

J.A. Ruiz Moreno, M. Moros Peña,
I. Molina Chica, V. Rebage Moisés,
J. López Pisón¹, A. Baldellou Vázquez²,
A. Marco Tello

An Esp Pediatr 1998;48:321-324.

Introducción

En 1963 Rubinstein y Taybi⁽¹⁾ describieron por primera vez un síndrome caracterizado por retraso mental y de crecimiento y aspecto característicos de facies y extremidades. El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) es causa bien conocida de retraso mental con más de 600 casos comunicados en la literatura, estimándose una incidencia de 1/125.000 nacidos vivos^(2,3).

Presentamos un recién nacido con SRT asociado a hipoplasia de pierna izquierda, malformación no descrita en la revisión bibliográfica realizada, y comentamos sus aspectos clínicos en el período neonatal y su origen genético.

Caso clínico

Recién nacido varón, procedente de un hospital comarcal, que presentaba un síndrome malformativo sin diagnosticar, y crisis de cianosis coincidiendo con las tomas, desde las primeras horas de vida, e intolerancia alimenticia. Es el segundo hijo de padres de 33 y 30 años, sanos y no consanguíneos. Tiene un primo afecto de retraso mental y malformaciones múltiples de etiología desconocida. Nació de gestación normal de 41 semanas y parto por cesárea por sufrimiento fetal. Peso: 2.560 g (< P10); talla: 45,5 cm (< P10); PC: 32,5 cm (> P10).

Al examen físico (Fig. 1) resaltaba facies dismórfica característica: pelo abundante y de implantación baja, epicantus bilateral e hipertelorismo, estrabismo bilateral, hendiduras palpebrales antimongoloides, nariz picuda con tabique nasal que se extiende debajo de las alas, orejas de implantación baja y en rotación posterior, micrognatia. Además se evidenciaba nevus flammeus frontal, fontanela anterior grande, paladar ojival, pulgares y dedos gordos anchos, y presencia de un hipodesarrollo en longitud y grosor de la extremidad inferior izquierda de predominio rizomélico, con rigidez en flexión de la rodilla por artrogriposis localizada (Fig. 2). El examen neurológico revelaba una hipotonía marcada con hiperreflexia, hipoactividad y llanto débil y unos reflejos arcaicos deprimidos. En el miembro hipoplásico estaba conservada la sensibilidad, movilidad y reflejos, aunque disminuidos.

Síndrome de Rubinstein-Taybi asociado a hipoplasia de una extremidad. Comunicación de un caso neonatal

Los estudios biológicos y el cariotipo estándar fueron normales. El EEG mostró un trazado bien organizado para su edad. La ecografía cerebral, estudio oftalmológico, RN cerebral y medular, así como el electromiograma fueron normales. Las radiografías de la CV no muestran ninguna anomalía evocadora, y a nivel de las extremidades se observa el ensanchamiento característico de las falanges distales de los pulgares (Fig. 3) y dedos gordos de ambos pies.

La evolución durante el primer año está marcada por un retraso estatuoponderal: talla, 69 cms (-2,61 DS); peso, 7.630 gramos (-2,69 DS); microcefalia, PC, 43 cm (-2,88 DS) y un retraso psicomotor (cociente de desarrollo psicomotor total: 60, según test de Brunette-Lezine). La anomalía de la extremidad es menos llamativa. Recientemente ha sido intervenido, practicándose tenotomía y alargamiento del bíceps femoral y capsulotomía posterior, con lo que se consiguió la extensión de la extremidad.

Comentarios

El diagnóstico del SRT es fundamentalmente clínico, pudiendo entrañar en el recién nacido dificultades, ya que la dismorfia facial se hace característica al final de la infancia, siendo el fenotipo facial evolutivo y su aspecto diferente en el neonato. Sin embargo, la existencia de anomalías características unidas a la presencia de pulgares anchos en manos y pies, son suficientes para permitir un diagnóstico precoz, como ocurrió en nuestro caso.

Las características faciales en el neonato incluyen⁽³⁻⁵⁾: frente prominente con hemangioma capilar en la glabella, oblicuidad antimongoloides de las hendiduras palpebrales, hipertelorismo (a menudo más aparente que real) y frecuente epicantus con estrabismo. La nariz es aguileña con depresión de la raíz nasal y un tabique que se extiende por debajo de las alas nasales. Una retromicrognatia es casi constante. La orejas son grandes, mal contorneadas y frecuentemente de implantación baja. Una microcefalia está presente en el 44% de los casos, haciéndose más constante con el paso de la edad.

Otras anomalías menos frecuentes pueden ser también útiles para el diagnóstico^(2,6), presentes en nuestro paciente y que motivaron, en gran parte, el traslado a nuestro Centro, como crisis de cianosis que ceden con O₂ y que suelen coincidir con las tomas, dificultades e intolerancia alimenticia y estreñimiento.

En nuestro paciente, durante el primer año de vida, se cons-

Unidad Neonatal. ¹Sección de Neuropediatría. ²Unidad de Metabolismo y Genética. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza.

Correspondencia: Víctor Rebage Moisés.

C/ Princesa 11-13, 3º A. 50005 Zaragoza.

Recibido: Mayo 1997

Aceptado: Septiembre 1997



Figura 1. Síndrome de Rubinstein-Taybi: Aspecto evocador del fenotipo facial.



Figura 2. Hipodesarrollo de la extremidad inferior derecha, con limitación de la extensión a nivel de rodilla y ensanchamiento característico de la falange distal del pulgar y dedo gordo.



Figura 3. Radiografía de manos: ensanchamiento de la falange distal de los pulgares.

ató retraso del peso, talla y perímetro cefálico, asociado a un retraso psicomotor evidente, lo que confirma el diagnóstico⁽⁶⁾. Es interesante resaltar la evidencia clínica de encefalopatía desde el nacimiento, indicativa de patología prenatal.

El SRT es heterogéneo y los pacientes pueden presentar además diversas malformaciones como anomalías cardíacas, oculares, tumorales, óseas, genitourinarias, cerebrales y digestivas⁽³⁾. El número creciente de nuevos signos dismórficos descritos⁽⁷⁾ aumentan todavía las dificultades para definir los límites del síndrome. Así, recientemente, se ha escrito asociadamente, hiperinsulinismo transitorio⁽⁸⁾, feocromocitoma⁽⁹⁾, hipoplasia tímica⁽¹⁰⁾ y una anomalía de Dandy-Walker⁽¹¹⁾. En el SRT las malformaciones de las extremidades son muy raras⁽⁶⁾, no habiéndose encontrado en nuestra revisión la hipoplasia del miembro con artrogriposis de rodilla coexistente en nuestra observación. Las causas de dichos defectos son heterogéneas, pudiendo intervenir factores relacionados con compresión o constricción fetales y accidentes vasculares del feto, o por trastornos genéticos⁽¹²⁾.

En relación con el origen genético del SRT, se han considerado como posibles un patrón de herencia autosómica recesiva, dominante o multifactorial. Actualmente, se ha llegado a la conclusión que una mutación autosómica dominante debida a delección críptica a nivel inframicroscópico, duplicación o mutación puntual, sería la causa más probable de la afección⁽¹³⁾.

La localización del gen se estableció en 1992 por la observación de remanentes cromosómicos que interesaban la región del cromosoma 16 en posición 16p13.3⁽¹⁴⁾. En 1993, Breuning y cols.⁽¹⁵⁾ evidenciaron una microdelección en el 25% de los pacientes con diagnóstico inequívoco de SRT estudiados por técnicas de citogenética molecular (FISH), no existiendo diferencias clínicas entre pacientes con y sin delección detectable. Hallazgos similares fueron comunicados posteriormente por McGauhan y Masumo y cols.^(16,17). La ausencia de microdelección en el 75% de los pacientes estudiados se ha intentado explicar de diferentes formas^(2,3): delecciones citogenéticamente indetectables por su pequeño tamaño, mutaciones puntuales, mo-

saicismo, heterogeneidad o fenocopia por causa no genética. La hipótesis más probable en las formas sin delección sería la presencia de una mutación en un gen en 16p13.3, aunque una heterogeneidad genética no puede excluirse, lo que sería compatible con la variabilidad fenotípica.

Investigaciones recientes han identificado mutaciones en un gen, denominado CREBP, en la región 16p13.3, que transcribe la proteína ligadora del factor de transcripción CREB. Esto ha llevado a apoyar la hipótesis de que el SRT sea consecuencia de una carga genética insuficiente de CREBP, que llevaría a una haploinsuficiencia del factor de transcripción, lo que abriría el camino para una mejor comprensión de la patología de la afección a nivel molecular, así como la posibilidad de tratamiento futuro, basado en agentes que incrementaran la actividad de la CREBP^(18,19).

En resumen, se presenta un caso que, según nuestro conocimiento, puede ser la primera observación de un SRT asociado a hipoplasia de una extremidad con artrogriposis localizada, aunque se requerirán más estudios para confirmar si esta asociación es casual o podría formar parte del espectro dismórfico de la afección.

Bibliografía

- Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963; **105**:588-608.
- Hennekam RCM, Tilanus M, Hamel BCJ, Voshart-van Heeren H, Mariman ECM, Van Beersum SEC, Van Den Boogaard MFH. Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi Syndrome: Clinical Aspects. *Am J Hum Genet* 1993; **52**:255-262.
- Lacombe D. Le syndrome de Rubinstein-Taybi. *Arch Pédiatr* 1994; **1**:681-683.
- Allanson JE. Rubinstein-Taybi syndrome: The changing face. *Am J Med Genet* 1990; **6**(Suppl):38-41.
- Preis S, Majewski F. Monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome: changing phenotype clinics infancy. *Clin Genet* 1995; **48**:72-75.
- Labene M, Noir A, Amsallem D, Bertrand AM, Menget A, Burguet A. Illustration du syndrome de Rubinstein-Taybi par quatre observations. *Pédiatrie* 1990; **45**:471-475.
- Kanjilal D, Basir MA, Verma RS y cols. New dysmorphic features in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 1992; **29**:669-670.
- Wyatt D. Transient hypoglycemia with hyperinsulinemia in a newborn infant with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1990; **37**:103-105.
- Bonioli E, Bellini C. Rubinstein-Taybi syndrome and pheochromocytoma. *Am J Med Genet* 1992; **44**:386.
- Kimurah H, Ito Y, Koda Y, Hase Y. Rubinstein-Taybi syndrome with thymic hypoplasia. *Am J Med Genet* 1993; **46**:293-296.
- Mazzone D, Milana A, Praticó G, Reitano G. Rubinstein-Taybi syndrome associated with Dandy-Walker cyst. Case report in a newborn. *J Perinat Med* 1989; **17**:381-383.
- Graham JM. Causas de defectos por reducción de miembros: La contribución de la compresión fetal, la deficiencia vascular, o ambos factores. *Clínicas de Perinatología-Teratología* (ed esp) 1986; **3**:577-590.

- 13 Hennekam RCM, Stevens CA, Van de Kamp JJP. Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1990; Suppl **6**:56-64.
- 14 Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; **44**:126-128.
- 15 Breuning MH, Dauwerse JG, Fugazza G, Saris JJ, Spruit L, Wijnen H, Tommerup N y cols. Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet* 1993; **52**:249-254.
- 16 Masumo M, Imaizumi K, Kurosawa K y cols. Submicroscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with SRT. *Am J Med Genet* 1994; **53**:532-534.
- 17 McGaughran JM, Gaunt L, Dore J, Petrij F y cols. SRT with deletions of FISH probe RT1 at 16p13.3. *Two UK patients* 1996; **33**:82-83.
- 18 D'Arcangelo G, Curran T. Smart transcription factors. *Nature* 1995; **376**:292-293.
- 19 Petrij F, Giles R, Dauwerse H y cols. SRT caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; **376**:348-351.