

M. Urioste Azcorra, P. Aparicio Lozano

*An Esp Pediatr* 1997;46:299-302.

### Síndrome de von Voss-Cherstvoy (DK-Focomelia): Primera descripción en España y revisión de la literatura

#### Introducción

En 1979 von Voss y cols.<sup>(1)</sup> describieron un paciente que mostraba severas deficiencias en las extremidades superiores, meningoencefalocele occipital, otros defectos cerebrales, vasculares, urogenitales y trombocitopenia. En el año siguiente, Cherstvoy y cols.<sup>(2)</sup> comunicaron un caso similar, y acuñaron el término de «DK-Focomelia», utilizando las iniciales de los nombres de estos dos primeros pacientes, para referirse al patrón de defectos común a ambos. En una reciente publicación, Lubinsky y cols.<sup>(3)</sup>, han propuesto sustituir la designación de «DK-Focomelia» por la de «síndrome de von Voss-Cherstvoy», ya que aquella resultaba inadecuada si tenemos en cuenta que las alteraciones de extremidades propias del síndrome no tienen por qué ser siempre verdaderas focomelias.

Además de los dos primeros casos, se han publicado otros 10 pacientes con el síndrome<sup>(3,4-7)</sup>, y un caso adicional en el que se consideró esta entidad entre otros diagnósticos posibles<sup>(8)</sup>. Las nuevas aportaciones han ido definiendo un espectro fenotípico complejo, en el que resultan afectados múltiples sistemas, y que, con la excepción de un caso<sup>(7)</sup>, siempre ha resultado letal. La condición debe distinguirse de un buen número de entidades con etiologías cromosómicas, monogénicas, ambientales y desconocidas. De tal modo, en el diagnóstico diferencial han de considerarse: la delección terminal del brazo largo del cromosoma 13<sup>(9)</sup>, el síndrome de Roberts<sup>(10)</sup>, la trombocitopenia con aplasia del radio<sup>(11)</sup>, la amelia ligada al cromosoma X<sup>(12)</sup>, la asociación de VATER y el síndrome de VATER con hidrocefalia<sup>(13,14)</sup>, y en general de todas aquellas entidades que se agrupan bajo la denominación de «síndromes con anomalías radiales y hematológicas»<sup>(15)</sup>, en el que están incluidos los síndromes de Fanconi, IVIC, Aase, Blackfan-Diamond, etc.

El paciente que describimos presenta un patrón de defectos análogo al descrito en el síndrome de von Voss-Cherstvoy. La gravedad del cuadro clínico y el fallecimiento prenatal del paciente, corroboran la severidad y el pobre pronóstico del síndrome, y resaltan la necesidad de tener presente esta posibilidad diagnóstica en los estudios prenatales.

#### Caso clínico

ECEMC y Hospital Universitario «San Carlos» (M.U.). Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. Sección de Neonatología (P.A.), Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos.  
Correspondencia: Dr. Miguel Urioste. C/ Pintor Goya, 7. 28100 Alcobendas (Madrid).  
Recibido: Enero 1996  
Aceptado: Diciembre 1996



**Figura 1.** Izquierda: Aspecto general del paciente. Derecha: Vista posterior del paciente.

El propósito, de sexo femenino, nació muerto tras una gestación de 32 semanas, planeada y bien controlada, en la que no hubo incidentes de interés, excepto la presencia de oligoamnios y la realización de una amniocentesis. La madre, sana, de 24 años de edad, trabajó en una fábrica de materiales plásticos; no estuvo expuesta a teratógenos conocidos ni sospechosos, y es fumadora de 5-10 cigarrillos diarios. El padre de 24 años de edad, es también sano. La pareja tiene una hija anterior, sana. No existe consanguinidad, ni antecedentes familiares de defectos congénitos o enfermedades hereditarias.

El parto sobrevino espontáneamente y fue normal, con un feto en cefálica. El propósito tuvo un peso de 1.030 g (<< p3), una longitud de 30 cm (<< p3), y un perímetro cefálico de 21 cm (<< p3). La placenta tenía una forma ovalada, pesó 290 g; el cordón medía 20,5 cm y presentaba tres vasos.

En la exploración neonatológica fueron evidentes defectos múltiples como: edema generalizado, microftalmía bilateral, nariz ancha y plana, implantación baja de los pabellones auriculares, paladar con depresión longitudinal central, ligera micrognatia, cefalocele parieto-occipital de 3 cm de diámetro y 1 cm de altura con superficie lisa de aspecto epidérmico y con una región central hemorrágica de 1,3 cm, ausencia clínica y radiológica de ambos pulgares y primeros metacarpianos, hipertrofia de labios mayores, y pie izquierdo rotado internamente y con acabalgamiento del 4º de-

do sobre el 5° (Figs. 1 y 2).

La necropsia confirmó la presencia de un cefalomielocele posterior, y de una microftalmía bilateral (el ojo izquierdo tenía un diámetro mayor de 14 mm y el derecho, de 12 mm) y reveló otras alteraciones cerebrales, cardiovasculares, y de otros órganos. Los defectos cerebrales fueron: ausencia del cuerpo calloso y del quiasma óptico, hipoplasia cerebelar y fusión de los ganglios basales; un patrón anómalo de las circunvoluciones de las caras mediales de ambos hemisferios cerebrales, y alteraciones en el sistema ventricular con dilatación de las porciones posteriores de los ventrículos laterales, y del cuarto ventrículo, mientras que las porciones anteriores del tercer ventrículo y de los laterales eran inexistentes, y las partes medias ausentes o colapsadas. Los defectos cardiovasculares fueron: hipoplasia auricular izquierda, persistencia de la vena cava superior izquierda, y conducto arterioso muy amplio.

Existía, además, una hipoplasia de ambos pulmones con lobulación incompleta (cismas cortas e incompletas especialmente en el lado izquierdo). El peso combinado de los pulmones fue de 6 g; normal, 38 g, según Schulz y cols.<sup>(16)</sup>; hipoplasia hepática (peso 33 g, normal 62 g) e hipoplasia esplénica (peso 0,9 g, normal 5,4 g). Los riñones eran también de tamaño pequeño (pesos 1 y 0,95 g; peso combinado normal 17 g) con lobulación fetal, continuándose con uréteres finos y permeables que desembocaban en una vejiga con pared hipertrófica. La rotación intestinal era incompleta, con ausencia de fijación peritoneal posterior.

El resto de los órganos presentaba una morfología normal. El examen microscópico cerebral mostró una gran desorganización estructural a nivel de los ganglios basales y del tallo cerebral, con núcleos mal definidos y parcialmente fusionados entre sí, surcados por finos y escasos tractos poco visibles por el grado mínimo de mielinización, muy patente a nivel de los pedículos cerebrales, protuberancia, bulbo y médula espinal.

El estudio citogenético prenatal (amniocentesis) detectó un cariotipo femenino normal (46, XX).

## Discusión

La combinación de defectos del cierre del tubo neural, cefalocelos occipitales, específicamente, con defectos cerebrales asociados, junto a deficiencias de las extremidades superiores, y defectos genitourinarios, parece ser característica del síndrome de von Voss-Cherstvoy (Tabla I). Los defectos cardiovasculares, pulmonares, intestinales, auriculares, oculares, y hematológicos, aunque afectan a varios pacientes, parecen ser algo menos constantes. Incluso las anomalías más significativas presentan variabilidad, de modo que la alteración de las extremidades superiores, por ejemplo, puede ir desde la amelia<sup>(7)</sup>, pasando por la focomelia<sup>(1,2)</sup>, hasta la aplasia radial y de pulgares, que en algunos casos puede ser unilateral<sup>(6)</sup>. De igual manera, los defectos cerebrales y genitourinarios pueden variar desde las agenesias cerebelares, del cuerpo calloso y renales, hasta las hipoplasias del cerebelo, hipospadias o la fusión renal.

Sólo dos casos no tuvieron defectos del tubo neural (casos 1 y 3 de Kunze y cols.<sup>(5)</sup>). El resto presentó defectos del cierre afectando de manera característica a la región parieto-occipital. Al igual



**Figura 2.** *Izquierda:* Detalle posterior de la cabeza del paciente, con el cefalocelo parieto-occipital. *Derecha:* Detalle de las manos del paciente. Apréciase la ausencia de ambos pulgares.

que sucede en otras entidades, la especificidad en la localización de los defectos en este síndrome, apoya el hipotético mecanismo de cierre múltiple del tubo neural que se ha sugerido en los humanos<sup>(17-19)</sup>. Atendiendo a esta hipótesis, en el síndrome de von Voss-Cherstvoy parece afectarse de manera específica el punto de cierre 4 (rombencéfalo), o la unión entre el 4 y el 2, que corresponde al neuroporo mesencefálico.

El síndrome no parece mostrar especificidad en lo referente a los defectos cardiovasculares. El caso de Kahler<sup>(4)</sup> exhibía dextroposición, el caso 3 de Lubinsky y cols.<sup>(3)</sup> y el 1 de Froster-Iskenius y Meinecke<sup>(6)</sup> tenían comunicación interventricular, mientras que el caso 2 de Kunze y cols.<sup>(5)</sup>, comunicación interauricular. Hubo persistencia de la vena cava superior izquierda en el caso 3 de Kunze y cols.<sup>(5)</sup> y en el paciente que presentamos. Dentro de los defectos intestinales, los más habituales fueron las atresias de distintos segmentos. Atresia de esófago se observó en dos ocasiones (Kunze y cols.<sup>(5)</sup>, caso 2; Froster-Iskenius y Meinecke<sup>(6)</sup>, caso 1), y atresia anal en otras cuatro (Kunze y cols.<sup>(5)</sup>, caso 1; Froster-Iskenius y Meinecke<sup>(6)</sup>, caso 2; Lubinsky y cols.<sup>(3)</sup>, casos 3 y 4. Estos dos últimos, además, presentaban otras atresias de intestino delgado).

En definitiva, el síndrome de von Voss-Cherstvoy es una entidad pleiotrópica, con defectos de severidad variable, y con una elevada mortalidad temprana. Sólo un caso ha tenido una supervivencia prolongada<sup>(7)</sup>. En la actualidad este paciente tiene 12 años, presenta un desarrollo severamente retardado, sin deambulación ni comunicación verbal. En consecuencia, este único ejemplo parece indicar que el pronóstico, en los casos de supervivencia, debe ser muy pobre.

El diagnóstico diferencial del síndrome debe hacerse con aquellas entidades que manifiesten deficiencias de extremidades y/o defectos del cierre del tubo neural. La falta de afectación de las extremidades inferiores y la ausencia de separación prematura de los centrómeros en el estudio citogenético, distinguen esta condición del síndrome de Roberts<sup>(10)</sup>. Además, aunque se ha descrito un pa-

Tabla I Hallazgos en los pacientes con el síndrome de von Voss-Cherstvoy

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>Defectos</i>													
Amelia-focomelia bilateral	+	+										+	
Agnesia radios y/o pulgares			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Otros defectos MM. SS.		+			+	+	+	+			+		
Cefalocele parieto-occipital	+	+	+	+	+	+		+		+		+	+
Otros defectos del tubo neural											+		
Ag/hipogenesia cuerpo calloso	+	+	+	+	+					+		+	+
Ag/hipogenesia cerebelar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+
Otros defectos cerebrales	+	+	+	+	+			+	+	+		+	+
Ag/hipogenesia renal		+		+	+	+			+		+		+
Fusión renal			+					+	+				
Otros defectos urinarios	+			+		+			+				+
Atresia vaginal	+				+								
Ag/hipogenesia uterina	+			+	+								
Otros defectos genitales		+	+				+				+	+	+
Hipoplasia pulmonar			+	+		+	+		+		+		+
Lobulación incompleta							+				+		+
Defectos cardiovasculares	+		+		+			+	+	+	+		+
Defectos gastrointestinales					+	+	+	+		+	+		+
Defectos auriculares			+			+	+	+		+	+	+	
Anoftalmía					+						+		+
Otros defectos faciales			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Trombocitopenia	+	+											

Casos: 1: von Vos y cols., 1979; 2: Cherstvoy y cols., 1980; 3: Kahler, 1993; 4-6: Lubinsky y cols., 1994; 7-9: Kunze y cols., 1992; 10-11: Froster-Iskenius y Meinecke, 1992; 12: Urioste y cols., 1994; 13: paciente actual. \* Afectación unilateral.

ciente con síndrome de Roberts y cefalocele, éste tenía una localización frontal<sup>(20)</sup>. El diagnóstico en casos con deficiencias severas de las extremidades superiores (amelias o focomelias) debe distinguirse de la «amelia ligada al cromosoma X»<sup>(12)</sup>, de la «tetramelia con aplasia pulmonar»<sup>(21)</sup> o de la forma de «amelia recesiva» recientemente descrita por Michaud y cols.<sup>(22)</sup>. Estas tres entidades tienen una afectación severa de las extremidades inferiores y, las dos primeras, además, se asocian con fisuras faciales graves. El síndrome de Holt-Oram<sup>(23)</sup> muestra deficiencias de extremidades del eje radial principalmente, y cardiopatías. Sin embargo, en esta entidad no se han descrito defectos del cierre del tubo neural, ni alteraciones cerebrales tan severas como las vistas en el síndrome de von Voss-Cherstvoy.

La asociación de VATER<sup>(13)</sup> raramente incluye cefaloceles occipitales, alteraciones cerebrales y/o trombocitopenia. Más problemas puede plantear el diagnóstico diferencial con el síndrome de VATER con hidrocefalia. Como señalan Lubinsky y cols.<sup>(3)</sup>, algunos pacientes con VATER e hidrocefalia tienen un fenotipo muy similar al descrito en el síndrome de von Voss-Cherstvoy, por lo que, de alguna manera, estas dos entidades podrían estar relacionadas.

El diagnóstico diferencial debe extenderse a la comunidad de síndromes encuadrados bajo el nombre de «síndromes con alteraciones radiales y trastornos hematológicos»<sup>(15)</sup>. La mayor parte de estas entidades<sup>(11,24-27)</sup>, presenta cuadros clínicos de menor severidad, siendo excepcionales los defectos del cierre del tubo neural y las alteraciones cerebrales graves.

Hay que tener presente que el cuadro clínico asociado a la exposición gestacional a ácido valproico, puede presentar deficiencias de extremidades y defectos del cierre del tubo neural<sup>(28)</sup>. La exposición a talidomida también puede conducir a un cuadro clínico similar al del síndrome de von Voss-Cherstvoy, en especial en lo referente a las deficiencias de extremidades, los defectos digestivos y los auriculares<sup>(29)</sup>. Por todo ello, es conveniente descartar estas exposiciones ante el diagnóstico prenatal, o el nacimiento de un niño con defectos como los señalados.

Existe una notoria similitud clínica entre el síndrome de von Voss-Cherstvoy y alguno de los casos descritos con deleción terminal del cromosoma 13. Concretamente, los casos con deleción de la banda 13q32 («región crítica») pueden tener una forma poco frecuente de anencefalia (que bien pudiera ser confundida con un cefalocele parieto-occipital), aplasia de pulgares, cardiopatías, e hipoplasia de diversos órganos internos, incluyendo los pulmones y riñones<sup>(9)</sup>. En ninguno de los casos publicados con síndrome de von Voss-Cherstvoy se detectaron alteraciones de los cromosomas 13, si bien no resulta fácil excluir la ocurrencia de microdeleciones. En consecuencia, es aconsejable la realización de estudios citogenéticos de alta resolución, prestando una atención especial a las regiones 13q32, en los pacientes en los que se sospeche un síndrome de von Voss-Cherstvoy. También parece adecuado extender el estudio citogenético a otros tejidos, además de la sangre, ya que se han descrito casos de deleción terminal 13q en mosaico confinado a ciertos tejidos<sup>(30)</sup>.

La etiología y la patogenia del síndrome de von Voss-Cherstvoy son desconocidas. Se han descrito pacientes de ambos sexos, no se ha observado un incremento de las edades parentales, los estudios citogenéticos han sido normales, y no se han descrito exposiciones prenatales sospechosas. La combinación de defectos del cierre del tubo neural con deficiencias de extremidades, y otros defectos, se ha observado en cuadros clínicos producto de exposiciones ambientales, en condiciones monogénicas con distintos modelos de herencia, en cuadros cromosómicos y en entidades de causa desconocida. Esta circunstancia sugiere que el cuadro pueda ser etiológicamente heterogéneo, con una vía patogénica común<sup>(3)</sup>. Algunos casos podrían tener una etiología autosómica recesiva, a juzgar por la consanguinidad observada en la cuarta familia de Lubinsky y cols.<sup>(3)</sup> y en la familia de Kunze y cols.<sup>(5)</sup>, en la que, además, hubo recurrencia, aunque por el momento se hace necesario esperar a la comunicación de nuevos casos, para poder definir mejor los aspectos etiológicos del síndrome. Mientras tanto, es adecuado tener en consideración este diagnóstico ante la detección prenatal de defectos como los comentados. Además, teniendo en cuenta que de los 13 casos descritos en la literatura, dos son españoles (el paciente actual y el comunicado por Urioste y cols.<sup>(7)</sup>), y que en el paciente publicado por Rodríguez y cols.<sup>(8)</sup> también se consideró este diagnóstico, cabe pensar que el síndrome pueda tener una incidencia más elevada en nuestro medio.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a las ayudas de la Fundación ONCE y de la Fundación MIL.

## Bibliografía

- 1 Von Voss H, Kramer HH, Göbel U, Kemperdick H. Phocomelia, Meningoencephalocele und hypoplastische Thrombocytopenie, ein neues Syndrom?. En: Klinische Genetik in der Pädiatrie. I. Symposium Kiel. Jul. 1978. Stuttgart: George Thieme, 1979; págs. 70-74.
- 2 Cherstvoy E, Lazjuk G, Lurie I, Ostrovskaya T, Shved I. Syndrome of multiple congenital malformations including phocomelia, thrombocytopenia, encephalocele, and urogenital abnormalities. *Lancet* 1980; **2**:485.
- 3 Lubinsky MS, Kahler SG, Speer IE, Hoyme HE, Kirillova IA, Lurie IW. Von Voss-Cherstvoy syndrome: A variable perinatally lethal syndrome of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; **52**:272-278.
- 4 Kahler SG. Phocomelia, encephalocele, and urogenital abnormalities. *Proc Greenwood Gen Center* 1983; **2**:134-135.
- 5 Kunze J, Huber-Schumacher S, Vogel M. VACTERL plus hydrocephalus: A monogenic lethal condition. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:467-468.
- 6 Froster-Iskenius UG, Meinecke P. Encephalocele, radial, defects, cardiac, gastrointestinal, anal, and renal anomalies: A new multiple congenital anomaly (MCA) syndrome? *Clin Dysmorphol* 1992; **1**:37-41.
- 7 Urioste M, Paisán L, Martínez-Frías ML. DK-Phocomelia syndrome in a child with a long follow-up. *Am J Med Genet* 1994; **52**:269-271.
- 8 Rodríguez JI, Palacios J, Urioste M, Rodríguez-Peralto JL. Letter to the Editor: Tetraphocomelia with multiple malformations: X-linked amelia, or Roberts syndrome, or DK-phocomelia syndrome? *Am J Med Genet* 1991; **43**:630-631.
- 9 Brown S, Gersen S, Anyane-Yeboah K, Warburton D. Preliminary definition of a «critical region» of chromosome 13 in q32: Report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Genet* 1993; **45**:52-59.
- 10 Van den Berg D, Francke U. Roberts syndrome: A review of 100 cases and a new rating system for severity. *Am J Med Genet* 1993; **47**:1104-1123.
- 11 Sanchís Calvo A, Beltrán Marqués M, Valverde Mordt C, Escrivá Aparici A, Urioste Azcorra M. Síndrome TAR (Trombocitopenia y Aplasia Radial). *An Esp Pediatr* 1994; **41**:415-418.
- 12 Gershoni-Baruch R, Drugan A, Bronshtein M, Zimmer EZ. Roberts syndrome or «X-linked amelia»? *Am J Med Genet* 1990; **37**:569-572.
- 13 Weaver DD, Mapstone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child* 1986; **140**:225-229.
- 14 Evans JE, Stranc LC, Kaplan P, Hunter AGW. VACTERL with hydrocephalus: Further delineation of the syndrome(s). *Am J Med Genet* 1989; **34**:177-182.
- 15 Lubinsky MS. Explaining certain human limb anomalies and the limb-hematopoiesis community of syndromes using a model of determination. *Teratology* 1991; **43**:295-299.
- 16 Schulz DM, Giordano DA, Schulz DH. Weights of organs of fetuses and infants. *Arch Pathol* 1962; **74**:244-264.
- 17 Golden JA, Chernoff GF. Intermittent pattern of neural tube closure in two strains of mice. *Teratology* 1993; **47**:73-80.
- 18 Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, Yong S-L, Langlois S, MacLeod PM, Chitayat D, Friedman JM, Wilson RD, McFadden D, Pantzar J, Ritchie S, Hall JG. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; **47**:723-743.
- 19 Golden JA, Chernoff GF. Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: Evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). *Pediatrics* 1995; **95**:506-510.
- 20 Freeman MV, Williams DW, Schimke RN, Temtamy SA, Vachier E, German J. The Roberts syndrome. *Clin Genet* 1974; **5**:1-16.
- 21 Basaran S, Yüksel A, Ermis H, Kuseyri F, Agan M, Yüksel-Apak. Tetra-Amelia, lung hypo-/aplasia, cleft lip-palate, and heart defect: A new syndrome? *Am J Med Genet* 1994; **51**:77-80.
- 22 Michaud J, Filiatrault D, Dallaire L, Lambert M. New autosomal recessive form of amelia. *Am J Med Genet* 1995; **56**:164-167.
- 23 Smith AT, Sack GH, Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979; **95**:538-543.
- 24 Glaze A, Fraser FC. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. *J Med Genet* 1982; **78**:51-55.
- 25 Arias S, Penchaszadeh VB, Pinto-Cisternas J, Larrauri S. The IVIC syndrome: A new autosomal dominant complex pleiotropic syndrome with radial ray hypoplasia, hearing impairment, external ophthalmoplegia, and thrombocytopenia. *Am J Med Genet* 1980; **6**:25-59.
- 26 Aase JM, Smith DW. Congenital anemia and triphalangeal thumbs: A new syndrome. *J Pediatr* 1969; **74**:471-474.
- 27 Viskochil DH, Carey JC, Glader BE, Rothstein G, Christensen RD. Congenital hypoplastic (Diamond-Blackfan) anemia in seven members of one kindred. *Am J Med Genet* 1990; **35**:251-256.
- 28 Verloes A, Frikiche A, Gremillet C, Paquay T, Decortis T, Rigo J, Senterre J. Proximal phocomelia and radial aplasia in fetal valproic syndrome. *Eur J Pediatr* 1990; **149**:226-227.
- 29 Lenz W. La experiencia de la talidomida. *Boletín del ECEMC* 1993; **4**(serie III):11-20.
- 30 Villa Milla A, Martín Bermejo M, Rodríguez Martínez L, Pardo Romero M, Soga García MJ, Urioste Azcorra M, Martínez Frías ML. Discrepancias citogenéticas en el estudio de diferentes tejidos de un mismo paciente: ¿Mosaicismo verdadero o pseudomosaicismo? *Boletín del ECEMC* 1995; **6**(serie III):15-20.