

Badajoz, 6 de marzo de 1999

An Esp Pediatr 1999;50:415-425.

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

CROMOSOMA 7 EN ANILLO: UN NUEVO CASO ASOCIADO A AUSENCIA PARCIAL DE SACRO

M. Estivalis, S. Peris, A. Sanchís, A. Cánovas, L. Rodríguez¹, S. Pons
Servicio de Pediatría, Hospital «Dr. Peset», Valencia. ¹Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

La formación de anillos cromosómicos es una alteración estructural de los cromosomas. Se aceptan dos mecanismos de producción del anillo. El primero, por rotura de los segmentos distales de ambos brazos del cromosoma y fusión de los extremos, da lugar a pérdida de material cromosómico y causa efectos importantes en el fenotipo. El segundo, por medio de la fusión de ambos telómeros, con escasa pérdida de cromatina y en el que la clínica generalmente se atribuye a la inestabilidad y pérdida del cromosoma en anillo.

Se reconoce un «síndrome del cromosoma en anillo», independiente del cromosoma afectado y de la longitud del cromosoma presente en el anillo. Clínicamente se traduce en retraso pondoestatural, retraso mental medio y anomalías menores.

El cromosoma 7 en anillo es una alteración citogenética rara, sólo publicada en 12 casos. Se ha descrito en 9 varones, 2 mujeres y un intersexo. Los hallazgos clínicos son variables, pero la mayoría tiene retraso mental, microcefalia y anomalías dermatológicas. Uno de los casos asocia secuencia de poliesplenia y otros casos holoprosencefalia. Ninguno tenía agenesia sacra, aunque esta anomalía sí se ha relacionado con delección 7q terminal.

Presentamos una paciente de 19 meses afecta de retraso pondoestatural y microcefalia de comienzo prenatal, con alteraciones de la piel (angiomas, nevus y manchas acrómicas) y fosita sacra, con ausencia de sacro a partir de S3. El cariotipo presenta un anillo del cromosoma 7. En el estudio de linfocitos en sangre periférica se han encontrado distintas líneas celulares (86,7% cromosoma 7 en anillo, 2,1% anillo doble, 6,9% derivado del anillo, 2,1% monosomía del cromosoma 7 y 1,4% de células con dos anillos).

estructurales pequeñas depende del desarrollo tecnológico. Así, hace unos años sólo disponíamos del bandeado cromosómico con un nivel de resolución inferior a 500 bandas. Posteriormente, con la posibilidad de realizar estudios cromosómicos prometafásicos, aumentó el nivel de bandas, pudiendo obtenerse cariotipos con más de 800 bandas. En la actualidad, las técnicas de citogenética molecular nos permiten reconocer microdelecciones cromosómicas que no se pueden identificar con las técnicas de bandas de alta resolución.

Por todo lo expuesto, y ante un niño con defectos congénitos, hay que realizar siempre un cariotipo con bandas de alta resolución (cromosomas prometafásicos). Y si el niño ya tuviera un cariotipo normal pero con menos de 500 bandas, habría que repetírselo. De igual forma, si la clínica lo indicara, habría que realizar los estudios de citogenética molecular para descartar microdelecciones cromosómicas.

Presentamos una familia en la que, tras una hija normal, nació un niño malformado cuyo cariotipo con bandas fue normal. Posteriormente nace una niña que presenta el mismo cuadro clínico que su hermano y se le da un riesgo de un posible síndrome autosómico recesivo. Pasado el tiempo, la madre solicita asesoramiento sobre el riesgo de su hija sana que va a casarse. En este momento, y revisando el cuadro clínico de los hijos afectados, decidimos realizar un cariotipo de alta resolución a toda la familia, así como el estudio del CATCH-22 debido a los rasgos faciales de los niños afectados. El resultado de los estudios cromosómicos mostró una traslocación recíproca en la madre [46,XX,t(2;14)(p25.1;q32.3)] y el mismo cromosoma derivado de la traslocación materna en los dos hijos afectados [46,XY;der(14)t(2;14)(p25.1;q32.3) y 46,XX;der(14)t(2;14)(25.1;q32.3)]. El estudio de citogenética molecular de la microdelección del 22 fue negativo. La hija sana no era portadora de la traslocación siendo cromosómicamente normal.

SÍNDROME PITT-ROGERS

A. Quintana, A. Bélanger-Quintana, C. Pérez-Caballero
Servicio de Genética y Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El síndrome Pitt-Rogers y el síndrome Wolf-Hirschorn se deben a una delección en la misma región del Cr. 4p 16.3. Presentamos un varón visto por nosotros a los 4 meses, remitido por cardiopediatría por presentar doble salida del ventrículo derecho, coartación aórtica y ductus arteriosus persistente. Diagnosticado de CIR a las 20 semanas de embarazo. Parto inducido a las 38 semanas. Peso y talla < P3; dos me-

¿CUANDO SE DEBE REPETIR UN ESTUDIO CROMOSOMICO EN UN CASO CON UN ESTUDIO PREVIO NORMAL?

M.^a L. Martínez-Frías¹, M. Blanco García², A. Villa Milla³,
L. Rodríguez Martínez³

¹ECEMC y Dpto. de Farmacología. ²ECEMC, Fac. Medicina Univ. Complutense, Madrid. ³Hospital Xeral de Vigo, Vigo (Pontevedra).

Nuestra capacidad para identificar alteraciones cromosómicas

ses ingresado por distrés respiratorio. Bronquiolitis a los 4 meses. Presenta, además de su cardiopatía, dolicocefalia, cara cuadrada, epicantero, hipertelorismo, raíz nasal deprimida, nariz corta antevertida, comisuras bucales hacia abajo, pabellones auriculares de baja implantación, hipospadias balánico y criptorquidia.

Prima por rama paterna con fenotipo similar falleció a los 5 años.

La sospecha de delección en el cromosoma 4 se confirma por estudios de hibridación con la sonda del cromosoma X que reconoce la región 4p16.3.

El estudio familiar demostró que tres miembros presentan una traslocación t(4;5)(p16.3,q35.1).

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y ANOMALIAS DEL CROMOSOMA X

F. Palau

*Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal, Departamento de Pediatría,
Hospital Universitario «La Fe».
Valencia.*

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno neuromuscular de inicio temprano en la infancia, caracterizada por debilidad muscular y retraso en la adquisición de la deambulación, con pérdida de ésta antes de los 12 años de edad. El 50-60% de las mutaciones son delecciones, de tamaño variable, en el gen distrofina. En un 5% de los pacientes se encuentra una duplicación parcial y en el resto son mutaciones puntuales.

La DMD se ha descrito, en ocasiones, asociada a aberraciones cromosómicas que involucran el cromosoma X. En la mayoría de estos casos se trata de mujeres que manifiestan la enfermedad debido a que la alteración cromosómica afecta al gen DMD. Se presentan dos casos de DMD en los que el estudio genético demuestra la asociación de la enfermedad con sendas alteraciones numéricas del cromosoma X. El análisis genético incluyó cariotipo con banda G, cribado de mutaciones en el gen DMD mediante PCR múltiples e hibridación con sondas de cDNA y análisis de polimorfismos intragénicos (pERT87, XJ, STR44 y STR49) y extragénicos (754, 5'-DYS, DXS1214 y C7):

1. Niña de 10 años, diagnosticada de DMD y síndrome de Turner. El cariotipo mostró la presencia de un isocromosoma de brazos largos del cromosoma X,46,X,i(Xq). El estudio de rastreo de mutaciones del gen DMD no mostró ninguna delección ni duplicación. El análisis de polimorfismos demostró que el isocromosoma era de origen materno. Se interpretó que la niña padecía un síndrome de Turner a causa del i(Xq) y que la DMD se debía a una mutación puntual «de novo», no detectada, producida en el cromosoma X paterno.

2. Niño de 5 años de edad diagnosticado de DMD, con un primo hermano también afectado por la enfermedad. Se solicitó estudio familiar para consejo genético, asumiendo que las madres de ambos pacientes eran portadoras obligadas. El cribado de delecciones no detectó ninguna delección parcial. El análisis indirecto con polimorfismos mostró que el paciente probando tenía un solo alelo para cada marcador excepto C7, para el cual era heterocigoto. Se sospechó que pudiera ser portador de dos cromosomas X, confirmándose un cariotipo 47,XXY, por lo que se diagnosticó de síndrome de Klinefelter. La se-

gregación de los marcadores polimórficos indicaba que la no-disyunción se había producido durante la segunda división meiótica; la presencia de heterocigotidad en C7 se debía a un entrecruzamiento entre este marcador y el gen DMD durante la meiosis I.

La asociación de DMD y cromosopatía X es poco frecuente; sin embargo, conviene pensar en ella cuando el fenotipo Duchenne se observa en una niña o cuando uno o varios de los marcadores empleados en el análisis indirecto de las distrofinopatías muestra heterocigotidad.

VALORACION CLINICA Y ANOMANOMÉTRICA EN LAS ALTERACIONES DE LA DEFECACION EN EL SINDROME DE DOWN

M.J. Garrido Cañadas, E. Galán Gómez, R. Núñez Núñez,
E. Blesa Sánchez, I. Vargas Muñoz

*Unidad de Genética y Dismorfología. Servicio de Cirugía Pediátrica.
Departamento de Pediatría (Prof. J.J. Cardesa).
Hospital Materno-Infantil. Badajoz.*

Objetivos: Conocer mediante valoración clínica y funcional las alteraciones de la defecación en los niños con síndrome de Down.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo (septiembre 1996-septiembre 1998) de 34 pacientes con síndrome de Down, comparando resultados con un grupo control de 21 pacientes, cuyos parámetros anomanométricos son normales. Se les ha realizado una anomanometría y analizado las historias clínicas.

Resultados y conclusiones: 1. Se han diagnosticado tres niños con enfermedad de Hirschsprung durante el estudio (9,3%). 2. No hemos encontrado diferencias en los parámetros anomanométricos respecto al grupo control, salvo en los que es necesario la colaboración de paciente. 3. No hemos encontrado mayor riesgo de anomalías asociadas en los pacientes con enfermedad de Hirschsprung. 4. Existe menos riesgo de complicaciones cuanto más precoz sea el diagnóstico de enfermedad de Hirschsprung. 5. En base a los datos obtenidos se debería incluir la anomanometría en el protocolo de seguimiento de los niños con síndrome de Down.

TRISOMIA DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 18, DERIVADA DE TRANSLOCACION RECIPROCA 4;18 MATERNA

J. Sáenz Hurtado, J.M. Carbonell Pérez, E. Galán Gómez,
E.M. Martínez Tallo, E. Agulla Rodiño, J.J. Cardesa García,
A. Villa Milla, M.L. Martínez Frías

*Unidad de Genética, Hospital Materno-Infantil, Badajoz.
Unidad de Prevención de Minusvalías, Junta de Extremadura.
ECEMC, Universidad Complutense,
Madrid.*

Presentamos una paciente con trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 18, derivada de una translocación balanceada 4;18 materna.

La niña fue remitida desde un hospital comarcal, a las 24 horas de vida, con diagnóstico de síndrome polimalformativo/secuencia de Pierre Robin, por distrés respiratorio con varios episodios de cianosis.

Antecedentes familiares. Fue la primera hija de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos. La madre, en un estudio citogenético posterior al nacimiento de la paciente, resultó portadora de la translocación. Resto de antecedentes familiares sin interés.

Antecedentes personales. Durante el embarazo, amenaza de parto prematuro, pero continuó hasta el término, y el parto se produjo por cesárea debido a sufrimiento fetal. Test de Apgar 4/7/10. Peso 2.280g.

Exploración. *Cabeza y facies:* Dolicocefalia, hendiduras palpebrales horizontales, cortas. La raíz nasal era prominente, la nariz pequeña y antevertida y el filtro liso. Boca pequeña, paladar elevado y estrecho. Microglosia y glosoptosis. Microrretrognatia severa. Oreas displásicas, en límite de implantación. Cuello corto. *Tórax:* pectus excavatum, discreto tiraje. Auscultación pulmonar: ventilación disminuida. Auscultación cardíaca: normal. Genitales: clítoris hipertrofico, genitales ambiguos. *Extremidades:* superiores cortas, manos con dedos índice y meñique situados sobre medio y anular, 5º dedos con clinodactilia marcada, hipoplásicos, con defecto de reducción de tercera falange izquierda y uñas hipoplásicas, surco simiesco en mano derecha. Inferiores: contracturas discretas en rodillas, pies normales.

Exploraciones complementarias. Ecografías cerebral y abdominal, normales. Estudio cardiológico: CIA, CIV y persistencia del ductus arterioso. Cariotipo convencional y de bandas GTG de alta resolución (paciente): 46,XX,-4,+ der(4)t(4;18)(q35;q12.2)mat. FISH: pintado cromosómico con sonda completa del cromosoma 18 positivo.

Cariotipo convencional y de bandas GTG de alta resolución (madre): 46,XX,t(4;18)(q35;q12.2). FISH: pintado cromosómico con sondas completas de los cromosomas 4 y 18 positivos.

La supervivencia de la paciente fue de dos meses. Esta anomalía fue consecuencia de una malsegregación adyacente 1 de translocación balanceada materna.

PACIENTE CON DELECIÓN DEL CROMOSOMA 2 (Q23→Q24.2)

J.M. Carbonell Pérez, J. Sáenz Hurtado, E. Galán Gómez,
J.J. Cardesa García

*Unidad de Genética, Hospital Materno-Infantil, Badajoz.
Unidad de Prevención de Minusvalías,
Junta de Extremadura.*

Paciente varón de 9 años de edad que presenta retraso psicomotor moderado (CI de 54), con afectación fundamentalmente del área del lenguaje, hiperactividad y rasgos dismórficos: dolicocefalia, normocefalia, depresión bitemporal, hendiduras palpebrales oblicuas abajo y afuera, raíz nasal ancha, nariz ancha con punta bulbosa y alas hipoplásicas, filtro liso, labios evertidos, paladar alto, malposición dentaria, pabellones auriculares grandes, displásicos y de implantación baja; laxitud articular y aumento de los pliegues menores en palmas.

El estudio metabólico, EEG y TAC, fueron normales. El paciente tenía realizado un cariotipo de resolución estándar en sangre periférica que fue considerado normal. Posteriormente le fueron realizados estudios moleculares para descartar la presencia de un síndrome de

Williams y de X-frágil, que fueron negativos. Decidimos repetir el cariotipo en nuestro laboratorio con técnicas de alta resolución y descubrimos que en las metafases con una resolución de bandas G de al menos 550 bandas según ISCN, se observaba la presencia de una pequeña deleción a nivel del cromosoma 2 (q23→q24.2).

Han sido publicados alrededor de 20 casos con una deleción que incluye el segmento cromosómico 2q24→q31. La deleción a nivel de 2q31 parece relacionarse con la aparición de anomalías digitales bilaterales. Nuestro caso, al igual que otros tres ya publicados, viene a reforzar esta hipótesis ya que presenta una deleción en esta región cromosómica pero sin llegar a afectar 2q31, y en ninguno de los cuatro casos existen anomalías digitales.

Queremos resaltar la importancia de realizar estudios cromosómicos de alta resolución en pacientes afectados de retraso mental y rasgos dismórficos.

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO EN FETO CON POSTERIOR DIAGNOSTICO DE LUPUS MATERNO SUBCLINICO

N. Berjano Murga, F. Campo Sampedro

Unidad de Ecocardiografía Fetal. Hospital Materno-Infantil. Badajoz.

El bloqueo A-V completo es una patología fetal infrecuente pero potencialmente grave.

Se evaluará malformaciones fetales generales, así como cardiopatía congénita asociada, en cuyo caso el pronóstico es más desfavorable.

Se debe descartar siempre la presencia de un lupus materno asintomático con la determinación de anticuerpos anti-Ro y anti-LA en la madre.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otro tipo de bradicardia y planificar el parto; ya que hay que prever que pueda necesitar un marcapasos el neonato al nacer.

Se presenta un caso de evolución favorable.

CONTROL POR ECO-DOPPLER DE LA PERMEABILIDAD DUCTAL FETAL EN EL TRATAMIENTO CON INDOMETACINA EN GESTANTE CON POLIHIDRAMNIO

F. Campo Sampedro, N. Berjano Murga

Unidad de Ecocardiografía Fetal. Hospital Materno-Infantil. Badajoz.

Se presenta un caso de polihidramnios idiopático con síntomas maternos en el que se instaura tratamiento con indometacina desde la 28 a la 32 semana de edad gestacional.

El control de permeabilidad ductal se realizó dos veces en semana. Los parámetros valorados fueron:

- Velocidad sistólica pico en ductus < 140 cm/seg.
- Velocidad telediastólica en ductus < 35 cm/seg.
- Valoración del volumen de cavidades derechas.
- Valoración de insuficiencia tricuspídea.

La evolución fetal fue buena.

**BASES MOLECULARES DE LA OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA**

S. García-Miñaur

Clinica Materno-Infantil. Hospital de Cruces. Bilbao.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una de las displasias óseas más frecuentes. Se caracteriza por osteopenia, fracturas patológicas y deformidad progresiva de los huesos largos. Se han establecido cuatro tipos de OI en base a los hallazgos radiológicos, forma de presentación y signos clínicos asociados. La patogenia de la OI radica en una producción de colágeno del tipo I anómalo. Esta fibra, fundamental en la estructura del hueso, se forma mediante el entrecruzamiento de tres hebras de un precursor (el procolágeno), formado a su vez por dos tipos de cadenas proteicas diferentes. Cada una de ellas es regulada por su correspondiente gen en localizaciones cromosómicas distintas (el COL1A1 en 17q22, y el COL1A2 en 7q22). Diferentes mutaciones o pequeñas deleciones en alguno de los cerca de 50 exones que tienen estos genes interfieren en el funcionalismo molecular del procolágeno, impidiendo su entrecruzamiento adecuado. Aunque existe relación entre el tipo de mutación y el grado de severidad, resulta difícil el fenotipo a partir del genotipo.

Se comentan brevemente estos aspectos, haciendo especial referencia a las posibilidades diagnósticas, al pronóstico y al asesoramiento genético.

**HALINOSIS SISTÉMICA INFANTIL EN
DOS LACTANTES**

G. Rodríguez Criado, A. González Meneses

Unidad de Dismorfología. H.I.U. «Virgen del Rocío». Sevilla.

La hialinosis sistémica infantil es una rara enfermedad debida, posiblemente, a una anomalía del colágeno, cuyo patrón hereditario es probablemente autosómico recesivo. Los síntomas se inician al nacimiento y se caracterizan por hinchazón y dolor auricular y posteriormente anomalías dérmicas, diarrea, desnutrición e infecciones recurrentes, llevando a la muerte alrededor de los dos años de vida.

Nosotros presentamos los casos, según creemos, los primeros comunicados en España, de dos lactantes no emparentados con los signos y la evolución típica descritos en esta enfermedad: grandes articulaciones y manos engrosadas y en flexión, con dolor a la movilización; pequeñas y abundantísimas papulitas blanquecinas en orejas, cuello y región coxígea; hiperpigmentación y engrosamiento de la piel sobre las articulaciones metacarpofalángicas y maleolos; frente estrecha, ojos hundidos, orejas bajas, nariz ancha y aplanada; marcada hipertrofia gingival y engrosamiento de labio superior; diarrea y curva ponderal aplanada. Una de las dos lactantes falleció a los 2 años de edad con infecciones de repetición.

En la exposición se harán consideraciones sobre el tratamiento, sobre las relaciones patogénicas con la fibromatosis hialina juvenil, y sobre los hallazgos patológicos.

SÍNDROME DE GREIG. A PROPOSITO DE UN CASO

A. Lladonosa, J. Antich, J. Salvador

Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB)

Presentamos un paciente de 5 meses de edad, de sexo masculino, primer hijo de padres no consanguíneos.

A la exploración destaca macrocefalia, frente amplia y prominente, hipertelorismo, raíz nasal plana, narinas antevertidas, pectus excavatum, hernia umbilical de pequeño tamaño y criptorquidia derecha. En ambas manos presenta sindactilia cutánea entre tercer y cuarto dedos (total en la mano izquierda y parcial en la mano derecha) y un apéndice postaxial en la mano izquierda. En los pies se evidencia un engrosamiento del primer dedo y una sindactilia del 1º, 2º, 3º y 4º dedos bilateral.

La serie esquelética confirma las sindactilias cutáneas en manos y pies sin afectación ósea, así como una edad ósea acelerada correspondiente a 12 meses. Las ecografías postnatales cerebral, cardíaca y renal fueron normales.

El estudio citogenético mostró un cariotipo normal: 46,XY.

Creemos que se trata de un síndrome de Greig. Esta entidad, de herencia autosómica dominante, tiene una expresividad variable, afectando básicamente a cráneo, manos y pies.

Se discute el diagnóstico diferencial con el síndrome acrocallosal y de Carpenter.

(Parcialmente financiado por dos ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias, expedientes núms. 96/1385 y 97/1318E).

**EXPOSICION PRENATAL A ACIDO VALPROICO: RIESGO PARA DEFECTOS
POR REDUCCION DE EXTREMIDADES EN EL RN**

E. Rodríguez-Pinilla¹, I. Arroyo², J. Fondevilla³, M.^a J. García⁴,
M.^a L. Martínez-Frías¹

¹ECEMC, Fac. de Medicina, UCM. ²Serv. de Pediatría, Hosp. «San Pedro de Alcántara», Cáceres. ³Serv. de Pediatría, Hosp. «J.R. Jiménez», Huelva. ⁴Serv. de Pediatría, Hosp. «Virgen de la Luz», Cuenca.

Hemos realizado un análisis caso-control, utilizando los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), sobre la posible relación entre la exposición materna a ácido valproico (AV) durante el primer trimestre de la gestación y la aparición de defectos por reducción de extremidades (DRE) en el recién nacido. Sobre un total de 22.294 recién nacidos malformados (una vez excluidos los síndromes de etiología conocida) y 21.937 recién nacidos controles, 57 malformados y 11 controles estuvieron expuestos a AV durante el primer trimestre. El análisis caso-control, una vez controlados potenciales factores de confusión mediante regresión logística, mostró un riesgo para DRE de $OR = 6,17$ ($LC: 1,28-29,66$; $p = 0,02$). Si consideramos que la prevalencia de DRE en nuestra población es de 6,88/10.000 recién nacidos vivos (LC al 95%: 6,43-7,36), podemos estimar que las embarazadas tratadas con AV durante el primer trimestre del embarazo tienen un riesgo de un 0,42% para defectos por reducción de extremidades en el recién nacido.

La DRE en los tres pacientes expuestos puntualmente a AV fue-

ron predominantemente defectos radiales consistentes en: un caso con hipoplasia de radio, luxación radio-cubital e hipoplasia de la mano izquierda (expuesto a 1.000 mg/día de AV en monoterapia desde el segundo mes hasta el final de la gestación); un caso con una amputación a nivel de antebrazo derecho, con el primer metacarpiano de la mano izquierda hipoplásico (expuesto a 1.500 mg/día de AV en monoterapia durante toda la gestación) y un caso de recién nacido polimalformado que presentó manos cortas con los primeros metacarpianos cortos, ausencia e hipoplasia de falanges, retrognatia, asimetría facial, hipospadias, angioma telangiectásico en cabeza e hipotonía (expuesto a 1.000 mg/día de AV, 800 mg/día de carbamazepina y 6 mg/día de clozapam, durante toda la gestación).

En conclusión, las embarazadas tratadas con AV deberían ser informadas sobre el riesgo no sólo para defectos del tubo neural, sino también del riesgo para DRE, así como incluir en el diagnóstico prenatal un cuidadoso despistaje de este tipo de defectos congénitos.

SÍNDROME DE STICKLER O ARTRO-OFTALMOPATIA HEREDITARIA PROGRESIVA

M.A. Molina Rodríguez, S. Domínguez G.-Cano, M. Francis Centeno, M.M. Hawkins Solís, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Madrid.

Introducción. El síndrome de Stickler, descrito en 1965, es un trastorno hereditario autosómico dominante que afecta al colágeno tipo II en diferentes localizaciones. Las manifestaciones son muy variadas, pero la afectación que domina el cuadro clínico es la ocular, con miopía severa de inicio, generalmente antes de los 10 años, degeneración coriorretiniana, desprendimiento de retina y cataratas. Otros trastornos que definen el síndrome son manifestaciones orofaciales variadas, trastornos músculo-esqueléticos, sordera y alteraciones cardiológicas, entre otros.

Caso clínico. Presentamos el caso de un varón de 8 años que inició una afectación ocular importante desde el segundo año de vida, con miopía magna, cataratas bilaterales, estrabismo, desprendimiento de retina y complicaciones severas que han evolucionado hacia la ceguera. Presenta rasgos faciales característicos con cara plana, epicantus, raíz nasal deprimida con orificios ligeramente antevertidos y paladar ojival, entre otros. Además se han evidenciado otros trastornos: sordera de inicio a los 6 años y alteraciones osteoarticulares variadas (macrocefalia, rodillas prominentes, platiespondilia generalizada, ensanchamiento metafisario de huesos largos, etc.) compatibles con el fenotipo del síndrome de Stickler. Actualmente no presenta sintomatología osteo-articular ni cardiológica y su desarrollo neurológico y pondero-estatural es normal. No existen otros miembros de la familia afectados.

Conclusión. Las mutaciones del gen del colágeno tipo II, COL2A1, localizado en el cromosoma 12q.11q13.2 son responsables del síndrome de Stickler. Aunque su expresividad es altamente variable el fenotipo clínico en individuos de una misma familia suele ser muy similar. Por el contrario, existe una gran variabilidad fenotípica entre diferentes familias, lo que puede representar distintas entidades genéti-

cas.

SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL (3C)

M.M. Hawkins Solís, M.A. Molina Rodríguez, F. de la Vega, F.J. Alados Arboleda, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Madrid.

Introducción. El síndrome de Ritscher-Schinzel (síndrome cráneo-cerebelo-cardíaco o de las 3C) fue descrito por primera vez por Ritscher y cols. en 1987, en dos hermanas con malformaciones craneofaciales, malformación de Dandy-Walker y cardiopatías congénitas.

Caso clínico. Varón de 2 meses de edad, tercer hijo de padres sanos con consanguinidad de primer grado, con dos hermanos sanos. Embarazo controlado de curso normal. Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional, Apgar 9/10. Siomatometría al nacimiento: peso, 3,090 kg (P50); talla, 46 cm (P10-25); perímetro cefálico, 36 cm (P > 90). Diagnosticado intraútero de displasia ósea.

En la exploración se observa un fenotipo peculiar: dermatitis seborreica, angioma plano en frente de aproximadamente 5 x 5 cm, cabello fino y escaso, frente amplia y abombada, cara plana, hipertelorismo, ausencia de cejas y pestañas, nariz pequeña, puente nasal ancho y deprimido, boca entreabierta, filtrum largo, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto. Hernia umbilical. Soplo sistólico III/VI. Hepatomegalia. Peso a los 2 meses, 4,900 kg (P25-50); talla, 50 cm (< P3) y perímetro cefálico, 40 cm (P50-75).

Exploraciones complementarias. Radiología de esqueleto: ausencia de ángulo mandibular, costillas gráciles, vértebras ovoideas, palas ilíacas ensanchadas, acortamiento de huesos largos generalizado, edad ósea retrasada. Ecocardiografía: hipertensión pulmonar, comunicación interventricular con cortocircuito izquierda-derecha, insuficiencia tricúspide leve, estenosis pulmonar leve. Resonancia magnética: hipoplasia de vérmix cerebelosos con comunicación del IV ventrículo con la cisterna magna marcadamente ampliada (malformación de Dandy-Walker). Registro poligráfico del sueño: no se registran apneas, hallazgos compatibles con insuficiencia alveolar crónica. Ecografía renal y de caderas, normal. Cuantificación inmunoglobulinas, normal. pHmetría normal. Exploración oftalmológica normal.

El paciente presenta una saturación de oxígeno basal de alrededor del 60%, por lo que precisa oxigenoterapia continua a 2 litros por minuto para mantener unas saturaciones cercanas al 95%. Dada la dificultad para la alimentación que presenta el paciente se realiza gastrotomía.

Discusión. Los hallazgos encontrados en nuestro paciente son similares a los descritos en la literatura como síndrome de Ritscher-Schinzel, a los que podemos añadir la insuficiencia alveolar crónica, no descrita en ningún otro paciente anteriormente.

SÍNDROME DE LENZ-MICROFTALMIA

M.A. Molina Rodríguez, M. Francis Centeno, S. Domínguez G.-Cano, A. Ocaña Arenas, R. Gracia Bouthelier
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Madrid.

Introducción. El síndrome de Lenz-Microftalmía, descrito por Lenz en 1955, es de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Tiene como sinónimos microftalmía con anomalías digitales y anoftalmía con anomalías asociadas. Se ha propuesto el locus Xp22 como localización de la mutación. Las alteraciones oculares son la característica cardinal de la enfermedad, siendo la más frecuente microftalmía, con un amplio rango de presentación. Se acompaña de retraso mental, anomalías esqueléticas (que incluyen malformaciones digitales) y urogenitales.

Caso 1. Varón de 7 años que consulta por micropene y criptorquidia.

Antecedentes personales: RNT de bajo peso para la edad gestacional Orquidopexia y herniorrafia derecha a los 3 meses. Adenoidectomía a los 3 meses por catarros, paladar ojival e hipoacusia (potenciales evocados). Estrabismo divergente desde el período neonatal tratado con toxina botulínica. Hipermetropía 9 D, con gran pérdida visual (lentes correctoras). Retraso psicomotor con problemas de lenguaje y torpeza motora. Retraso escolar (clase de integración) e hiperactivo. Cariotipo: 46XY. A los 19 meses TAC con discreta ventriculomegalia. Reflujo vésico-ureteral grado IV con resección de válvulas de uretra posterior. En control por Servicio de Ortopedia por pie plano y cifosis.

Exploración física: Peso, P3; talla, P10 y P. cefálico, P50. Hábito delgado, microftalmía, ptosis palpebral bilateral, orejas de implantación baja y antevertidas. Paladar ojival, maloclusión dental, micrognatia. Pterigium colli y clavículas altas. Tórax estrecho, pectum excavatum, actitud de hombros caídos. Manos con dedos finos y largos, primer dedo de implantación baja. Pies planos-valgos, primer dedo grueso y separado con irregular longitud de los dedos y primer dedo grueso y separado. Hiperlaxitud de rodillas (genu recurvatum), hipotonía de miembros inferiores. Testes en bolsas de 0,5 cc, pene infantil normal. Cardiológico normal.

Caso 2. Niño de 5 años que consulta por rasgos dismórficos.

Antecedentes personales: Pretérmino de PAEG. Curva de crecimiento con gran retraso pondero-estatural. Retraso psicomotor (lenguaje y colegio especial). Escoliosis y pectum excavatum (control Serv. Ortopedia). Focos ORL de repetición.

Antecedentes familiares: Madre de 27 años. Microftalmía, ptosis palpebral y estrabismo, con pérdida de visión grave. Baja laboral por problemas esqueléticos.

Exploración física: Peso, P3; talla, P10-25 y P. cefálico, P25-50. Hábito delgado con escaso panículo adiposo. Bipedestación con aumento de base de sustentación y torpeza motora, hipotonía. Microftalmía con hipertelorismo y pequeño epicantus, ptosis palpebral, estrabismo, hipermetropía grave (lentes correctoras). Orejas de implantación baja y antevertidas. Micrognatia, paladar ojival, maloclusión dental. Hombros caídos, cifosis leve, escoliosis, pectum excavatum. Implantación baja de pulgares. Pies plano-valgos. Seno pilonidal. Criptorquidia derecha.

Conclusión. El fenotipo es muy variable. El patrón de herencia podría ser también ligado al X, pero de carácter dominante, ya que se han descrito recientemente casos familiares con mujeres afectadas.

EXOSTOSIS CARTILAGINOSAS MÚLTIPLES: A PROPOSITO DE UN CASO

C. Lebrato, E. Galán, J.C. Romero, L. Zarallo, J.J. Cardesa
Unidad de Genética. Departamento de Pediatría. H.M.I. Badajoz.

Caso clínico. Niña de 7 años ingresada por atelectasia. *Motivo de consulta:* tumoraciones a nivel de parrilla costal, tibia y fémur.

Antecedentes familiares: Madre con displasia ósea no filiada, con talla baja moderada, tumoraciones óseas, pérdida importante de flexibilidad, limitación de la movilidad y dolor óseo. Amputación de 4º dedo de pie derecho por presentar importante acortamiento del mismo.

Antecedentes personales: Asma extrínseca (alérgica a ácaros del polvo doméstico). Urticaria 2ª a la codeína.

Exploración física: Fenotipo normal. Peso: 21 kg (P₂₅); talla: 117,5 cm (P₂₅₋₅₀); P. cefálico: 50,5 cm (P₂₅₋₅₀). A la inspección se observan tumoraciones en una de las uniones condro-costales del lado derecho de la parrilla costal, en el extremo proximal de tibia derecha y en los extremos distales de ambos fémures. El 2º dedo de ambos pies es más corto en relación con los demás dedos. A la palpación se comprueba la consistencia ósea de estas tumoraciones, palpándose además otras que no son visibles en el extremo proximal de tibia izquierda y en el extremo distal de falange proximal del 4º dedo de mano izquierda, que imposibilita la flexión del mismo. Resto de exploración sistemática por aparatos, normal.

Exámenes complementarios: Estudio radiológico de la niña (tumoraciones en uniones condro-costales, en extremo distal de falange proximal de 4º dedo de mano izquierda, en extremos proximales y distales de ambos fémures, extremos proximales de tibia y de húmero) y de la madre, donde las lesiones son ya más numerosas y evidentes (excrecencias óseas en ambos extremos de fémures, extremos proximales de tibia, peroné, húmero, radio y falange distal del primer dedo de pie derecho, extremos distales de cúbito y radio y en la clavícula).

Diagnóstico de ambas: Exostosis cartilaginosa múltiples.

Discusión. La exostosis cartilaginosa múltiple es una enfermedad con herencia autosómica dominante. Se hereda la enfermedad pero no la distribución topográfica de las lesiones. El diagnóstico se confirma por las imágenes radiológicas características, siendo muy importante solicitar las radiografías en distintas proyecciones, ya que en un solo plano perpendicular puede simular un defecto dentro del hueso, pero en proyección tangencial veremos la implantación ósea a nivel de la metafisis de los huesos afectados.

SINDROME DE SOTOS: TODAVIA UN RETO PARA EL GENETISTA CLINICO

F. J. Ramos¹, I. Bueno¹, M.^a J. López²

¹Secc. de Genética, ²Neurología. Dpto. de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

El síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) es una entidad clínica caracterizada por hipercrecimiento pre- y postnatal, edad ósea avanzada y deficiencia mental de grado variable. Desde su primera descripción en 1964 por Sotos, se han publicado cerca de 300 casos. La mayoría de ellos han sido considerados esporádicos, aunque en algunas familias se ha descrito un patrón de herencia dominante. Actualmente no se conoce ninguna anomalía citogenética o molecular relacionada con

el síndrome, por lo que el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos de cada paciente. El principal problema es la falta de especificidad y la indeterminada sensibilidad de dichos hallazgos, no existiendo por el momento ninguno que podamos considerar patognomónico.

En esta comunicación presentamos los datos clínicos de seis pacientes con hipercrecimiento, deficiencia mental y anomalías en el fenotipo que sugieren el diagnóstico de síndrome de Sotos. En esta pequeña serie de pacientes se refleja la amplia variabilidad de las manifestaciones clínicas, tanto en número como en grado, así como la dificultad del diagnóstico en ciertos pacientes que carecen de alguno de los hallazgos considerados típicos del síndrome. Se discutirá finalmente el diagnóstico diferencial con otros cuadros de hipercrecimiento.

SÍNDROME DE HAY-WELLS

E. Geán, L. Gómez, A. Domingo; E. González, A. Fernández, E. Monrós, M. del Mar Pérez
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

A.G.S. es el segundo hijo de padres no consanguíneos.

Padre sano. Madre con displasia ectodérmica con afectación de córneas e hipodontia. El hermano mayor está afectado de displasia ectodérmica con afectación del lacrimal y adontia.

Probando: Intervenido de fisura palatina al año de edad y de hernia inguinal derecha e hidrocele derecho a los 6 años. Presenta displasia ectodérmica anhidrótica con agenesia de puntos lacrimales e hiposecreción lacrimal, que provocan queratoconjuntivitis repetidas dejando leucoma corneal residual en ojo derecho, fotofobia y blefaritis.

Hipermetropía y astigmatismo. Otitis fibroadhesiva bilateral con hipoacusia que requirió drenaje transtimpánico bilateral en 1995 y 1997.

Celulitis periorbitaria diagnosticada en mayo de 1998 y herpes corneal en junio del mismo año.

Pensamos que se trata de un síndrome de Hay-Wells o síndrome AEC (ankiloblefaron-displasia ectodérmica-fisura palatina), entidad que se transmite con un patrón de herencia A:D, evidente en esta familia.

Fosko, en 1992, intenta diferenciar el síndrome de Hay-Wells y el síndrome de Rapp-Hodgkin, ya que en el primero es más frecuente la dermatitis del cuero cabelludo; sin embargo, Cambiaghi, en 1994, sugiere que ambos síndromes corresponden a la misma entidad.

Se discuten las diferentes presentaciones clínicas y las posibilidades diagnósticas.

HIPOMELANOSIS DE ITO

E. Geán, M.A. Vicente, M.A. González, E. Monrós, M. del Mar Pérez
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

J.C.G. es el tercer hijo de padres sanos y no consanguíneos. Embarazo controlado. Parto a las 42 semanas, inducido, por sospecha de oligoamnios y aguas meconiales, que cursó normalmente sin ins-

trumentación.

Peso al nacimiento: 3.500 g, talla 50 cm, PC 36 cm y Apgar 9/10.

Al mes de vida es visitado en UCIAS por cuadro de obstrucción nasal, facies dismórfica, llanto extraño e hipotonía, criptorquidea izquierda. Remitido a neurología: buena movilidad espontánea, en prono levanta cabeza, reflejos normales, no asimetrías, hipercinético.

A los tres meses ingreso en UCI por bronconeumonía. Durante el ingreso se realiza ecografía craneal, EEG, fondo de ojo y esofagograma, que son normales. Al año se piensa en la posibilidad de que se trate de una ataxia telangiectasia por presentar telangiectasias en la conjuntiva, IgA secretora, IgG2, IgG4 bajas. Diagnóstico sin confirmar.

A los 3 años se diagnostica una miopía magna (23 dioptrías), hipoacusia de transmisión bilateral discreta, retraso mental no evolutivo y obesidad.

Cariotipo en sangre: 46,XY. No se observan anomalías cromosómicas.

A los 8 años consulta a dermatología: presenta eritema descamativo y grietas en las plantas de los pies. Placas eccematosas en extremidades inferiores. Placas hipocromas mal delimitadas. Lesión acromica congénita en muslo derecho y pubis, deteniéndose en la línea media.

Debido a la orientación diagnóstica de hipomelanosis de Ito se realiza estudio citogenético en piel hipo e hiperpigmentada con el mismo resultado en ambas muestras: cariotipo 46,XX. El resultado del estudio citogenético en piel confirma la hipótesis diagnóstica de hipomelanosis de Ito con presencia de mosaico gonosómico (Thomas y cols., 1989).

Pascual-Castroviejo y cols. (1988) cifran la incidencia de la enfermedad en 1/1.000 en pacientes controlados en las consultas de neuropediatría, siendo esta cifra más baja si se consideran todos los pacientes de los hospitales pediátricos.

VARIABILIDAD FENOTÍPICA Y DIFICULTADES DIAGNOSTICAS EN EL SÍNDROME DE ROBINOW

B. Gener, S. García-Miñaur, M.P. Botella¹, J. Suberviola, J. Rodríguez-Soriano
Hospital de Cruces, Bilbao. ¹Hospital de Txagorritxu, Vitoria.

Introducción. El síndrome de Robinow (SR), descrito en 1969, se caracteriza por rasgos faciales que recuerdan a los fetales, acortamiento de las extremidades e hipoplasia genital. Diversas anomalías a nivel cardiológico, esquelético y del sistema nervioso central, se han descrito asociadas a esta entidad. Se han documentado casos de transmisión tanto AD como AR, y se ha intentado distinguir fenotípicamente ambos tipos de herencia. Presentamos dos casos clínicos que ponen de manifiesto la variabilidad de presentación y las dificultades diagnósticas del SR.

Caso 1. Niña de 15 meses referida por retraso pondero-estatural y fenotipo peculiar. Primera hija de padres consanguíneos (primos hermanos), nacida pretérmino (34 semanas) con adecuado peso gestacional. Peso y talla por debajo del percentil 3, perímetro cefálico en el percentil 25. Facies caracterizada por frente prominente, hipertelo-

rismo y nariz corta. Fontanela anterior amplia. Extremidades de longitud normal. Pulgares gruesos. Genitales normales. Desarrollo psicomotor normal. El estudio cardiológico, por soplo sistólico en el período neonatal, y el endocrinológico fueron normales. En el estudio radiológico no se observaron anomalías costales ni vertebrales. La radiografía de carpo muestra una muesca en la falange distal del pulgar.

Caso 2. Niño de 5 años referido por talla baja y fenotipo peculiar. Hijo de padres no consanguíneos. Nacido a término con peso adecuado para la edad gestacional. Talla en el percentil 3, peso en el percentil 10, y perímetro cefálico en el percentil 25. Extremidades superiores cortas. Facies con frente amplia, nariz corta y narinas antevertidas. Boca y dentición normales. A nivel genital presenta hipospadias con escroto bifido y pliegue escrotal en arco gótico. Hernia inguinal izquierda. Desarrollo psicomotor algo lento. Estudio endocrinológico normal. Cariotipo estándar normal (46,XY). En la serie ósea se aprecia como único hallazgo un discreto acortamiento del húmero.

Discusión. En el momento actual el diagnóstico de SR se basa exclusivamente en los hallazgos clínico y en un fenotipo característico. Dado que éste se hace menos evidente con la edad y las anomalías asociadas pueden ser muy variables, a menudo resulta difícil. El diagnóstico diferencial se debe establecer con ciertas condrodisplasias - fundamentalmente la hipocondroplasia-, el síndrome de Aarskog, y el pseudohipoparatiroidismo. Recientemente el propio Robinow ha revisado los criterios diagnósticos fundamentales. En el caso 1, el fenotipo compatible y los hallazgos radiológicos permiten establecer el diagnóstico de SR. El caso 2, sin embargo, aunque muestra una serie de rasgos habituales en el SR, no presenta ninguno de los criterios diagnósticos fundamentales. Mientras no se conozca mejor la etiopatogenia molecular del SR resulta arriesgado admitir la variabilidad fenotípica. Es aconsejable establecer el diagnóstico de SR únicamente en aquellos casos que presenten, realmente, los criterios diagnósticos clásicos.

ANOFTALMIA BILATERAL, ATRESIA DE ESÓFAGO Y ANOMALIA GENITAL: UN SÍNDROME NUEVO

I. Arroyo¹, M.^a L. Martínez-Frías², M.^a J. López-Cuesta¹, R. Barrio¹, V. Carretero¹, E. Bermejo²

¹Sección de Neonatología, Hospital «San Pedro de Alcántara», Cáceres.
²ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid.

En 1988 Rogers describió un niño con anoftalmía bilateral, atresia de esófago e hipospadias. En 1992 describimos un caso con similares malformaciones: anoftalmía bilateral, atresia de esófago y criptorquidia derecha. Posteriormente se han publicado tres casos más con el mismo patrón malformativo (Sandler y cols., 1995; Shah y cols., 1997).

Caso clínico. Varón, producto de la segunda gestación de una madre de 30 años, padre 32, sanos y no consanguíneos. Embarazo controlado de curso normal. No ingesta de fármacos o exposición conocida a teratógenos. No hay historia familiar excepto dos casos de anencefalia en rama materna. Parto a término, espontáneo, eutócico. Peso: 2.900 g (P₂₅₋₅₀); talla: 51 cm (P₇₅₋₉₀); PC: 34 cm (P₅₀₋₇₅).

Al nacimiento se evidenció anoftalmía bilateral y hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con atresia de esófago confirmados en cirugía, con fístula traqueoesofágica inferior. Resto de la exploración física normal excepto criptorquidia derecha con pene y escroto normales. Las exploraciones complementarias realizadas (ecografías, TAC cerebral, Rx esqueleto, serología de infección congénita y pruebas metabólicas) no detectaron otras anomalías asociadas ni causa etiológica. Cariotipo normal: 46,XY.

El paciente falleció a los 6 meses de vida por shock séptico secundario a perforación digestiva. No se autorizó necropsia. El desarrollo neurológico hasta dicho momento fue aparentemente normal, su ganancia ponderal fue pobre, aunque la evolución tórpida de la anomalía esofágica pudo ser la responsable; la talla y el PC al fallecimiento eran normales para la edad.

Comentario. Los cinco casos descritos presentan el mismo patrón fenotípico, reforzando nuestra hipótesis inicial (1992), cuando describimos el segundo caso de la literatura, que se trataba de una misma entidad de nuevo reconocimiento. Todos los casos son esporádicos con estudio citogenético normal y ambos sexos están representados. Son necesarios más casos para determinar la causa y el espectro fenotípico completo del síndrome.

TRES CASOS CON ANOMALIAS OSEAS Y SEVERO RETRASO DE CRECIMIENTO: ¿UNA NUEVA ENTIDAD?

A. Pérez Aytés, M. Tronchoni, H. Cortina, J. Gómez, J. Cambra¹, J. Pérez Rueda²

Hospital Infantil «La Fe», Valencia. ¹Hosp. «Lluís Alcanyis», Xàtiva.
²Hosp. «Virgen de los Lirios», Alcoi (Alicante).

Presentamos tres pacientes, de diferentes familias, todas ellas originarias de la zona Alicante-Valencia-Albacete, que presentan unos hallazgos clínico-radiológicos muy similares y, por otra parte, muy característicos, difícilmente encuadrables en alguna displasia ósea o síndrome polimalformativo conocido y que, en nuestra opinión, podrían constituir una entidad diferenciada.

Caso 1. Varón, nacido en 1976, tercera gestación de padres jóvenes, no consanguíneos (1ª gestación: aborto espontáneo, 2ª gestación: varón sano). Nace en la semana 38, con peso de 1.190 g (P < 10), talla 35,5 cm (P < 10), P. cefálico 29,5 cm (P < 10). Presenta tórax estrecho y alargado, orejas bajas, ojos saltones. Retrognatia. Filtrum largo y labio superior fino. Paladar normal. Son muy llamativas las manos que son muy cortas y anchas, sobre todo los dedos que presentan falanges muy cortas. Las uñas son de tamaño normal y sobresalen mucho en relación a los dedos. Pliegue palmar único bilateral. Los pies son asimismo cortos y anchos. Hay sindactilia cutánea de falange proximal de 2º y tercer dedos. Genitales normales.

Estudio radiológico: Hendiduras coronales en cuerpos vertebrales, acetábulos planos, hipoplasia de pubis, metáfisis con prolongaciones en forma de lengua, severa hipoplasia de primer metacarpiano y de falanges (sobre todo de falanges medias), costillas ensanchadas en forma de horquilla.

La evolución es muy tórpida con nula ganancia de peso a pesar de alimentación enteral y parenteral. Fallece a los 32 días de vida por sep-

sis a germen gram negativo. Necropsia: no malformaciones viscerales. Cariotipo: 46,XY, normal.

Caso 2. Varón, nacido en 1986, primera gestación de padres jóvenes, con consanguinidad lejana. Nace en la semana 40, con peso de 1.900 g (P < 10), talla 40,5 cm (P < 10) y P. cefálico 33 cm (P25-50). Fenotipo clínico y radiológico muy similar al caso 1. Cariotipo: 46,XY, normal. Fallece con 3 meses de vida.

Caso 3. Varón, nacido en 1998, primera gestación de padres jóvenes, no consanguíneos. Nace en la semana 40, con peso de 1.680 g (P < 10), talla 39 cm (P < 10) y P. cefálico 31,5 cm (P < 10). Presenta fenotipo similar a los casos anteriores, además cardiopatía congénita (hipoplasia de cavidades izquierdas). Ecografía cerebral y renal, normales. Cariotipo: 46,XY, normal. Fallece en la tercera semana de vida.

Comentario. Estos tres pacientes presentan un cuadro clínico consistente en: grave retraso de crecimiento intrauterino con posterior retraso postnatal, facies especial, nanismo acromiéllico, y alteraciones óseas radiológicas muy llamativas. Hemos encontrado ciertas similitudes entre nuestros casos y la displasia cefaloescelética de Taybi-Linder (McK:210710), pero esta displasia ósea presenta microcefalia severa con gran desproporción cara-cráneo, cosa que no presentan nuestros pacientes. Otras displasias óseas como el síndrome de Kniest y la displasia disegmentaria, comparten algunas anomalías óseas con nuestros casos, pero el cuadro clínico general es diferente. Nuestros casos podrían representar un nuevo tipo de displasia ósea.

SÍNDROME DE VAN DER WOUDE (SENOS LABIALES Y LABIO/PALADAR HENDIDO): UNA NUEVA FAMILIA Y AMPLIACION DEL ESPECTRO FENOTÍPICO

P. Gregori, A. Zaragoza, B. Gascó, A. Pérez Aytés
Hospital Infantil «La Fe». Valencia.

El síndrome de Van der Woude es una entidad autosómico-dominante (McK: 119300), definida por la presencia de senos u hoyuelos en labio inferior («lip pits» en la terminología anglosajona) y labio y/o paladar hendidos. Su penetrancia es alta (97% o más) y su expresividad muy variable, encontrándose dentro de una misma familia desde individuos con únicamente los hoyuelos labiales hasta otros con hoyuelos, labio y paladar hendidos y otras anomalías asociadas.

Presentamos una nueva familia cuyo caso índice presenta, además de las malformaciones maxilofaciales características, sindactilia y agenesia/hipoplasia ungueal en extremidades inferiores.

Caso clínico. El caso índice es la primera gestación de una madre de 27 años que presenta senos labiales inferiores congénitos e hipodontia. Varios familiares por línea materna presentan diversas malformaciones labio-palatinas: tres, paladar hendido y senos labiales; tres, senos labiales únicamente; uno, fisura palatina, y otro con fisura palatina y sinequias palpebrales. Embarazo sin incidencias. Parto en la semana 38, espontáneo, presentación cefálica. Nace varón con peso de 2.850 g y Apgar 9/10.

Exploración física: Recién nacido sano, vigoroso, que presenta labio leporino con fisura palatina completa; en labio inferior se observan dos pequeños hoyuelos situados de forma simétrica a ambos la-

dos de la línea media labial; no se observan otras anomalías en examen craneofacial. Tórax y abdomen normales. Genitales masculinos, testes en bolsas con pene normal. Extremidades superiores normales. Extremidades inferiores: sindactilia cutánea completa y 2º y 3º dedos de pie izquierdo; ausencia de uña en 2º dedo pie izquierdo; hipoplasia de uña en 2º dedo pie derecho. No se aprecian otras anomalías.

Comentario. El síndrome de Van der Woude (VdW) se considera uno de los síndromes más frecuentemente asociados a labio/paladar hendidos, por lo que la observación cuidadosa de los labios buscando hoyuelos (a veces pequeñas elevaciones a modo de verrugas) debe ser una práctica obligada en todos los casos de hendiduras labio-palatinas. La presencia, en este caso, de sindactilia cutánea en un pie junto con el anquilobefaron en un familiar llevó a plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden asociar hoyuelos labiales (síndrome pterigium poplíteo, síndrome anquilobefaron-labio paladar hendidos), aunque la ausencia de anomalías características de estas entidades y la presencia de los hoyuelos labiales como anomalía más frecuente en todos los miembros de esta familia llevó al diagnóstico de síndrome VdW. La sindactilia es una anomalía escasamente descrita en el síndrome VdW y la agenesia/hipoplasia ungueal no la hemos observado descrita en este síndrome, por lo que se debería añadir a su espectro fenotípico.

RECÉN NACIDA CON FISURA LABIOPALATINA Y OTRAS ALTERACIONES FACIALES, DEFECTOS POR REDUCCION DE EXTREMIDADES Y ALTERACIONES CEREBRALES COMPLEJAS. CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS

E. Bermejo Sánchez¹, C. Orbea Gallardo², J. Sánchez del Pozo²,
M.L. Martínez-Frías³

¹ECEMC, Fac. de Medicina, Univ. Complutense. ²Serv. de Pediatría, Hospital «Doce de Octubre». ³ECEMC y Dpto. de Farmacología, Fac. de Medicina, Univ. Complutense. Madrid.

Caso clínico. Recién nacida con múltiples defectos congénitos, que muere a las 36 horas de vida.

Antecedentes familiares: Padres sanos y no consanguíneos, con un hijo anterior normal. Edad materna: 36 años. Edad paterna: 35 años. Pariente lejano con síndrome de Down.

Antecedentes del embarazo: Embarazo controlado, sin exposiciones a teratógenos conocidos. Parto hospitalario a las 29 semanas, vaginal, con presentación cefálica. Cordón umbilical y placenta normales.

Exploración física: Peso, 1.320 g (P₂₅₋₅₀); talla, 39 cm (P₅₀₋₇₅); perímetro cefálico, 26 cm (P₂₅). Aspecto microcefálico, eversión del párpado inferior izquierdo, con un apéndice, nariz ancha y deprimida, labio leporino bilateral con fisura palatina, encefalocele occipital abierto, orejas displásicas de implantación baja, cuello corto. Mano derecha con ausencia de la 2ª y 3ª falanges del tercer dedo, y de la 3ª falange del 4º dedo. Mano izquierda normal. Pie derecho con sindactilia de los 3 primeros dedos, consistentes en esbozos, clinodactilia del 4º dedo e hipoplasia del 5º. Pie izquierdo: hipoplasia de 2º, 3º y 4º dedos. Resto de la exploración: normal.

Pruebas complementarias. Radiología de columna: hemivértebra

de la 3ª vértebra dorsal. Ecografía abdominal: normal. Necropsia: labio leporino bilateral y paladar hendido, orejas displásicas, papiloma fibroepitelial en párpado inferior izquierdo, encefalocele occipital, agenesia del septum pellucidum, hipoplasia del cuerpo calloso, displasia de astas de Ammon, ectopias neuronales en sustancia blanca cerebelosa, áreas de polimicrogiria en corteza cerebral; alteraciones vasculares (hemorragias petequiales difusas, interventriculares y subaracnoides, infartos hemorrágicos córtico-subcorticales en hemisferios cerebrales); microhemorragias pulmonares y pleurales múltiples; ausencia de falanges de mano derecha y pies.

Cariotipo: 46,XY. Realizado en muestras de sangre intracardíaca y piel (resolución normal).

Consideraciones diagnósticas. Algunas de las manifestaciones clínicas objetivadas en la paciente podrían hacer pensar en una disrupción producida por bridas amnióticas. Sin embargo, no se encontraron evidencias de tales bridas. Por otra parte, la niña presentaba una serie de alteraciones del desarrollo prenatal que no se relacionan con la disrupción por bridas. Teniendo en cuenta todo el patrón de anomalías de la paciente, hemos analizado varias consideraciones diagnósticas, como la disostosis acro-fronto-facio-nasal tipo I, la displasia fronto-facio-nasal, el síndrome DK-focomelia, o el síndrome de Roberts. Sin embargo, el cuadro clínico que presenta no encaja en ninguna de estas entidades. Dado que el cariotipo no se realizó con técnicas de alta resolución, no se pueden descartar alteraciones cromosómicas finas. Por otra parte, no hemos encontrado ningún caso similar en la literatura y las bases de datos revisadas, por lo que cabe pensar que pudiera tratarse de una nueva entidad, no descrita previamente.

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA, CIR Y MACROGLOSIA: A PROPOSITO DE UN CASO

M.ª E. Fernández Segura, J.L. Barrionuevo Poras, R. Espigares Martín
*Unidad de Endocrinología Infantil y Dismorfología del Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves».
Granada.*

Introducción. La diabetes neonatal (DN) es una entidad rara, se estima una incidencia de 1 caso cada 400.000 nacidos vivos. La incidencia de la forma transitoria parece ser el doble que la forma permanente y la asociada a dismorfias supone un porcentaje pequeño. La relación entre diabetes neonatal, macroglosia y hernia umbilical es interesante pero difícil de explicar. Macroglia y defectos umbilicales son característicos del síndrome de Beckwith que suele asociar hiperinsulinismo. Están descritos en la literatura casos de DN transitoria, crecimiento intrauterino retardado y macroglia, que se especula su definición como un nuevo síndrome.

Caso clínico. Varón de bajo peso para la edad gestacional [EG: semanas; peso: 2.305 g (<P₃); talla: 43 cm (<P₃); perímetro cefálico: 33,5 cm (P₂₅)], primer hijo de padres no consanguíneos, sanos (madre: 35 años, talla: 159 cm; padre: 34 años, talla: 178 cm). No riesgo teratogénico. No diabetes gestacional. Abuela materna diabética desde los 45 años. Aspecto inmaduro, cabello rubio claro rebelde con remolino frontal, cara triangular; macroglia; hernia umbilical con anillo de 0,5 cm; hidrocele derecho; pliegues palmares anormales: uno transversal proximal al

pliegue tenar y otro longitudinal medial; pies varo-aductos; cutis marmorata. Colonización por SGB materno, siguiendo tratamiento con penicilina. A los 15 días de vida, por vómitos esporádicos y escasa ganancia ponderal, se detecta glucemia de 322 mg/dl con glucosuria (no cetonuria ni acidosis). Insulina 9,9 µU/ml, péptido C 0,6 ng/ml, HbA1c 1,6%. Se inicia tratamiento con insulina regular subcutánea y posteriormente intermedia durante 15 días, que se suspende por comprobar normalización de las cifras de glucemia y recuperación ponderal. A los 2 meses de vida, peso 4.460 g (P₃), talla 55,3 cm (P₂₅), PC 39,5 cm (P₅₀) y continúa con cifras de glucosa normales. Su lengua permanece siendo grande y sigue tratamiento rehabilitador de pies aductos con férulas. A los 3 meses de vida, con glucemia 70 mg/dl, presenta insulina 13,9 µU/ml y péptido C 1,1 ng/ml, y se comprueba un aumento de transaminasas: GOT 86 U/l, GPT 159 U/l, GGT 332 U/l, fosfatasa alcalina 749 U/l, calcio 11,8 mg/dl, fósforo 8,3 mg/dl (desde el mes de vida está en tratamiento con vitamina D₃). A los 5 meses de vida, peso 6.950 g (P₂₅), talla 64,6 cm (P₅₀), PC 42,5 cm (P₂₅); continúa euglicémico con HbA1c 3,2%, calcio 11,2 mg/dl y fósforo 8,2 mg/dl. A los 10 meses de vida su desarrollo neurológico es normal y la fontanela ya está cerrada, cresta en metópica; peso 8.350 g (P₁₀), talla 74,5 (P₇₅), PC 44,5 cm (P₁₀); glucemia 63 mg/dl (tras 10 horas de ayuno), con HbA1c 4,2%, insulina 4,6 µU/ml y péptido C 0,7 ng/ml; el perfil lipídico continúa siendo normal y los valores de transaminasas se han normalizado, salvo GOT 55 U/l, fosfatasa alcalina 418 U/l, calcio 10,5 mg/dl y fósforo 6,2 mg/dl; índice calcio/creatinina 0,33, calcio en orina 17,2 µg/dl, creatinina en orina 0,51 g/l.

Comentarios. Presentamos en caso de un CIR con macroglia, DN transitoria y anomalías múltiples: macroglia, hernia umbilical, pies aductos, cutis marmorata, etc., en cuya evolución ha presentado un hipercrecimiento extrauterino con metabolismo hidrocarbonado normal. Consideramos interesante su descripción por las escasas publicaciones encontradas de asociación de estas entidades y su posible definición como una nueva entidad clínica.

SINDROME POLIMALFORMATIVO SECUNDARIO AL ALCOHOLISMO FETAL Y/O VALPROICO

A. Bélanger-Quintana, C. Pérez-Caballero, M. Aparicio, C. Lozano
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Presentamos un niño con síndrome polimalformativo: mielomeningocele, hidrocefalia, plagiocefalia, tortícolis, traqueomalacia, hidrocele y retraso psicomotor moderado, nacido de un embarazo de madre joven alcohólica y epiléptica tratada durante todo el embarazo con ácido valproico. El estudio con RMN reveló además de la alteración de la inducción dorsal, un trastorno de migración con polimicrogiria, heterotopias, agenesia del cuerpo y esplenio del cuerpo calloso y colpocefalia.

La presencia de un defecto de inducción dorsal, propio de la 3ª-4ª semana, con otro de migración propio del 3º-5º mes, nos plantea la duda de un teratógeno de acción continuada o de las acciones de dos teratógenos distintos.

SÍNDROME DE COHEN ASOCIADO A ANILLOS VASCULARES

C. Pérez-Caballero, A. Bélanger-Quintana, A. Quintana, C. Lozano,
M. Aparicio
Servicio de Pediatría, Servicio de Genética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción. El síndrome de Cohen es un trastorno autosómico-recesivo que se caracteriza por la asociación de obesidad, hipotonía, retraso mental, microcefalia, dismorfia craneofacial típica, miopía y distrofia coriorretiniana. Presentamos ocho casos pediátricos, diagnosticados en nuestro hospital, de los cuales un 25% se asociaron con anillos vasculares, circunstancia no descrita en la literatura.

Casos clínicos. De los ocho pacientes presentados, seis fueron niños y dos fueron niñas. Todos ellos fueron diagnosticados en edades tempranas de la vida. Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes coinciden con las características de los casos publicados en la literatura. En dos de los pacientes se encontraron anillos vasculares. Una niña de 7 años presentó una subclavia anómala que producía una imprevista esofágica sin estenosis ni disfagia alguna. En un niño de 6 años se objetivaron desde el período neonatal episodios de vómitos que se acompañaban de sudoración y cianosis perioral y posterior hipotonía. Estos cuadros cedieron cuando fue intervenido, a los 4 años de vida, de anillo vascular de tipo doble arco aórtico.

Conclusiones: 1. El síndrome de Cohen debe diagnosticarse en edades tempranas de la vida. 2. Pudiera existir una asociación del síndrome de Cohen con la presencia de anillos vasculares.

HIPERTRICOSIS CERVICAL ANTERIOR-FENOTIPO NOONAN

C. Lozano, C. Pérez-Caballero, A. Bélanger-Quintana
Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Se presenta un niño de 13 años de edad, intervenido de corrección

de escoliosis, que presenta fenotipo peculiar, retraso mental moderado, linfedema de miembros inferiores y mechón de pelo cervical anterior.

Se especula sobre la relación que la hipertrichosis cervical anterior, que ha sido descrita en un caso de síndrome Turner, puede tener con el síndrome de Noonan. Igualmente comentamos la historia natural del síndrome de Noonan.

CASO SIN DIAGNOSTICO

I. Arroyo Carrera

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

Mujer, producto de tercera gestación controlada de curso normal, no ingesta de fármacos o contacto conocido con teratógenos; edad de los padres: 35 años, no consanguíneos; no hay historia familiar. Parto a término, inducido, oligohidramnios. Apgar al minuto: 7; 5 min: 9. Peso: 3.270 g (P₅₀₋₇₅); talla: 50 cm (P₅₀₋₇₅); perímetro cefálico: 35 cm (P₇₅₋₉₀).

Rasgos fenotípicos al nacimiento: Línea mediofrontal prominente, aperturas palpebrales mongoloides, raíz nasal ancha y elevada, nariz convexa con hipoplasia de alas nasales y columella prominente, orejas de implantación baja, microstomía con dificultad a la apertura bucal, dedos de las manos con leve desviación cubital. Resto de la exploración física normal.

Evolución con dificultades de alimentación, infecciones ORL de repetición, retraso de crecimiento postnatal, retraso psicomotor severo con hipotonía (no bipedestación a los 3 años y medio) y afectación muy importante del lenguaje (no emisión de bisílabos) e hirsutismo en región lumbar.

Exploraciones complementarias, que incluyen infección congénita, pruebas metabólicas, función hepática, inmunoglobulinas, ecografías cerebral, abdominal y cardíaca, Rx esqueleto y resonancia magnética cerebral, a los 9 meses y 3 años, sin hallazgos patológicos. Únicamente se evidenció en cistografía reflujo vesicoureteral izquierdo grado II-III