

A. Noguera Moya, V. García García,
C. Martínez Porcar, J.L. Tarazona
Fargueta, B. Jiménez Cobos

An Esp Pediatr 1996;45:299-301.

Síndrome de Miller-Dieker y alteraciones endocrinas en dos hermanos gemelos

Introducción

Desde la descripción por vez primera del síndrome de Miller-Dieker (SMD) en 1963 son varios los casos comunicados hasta ahora que han ido ampliando los conocimientos sobre el mismo. Sus rasgos más característicos son las malformaciones del SNC, secundarias a un defecto en la migración neuronal que acontece alrededor de las semanas 10-14 de desarrollo embrionario⁽¹⁾, y alteraciones craneofaciales que en conjunto constituyen un fenotipo fácilmente diferenciable de otros síndromes relacionados.

La malformación principal del SNC consiste en lisecefalia generalmente severa (grado 1 ó 2, según la clasificación de Dobyns)⁽²⁾, con frecuencia asociada a agenesia total o parcial del cuerpo caloso, conservando un cerebelo normal, lo cual lo incluye dentro del grupo de las lisecefalias tipo I^(1,2). Los rasgos faciales característicos incluyen frente prominente, estrechamiento o hundimiento bitemporal, surco medial en la frente, nariz pequeña con narinas antevertidas, labio superior prominente y micrognatia⁽³⁻⁵⁾.

Observación clínica

Se trata de dos recién nacidos gemelos, de 32 semanas de gestación, procedentes de embarazo controlado sin incidencias, con parto eutócico y placenta bicorial biamniótica. No había consanguinidad. La madre había tenido 3 abortos previos, 2 niñas fallecidas durante el período neonatal por causa desconocida y otras 2 hijas de 6 y 7 años vivían sanas, sin otros antecedentes de interés.

El primer gemelo pesó 1.615 g (percentil 50, longitud y perímetro cefálico en concordancia), con Apgar 8-9 a los 1' y 5', respectivamente. En la exploración destacaba hipotonía global y varios rasgos dismórficos: facies triangular, frente amplia con surco medial, narinas antevertidas, retrognatia y estrechamiento bitemporal. La fontanela anterior era amplia (4x4 cm) y tenía craneotabes occipital marcado. Los genitales eran ambiguos, con escroto sin pliegues, micropene con hipospadias y ausencia de gónadas palpables (Fig. 1).

Durante las primeras horas de vida comenzó a presentar con-



Figura 1. Genitales del 1^{er} gemelo, micropene, hipospadias y escaso desarrollo escrotal.

vulsiones clónicas alternantes en las 4 extremidades seguidas de mioclonías palpebrales y movimientos de chupeteo. Se trataron con fenobarbital, fenitoína y valium sin conseguir el control completo de las mismas. En el EEG mostraba estatus bioeléctrico con actividad paroxística bilateral de dominancia alternante. El estudio cardiológico, oftalmológico y ecografía abdominal fueron normales. Se realizó ecografía transfontanelar que mostró agenesia del cuerpo caloso, con cisuras de Silvio profundas, de orientación anómala y ausencia de otros surcos corticales. La serología TORCH fue negativa.

A partir del 4^o día de vida comenzó a presentar hipotermia, hiponatremia, hipercaliemia y pérdidas renales excesivas de so-

Hospital General Universitario de Alicante, Unidad de Neonatología.

C/ Maestro Alonso, nº 109, 03010 Alicante

Correspondencia: Ana Noguera Moya. Servicio de Pediatría, Hospital Vega Baja, Cta Orihuela-Almoradí. 03314 Orihuela, Alicante.

Recibido: Septiembre 1995

Aceptado: Febrero 1996

dio (60mMol/L). Se realizó el siguiente estudio hormonal: T4=0,3 ng/dl (vn=0,8-2 ng/dl), TSH=2,51 μ U/ml (vn=0,38-4,84 μ U/ml), cortisol basal=1,7 μ g/dl (vn=8-25 μ g/dl), FSH=15,6 U/L (vn=2-13,8 U/L), LH=17,1 U/L (vn=2-11,2 U/L), testosterona=0,3 ng/ml (vn=0,2 ng/ml), DHEA-S=2,78 μ g/ml (vn=2-3,35 μ g/ml) y GH=21,4 ng/ml (vn=0-5 ng/ml). Se inició tratamiento con L-tiroxina e hidrocortisona. Falleció a los 17 días de vida durante el transcurso de una enterocolitis necrotizante. El cariotipo fue 46 XY normal, incluyendo estudio con inmunofluorescencia de la banda p13.3 del cromosoma 17. Los padres no autorizaron la necropsia.

El hermano pesó 1.510 g (percentil 25, resto de la somatometría acorde) Su evolución fue en todo similar al 1^{er} gemelo. En la exploración destacaba una facies triangular con frente amplia y surco medial, orejas de implantación baja y narinas antevertidas. Los genitales también eran ambiguos y sin gónadas palpables. Inició convulsiones similares durante las primeras horas de vida, rebeldes al tratamiento, con estatus bioeléctrico y períodos de burst-supresion en el EEG. También se realizó estudio cardiológico, oftalmológico y ecografía abdominal, que fueron normales, y una ecografía cerebral que mostraba agenesia del cuerpo calloso con dilatación del ventrículo lateral derecho, cisuras de Silvio profundas y con orientación anómala. No se apreciaban otros surcos corticales. Inició síntomas de insuficiencia tiroidea y suprarrenal, falleciendo a los 11 días de vida durante una enterocolitis. El cariotipo fue también normal. En este caso sí se realizó autopsia, hallando una lisencefalia grado 1 (Fig. 2), con agenesia parcial del cuerpo calloso, ausencia de cintillas olfatorias y glándulas suprarrenales atroficas, con un peso muy inferior al normal (1,5 g, vn=6 g).

El estudio hormonal durante el 1^{er} día de vida muestra: T4=0,3 ng/dl, TSH=1,91 μ U/ml, cortisol=2,1 μ g/ml, FSH=11,6

U/L, LH=10,9 U/L, testosterona=0,2 ng/ml, DHEA-S=2,42 μ g/ml y GH=37,2 ng/ml.

Discusión

Dentro del grupo de las lisencefalías tipo I uno de los síndromes mejor conocido es el de Miller-Dieker. Las características malformaciones cerebrales junto con los principales rasgos dismórficos faciales descritos constituyen los criterios necesarios y suficientes para hacer el diagnóstico de este síndrome, como ya propuso Dobyns⁽¹⁾.

Hoy en día con el avance en los estudios citogenéticos y técnicas genéticas moleculares se ha comprobado que la mayoría de estos casos (84-92%) presentan una delección relativamente grande a nivel de la banda 13.3 del brazo corto del cromosoma 17 (17p13.3)^(1,2,6). Incluso algunos piensan que aquellos en los que no se ha demostrado ninguna anomalía en realidad podrían presentar delecciones menores en la misma región crítica, no detectables con las técnicas actualmente disponibles^(1,3).

En los casos presentados el fenotipo clínico de ambos y anatomopatológico del 2^o hacen posible el diagnóstico de SMD, a pesar de no hallar alteraciones en el cariotipo.

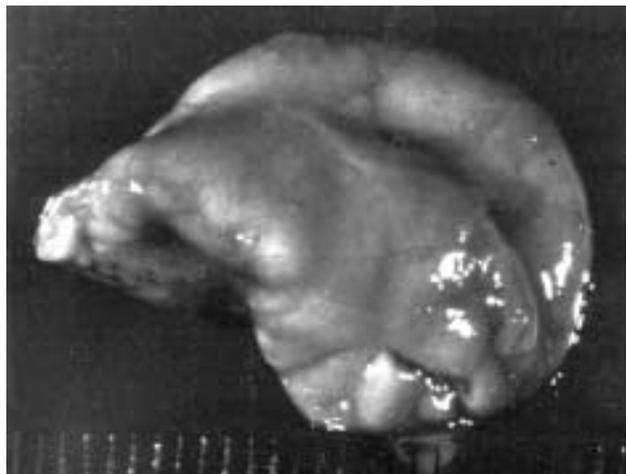


Figura 2. Encéfalo del 2^o gemelo, ausencia de surcos, cintillas olfatorias y agenesia parcial del cuerpo calloso.

A lo largo de los años se han ido añadiendo a la descripción clásica de este síndrome otras muchas malformaciones con frecuencia variable, como son polihidramnios, calcificaciones de la línea media (hasta en el 50%)⁽²⁾, paladar ojival, cardiopatías congénitas, polidactilia, criptorquidia, onfalocele, colpocefalia^(1,7), etc. Una característica prevalente en todos los casos descritos es el retraso mental severo, consecuencia de la grave desestructuración cerebral, así como el desarrollo de convulsiones precoces; se han descrito según los autores de inicio desde las 2 semanas a los 4 meses^(4,7,8), con mayor frecuencia espasmos en flexión rebeldes al tratamiento^(1,5). En los casos presentados las convulsiones fueron de inicio muy precoz, durante las primeras horas de vida, sin relación con alteraciones metabólicas, sufrimiento perinatal u otra causa que las justificara, excepto la malformación cerebral subyacente.

Se ha descrito un patrón EEG característico de este síndrome, que algunos consideran incluso específico y con valor para ayudar al diagnóstico diferencial dentro de las lisencefalías tipo I^(5,9). Consiste fundamentalmente en actividad del trazado de base rápida y de gran voltaje, con complejos de ondas agudas y lentas alternando con períodos de depresión de la actividad cerebral eléctrica, como sucede en los casos presentados.

Aunque la criptorquidia se ha asociado con frecuencia a este síndrome no se ha investigado hasta ahora la presencia de alteraciones endocrinas. Algunos autores ya han relacionado la presencia de criptorquidia con la severa malformación cerebral⁽¹⁾. Del mismo modo que en otras malformaciones como la disgenesia callosa o la displasia septoóptica existe con frecuencia hipopituitarismo⁽¹⁰⁾, y en la anencefalia hipoplasia suprarrenal congénita⁽¹¹⁾, es posible que en este síndrome también se produzca disfunción en el eje hipotálamo-hipofisario, con insuficiencia endocrina múltiple periférica.

El estudio endocrino realizado en estos dos casos muestra una insuficiencia endocrina múltiple, tiroidea, suprarrenal y go-

nadal, probablemente de origen central, sobre todo si tenemos en cuenta que los valores hormonales hallados durante los primeros días de vida en RN sanos son muy superiores a los rangos de referencia que se consideran normales en etapas posteriores. Hubiera sido de gran interés el poder profundizar en el estudio endocrino y realizar tests dinámicos, ello no fue posible por la situación crítica y el desenlace rápidamente fatal en ambos casos.

Consideramos de interés el comunicar estos hallazgos que amplían el espectro de alteraciones posibles en este síndrome y esperamos sirvan para profundizar en su conocimiento en casos venideros.

Bibliografía

- 1 Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. "Clinical and Molecular Diagnosis of Miller-Dieker Syndrome". *Am J Hum Genet* 1991;**48**:584-594.
- 2 Dobyns WB, Reiner O, Carozzo R, Ledbetter DH. "Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13". *JAMA* 1993;**270**(23):2838-2842.
- 3 Dobyns WB, Elias ER, Newlin AC, Pagon RA, Ledbetter DH. "Causal heterogeneity in isolated lissencephaly". *Neurology* 1992;**42**:1375-1388.
- 4 Alvarado M, Bass HN, Caldwell S, Jamehdor M, Miller AA, Jacob P. "Miller-Dieker Syndrome. Detection of a cryptic chromosome translocation using in situ hybridization in a family with multiple affected offspring". *AJDC* 1993;**147**:1291-1294.
- 5 Aicardi J. "Diseases of the Nervous System in Childhood". 1st ed. Mac Keith Press 1992;152-153.
- 6 Ledbetter SA, Kuwano A, Dobyns WB, Ledbetter DH. "Microdeletions of Chromosome 17p13 as a Cause of Isolated Lissencephaly". *Am J Hum Genet* 1992;**50**:182-189.
- 7 Jones KL, Gilbert EF, Kaveggia EG, Opitz JM. "The Miller-Dieker Syndrome". *Pediatrics* 1980;**66**:277-281.
- 8 Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. "The spectrum of Lissencephaly: Report of Ten Patients Analyzed By Magnetic Resonance Imaging". *Annals of Neurology* 1991;**30**:139-146.
- 9 de-Rijk-van-Andel-JF, Arts-WF, de-Weerd-AW. "EEG and evoked potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type I". *Neuropediatrics* 1992;**23**:4-9.
- 10 Brook CGD. "Endocrinología clínica pediátrica" 2nd ed Ancora SA 1989:239-250.
- 11 Muñoz MT, Caballo N, Pozo J, Bonet B, Argente J. "Hipoplasia suprarrenal congénita". *An Esp Pediatr* 1994;**41**:51-53.