

J. Casas Gómez, J.L. Fuster Soler,
C. García-Plata González, V. Esteban Marfil,
M.A. Vidales Blanco, M. Carames Varela

An Esp Pediatr 1996;44:369-372.

Introducción

En 1966 Smith y cols.⁽¹⁾, y posteriormente, en 1968 Kringelbach⁽²⁾, describen un síndrome caracterizado por defectos costovertebrales múltiples, micrognatia, glosptosis y anomalías del paladar. Mc Nicholl⁽³⁾, en 1970, lo denominó síndrome cerebro-costo-mandibular (SCCM); otros autores, describieron la asociación de este síndrome a retraso psicomotor y déficit del crecimiento postnatal⁽⁴⁻⁸⁾. El pronóstico es malo debido a los problemas respiratorios y anomalías neurológicas presentes en el momento del diagnóstico, o posteriormente.

La base patológica última y los posibles mecanismos hereditarios de este síndrome no han sido suficientemente aclarados.

En la literatura internacional consultada se han publicado 44 pacientes hasta el momento. Aportamos un nuevo caso de SCCM asociado a malformaciones menores, que falleció en el periodo neonatal inmediato, a pesar de medidas agresivas de soporte ventilatorio.

Caso clínico

Varón que ingresa a las 5 horas de vida, procedente de la Sección de Nidos, por distrés progresivo. Madre de 19 años, primigesta, sana; padre, de 30 años, sin antecedentes patológicos. No existía relación de consanguinidad. El embarazo transcurrió sin incidencias; no constaban hábitos tóxicos ni consumo de medicamentos, salvo suplementos vitamínicos. Parto natural a las 40 semanas de gestación y presentación cefálica; bolsa rota dos horas antes, líquido amniótico de características normales; placenta y cordón presentaron un aspecto macroscópico normal. Apgar 9/9.

Exploración física: peso: 3.140 g. (P50); talla: 49 cm. (P50); perímetro craneal: 33'5 cm. (P50). Cianosis generalizada que se acentúa con el llanto. Pabellones auriculares de implantación baja. Microrretrognatia y glosptosis (Fig. 1). Fisura palatina. Pectus carinatum, taquipnea de 80 resp/min., gran retracción supraclavicular, tiraje intercostal/xifoideo, quejido, bamboleo y aleteo nasal, índice de Silverman: 9. Genitales externos masculinos, criptorquidia izquierda. En el examen neurológico destacaba una succión y deglución defectuosa.

Servicio de Pediatría. Sección de Neonatología. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Sergas. Lugo.

Correspondencia: Jesús Casas Gómez. Servicio de Pediatría. Hospital Xeral de Lugo. Dr. Ochoa s/n. 27004 Lugo.

Recibido: Octubre 1994
Aceptado: Diciembre 1995

Síndrome cerebrocostomandibular



Figura 1. Detalle del área craneofacial (microretrognatia, implantación baja de pabellones auriculares) y caja torácica (pectus carinatum).



Figura 2. Radiografía de tórax. Defectos/agenesia bilaterales de múltiples costillas con mayor afectación de hemitórax izquierdo.

Exploraciones complementarias: hematimetría y bioquímica sanguínea habitual normales. Gasometría arterial: acidosis respiratoria. Serología TORCH y sífilis negativas. Cariotipo 46 XY. Radiografía de tórax: afectación bilateral, aunque no simétrica, de la caja torácica con agenesia de múltiples costillas y de-

Tabla I Características, tratamiento y evolución de los casos de SCCM publicados y herencia sugerida por los autores

Referencia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
NºPacientes	1	1	3	2	1	3	3	4	1	1	1	1	1
Sexo	M	M	2 M 1 F	1 M 1 F	M	1 F 2 M	3 F	1 M 3 F	?	F	F	F	M
Edad al diagnóstico	RN	RN	RN	3 mes RN	11 D	RN,11D 14 años	2 RN 13 años	2 RN/2'5 A 22 años	4 M	2 S	RN	RN	RN
Ant. obstétr./ neonatales	Negat.	Negat.	Negat.	RNBPEG Inducc.	Negat.	Negat.	Prematuridad	Prematuridad	?	Polihi-dramnios	Negat.	Negat.	Negat.
Hª familiar	Negat.	Negat.	Hermanos	Padre Fis. de paladar	Negat.	Consanguinidad ?	Negat.	Madre-Hijo	?	Negat.	Negat.	Negat.	Negat.
Teratógenos	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Presentación clínica	Distrés IRA	Estridor	2 IRA Distrés	M Neumon F Distrés	Ciano-sis	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés
Tratamiento	?	?	Prono. Asp. Nasofaring. Antibiot.	P IPPV	Traqueos-tomía	IPPV	CPAP IPPV	?	?	?	Traqueos-tomía	?	IPPV Traqueos-tomía
Evolución	Exit.8 H	Superv. al 4ºaño	2 Exit 50H y 14 D 1 Superv.	M Exit 3 M-10D F Exit 4D	Superv.	Exit 10 H 50 D 1 Superv.	Exit 13D 2 Superv.	Superv.	?	Superv. 3 M	Exit. 10 M	?	Superv. 7 M
Anomal. de Pierre-Robin	Sí	Mandíbula normal	Sí	M No glosopt.	Sí	2 Sí,1 no glosopt.	2 Sí,1 no micrognat.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No glo-soptos.
Def. costales	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.*	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.
SNC	??	Microce-falia	Microce-falia	Normal	RPSM	RPSM	RPSM Micro-cefalia	RPSM	?	Normal	Normal	Normal	Hipo-tonia general
Alteraciones asociadas	Traqueal Pt. Colli	Pt. Colli Def. cre-cimiento	Def.óseos y dentales	M Quistes renales	Def. óseo ilíaco	Sordera Conducc Ectopia Renal	Sordera Conducc Pterig. Colli	Sordera Conducc					
Herencia sugerida	Esporá-dica	Esporádica	Autosóm. Recesiva	Autosóm. Dominante	Esporá-dica	Autosóm. Recesiva	Esporá-dica	Autosóm. Dominante	?	?	?	Esporá-dica	?

RN: Recién nacido; RNBPEG: RN de bajo peso para la edad gestacional; F: femenino; M: masculino; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; CPAP: Presión de distensión continua en vías aéreas; IPPV: Ventilación con presión positiva intermitente; Exit: Exitus; H: Horas; D: días; S: semanas; M: meses; RPSM: Retraso psicomotor; Bilat.: Bilaterales; *: en un paciente no se realizó Rx de Tórax.

fectos a nivel posterior de las costillas existentes (Fig. 2). Serie ósea, ecografía abdominal y transfontanelar normales.

Inicialmente se instauró apoyo ventilatorio con presión de distensión continua en vías aéreas (CPAP) a FiO₂ crecientes; sin embargo, a las 9 horas de vida, precisa ventilación mecánica (IPPV) con presiones elevadas. A pesar de estas medidas fallece a las 98 horas. La familia no autorizó estudio necrópsico.

Discusión

El SCCM es un síndrome con expresividad variable. Las principales características⁽⁹⁻¹⁴⁾ son:

- * Defectos costales: 97% (en un paciente⁽⁸⁾ no se realizó Rx)
- Bilaterales: 95%

- Unilaterales: 5%

* Micrognatia/anomalías del paladar/distrés: 95%

* Glosoptosis: 93%

* Déficit del crecimiento postnatal: 65%

* Retraso psicomotor/dificultad en la alimentación: 60%

* Microcefalia: 45%

* Anomalías vertebrales/déficit de expresión verbal: 40%

* Crecimiento intrauterino retardado (CIR): 15-20%

El 52% de los pacientes fueron varones^(5,7,14). Otras anomalías como implantación baja de pabellones auriculares, sordera de conducción^(6-8,15), exoftalmos, pectus carinatum, defectos dentales y alteraciones traqueales^(1,3), se han asociado, en menos del 10% de los pacientes, con SCCM. Un 2-5% presentaron otras alteraciones como: defectos del septo ventricular⁽¹⁶⁾, riñones ec-

Tabla I (continuación) Características, tratamiento y evolución de los casos de SCCM publicados y herencia sugerida por los autores

Referencia	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Nuestro paciente
Nº pacientes	1	3	1	3	2	1	1	1	1	2	4	1	1
Sexo	M	1 F 2 ?	F	1 M 2 F	2 M	?	M	F	M	1 F 1 M	1 F 3 M	M	M
Edad al diagnóstico	RN	RN	RN	1 10 S 2 RN	RN	RN	RN	RN	RN	Intraútero Adulto	RN	RN	RN
Ant. obstétr./ neonatales	Cesárea	Negat.	Negat.	Polihidramnios	Negat.	?	Prematuridad	Negat.	Prematuridad	Prematuridad	Cesárea	Negat.	Negat.
Hº Familiar	Negat.	Hermanos	Negat.	Hermano Fis. palat.	Hermanos	?	Consanguinidad	Negat.	Negat.	Padre-Hija	Gemelos	Negat.	Negat.
Teratógenos	No	No	No	No	No	?	No	No	No	No	No	No	No
Presentación clínica	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés Apnea	Ileo Meconial	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés	Distrés
Tratamiento	Oxígeno 30-50%	IPPV	Prono. Traqueotomía	?	Cirug. fis. palatina y mielomenin	Traqueostomía	?	Cirugía Intestin.	?	IPPV	IPPV	IPPV	CPAP IPPV
Evolución	Superviv.	Exit 24 H	Exit 70 D	2 Exit 8 y 11 M 1 Superv	Superv.	?	Exit 34 D	Superv	Exit 1 H	1 Superv 1 Exit 30-50 D 1 H.	Exit.9-30-50 D 1 Superv	Exit 3 D	Exit 98 H
Anomal.de Pierre-Robin	Sí	Sí	Sí	2 Si, 1 No glosopt.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Def. costales	Bilat.	Bilat.	Bilat.	2 Bilat. 1 Unilat.	Bilat. 1 Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.	Bilat.
SNC	Braquicefalia	Alteración PEA	Microcefalia	2 Microcefalia	Mielomeningocele		Quiste Porencefálico	Hidrocefalia	Microcefalia	1 Normal 1 ?	?	?	Normal
Alteraciones asociadas	Def. de la cabeza radial	Sordera mixta	CIV EP	Escoliosis Alt. verteb. Lux. cadera	Alt. verteb. Hemi-vértebras dorsales			Fibrosis quística				Hipoplas. Criotorpulmonar quid. y facial	Pectus carinatum
Herencia sugerida	Esporádica	Autosom. Recesiva	Esporádica	Autosóm. Dominante	Autosom. Recesiva	?	Autosom. Recesiva	Autosóm. Recesiva	Esporádica	Autosom. Dominante	Autosom. Recesiva	Esporádica	?

CPAP: Presión de distensión continua en vías aéreas; IPPV: Ventilación con presión positiva intermitente; PI: Presión de inspiración; PEEP: Pres. posit. final espiración; PEA: Potenciales evocados auditivos; CIV: Comunicación intraventricular; EP: Estenosis pulmonar.

tópicos o quísticos^(3,4), criptorquidia, defectos óseos variables, clinodactilia, talipes equinovarus^(3,5,14,17-19), mielomeningocele, hidrocefalia y quiste porencefálico^(18,20,21).

La **tabla I** resume las características principales, tratamiento y evolución de los casos publicados así como la herencia propuesta por los autores.

El 52% de los afectados fallecen en el primer año de vida, la mayoría durante el periodo neonatal; la principal causa de muerte, es la insuficiencia respiratoria debida a la inestabilidad del tórax, hipoplasia pulmonar y alteraciones craneofaciales^(1,15,22-25). El 60-70% de los supervivientes registraron un desarrollo neurológico anormal^(7,8,14); el retraso mental en estos pacientes se ha asociado a alteraciones orgánico-estructurales del sistema nervioso central (microcefalia, hemorragias, quiste po-

rencefálico, defectos en la mielinización, etc), o bien, a hipoxia cerebral durante el periodo neonatal.

Los defectos costales varían desde pequeñas hendiduras en las costillas dorsales (situadas lateralmente entre 5 y 20 mm del ángulo costal posterior), hasta costillas rudimentarias o aplásicas. La afectación es bilateral pero no simétrica⁽⁷⁾. Las hendiduras costales están compuestas de tejido mesenquimatoso primitivo y zonas de calcificación focal que, con el tiempo, condicionan la formación de una pseudoartrosis y disminución o desaparición de los defectos costales⁽⁵⁾.

El defecto básico de esta enfermedad permanece sin aclarar, sólo se ha demostrado que existe una alteración en la transición del mesénquima primitivo a cartílago⁽⁵⁾. Nunca se han detectado anomalías cromosómicas ni relación con exposición mater-

na a teratógenos. Se discute el tipo de herencia debido a la falta de casos familiares^(5,7,14,22,24). En los casos en que se ha demostrado consanguinidad^(6,20), o bien, asociación a enfermedades de transmisión autosómica recesiva, como la Fibrosis Quística⁽²¹⁾, se ha sugerido este tipo de herencia. Sin embargo, la afectación en mayor o menor grado del progenitor, como ha sido descrita por otros autores, sugeriría la existencia de una mutación autosómica dominante^(8,23).

Nuestro paciente presentaba las características que definen el SCCM, asociando algunas de las malformaciones menores referidas en la literatura: implantación baja de pabellones auriculares, pectus carinatum y criptorquidia izquierda.

El diagnóstico diferencial comprende aquellos cuadros polimalformativos que se asocian a la anomalía de Pierre-Robin (micrognatia, alteraciones del paladar y glosoptosis)⁽²²⁾:

- Síndrome de Stikler: artrooftalmopatía con miopatía, fisura palatina y displasia espondiloepifisaria.

- Fetopatía por trimetadona: nariz corta y respingona, alteraciones del pabellón auricular, CIR, retraso psicomotor, fisura palatina, malformaciones cardíacas y urogenitales, y defectos de las extremidades.

- Fetopatía por hidantoína: dismorfia facial con puente nasal bajo, epicanthus, hipertelorismo, pabellones auriculares prominentes; hipoplasia de falanges distales; CIR y retraso del crecimiento postnatal; microcefalia y retraso psicomotor.

- Síndrome alcohólico-fetal: CIR, blefarofimosis, epicanthus, hipoplasia maxilar/micrognatia, labio superior fino, defectos cardíacos, anomalías articulares y retraso psicomotor.

- Síndrome de Moebius: aplasia nuclear congénita con ausencia o falta de desarrollo de los nervios y núcleos de los pares craneales.

- Trisomía 18: CIR, microcefalia, micrognatia, defectos cardíacos, onfalocelo, camptodactilia, anomalías de los dermatoglifos e hipoplasia ungüea.

A pesar de la mala evolución de la mayoría de los casos registrados hasta el momento, un diagnóstico precoz y preciso (gracias a los nuevos modelos de ecógrafos y su generalización en el control del embarazo) así como medidas de ventilación/suporte vital más eficaces, lograrán aumentar el número de supervivientes y disminuir las secuelas.

Bibliografía

- Smith D W, Theiler K, Schachenman G: Rib gap defect with micrognathia, malformed tracheal cartilages and redundant skin: A new pattern of defective development. *J. Pediatr*, 1966;**69**:799-803.
- Kringelbach J, Henriksen K: Anomalies of the ribs combined with other mesodermal developmental defects, a new syndrome? *Dan Med Bul*, 1968;**15**:139.
- McNicholl B, Egan-Mitchell B, Murray J P, Doyle J F, Kennedy J D, Crome L: Cerebro-costo-mandibular syndrome: A new familial developmental disorder. *Arch Dis Child*, 1970;**45**:421-424.
- Miller KE, Allen RD, Davis WS: Rib gap defects with micrognathia. The cerebro-costo-mandibular syndrome a Pierre Robin like syndrome with rib dysplasia. *Am J Roentgenol*, 1972;**144**:253-256.
- Williams HJ, Sane SM: Cerebro-costo-mandibular syndrome: long term follow-up of a patient and review of the literature. *Am J Roentgenol*, 1976;**126**:1223-1228.
- Fauré C, Valleur D, Vital JL: Le syndrome cerebro-costo-mandibulaire; trois nouvelles observations. *Nouv Presse Med*, 1978;**7**:445-448.
- Silverman F N, Streffling A M, Stevenson D K, Lazarus J: Cerebro-costo-mandibular syndrome. *J Pediatr*, 1980;**97**:406-416.
- Leroy J G, Devos E A, Vanden Bulcke L J, Robbe N S: Cerebro-costo-mandibular syndrome with autosomal dominant inheritance. *J Pediatr*, 1981;**99**:441-443.
- Caffey J: Pediatric x-ray diagnosis, 6ª. ed. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1972; pág.283.
- Nicholls L, Fletcher EW: Congenital rib defects with the Pierre Robin syndrome. *Pediatr Radiol*, 1973;**1**:246.
- Langer L, Herrmann J: The cerebro-costo-mandibular syndrome. *Birth Defects*, 1974;**10**:167-170.
- Kemperdick H, Lemburg P: Rippenserien frakturen oder rippenfehlbildung? *Klin Pediatr*, 1976;**188**:278-280.
- Tachibana K, Yamamoto Y, Osaki E, Kuroki Y: Cerebro-costo-mandibular syndrome. A case report and review of the literature. *Hum Genet*, 1980;**54**:283-286.
- Smith K G, Sekar K C: Cerebro-costo-mandibular syndrome. *Clin Pediatr*, 1985;**24**:223-225.
- Trautman M S, Schelley S L, Stevenson D K: Cerebro-costo-mandibular syndrome: A familial case consistent with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr*, 1985;**107**:990-991.
- Kuhn J P, Lee S B, Jockin H, Wieder W: Cerebro-costo-mandibular syndrome: A case with cardiac anomaly. *J Pediatr*, 1975;**86**:243-244.
- Harris DJ, Fellows RA: The course of the cerebro-costo-mandibular syndrome. *Birth Defects*, 1977;**13**:117-130.
- Hennekam RCM, Beemer FA, Huijbers WAR, Hustinx PA, Van Sprang FJ: The cerebro-costo-mandibular syndrome: third report of familial occurrence. *Clin Genet*, 1985;**28**:118-121.
- Feldman N, Heyman S: Bone scintigraphy in a patient with cerebro-costo-mandibular syndrome. *Clin Nucl Med*, 1987;**12**:69-69.
- Clarke E A, Nguyen V D: Cerebro-costo-mandibular syndrome with consanguinity. *Pediatr Radiol*, 1985;**15**:264-266.
- Burton E M, Oestreich A E: Cerebro-costo-mandibular syndrome with stippled epiphysis and cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*, 1988;**18**:365-367.
- Fidalgo I, Rodríguez M R, Fraile E, San Vicente M T, Velasco A: Síndrome cerebro-costo-mandibular. *An Esp Pediatr*, 1988;**28**:591-593.
- Merlob P, Schonfeld A, Grunebaum M, Mor N, Reisner S H: Autosomal dominant cerebro-costo-mandibular syndrome: Ultrasonographic and clinical findings. *Am J Med Genet*, 1987;**26**:195-202.
- Drossou-Agakidou V, Andreou A, Soubassi-Griva V, Pandouraki M: Cerebro-costo-mandibular syndrome in four sibs, two pairs of twins. *J Med Genet*, 1991;**28**:704-707.
- Kang Y K, Lee S K, Chi J G: Maxillo-mandibular development in cerebrocostomandibular syndrome. *Pediatr Pathol*, 1992;**12**:717-724.