* Niño que vemos a los 11 meses por primera vez, diagnosticado de hiperlipemia y posteriormente de lipodistrofia de Berardinelli en la consulta de pediatría; presenta como único hallazgo neurológico hasta los 2,5 años, retraso psicomotor moderado. A esta edad inicia crisis mioclónicas y deterioro neurológico progresivo. Morfología similar a los casos anteriores. Los estudios metabólicos que hemos realizado no han demostrado enfermedad metabólica hereditaria. No hay alteraciones en los estudios neurorradiológicos. Tiene 7 años en la actualidad.

*Discusión:* No hemos encontrado referencias bibliográficas que asocien la lipodistrofia de Seip-Berardinelli con cuadros neurológicos semejantes a los observados en estos niños. Los estudios para demostrar una enfermedad neurometabólica (lisosomales, peroxisomales, aa, mucopolisacaridosis, mitocondriales) han sido normales. Es de destacar que el caso 1 de los niños fue objeto de una publicación como Nota Clínica por parte de otro centro, con el diagnóstico de lipodistrofia de Berardinelli. En la historia clínica del caso 2 viene referido el aspecto «hercúleo» y el aspecto facial, aunque no llegó a hacerse diagnóstico de lipodistrofia. En el caso 3 el diagnóstico de lipodistrofia fue reali-

zado por un pediatra experto y sin conexión con nuestra sección. Llevamos a cabo diagnóstico diferencial y realizamos la comunicación para llamar la atención sobre esta asociación que no hemos encontrado referida en la literatura médica.

18

**DEFECTOS TERMINALES TRANSVERSALES POR REDUCCION DE EXTREMIDADES Y EXPOSICION PRENATAL AL ALCOHOL: ANALISIS DE LOS DATOS DEL ECEMC**

E. Bermejo Sánchez<sup>1</sup>, L. Prieto Valiente<sup>2</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ECEMC, <sup>2</sup>Dpto. de Bioestadística, <sup>3</sup>ECEMC y Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Existen en la literatura científica varios casos descritos que presentaban defectos severos de los miembros y que habían estado prenatalmente expuestos a alcohol. Además hay trabajos que sugieren una relación causal entre la ingesta materna de bebidas alcohólicas durante la gestación y la aparición de defectos terminales transversales por reducción de extremidades (DTTRE) en los recién nacidos. Esos resultados se ven apoyados también por los trabajos de experimentación animal. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos específicamente diseñados para evaluar el potencial teratogénico de la exposición prenatal a alcohol en relación con los DTTRE en niños recién nacidos, teniendo en cuenta, además, los potenciales efectos de otras variables relacionadas.

Mostramos los resultados de un estudio caso-control en el que se analiza la posible relación entre la exposición a alcohol durante la vida intrauterina y la aparición de DTTRE en el recién nacido. Para ello hemos analizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) correspondientes al período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1997. En dicho período se controlaron un total de 1.405.392 recién nacidos vivos consecutivos, entre los que se identificaron 771 con defectos por reducción de extremidades, mostrando 261 de ellos exclusivamente DTTRE. Hemos utilizado como grupo de comparación el integrado por los neonatos seleccionados como controles según la definición del ECEMC, nacidos durante un período de  $\pm 45$  días con respecto a la fecha de nacimiento de los casos. Para analizar el efecto del alcohol hemos tenido en cuenta la cantidad ingerida de bebidas alcohólicas, así como el nivel cultural materno, y el consumo de tabaco durante la gestación, porque podrían estar interactuando o confundiendo el efecto del alcohol. Para dicho análisis hemos aplicado diversos modelos de regresión logística en los que se han incluido las variables mencionadas.

Nuestros resultados indican que *la exposición prenatal a cantidades elevadas de alcohol incrementa significativamente el riesgo* (OR, Odds Ratio) para DTTRE en el recién nacido [OR = 4,28 (1,69-10,85);  $p = 0,002$ ]. Al controlar el efecto de las variables estudiadas mediante modelos de regresión logística, observamos que ninguna de ellas modifica el incremento del riesgo para DTTRE derivado de la exposición prenatal a cantidades elevadas de bebidas alcohólicas, y al incluir todas ellas en el modelo, el valor de OR que obtenemos es 3,22 (1,01-10,22) con  $p = 0,48$ . Efectuando el cálculo del riesgo atribuible correspondiente podemos afirmar que, si se hubiera evitado la exposición a dichas cantidades de alcohol se habrían podido prevenir alrededor del 69% de los casos con DTTRE. Por tanto, dado que el alcohol es una

exposición prescindible, propiciar que las mujeres eviten el consumo de bebidas alcohólicas durante la gestación es la medida preventiva más inmediata.

19

**HIDROPS FETAL NO INMUNOLOGICO Y SECUENCIA DEFORMATIVA DE OLIGOAMNIOS COMO MANIFESTACION DE TRANSFUSION GEMELO-GEMELO**

J. González de Dios, M. Moya, A. Bartal<sup>1</sup>, T. Durà, M.J. Mateo

*Departamento de Pediatría. <sup>1</sup>Departamento de Obstetricia. Hospital Universitario San Juan. Alicante.*

*Introducción:* El síndrome de transfusión gemelo-gemelo (STGG) es una complicación que afecta al 5-25% de los embarazos gemelares monocoriónicos, como resultado de una anastomosis arteriovenosa placentaria profunda. Los criterios diagnósticos más utilizados son una diferencia de peso y hematócrito  $> 20\%$ .

*Caso clínico:* Embarazo gemelar en primigesta de 22 años, que inicia discordancia en el crecimiento de ambos fetos a partir de la semana 16 de gestación: el gemelo receptor desarrolla un hidrops fetal, realizándose amniocentesis evacuadoras y tratamiento materno con digital. Cesárea a las 29 semanas de gestación por sufrimiento fetal.

*Primer gemelo (receptor):* Peso: 1.340 g. Apgar 2/2. Polihidramnios. Pletórico y edematoso. Hipoventilación generalizada, arritmico y bradicárdico. En Rx se aprecia líquido ascítico y pleural, con gran cardiomegalia. Diátesis hemorrágica. Fallece a las 2 horas de vida por insuficiencia cardíaca.

*Segundo gemelo (donante):* Peso: 550 g. Apgar 1/0. Anhidramnios («feto enclavado»). Palidez generalizada. CIR, con facies de Potter, contracturas articulares múltiples e hipoplasia pulmonar. Fallece durante la reanimación. La necropsia confirma los hallazgos clínicos. La placenta, monocorial-monoamniótica, demuestra un disco placentario grande y turgente en el gemelo receptor y un disco pequeño y exangüe en el donante.

*Comentarios:* La gemelaridad constituye un interesante modelo biológico «per se». El STGG da lugar a un desequilibrio circulatorio que provoca anemia en el donante y policitemia en el receptor. El interés de nuestro caso es que constituye la mayor expresividad resultante de este desequilibrio circulatorio. El gemelo receptor presenta un hidrops fetal no inmunológico por la insuficiencia cardíaca secundaria a la policitemia mantenida. El gemelo donante presenta una anemia severa que conlleva a una casi nula producción de líquido amniótico, desarrollando la cascada de malformaciones y deformaciones englobadas bajo el término de secuencia deformativa de oligoamnios. En los grados extremos de STGG (como el presentado, de inicio muy precoz) la mortalidad es muy elevada. Se proponen las pautas de actuación obstétrica para prevenir esta tórpida evolución.

20

**¿ES EL FLUCONAZOL UN NUEVO TERATOGENO? REVISION DE LA LITERATURA Y EXPERIENCIA DEL SITTE**

E. Rodríguez-Pinilla, M.T. Pavón de Paz, C. Mejías Pavón, M.L. Martínez-Frías

*Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas: Servicio de Información sobre Teratógenos Español (SITTE). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.*

El fluconazol es un antifúngico triazólico utilizado, con una buena respuesta clínica, en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, así como en algunas infecciones diseminadas por hongos asociada al SIDA. Actualmente también se considera una alternativa eficaz en casos graves de coccidioidomicosis, enfermedad causada por el *Coccidioides immitis*, y endémica en el sudoeste de Estados Unidos y Latinoamérica.

Las dosis utilizadas en la clínica varían enormemente dependiendo de la patología por la cual se prescriben. Así, en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, la pauta habitual es una dosis única de 150 mg de fluconazol. Sin embargo, en el tratamiento de infecciones diseminadas se utilizan dosis muy superiores (del rango de 400 a 800 mg/día) durante períodos de tiempo prolongados.

En el momento actual existen descritos, al menos, cuatro recién nacidos expuestos durante el primer trimestre de la gestación a dosis altas y prolongadas de fluconazol que presentan un cuadro polimalformativo, con defectos craneofaciales y de extremidades, muy similar al síndrome de Antley Bixler. Por su parte, los estudios epidemiológicos realizados sobre mujeres embarazadas tratadas con fluconazol a dosis únicas o bajas, como tratamiento de candidiasis vaginales, no han mostrado un incremento sensible del riesgo para defectos congénitos.

Presentamos los datos del Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), con un total de 44 seguimientos de embarazos expuestos a antifúngicos imidazólicos a dosis bajas, en los que no se observa un incremento del riesgo de malformaciones congénitas, ni un patrón recurrente de anomalías congénitas.

Concluimos, que si bien con los datos existentes no es posible hacer una estimación del riesgo teratogénico del fluconazol, sí sugieren fuertemente que el efecto del fluconazol en el embarazo humano es dosis-dependiente, al igual que ocurre en experimentación animal. Por ello, consideramos que si bien dosis únicas y bajas de fluconazol no parecen comportar un riesgo teratogénico, se debería ser muy cauto a la hora de instaurar un tratamiento con este antifúngico a dosis altas, ya que hoy se considera que podría incrementar el riesgo para la aparición de un patrón múltiple de anomalías, similar al observado en el síndrome autosómico recesivo de Antley Bixler.

21

#### SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS: A PROPOSITO DE UN CASO

B. Calleja-Pérez, M.A. Molina, A. Delicado<sup>1</sup>, D. de Sotto, R. Gracia-Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. <sup>1</sup>Departamento de Genética. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

**Objetivos:** Aportar las características clínicas, analíticas, radiológicas y el estudio citogenético observado en un paciente diagnosticado de síndrome de Smith-Magenis.

**Material y métodos:** Se describe un caso con síndrome de Smith-Magenis diagnosticado en el Hospital Infantil «La Paz». Se aportan las características clínicas y evolutivas, el estudio radiológico y genético, así como los hallazgos analíticos.

**Resultados:** Niña de 6 años que acude a consulta por retraso psi-

comotor y retraso ponderoestatural. *Antecedentes personales:* embarazo y parto normal; PRN, 3.150 g; TRN, 49 cm; desarrollo psicomotor: retrasado, marcha 19 meses, estancamiento lenguaje, episodios irritabilidad y autoagresión, enuresis y trastornos del sueño. *Exploración física:* peso y talla en el percentil 3; fenotipo: hipertelorismo, raíz nasal ancha y aplastada, filtrum largo, labio inferior evertido, boca grande, orejas displásicas y despegadas, uñas hipoplásicas, pies pequeños; voz disfónica; hiperactiva. *Exploraciones complementarias:* sistemáticos de S. y O., IGF1, BP3, TSH, T4, IgS, Eco renal, Rx esqueleto, exploración cardiológica y ORL, todo normal; estudio oftalmológico: astigmatismo miópico; RNM: megacisterna magna; examen psicológico: CI de 89; cariotipo: 46, XX, ish del (17)(p11.2 p11.2) (D17 S258-).

**Conclusiones:** El síndrome de Smith-Magenis es un síndrome de escasa frecuencia, posiblemente infradiagnosticado. Se observa un fenotipo característico, retraso del crecimiento, retraso mental y alteraciones del sueño y comportamiento. En el estudio se objetivan microdeleciones en la banda p11.2 del cromosoma 17.

22

#### TRIGONOCEFALIA DE OPITZ O SÍNDROME C: DESCRIPCION DE UN CASO CON ALTERACIONES ESTRUCTURALES CEREBRALES MÚLTIPLES

C. de Frutos<sup>1</sup>, I. Bodegas<sup>1</sup>, B. Calleja, R. Hernández<sup>1</sup>, M<sup>a</sup>. A. Molina, J. Quero<sup>1</sup>, R. Gracia

Servicios de Endocrinología Infantil y <sup>1</sup>Neonatología. Hospital Infantil «La Paz». Universidad Autónoma. Madrid.

El síndrome C o trigonocefalia de Opitz asocia la presencia de trigonocefalia, anomalías faciales, alteraciones en miembros, diversas malformaciones internas y retraso mental, habitualmente profundo. Probablemente es un síndrome que aparece «de novo», si bien algunos autores defienden una herencia autosómica dominante.

**Objetivo:** Ampliar el conocimiento de las anomalías cerebrales asociadas a este síndrome.

**Caso clínico:** Varón nacido a término, de peso, talla y perímetro cefálico adecuados para su edad gestacional, con rasgos dismórficos consistentes en: trigonocefalia con región metópica prominente, hendidura palpebral estrecha, hipertelorismo, raíz nasal hundida, nariz corta con narinas antevertidas, philtrum largo, boca pequeña con hipertrofia gingival, microrretrognatia, orejas de implantación baja displásicas y rotadas posteriormente, cuello corto, mamilas hipoplásicas y separadas, hernias umbilical e inguinal bilateral, criptorquidia, limitación de la extensión de codos y rodillas, pies adductos varos con hipoplasia ungueal. La actitud del niño era de desconexión del medio, sin respuesta pupilar. La radiografía de esqueleto mostraba la existencia de hemivértebras en columna dorsal sin alteraciones en la ecografía abdominal. Se comprobó por ecocardiografía la existencia de ductus arterioso persistente con signos de hipertensión pulmonar. Los potenciales auditivos del troncoencefalo sugerían una alteración coclear moderada-severa; respuestas evocadas visuales ausentes al estímulo de ambos ojos, sugestivas de amaurosis. El trazado del EEG a los 15 días de vida era normal. La ecografía cerebral mostraba un cuerpo calloso disgenético con leve dilatación ventricular secundaria, quistes en los

plexos coroideos y el vellum interpositum, mala opercularización con áreas de paquigiria y aumento del espacio extraaxial frontal, siendo todo ello confirmado por resonancia magnética. El cariotipo del paciente es normal y los antecedentes familiares no serán significativos.

**Conclusión:** Las alteraciones del sistema nervioso central que presenta nuestro paciente sugieren que el retraso mental asociado al síndrome C o trigonocefalia de Opitz es el resultado de un trastorno complejo en el desarrollo cerebral, y no secundario a la craneostenosis.

23

### MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I POR LA MUTACION P533R EN TRES HERMANOS

G. Rodríguez Criado<sup>1</sup>, M.J. Carbonero<sup>2</sup>, M. Fernández Elfas<sup>2</sup>, L. Gort<sup>3</sup>, I.O. Khalifa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad Dismorfología, <sup>2</sup>Servicio de Lactantes, H.I.U. «V. Rocío», Sevilla.

<sup>3</sup>Instituto Bioquímica Clínica, Barcelona.

<sup>4</sup>Centre Hospitalier National, Nouakchott.

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación del gen IDUA. Esta mutación origina una deficiencia en alfa-L-iduronidasa, la cual es necesaria para la degradación del heparán sulfato y del dermatán sulfato, y de ahí que estos glucosaminoglucanos se depositen en lisosomas.

Presentamos tres pacientes mauritanos, hijos de padres sanos consanguíneos en tercer grado, con un cuadro clínico muy similar, caracterizado por un comienzo de los síntomas al año de vida, aproximadamente, según nos informan. Posteriormente desarrollaron facies toscas, opacidad corneal, tumefacción articular, hernia inguinal gigante, marcado retraso pondoestatural, discreto retraso mental, hepatomegalia y disostosis con anomalías de la estática y de la marcha.

El caso index, un niño de 8 años, es homocigoto para la mutación P533R, la cual es excepcional en España y en la población caucásica y parece ser más frecuente en el Magreb. Se objetivó mediante cultivo de fibroblastos un déficit intenso de alfa-L-iduronidasa. La excreción urinaria de glucoaminoglucanos estaba muy aumentada. Sus padres son, como se suponía, heterocigotos obligados para la misma mutación.

24

### ¿EXISTE EL SÍNDROME DEL CORDÓN CORTO?

J. González de Dios, M. Moya, M. Juste, M. López

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Alicante.

**Introducción:** Existen evidencias clínicas y experimentales de que la longitud del cordón umbilical es condicionada por la tensión aplicada al cordón por los movimientos fetales. Se observa que los recién nacidos (RN) con cordones cortos manifiestan, generalmente, una disminución de los movimientos fetales, bien de carácter intrínseco (por procesos neuromusculares) y/o extrínseco (por comprensión uterina).

**Material y métodos:** Estudio epidemiológico retrospectivo a través del Libro de Registro de Partos de nuestra Maternidad durante un período de 6 años. La longitud del cordón umbilical se midió al nacimiento, clasificándose como cordón corto (CC) si  $\leq 40$  cm y cordón largo si  $> 80$  cm. Simultáneamente se registraron todos los casos de se-

cuencia de aquinesia fetal (SAF) -prototipo de anomalías secundarias a hipomovilidad fetal intrínseca- y de secuencia de oligoamnios (SO) -prototipo de anomalías secundarias a hipomovilidad fetal extrínseca-. Se analizó la tabla de contingencia para calcular el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del CC como marcador de malformaciones subyacentes por hipomovilidad fetal.

**Resultados:** Sobre un total de 6.099 RN vivos de nuestra Maternidad, la longitud del cordón umbilical sigue una distribución normal, siendo corto en un 3% y largo en un 2,7%. Los RN con CC presentan significativamente menor peso ( $p < 0,05$ ) que los RN con cordón normal y largo, pero no encontramos diferencias en la edad gestacional. Durante dicho período hemos constatado tres SO (por agenesia renal bilateral, por hemocromatosis perinatal y por transfusión gemelo-gemelo) y una SAF (de etiología no filiada). De estos casos, tres asociaron CC y uno, cordón normal. Según nuestros datos el VPP del CC como marcador de malformaciones subyacentes de hipomovilidad fetal es de 1,64%, y el VPN del 99,9%.

**Conclusiones:** No debemos sobreestimar el valor del CC. Si bien la ausencia de CC prácticamente descarta un síndrome de hipomovilidad fetal, su presencia tiene un mínimo VPP. El CC forma parte de la SAF y SO, pero no parece correcto hablar del síndrome del cordón corto.

25

### TRISOMIA 8

J.L. Barrionuevo Porras, M.L. Becerra Martínez, B. Bravo Mancheño<sup>1</sup>, M. Pérez Sánchez<sup>2</sup>, R. Espigares Martín

Unidad de Endocrinología y Dismorfología. <sup>1</sup>Unidad de Nefrología. Dpto. de Pediatría. <sup>2</sup>Sección de Genética Molecular. H.G.U. «Virgen de las Nieves». Granada.

La trisomía 8 es una cromosopatía relativamente frecuente (1 caso pro cada 25.000-50.000 niños), que aparece predominantemente en varones. En el 85% de los casos se trata de un mosaico, y en el 15% restante es una trisomía pura. En el fenotipo destacan fundamentalmente las displasias del esqueleto, especialmente a nivel vertebral, el retraso mental, a veces moderado, con dificultad para el habla, y la presencia de pliegues cutáneos palmoplantares muy profundos.

**Antecedentes familiares:** Sin interés.

**Antecedentes personales:** Embarazo controlado, a término. Cesárea electiva al detectarse en la ecografía intraútero una hidronefrosis bilateral. Apgar 9/9. Peso, 4.400 g; talla, 52 cm; perímetro craneal, 39 cm. Al nacimiento se aprecia hipospadias, dismorfia facial y tortícolis derecha. Se realiza ecografía renal y cistografía, confirmándose la existencia de hidronefrosis grado IV congénita y reflujo vésico-ureteral bilateral. El DMSA mostró un riñón izquierdo agrandado con dilatación de vías excretoras, y una disminución de la captación en el riñón derecho, sugerente de afectación pielonefítica. A los 2 meses se realizó sondaje uretral permanente, que se cambió a los 5 meses por sondaje vesical permanente suprapúbico, que se ha mantenido hasta los 17 meses. Padece uropatía obstructiva bilateral, y está a la espera de tratamiento quirúrgico antirreflujo. Se objetiva, asimismo retraso en el área del lenguaje.

**Exploración física:** Peso, 8.500 g ( $\pm 4$  DS); talla, 61,8 cm ( $\pm 2$  DS);

perímetro craneal 46 cm ( $\pm 3$  DS); perímetro torácico); perímetro torácico 44 cm; perímetro abdominal 41 cm; braza 71 cm; segmento inferior 28 cm (a los 4 meses). Plagiocefalia, prominencia occipital derecha, asimetría facial con aplanamiento derecho, fontanela amplia; frente ancha y plana, sienes deprimidas, línea capilar anterior alta, cara estrecha, cejas escasas; pabellones auriculares: hélix plegado, fusión media de hélix y antehélix, lóbulos anchos, concha triangular; hipotelorismo, raíz nasal estrecha, punta redondeada, alas desplegadas y orificios amplios; prolabio prominente, retrognatia leve, perlas de Ebstein en encía superior, paladar estrecho con reborde alveolar grueso, dientes pequeños y separados, un incisivo superior supernumerario, glosopquisis con frenillo lingual; piel redundante en nuca; voz ronca; pequeños nódulos mamaros subareolares; hidrocele bilateral, teste derecho en ascensor, izquierdo en bolsa, hipospadias leve, a 0,5 cm del ápex, prepucio plameado; hombros estrechos, con escasa musculatura, manos artrogripóticas (limitación de la extensión de la interfalángica proximal del 3º dedo, de la flexión de algunas interfalángicas distales, y de la abducción del pulgar), surcos profundos; pies: surcos profundos, dedos en abanico, 1º dedo en martillo bilateral, uñas estrechas y convexas; piel clara y transparente, cabello claro; hipertensión generalizada.

**Pruebas complementarias:** Serie ósea. Cráneo: retrusión facial media, fosa anterior inclinada, silla turca poco profunda, desproporción cefalofacial, con predominio de la bóveda. Tórax: 13 costillas bilaterales y 13 vértebras dorsales. Pelvis: ilíacos estrechos, dehiscencia de pubis. Columna: defecto de cierre de las últimas vértebras lumbares. Miembros superiores: huesos toscos, aumento de la anchura de húmero, cúbito y radio. Manos: 7 núcleos en carpo (edad ósea: 6-7 años). Miembros inferiores: coxa valga, extremidad distal del fémur ancha.

**Exploración oftalmológica:** Ligera hipermetropía. Audiometría por potenciales evocados auditivos: compatible con hipoacusia leve, probablemente de transmisión.

**RMN:** Agnesia completa del cuerpo caloso y colpocefalia con atrofia subcortical.

**Cariotipo:** Se realizó uno al mes de vida, siendo caracterizado como síndrome de Klinefelter en mosaico 46XX/47XXY. A los 18 meses de vida, y a la vista de los hallazgos fenotípicos compatibles con una trisomía 8, se repite el cariotipo, pues se sospechó la asociación de autosomo y gonosomopatía, siendo diagnosticado de trisomía 8 en mosaico (38% de mosaico). Asimismo, se realizó cariotipo de ambos progenitores, que fue normal.

## 26

### MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SISTEMA LINFÁTICO. ESTUDIO NECROPSICO DE 12 CASOS

L. García Nieto, I. Guerra, P. Morales, A. Martí, O. Echevarría  
*Hospital Txagorritxu. Vitoria.*

**Introducción:** Las malformaciones congénitas del sistema linfático son poco frecuentes. El estudio autopsico pone de manifiesto la patogenia, las malformaciones somáticas asociadas y su correlación con el diagnóstico ecográfico prenatal.

**Material y métodos:** Estudiamos 645 casos de autopsia fetal y neonatal entre 1974 y 1997. En 12 de ellos encontramos malforma-

ciones congénitas del sistema linfático; siete casos: linfangioma quístico cervical y cinco casos: linfangiectasias pulmonares. Se analizan las variables: sexo, edad gestacional, alteraciones del cariotipo, diagnóstico ecográfico prenatal y otros hallazgos.

#### Resultados:

	<i>Linfangiectasia pulmonar</i>	<i>Linfangioma quístico cervical</i>
Sexo	3 varones 2 mujeres	4 varones 3 mujeres
Edad	3 recién nacidos a término 2 recién nacidos (27 y 31 semanas de gestación)	5 $\leq$ 17 semanas de gestación 1 = 26 semanas de gestación 1 = 32 semanas de gestación
Diag. ecográfico prenatal	—	Sonuloscencia nucal
Alt. cariotipo	—	3 trisomía 18 1 síndrome Turner 1 síndrome Down 2 normal
Otros hallazgos	3 malfor. cardíaca 2 hidrops	3 linfangiectasias múltiples 2 hidrops 1 alt. esqueléticas 1 malfor. cardíaca

**Conclusiones:** 1. En nuestro estudio el linfangioma quístico cervical aparece en el 0,10% de las autopsias fetales y neonatales. Se consideró un marcador importante de alteraciones del cariotipo al diagnosticarse en la ecografía del primer trimestre de la gestación. Destacó su asociación a anomalías del sistema linfático en otras regiones del organismo. 2. La linfangiectasia pulmonar con una frecuencia del 0,08% se consideró un hallazgo posnatal al no sospecharse su existencia en el período prenatal. En ningún caso se detectaron alteraciones del cariotipo. Su asociación con hidrops (40%) y malformaciones cardíacas (60%) fue frecuente. 3. No existieron diferencias significativas en el sexo, tanto en las linfangiectasias pulmonares, como en el linfangioma quístico cervical.

## 27

### AGENESIA SACRA FAMILIAR CON HALLAZGOS DE UNA FORMA MINIMA DE HOLOPROSENCEFALIA EN UNO DE SUS MIEMBROS

B. Gener, S. García-Miñaur, C. Garaizar, P. Martull, J.M. Prats,  
J. Rodríguez Soriano

*Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao.*

La asociación de distintos grados de regresión caudal y holoprosencefalia (HPE) se ha descrito en algunas entidades. En particular, en la delección terminal del brazo largo del cromosoma 7, lo que sugiere la presencia en esta región de gen(es) implicado(s) en el desarrollo de ambas estructuras.

Presentamos una familia compuesta por una madre y dos hijos varones con agnesia sacra, microcefalia, leve retraso mental, talla baja (? familiar) y fenotipo peculiar. Uno de los hijos presentó al nacimiento atresia de coanas. En la actualidad muestra un incisivo central superior único y un discreto hipotelorismo. El TAC cerebral no mostró anomalías estructurales cerebrales. La ecografía abdominal descartó anomalías nefrourológicas asociadas en ambos hermanos.

El estudio de casos con anomalías cromosómicas estructurales ha permitido localizar cuatro regiones potencialmente implicadas en la HPE. Se ha localizado recientemente el gen de la agenesia sacra dominante en una de ellas -HPE3-, en la banda terminal 7q36. Se ha identificado el gen «Sonic Hedgehog» como posible candidato, y se han demostrado finalmente mutaciones en este gen en casos familiares de HPE. La extrapolación de resultados en estudios de animales sugiere su expresión en estructuras caudales, así como su papel mediador en el desarrollo de la notocorda y estructuras derivadas.

El estudio mediante FISH de la región 7q36 en esta familia no evidenció presencia de microdeleciones. No se descarta la presencia de cambios submicroscópicos o de mutaciones puntuales, en este u otro gen, por el momento no demostrables.

## CASOS SIN DIAGNOSTICO

28

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE UN CASO CON MICROGNATIA, DEFECTOS POR REDUCCION TRANSVERSAL DE EXTREMIDADES, ANOMALIAS RENALES Y DEFECTO DEL TUBO NEURAL DETECTADO PRENATALMENTE

A. Lladonosa<sup>1</sup>, J. Salvador<sup>1</sup>, V. Cusf<sup>2</sup>, M. Torrents<sup>3</sup>, T. Cos<sup>3</sup>,  
A. Muñoz<sup>3</sup>, J. Antich<sup>1</sup>, J.M. Carrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB). <sup>2</sup>Servei d'Anatomia Patològica, Institut Universitari Dexeus. <sup>3</sup>Servei d'Obstetrícia i Ginecologia, Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

Presentamos un caso de un feto de 22 semanas fruto de una primera gestación espontánea de padres no consanguíneos tras historia de infertilidad de 6 años. Entre la 5ª y 12ª semana de gestación la madre fue tratada con alilestrenol a dosis de 5 mg/día. En la ecografía del primer trimestre no se detectaron anomalías. A las 22 semanas se detectaron defectos múltiples, por lo que se realizó interrupción voluntaria del embarazo.

El estudio anatomopatológico y radiográfico mostró un feto varón de 482 g con hipoplasia mandibular severa, macrostomía, orejas dismórficas y de implantación baja, ausencia de ambas manos y agenesia radial bilateral, adactilia completa en ambos pies, mielomeningocele lumbosacro (2 cm), quiste aracnoideo occipital, agenesia del vermis cerebeloso, riñón derecho multiquístico y riñón izquierdo hipoplásico. El estudio citogenético mostró un cariotipo normal: 46,XY.

Se discute el diagnóstico diferencial entre los síndromes de hipoplasia/aplasia de miembros/pelvis (síndrome de Al-Awadi/Raas-Rothschild), focomelia de Schinzel, SC-focomelia o pseudotalidomida (síndrome de Roberts), DK-focomelia (síndrome de Von Voss-Cherstvoy), disostosis acrorrenomandibular y defecto distal de extremidades con micrognatia.

29

### ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL AUTOSOMICO-DOMINANTE: DIAGNOSTICO FAMILIAR A PARTIR DE UN CASO CON MANIFESTACION PERINATAL

P. Sáenz, I. Güemes, M. Tronchoni, P. Ortega<sup>1</sup>, I. Izquierdo, F. Palau<sup>2</sup>,

A. Pérez-Aytes

Servicios de Neonatología, <sup>1</sup>Nefrología y <sup>2</sup>Genética.  
H. Infantil «La Fe». Valencia.

**Introducción:** La enfermedad poliquística renal autosómico-dominante (ADPKD) es una de las enfermedades hereditarias más comunes, con una incidencia aproximada de 1/1.000. Aunque típicamente se diagnostica en adultos de 30-50 años, se estima que alrededor de un 2% de casos se presentan en la forma severa precoz, con manifestación prenatal y frecuente evolución a muerte neonatal con cuadro de secuencia de Potter-Oligoamnios. En la mayoría de los casos comunicados en la literatura el diagnóstico de ADPKD se orientó por la presencia de familiares afectados. Presentamos un caso con afectación severa y muy precoz, a partir del cual se realizó el diagnóstico familiar.

**Caso:** Primera gestación de unos padres sanos, no consanguíneos. Embarazo de 39 semanas sin patología, excepto oligoamnios detectado en la última semana. Parto eutócico; nace un varón de 3.285 g, con importante distensión abdominal, nefromegalia bilateral e insuficiencia respiratoria severa que requiere ventilación mecánica desde las primeras horas de vida. La primera ecografía confirma la sospecha clínica de poliquistosis renal bilateral. Al nacimiento presenta una creatinina de 1,6 mg/dl con diuresis espontánea. Paulatinamente entra en una insuficiencia renal progresiva con oliguria, edemas, HTA y uremia que no responde al tratamiento de soporte, falleciendo al mes de vida. El estudio necrópsico descubre quistes en toda la nefrona, páncreas, vía biliar intra y extra hepática y epidídimo. La ecografía renal paterna es normal pero la madre presenta numerosos quistes renales bilaterales. El estudio familiar con técnicas de genética molecular está actualmente en proceso.

**Discusión:** Actualmente se acepta que la ADPKD se puede presentar a cualquier edad, llegando a ser su incidencia en la infancia similar a la forma recesiva, de ahí la importancia de la ecografía renal sistemática a los familiares de fetos y neonatos con riñones poliquísticos. El diagnóstico prenatal es cada vez más certero y precoz, pero los hallazgos ecográficos (desde el inicio del 2º trimestre) no se correlacionan con la evolución posterior. La variabilidad clínica de la ADPKD parece corresponder a una heterogeneidad genética en proceso actual de identificación, con dos locus localizados: PKD1 (> 80% de las familias) y PKD2 (15%), y un tercero probable. El locus PKD2 se asociaría con una progresión de la enfermedad más lenta, con menos quistes y menos HTA, mientras que el PKD1 se relaciona con los casos de presentación precoz. En el caso aquí comentado el grado de afectación aumenta en las sucesivas generaciones, sugiriendo un fenómeno de anticipación. Esta posibilidad fue ya apuntada por otros autores, pero estudios recientes parecen excluir esta hipótesis, ya que no se ha demostrado que la enfermedad se deba a una mutación dinámica.

30

### CASO SIN DIAGNOSTICO

I. Arroyo Carrera

Sección de Neonatología, Hospital «San Pedro de Alcántara». Cádiz.

Varón, producto de primera gestación controlada de curso nor-

mal de padres jóvenes no consanguíneos, no historia familiar, no ingesta o contacto con fármacos o teratógenos conocido. Parto hospitalario, a término, eutócico. Apgar primer minuto = 5; minuto 5 = 8. Al nacimiento se observa talla corta (43,5 cm) con fenotipo peculiar: cara redondeada con frente prominente, raíz nasal hundida, narinas antevertidas, microrretrognatia, úvula bífida, cuello corto, tórax corto y estrecho en quilla (perímetro torácico 28,5 cm), abdomen globuloso, no hepatoesplenomegalia, falanges distales de las manos algo afiladas con clinodactilia bilateral de 5º dedo y pliegue simiesco bilateral, pies normales con hipoplasia ungueal, miembros sin incurvaciones ni limitaciones articulares. Inicia distrés respiratorio al nacimiento con aumento progresivo del mismo que requiere intubación a las 46 horas de vida, precisa ventilación mecánica continuada a partir de dicho momento con asistencia baja ( $FiO_2 = 0,1$ ,  $IMV < 10$ ); se realizó traqueostomía a las 38 días de vida; radiológicamente no presentó patología de parénquima pulmonar. A partir del mes de vida aparecen episodios de broncoespasmo que fueron aumentando en frecuencia y severidad precisando reanimación cardiopulmonar con fármacos en varias ocasiones. Fallece a los 9 meses y medio de vida al presentar crisis de broncoespasmo con parada cardíaca durante clínica de sepsis iniciada horas antes. Evolución neurológica normal con normal crecimiento del perímetro cefálico. Desarrollo ponderoestatural: severo retraso con peso a los 6 meses de 3.860 g y talla 52 cm; peso a los 9 meses, 5.360 g y talla 58 cm.

*Exploraciones complementarias:* Rx esqueleto (1 día, 2 1/2 y 9 meses): sin cambios significativos en su evolución. En resumen, no hay alteración de la osificación de huesos largos con marcado retraso en el desarrollo de determinadas áreas esqueléticas (craneofacial: fontanelas amplias, hipoplasia de ramas ascendentes mandibulares e hiperostosis frontal; cinturas: hipoplasia de escápulas con sólo osi-

ficación de la espina y el acromion, hipoplasia de isquion y pubis; esternón: ausencia de osificación del cuerpo y xifoides; costillas: normales; extremidades: cuellos femorales y huesos de las manos cortos, núcleos de osificación de las epífisis de los huesos largos ausentes o hipoplásicos). Despistaje metabolopatías congénitas, negativo. Mucopolisacáridos en orina, normales. Ecografía cerebral: moderada dilatación del sistema ventricular. Ecografía abdominal, normal. Ecocardiografía 2D, normal. Estudio oftalmológico, normal. Series hematológicas, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, LDH, CPK y función hepática, normales. GH normal. Test del sudor, normal. Cariotipo: 46, XY. Necropsia: huesos sin alteraciones en la osificación endocranial ni membranosa, médula ósea normal sin depósito (Dr. Rodríguez, Madrid). Resto de los órganos: sin hallazgos anatomopatológicos de interés.

31

#### SINDROME DISMORFICO CON CRISIS CONVULSIVAS Y RETRASO PSICOMOTOR

R. Domingo Jiménez, E. Martínez Salcedo, A. Puche Mira,  
C. Casas Fernández

*Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario «Virgen Arrixaca». Murcia.*

*Caso clínico:* Niña de 4 años y 6 meses, que vemos en la consulta desde los 27 meses por crisis convulsivas.

*Antecedentes familiares:* Sin interés.

*Antecedentes personales:* Embarazo normal. Parto a término, eutócico. Período neonatal: peso al nacimiento 3.600 g. Apgar 9/10. Vómitos hasta los 3 meses. Desarrollo psicomotor: retraso en las adquisiciones de todas las áreas. Marcha a los 22 meses.

*Examen físico:* Talla y peso en el percentil 97. Cabeza: megacefalia con dolicocefalia, P; C: 53 cm (P 98); frente alta y muy abom-