

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXXII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN SANTANDER DURANTE LOS DIAS 23-24 DE OCTUBRE DE 2009

P.1

SÍNDROME DE AARSKOG-SCOTT DEBIDO A MUTACIÓN EN SITIO DE ENSAMBLAJE DEL GEN FGD1

I. Arroyo Carrera^{1,4}, A. Orrico², P. Lapunzina Badía³, C.E. Cimadevilla Sánchez¹, A. Polo Antúnez¹, O. Fernández de la Cruz¹

¹Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España

²Medicina Molecolare. Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. Siena. Italia

³Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Aarskog-Scott (SAS), también denominado síndrome facio-digito-genital, representa un patrón malformativo poco frecuentemente descrito por Aarskog y Scott en 1.970 y 1.971 respectivamente. Las manifestaciones clínicas más características en los varones afectados son talla baja, hipertelorismo, escroto en chal y braquidactilia, otros hallazgos incluyen frente amplia, pico de viuda, blefaroptosis, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtro ancho, membranas interdigitales, clinodactilia de 5º dedos, hernia inguinal e hiperlaxitud articular. Los pacientes descritos son clínica y genéticamente heterogéneos, la forma más definida del SAS se hereda con un patrón ligado a X y es originada por mutaciones en el gen FGD1 (OMIM#305400). Presentamos un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con el SAS en cuyo estudio molecular del gen FGD1 se encontró una mutación en un sitio de ensamblaje: IVS11 c.1934+3A>C.

CASO CLÍNICO:

Varón, producto de la 1ª gestación de padres sanos no consanguíneos, edad materna 35 años, paterna 34. No historia familiar excepto polidactilia preaxial en el hijo de un hermano del abuelo paterno. Embarazo normal. Parto eutócico, a término. Apgar 1'=9. 5'=10. Peso al nacimiento 3.050 g. Talla 50 cm. Perímetro cefálico 34 cm., todos en percentiles normales. Remitido para valoración dismórfica a los 13 meses, no problemas de salud desde el nacimiento excepto curva de crecimiento lenta. Peso 8,595 k. (P3), talla 72,5 cm. (P3-10), perímetro cefálico 45,5 cm. (P3-10). Fenotipo con frente amplia, pico de viuda, hipertelorismo, nariz pequeña con raíz nasal ancha y plana, hipoplasia mediofacial, filtro largo, braquidactilia, clinodactilia de 5º dedos de las manos y escroto en chal.

Estudio del gen FGD1: IVS11 c.1934+3A>C, madre portadora heterocigota de la misma mutación, reinterrogada la madre, un hermano de ella presenta fenotipo facial sugestivo de SAS y talla baja (162 cm.),

no realizado estudio genético del hermano materno. Edad ósea de 13 meses a los 19 de edad cronológica.

Última revisión a los 5 años y 4 meses: peso en P10-25, talla P3-10, perímetro cefálico P3, no problemas significativos de salud, desarrollo madurativo normal/límite, escolarizado con apoyo, edad ósea 3 años, ecocardiograma-doppler con persistencia del conducto arterioso sin repercusión clínica.

DISCUSIÓN:

Se han descrito mutaciones con efecto patogénico en el gen FGD1 de diferentes tipos: con error de sentido, sin sentido, de cambio del marco de lectura y, muy recientemente, delección del gen completo. La mayoría de las mutaciones son únicas y están distribuidas a lo largo de todos los dominios del gen. Existe gran variabilidad fenotípica incluso intrafamiliar sin correlación genotipo-fenotipo.

La mutación encontrada en nuestro paciente que afecta a un cambio de nucleótido en la posición +3 (donante) del sitio de ensamblaje del intrón 11 es el primer caso por nosotros conocido de alteración en el mecanismo de ensamblaje del gen FGD1 como causa del SAS.

P.2

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN: ¿ES MÁS FRECUENTE DE LO QUE PENSAMOS?

V. Sánchez Fuentes¹, G. Martínez Moya¹, M.V. Esteban Marfil^{1,2}, C. Santiago Gutiérrez¹, L. Millán Miralles¹, J. de la Cruz Moreno¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

Estudio genético-molecular realizado por P. Lapunzina Badía.

Registro Español de Síndromes de Sobrecrecimiento.

Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad genética, esporádica en 85-90% de los casos y AD en 10-15%, cuyo diagnóstico clínico requiere habitualmente la presencia de tres criterios, dos de ellos mayores: sobrecrecimiento pre o postnatal (80%), macroglosia (95%) y defectos de la pared abdominal (50%).

La incidencia (Thorburn et al. 1.970) se calcula en 1/13.700 nacimientos, muy posiblemente subestimada por la existencia de formas incompletas.

Existe mayor riesgo en embarazos múltiples y en los obtenidos con técnicas de reproducción asistida.

Está causado por desregulación de la expresión genética de la región cromosómica 11p15.5, cuyos genes están organizados en dos dominios, controlados por dos centros de *imprinting* (IC1, telomérico e IC2, centromérico). Las anomalías detectadas en dicha región cromosómica pueden ser citogenéticas (1-2%): duplicación de origen paterno, inversión o traslocación de origen materno; genéticas: disomía uniparental paterna (20%), mutación del gen CDKN1C (5%); y epigenéticas (alteración del *imprinting*): hipermetilación del gen H19 (10%), hipometilación del gen KCNQ1OT1 (55-60%).

El riesgo general de tumores en el SBW es de 7,5-10%, pero los avances moleculares y los estudios que correlacionan fenotipo y genotipo permiten distinguir dos grupos de riesgo, y por tanto un pronóstico y seguimiento diferentes: afectación de IC2 (región centromérica), con menor riesgo tumoral (1-5%) y sin tumor de Wilms, y los que presentan alteración de IC1 (región telomérica), con alto riesgo de tumor de Wilms y otros tumores embrionarios (25-45%).

CASOS CLÍNICOS:

Presentamos seis casos de SBW diagnosticados en nuestro centro en los últimos 5 años, tomando como referencia el inicio de nuestra colaboración en el ECEMC (Abril 2004-Abril 2009). De ellos, uno fue remitido de otro centro, por lo que no lo hemos considerado para calcular nuestra "frecuencia particular", que es de un caso de SBW por cada 2.834 RN, teniendo en cuenta que durante este periodo de tiempo han nacido en nuestro hospital 14.169 RN vivos.

Caso 1: ICSI por oligoastenospermia paterna. Cesárea programada a las 34 semanas por sospecha intraútero de defecto de pared abdominal y amniorrexis desde semana 22. Peso 2.700 g. (P75), talla 52 cm. (P95). Exploración: Angiomas planos palpebrales y onfalocelo. Al mes, se aprecia macroglosia, discreta hemihipertrofia facial y sobrecrecimiento con peso y talla >P97. Cariotipo normal. Diagnóstico molecular: Alteración de *imprinting* con hipometilación IC2.

Caso 2: RN 40 semanas. Peso 4.100 g. (P95), talla 54 cm. (P95). Onfalocelo, angioma facial, sobrecrecimiento y muesca en hélix de pabellón auricular derecho. Cariotipo: Normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 3: RN 38 semanas. Peso 3.380 g. (P75), talla 53 cm. (P90). Hipoglucemia en las primeras 24 horas. Macroglia, angiomas planos palpebrales y surcos en lóbulos de pabellones auriculares. Eco renal: dilatación pielocalicial bilateral de 10 mm. Evoluciona con sobrecrecimiento. Cariotipo: Normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 4: PT 31 semanas. Peso 1.780 g. (P75), talla 46 cm. (P90). Angioma plano frontal. En consulta de seguimiento neonatal se detecta sobrecrecimiento y macroglia. Cariotipo: normal. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 5: Gemelar, PT 31 semanas. Peso 2.350 g. (P95), talla 47 cm. (P95). (Somatometría del gemelo: Peso: 1.750 g., talla 44 cm.) Hipoglucemia. En seguimiento posterior se detecta sobrecrecimiento, macroglia leve, muesca en hélix izquierdo. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2.

Caso 6: PT 36 semanas. Peso 3.840 g. (P95), talla 51 cm. (P90). Hipotonía e hipoglucemia al nacimiento. Discreta asimetría facial, macroglia leve y surco en pabellón auricular derecho. Diagnóstico molecular: Hipometilación IC2 e hipermetilación IC1, probablemente debido a una DUP paterna.

CONCLUSIONES:

1. La existencia de formas incompletas de SBW hace necesario el seguimiento adecuado, ya que la macroglia y el sobrecrecimiento pueden no estar presentes al nacimiento, sobre todo en RN prematuros, situación frecuente en este síndrome.
2. Es llamativa la incidencia observada en nuestro hospital, muy superior a la publicada. Pensamos es debida a la posibilidad de confirmación genética, unido a un aumento en el índice de sospecha.

3. El estudio genético-molecular debe realizarse siempre, pues no sólo confirma el diagnóstico, sino que permite valorar el riesgo tumoral y realizar un seguimiento diferenciado.

P.3

DIAGNÓSTICO NEONATAL DEL SÍNDROME SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

P. Aymerich¹, A. Sanchis^{1,3}, A. Pineda¹, S. Talón¹, A. Navarro¹, L. Rodríguez Martínez²

¹Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

²Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

INTRODUCCIÓN:

En neonatología, el crecimiento deficitario es la alteración más asociada a patología, aunque el crecimiento exagerado puede ser indicativo de gran anomalía, como ocurre en los síndromes de hipercrecimiento. El Simpson-Golabi-Behmel (SGB) es uno de ellos, caracterizado por hipercrecimiento pre y postnatal ligado a alta mortalidad pero no siempre a retraso mental, rasgos dismórficos faciales y un abanico de malformaciones que se solapa con otro síndrome de hipercrecimiento, el Beckwith-Wiedemann, más reconocible en el periodo neonatal y con el que parece compartir mecanismos etiopatogénicos. Asocia también mayor riesgo neoplásico (tumor de Wilms) y de malformación vascular. Es debido a mutaciones en el GPC3 (gen glypican 3), cuyo 1º locus mapea en Xq26, aunque se ha descrito un 2º locus en Xp22. Este gen interviene en el control del crecimiento, regula la proliferación celular y la apoptosis en tejidos mesodérmicos, en los cuales se expresa y parece formar un complejo con el factor insulínico IGF-2. Se ha detectado delecciones y mutaciones en los 8 exones de este gen sin correlación genotipo-fenotipo. Aunque su herencia es ligada al X y son los varones los afectados, las madres portadoras pueden presentar rasgos fenotípicos. También se ha informado mosaicismo germinal, dato que hay que valorar en el riesgo de recurrencia.

CASO CLÍNICO:

Primer hijo de padres de 34 y 38 años, no consanguíneos, en estudio por esterilidad. Concepción natural, con antecedentes prenatales de macrosoma, polihidramnios y arteria umbilical única. Percepción escasa de movimientos fetales.

Abuela materna con cáncer de mama antes de los 40 años e historia familiar paterna (abuela y tío del RN) de cánceres (BRCA1 y BRCA2) y epilepsia.

Recién nacido varón de 42 semanas de gestación, macrosoma: Peso: 4.360 g. (>P97), L. 53 cm. (>P90), PC: 38 cm. (>P97), hipotónico, con llanto áfono y reflejos arcaicos deprimidos. Facies tosca, hipertelorismo, protusión ocular, raíz nasal ancha, labio superior fino, *filtrum* liso, comisuras bucales hacia abajo y gran pliegue nuchal. Orejas rotadas, de baja implantación con fosita preauricular. Mamilas separadas. Criptorquidia izquierda con hipospadias. Dedos largos con hipoplasia ungueal. Supradactilia de 5º dedo de piés.

Desde su ingreso presenta graves problemas de alimentación y reflujo gastroesofágico.

A las 48 horas de vida se ausculta soplo cardíaco evidenciándose una CIA amplia, persistencia del ductus e hipertensión pulmonar, con grave descompensación cardíaca a los 12 días de vida. Insuficiencia renal aguda a las 48 horas de vida con clínica de vejiga neurógena. **Ecográficamente** se aprecia ureterohidronefrosis bilateral. **Radiológicamente** se observan hemivértebras en S1 y S2. La **ecografía cerebral** muestra agenesia del cuerpo caloso.

Sufre infecciones repetidas, desarrollando insuficiencia cardíaca y fallece a los 65 días.

La **necropsia** confirma los hallazgos previos y muestra visceromegalia importante (corazón, hígado, bazo, riñones y cerebro).

El estudio molecular *Multiplex Ligation-dependent probe amplification (MLPA)* con sondas que hibridan sobre los exones de los genes GPC3 y GPC4, ambos localizados en Xq26, muestra una delección parcial del exón 3 del gen GPC3. El mismo estudio realizado en la madre muestra un patrón de hibridación normal.

P.4

SÍNDROME DE ECTRODACTILIA, DISPLASIA ECTODÉRMICA Y PALADAR HENDIDO

A. Gondra Sangroniz, A. Aguirre Unceta-Barrenechea, A. Aguirre Conde, I. Echániz Urcelay, A. Pérez Legorburu, G. Saitúa Iturriaga

Unidad de Neonatología. Hospital de Basurto. Bilbao.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome EEC (Ectrodactyly-Ectodermal dysplasia-Clefting) fue descrito por primera vez por Cockayne en 1.936. Se trata de un trastorno poco frecuente cuyas manifestaciones clínicas principales son la ectrodactilia, la displasia ectodérmica y el labio leporino con o sin paladar hendido; puede asociar anomalías del conducto lacrimal o anomalías genitourinarias. El patrón de herencia es de carácter autosómico dominante con expresión y penetrancia variables, aunque se han descrito casos esporádicos. Se han observado mutaciones en el gen de la proteína p63, translocaciones entre 7q11.21 y 9p.12, y alteraciones en la región 3q.27 y en el cromosoma 19.

El diagnóstico diferencial incluye otras displasias ectodérmicas que asocien paladar hendido con o sin labio leporino como el síndrome de Rapp-Hodgkin y el síndrome de Hay-Wells.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares y personales: Madre sana, segunda gestación, un aborto espontáneo. Embarazo controlado, no exposición a drogas ni a agentes físicos. No amniocentesis. Serologías maternas sin hallazgos. Parto hospitalario a las 40+5 semanas, instrumentado con ventosa. Apgar 8/9.

Exploración física: Hombre. Peso: 3.160 g. (P25), talla: 51,5 cm. (P75-90), PC: 36 cm. (P90). Labio leporino bilateral completo. Fisura palatina completa. Agenesia de 2º y 3º dedo de ambas manos con sindactilia del 4º y 5º. En ambos pies sindactilia del 3º y 4º dedos con agenesia del 2º dedo. No displasia ungueal ni epífora. Resto de la exploración física sin hallazgos.

Exploraciones complementarias: En la radiografía simple de manos y pies se observan metacarpo y metatarsos completos. Ecografía renal y ecocistografía: ureterohidronefrosis y ectasia bilateral con megauréter y ureterocele izquierdo, reflujo vesicoureteral izquierdo grado I. PEA

y PEV: presentes y simétricos. Cariotipo: 46,XY (resolución de 650 bandas). Ecocardiografía y ecografía cerebral: normales.

COMENTARIOS:

El diagnóstico del síndrome de EEC es básicamente clínico. En la mayoría de casos los pacientes presentan una inteligencia normal con buena adaptación al medio. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario y el principal tratamiento consiste en la corrección quirúrgica del paladar hendido y del labio leporino, así como de las anomalías del conducto lacrimal, de los miembros y genitourinarias que estén presentes.

P.5

HIDROPS FETAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE SÍNDROME DE NOONAN

G. Martínez Moya¹, V. Sánchez Fuentes¹, L. Millán Miralles¹, M.V. Esteban Marfil^{1,2}, C. Sierra Córcoles¹, J. De La Cruz Moreno¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil del Complejo Hospitalario. Jaén.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Estudio genético realizado por: Begoña Ezquieta Zubicaray. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Hidrops Fetal (HF) es el estadio final de numerosas enfermedades fetales que dan como resultado edema tisular y acumulación de líquido en múltiples cavidades corporales. Su tasa de mortalidad es muy alta, sobre todo relacionada con prematuridad, anomalías congénitas asociadas, puntuación de Apgar baja al nacimiento y necesidad de parámetros altos de soporte respiratorio y hemodinámico. Debido al diagnóstico e intervención precoces, la enfermedad hemolítica isoimmune es actualmente una causa infrecuente de HF, correspondiendo en la mayoría de las ocasiones (en torno a un 70%) a mecanismo no isoimmune. Los diagnósticos más comunes asociados a HF no inmune son anomalías cardíacas, arritmias cardíacas, transfusión gemelo-gemelo, anomalías congénitas, anomalías cromosómicas, infecciones virales congénitas, anemia congénita y quilotórax congénito. En alrededor del 20% de los casos no se encuentra la causa subyacente.

El **síndrome de Noonan (SN)** es una causa infrecuente de HF. En una amplia revisión multicéntrica norteamericana sobre 598 recién nacidos con HF (Matthew E. et al. Pediatrics 2007;120:84-89), sólo en dos se llegó a este diagnóstico etiológico.

El SN es un trastorno autosómico dominante caracterizado por talla baja, facies típica y cardiopatía congénita. Presenta gran variabilidad clínica y el fenotipo tiende a hacerse menos pronunciado con la edad, por lo que el diagnóstico puede ser muy difícil, sobre todo en adultos. En el 50% de los casos es debido a mutaciones en el gen PTPN11, localizado en 12q24.1. Otros genes implicados son SOS1, RAF1 y KRAS.

Presentamos un caso de HF en el que el fenotipo de la madre (no diagnosticada previamente) permitió identificar el Síndrome de Noonan.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido que ingresa en UCI procedente de quirófano de partos. Tercera gestación de padres aparentemente sanos no consanguíneos, de 38 y 36 años. Los dos hijos previos viven sanos. Embarazo controlado, con serologías negativas. Grupo sanguíneo materno A positivo,

test de Coombs indirecto negativo. Ecografía a las 12 y 20 semanas normales. Ingreso materno por gestosis a las 29 semanas de gestación, en ecografía se detecta polihidramnios e hidrops fetal con derrame pleural bilateral y ascitis. Ecocardi-doppler fetal normal. Cesárea a las 30 semanas por sospecha de pérdida de bienestar fetal y presentación podálica. Apgar 2-4-5, precisando reanimación tipo IV.

Al nacimiento se aprecia hidrops fetal grave. Rasgos faciales no valorables por intenso edema, salvo pabellones auriculares de implantación baja. Datos antropométricos: Peso 2.320 g., talla 40 cm., PC 32 cm. Grupo sanguíneo: 0 positivo, test de Coombs directo negativo. Acidosis mixta grave y pulmón blanco bilateral (EMH grado IV), precisando intenso soporte respiratorio y hemodinámico. Se drena abundante líquido pleural y ascítico. Fallece a las 13 horas de vida por parada cardíaca sin respuesta a maniobras de reanimación.

En la necropsia realizada no se aprecian malformaciones internas, siendo los diagnósticos hidrops fetal grave, enfermedad de membrana hialina y signos de asfisia perinatal.

Cariotipo: Normal 46,XY (Convencional). Serologías a CMV, toxoplasma, lúes, rubeola, CMV, herpes y parvovirus B19: Negativas.

Al entrevistar a la madre para investigación etiológica, se aprecia fenotipo peculiar, consistente en talla baja (150 cm.), facies tosca, ojos prominentes con hendiduras palpebrales descendentes, orejas de implantación baja, rotadas y posteriores, cuello corto con pterigium colli y línea de implantación posterior del pelo baja. Con sospecha clínica de síndrome de Noonan, se le realiza cariotipo, con resultado normal (46,XX) y estudio del gen PTPN11, que muestra mutación Y63C (c.188 A>G) en el exón 3, lo que confirma el diagnóstico. Se evalúa clínicamente a los dos hermanos del caso, que presentan fenotipo normal.

Actualmente está pendiente el resultado de estudio genético en muestra congelada de tejido fetal.

CONCLUSIONES:

1. El diagnóstico etiológico del HF es difícil, debido a las múltiples causas que pueden producirlo, por lo que es importante el estudio exhaustivo del neonato o feto, incluyendo necropsia en caso de fallecimiento.
2. Destacamos la importancia de valorar el fenotipo de los padres en la evaluación de todo recién nacido con HF, que en nuestro caso condujo al diagnóstico.

P.6

SÍNDROME DE PTERIGIUM CONGÉNITO MÚLTIPLE: PRESENTACIÓN DE UN CASO

G. Pi^{1,2}, G. Muñoz¹, J. Sánchez¹, C. Martínez¹, R. Martínez¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital de La Ribera. Alzira (Valencia).

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Pterigium Congénito Múltiple (MPS) comprende un grupo de trastornos congénitos (AR), caracterizados por contracturas articulares congénitas múltiples y pterigium. Se identifican dos variantes, la forma letal o Pterigium Congénito Múltiple Letal (LMPS): pterigium múltiple, artrogriposis, edema subcutáneo, higroma quístico, hipoplasia pulmonar y otras alteraciones extraesqueléticas; y la variante no letal o Síndrome de Escobar: pterigium múltiple, talla baja, artrogriposis y alteraciones vertebrales. MPS se produce por la disminución de los mo-

vimientos fetales, formando parte por ello de la Secuencia de Deformación por Acinesia Fetal. Las bases moleculares de MPS se caracterizan al describirse mutaciones en los genes que codifican las cinco subunidades que conforman la forma fetal del receptor de acetilcolina (AChR): (CHRNA, CHRNB, CHRND, CHRNE, RAPS) y en las proteínas relacionadas (Agrin, MUSK, ARIA, CDK5, calpain, DOK7 y ACF).

CASO CLÍNICO:

Varón con hipocinesia fetal y escoliosis prenatal. Al nacimiento presenta síndrome polimalformativo, con contracturas articulares múltiples, pterigium y escoliosis, concordante con Síndrome de Escobar. Dos primos, con contracturas articulares congénitas, fallecieron en periodo perinatal inmediato. Desarrollo cognitivo normal. Escoliosis grave. Inicia marcha asistida a los 3 años.

DISCUSIÓN:

MPS y LMPS, son trastornos Miasténicos Congénitos de presentación prenatal, debidos a mutaciones en la vía de AChR durante el periodo fetal (descritas en el 30% de pacientes). Las diferencias clínicas se explican por las características de AChR, proteína con cinco subunidades que tiene una forma fetal presente hasta la semana 33 de gestación y posteriormente una forma madura. En la forma fetal está presente la subunidad γ , codificada por CHRNA que será sustituida en la forma adulta por la subunidad ϵ , codificada por CHRNE. La expresión sólo en el periodo fetal de mutaciones en CHRNA explica la gravedad del fenotipo, con contracturas, pterigium y alta letalidad fetal, y la sustitución por la subunidad ϵ explica la ausencia de síntomas miasténicos postnatales. Las mutaciones del resto de genes producen cuadros graves por pérdida completa de la función de AChR, con hidrops, acinesia fetal y abortos espontáneos. Las contracturas articulares se relacionan a la acinesia fetal, mientras que el pterigium se debe al edema, relacionado éste con alteraciones en la linfangiogénesis. La afectación visceral indica la interferencia de las mutaciones en AChR con el curso normal de la embriogénesis, causando hidrops o abortos; se ha demostrado expresión de los distintos genes en fases tempranas del desarrollo embrionario, pero se desconoce cómo actúan a este nivel. Recientemente se ha descrito un paciente con una forma recesiva de miopatía nemalínica con fenotipo MPS. Este descubrimiento expande las causas de MPS a las alteraciones en el aparato contráctil del músculo.

COMENTARIOS:

MPS es un trastorno neuromuscular debido a mutaciones en los genes codificantes para AChR. La vía de AChR contribuye a un amplio espectro de fenotipos y debe examinarse funcionalmente y genéticamente en pacientes con abortos de repetición, hidrops, acinesia fetal, pterigium o contracturas articulares congénitas. La descripción de nuevos pacientes junto con la caracterización de las alteraciones genéticas que padecen ayudará a esclarecer las bases que controlan la génesis del movimiento en las fases más tempranas del desarrollo humano.

P.7

SÍNDROME DE MICROCEFALIA-LINFEDEMA-DISPLASIA CORIORRETINIANA

M. Güemes Hidalgo, C. Villalba Castaño, J. Cobas Pazos, A.M. García Sánchez, R. Valle Pérez, L. García Arroyo, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez¹, A. Ureta Huertos

¹Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

A diferencia del síndrome de displasia coriorretiniana-microftalmía-microcefalia-retraso mental, se han definido algunos casos a nivel mundial de lo que parece ser una variante del mismo, que asocia además linfedema del dorso de pies, retraso mental menos importante y microcefalia menos severa; habiéndose publicado tanto casos de herencia autosómica recesiva, dominante, ligado a XX y casos esporádicos. Describimos uno de los primeros casos en la literatura española.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida mujer trasladada de otro hospital al 5º día de vida por prematuridad, *hidrops* fetal e insuficiencia renal aguda. Situación de distocia social por lo que se desconocen los antecedentes familiares (origen rumano). Embarazo no controlado, parto a las 32 semanas. Cesárea por pérdida del bienestar fetal y presentación de nalgas. Apgar 2/4. Reanimación tipo IV. Peso 1.400 g. (p10); Talla 39 cm. (p10). P.Cefálico 27 cm. (p<3).

En la **exploración al ingreso** destacan: aspecto hidrópico con edema llamativo en dorso de pies, marcada microcefalia, hipoventilación bilateral y abdomen globuloso con oleada ascítica.

Pruebas complementarias: Rx tórax: derrame pleural bilateral. Ecografía abdominal: ascitis, riñones hiperecogénicos. Ecografía cerebral: no signos de lesión isquémico-hemorrágica. Aumento del espacio subaracnoideo. Escasa surcación cortical e hipocogenicidad de sustancia blanca subcortical que mejora en los siguientes controles. RM Craneal: ensanchamiento del espacio extra-axial, ausencia de lesiones focales y diferenciación corticomedular conservada. Fondo de ojo: lesiones bilaterales "en sacabocados" desde el ecuador hacia la periferia con diferentes grados de pigmentación y hemorragia en ojo izquierdo compatibles con displasia coriorretiniana. Potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo: hipoacusia neurosensorial bilateral. Cariotipo: 46 XX, normal.

Evolución: Durante su ingreso en UCIN, precisa soporte respiratorio y hemodinámico, drenaje bilateral del quilotórax y diálisis peritoneal, consiguiéndose resolución de la insuficiencia renal y del hidrops, pero persiste el edema bilateral en dorso de pies, habiéndose descartado obstrucción venosa concomitante. Hay retraso de la curva ponderal, pese a la adecuada tolerancia oral.

Es llamativo el fenotipo al alta: marcada microcefalia-braquicefalia, *filtrum* plano y largo, labios finos, puente nasal amplio, narinas antevertidas, mejillas prominentes. Angiomas múltiples. Neurológico: ROT aumentados con tendencia a la hipertonia global.

Precisa rehabilitación con drenaje linfático del linfedema. Ante un retraso importante del habla secundario a la sordera (portadora de audífonos) y psicomotor moderado de buena evolución, sigue terapia de estimulación y está aprendiendo el lenguaje de signos. Inicia escolaridad.

CONCLUSIONES:

Ante el hallazgo de microcefalia grave en un recién nacido con morfología corporal normal hay que descartar malformaciones neurológicas congénitas y/o infecciones intrauterinas; así como alteraciones coriorretinianas. En el examen oftalmológico de estos pacientes es útil incluir el de sus familiares para establecer el patrón de herencia.

Este síndrome es de pronóstico relativamente bueno con un abordaje multidisciplinar precoz.

P.8

FETO POLIMALFORMADO ATRETOCEFALO

R. Juárez Tosina¹, E. Carabias López¹, F. Suárez Canal², V. Félix Rodríguez^{3,4}

¹Servicio de Anatomía Patológica. ²Servicio de Genética.

³Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 35 años de edad, primigesta con episodios previos de rinoconjuntivitis alérgica recidivante, sin otros antecedentes personales de interés. Acude a nuestro hospital por aborto diferido tras 20+4 semanas de amenorrea con controles previos gestacionales normales. Se le realiza extracción del feto y legrado evacuador y se envía el material para estudio anatómo-patológico.

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:

Se recibe un feto polimalformado, intensamente macerado, con medidas compatibles con la 11-12 semana de edad gestacional, de sexo masculino y 17,1 g. de peso. Presenta a nivel **craneofacial** ausencia de apertura palpebral (criptoftalmos), ausencia de prominencia nasal y fositas nasales (arrinia), ausencia de apertura oral (astomía) y ausencia completa del pabellón auricular izquierdo, posible esbozo del pabellón auricular derecho y ausencia bilateral de los conductos auditivos externos (anotia). Histológicamente presentaba globo ocular rudimentario y SNC, así como huesos maxilares y mandibulares bien desarrollados. Se observa gastrosquisis a nivel abdominal. Las extremidades superiores presentan hipoplasia de todos los dedos y en las extremidades inferiores ausencia de todos los dedos (adactilia). El resto de órganos no mostraban alteraciones macroscópicas relevantes. El diagnóstico fue de **atretocefalia**: anotia, criptoftalmos, arrinia, astomía, en feto inmaduro con hipoplasia digital en extremidades superiores y adactilia en inferiores junto con gastrosquisis.

ESTUDIOS GENÉTICOS Y MOLECULARES:

Se envió material fetal en parafina para estudio de FISH con los siguientes resultados: Fórmula sexual: XY; disómico para los cromosomas 13, 18 y 21. Se realizó estudio de cariotipo de ambos progenitores con resultados dentro de la normalidad.

Un año después la paciente ha tenido una hija sana, nacida a término, de 3.090 g. de peso.

COMENTARIOS:

Los procesos faciales (mandibulares, maxilares y prominencias fronto-nasales) se forman a partir del mesénquima derivado de la cresta neural que ocurre a finales de la cuarta semana y da lugar a los arcos branquiales. Una alteración del desarrollo del 1º y 2º arco branquiales (por procesos disruptivos de los centros prosencefálico y rombencefálico, defecto de migración de las células de la cresta neural o defecto en el desarrollo de la notocorda) va a condicionar anomalías craneofaciales aisladas o asociadas: agnathia y holoprosencefalia, ciclopi, agnathia y astomía, etc. Los radios de manos y pies aparecen entre los días 36 y 42, las alteraciones de las extremidades serían consecuencia de un retraso de su crecimiento posterior. En este periodo de organogénesis hay una enorme susceptibilidad a influencias genéticas y ambientales que no han sido identificadas en nuestro caso. La gastrosquisis podría ser considerada fisiológica hasta el final del 3º mes.

El término atretocefalia ("a": negación; "tretocéfalo": perforaciones craneofaciales) se refiere a la ausencia de las perforaciones naturales craneofaciales. El caso presentado muestra una gravedad máxima, de hecho, no hemos encontrado otro caso similar en la literatura revisada.

P.9**MICROLISENCEFALIA TIPO BARTH ASOCIADA A LEUCOENCEFALOPATÍA**

A. Castillo Serrano, M.C. Carrascosa Romero, M.S. Vázquez García¹, M. Doyle Sánchez, M. Baquero Cano, E. Gil Pons

Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario. Albacete.

¹*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.*

INTRODUCCIÓN:

La microlisencefalia tipo 2 o síndrome de Barth se caracteriza por microcefalia extrema con agria-paquigiria, hipoplasia del tronco cerebral - cerebelo y evolución a encefalopatía epileptiforme con muerte en periodo neonatal; de herencia autosómica recesiva y etiología no filiada. Presentamos un caso con características superponibles a este raro síndrome.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes personales: Primera gestación controlada con serologías negativas y SGB positivo. Oligoamnios y cesárea urgente en semana 33+4 por doppler patológico.

Exploración física: Peso: 1.430 g. (p10), L: 43 cm. (p25-50). Microcefalia marcada con PC: 25 cm. (4 cm. por debajo de p3). Quejido y disociación toraco-abdominal. Facies peculiar por microcefalia, nariz prominente, hipotelorismo y micrognatia. Contractura articular de las cuatro extremidades.

Pruebas complementarias evolutivas: Ecografía cerebral (3 días de vida normal) y RMN (5 días de vida): microcefalia con mielinización y desarrollo cerebral retrasados para la edad gestacional correspondientes a un cerebro de 29 semanas de gestación.

- Control ecográfico a los 25 días de vida: ventriculomegalia, imágenes de leucomalacia quística periventricular y surcación cerebral disminuida.
- RMN a los 40 días de vida: microcefalia con ventriculomegalia, aumento del espacio extraaxial de predominio en fosa posterior, importante alteración de señal de toda la sustancia blanca, cuerpo calloso hipoplásico e hipoplasia de tronco, cerebelo y porción visualizada de la médula.
- EEG inicial a los 6 días de vida: signos epileptiformes intercríticos multifocales de moderada persistencia.
- EEG a los 37 días de vida: Evolución tórpida con trazado de brote-supresión; encefalopatía grave asociada a anomalías epileptiformes muy persistentes.
- Estudio metabólico: fenilalanina en madre y RN, amonio, anión gap y láctico normales.
- Serologías maternas para toxoplasma y CMV en orina negativos.
- Estudios genéticos y moleculares: cariotipo femenino normal (resolución de 550-850 bandas), FISH para Miller-Dieker normal, estudio molecular MLPA (P070) negativo (no trisomías ni monosomías), genética molecular de distrofias musculares congénitas con malformación cerebral negativa, descartada enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial mediante estudio de biopsia muscular.

EVOLUCIÓN: La evolución clínica está marcada por hipotonía generalizada con desaparición de reflejos arcaicos, desconexión del medio y estado comatoso los últimos 20 días de vida. Como problemas asociados desarrolló durante su ingreso miopatía y miocardiopatía hipertrofica no obstructiva. Como problema principal destaca la microcefalia mantenida y el desarrollo de encefalopatía epileptiforme progresiva

grave, con éxitos a los 2 meses y medio por insuficiencia respiratoria de origen central.

NECROPSIA:

Alteraciones a nivel de la sustancia blanca hemisférica con una pérdida de mielina casi total, conservándose únicamente zonas aisladas en la SB subcortical y periventricular. En las zonas desmielinizadas hay una pérdida evidente de oligodendrocitos. Estos hallazgos sugieren enfermedad de Pelizaeus-Mezbacher; estudiándose el gen SPG-2 con resultados negativos.

COMENTARIOS:

La microcefalia constituye el rasgo dismórfico guía de este caso clínico. Dentro del diagnóstico diferencial el grupo principal lo constituyen las microcefalias primarias o con genética definida. A su vez, éstas se subdividen en tres entidades: microcefalia vera, microcefalia con patrón giral simplificado y microlisencefalia (Norman-Roberts, síndrome de Barth y microlisencefalias tipos 3 y 4). Siempre hay que excluir previamente las microcefalias secundarias a factores externos y las asociadas a malformaciones cerebrales y síndromes. La presunción diagnóstica de síndrome de Barth viene apoyada en nuestro caso por la presencia de microlisencefalia, hipoplasia troncocerebelosa, así como por el curso clínico de la paciente. Sin embargo, en la evolución destaca la alteración progresiva de la sustancia blanca apoyada por datos neurorradiológicos y de necropsia. Este hallazgo hace necesario considerar también la leucodistrofia con insuficiencia oligodendrogliar en la etiología de este cuadro. La afectación conjunta de los procesos de proliferación neuronal y de mielinización justificaría la gravedad de las lesiones del SNC encontradas y la evolución fatal de la paciente.

P.10**ANOFTALMIA BILATERAL**

M.M. García González^{1,2}, P. Villalobos¹, M. Vázquez¹, N. Roig¹, I. Osiniri¹, A. Cabacas¹, C. Villalón¹

¹*Servicio de Pediatría. Hospital de Figueras. Girona.*

²*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) Madrid.*

INTRODUCCIÓN:

La anoftalmia bilateral primaria total es incompatible con la vida dado que la ausencia del desarrollo de las vesículas ópticas primarias se acompaña también de malformaciones cerebrales graves. Generalmente se utiliza el término anoftalmia como sinónimo al de "microftalmia extrema" ó "microftalmia clínica". Presentamos el caso clínico de un recién nacido con anoftalmia bilateral aislada sin otras malformaciones asociadas.

CASO CLÍNICO:

Corresponde a una cuarta gestación (la 1ª finalizó en aborto espontáneo) de padres de origen magrebí, no consanguíneos. Madre de 39 años. Gestación de curso normal. Ecografías prenatales normales. Amniocentesis: 46,XY. Parto a las 37^{semanas} semanas, eutócico. APGAR 9/10. Peso del RN: 2.870 g. (P25), talla 46 cm. (P10-25), PC 32 cm. (P10-25).

Serologías: Rubéola inmune, toxoplasma, lúes, HIV y HbsAG negativos.

Exploración clínica: Destacaban hendiduras palpebrales pequeñas y párpados hundidos. A la tracción palpebral no se visualizaban los globos oculares. Los párpados y anejos eran normales con secreción lagrimal. El resto de exploración clínica era normal.

Ecografía ocular: Que confirmó la ausencia de globos oculares.

RNM cerebral: Se remitió a unidad de oftalmología del centro de referencia, donde se efectuó la RNM, que mostró la ausencia de globos oculares sin otras malformaciones cerebrales.

Cariotipo: 46,XY (resolución entre 500-850 bandas) realizado en el ECEMC.

Al mes de vida se colocó prótesis bilateral.

El seguimiento efectuado ha sido escaso por sociopatía y no se ha podido completar el estudio. En el último control, a los 11 meses de vida, presenta un perímetro craneal de 44 cm. (-2DS) y una discreta hipotonía axial.

COMENTARIOS:

La anoftalmia es una entidad rara, con una frecuencia de 1,8/4 casos por 100.000 recién nacidos. En más del 50% de casos se asocia a otras malformaciones con una gran heterogeneidad genética. Son muchos los síndromes asociados a microftalmia-anoftalmia. El caso presentado podría corresponder a una microftalmia sindrómica tipo 4 (MCOPS 4) que se acompaña de retraso mental pero no de otras malformaciones (renales, de extremidades, dentales) como ocurre en el síndrome de Lenz; el gen está localizado en Xq27-q28. En la evolución del caso presentado se constata perímetro craneal en la -2DS y se tendrá que controlar la evolución cognitiva y la posibilidad de estudio citogenético que pueda confirmar la sospecha diagnóstica.

P.11

MIDRIASIS CONGÉNITA UNILATERAL EN UN RECIÉN NACIDO

A.M. García Sánchez, A. Pantoja Bajo, R. Valle Pérez, P. Navas Alonso, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel, A.B. Escobar Izquierdo, V. Félix Rodríguez¹, A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La pupila es un importante marcador de disfunciones oculares y/o neurológicas. La presencia de anisocoria en el recién nacido es muy poco frecuente y asociada a entidades como hematoma subdural, parálisis congénita del III par, encefalopatía hipóxico-isquémica y traumatismo del parto con rotura del músculo del esfínter del iris. La midriasis congénita aislada, no neurológica, es excepcional, con solo casos aislados descritos en la literatura. Presentamos un caso de anisocoria neonatal, discutiendo los posibles diagnósticos diferenciales y mecanismos patogénicos.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido de 24 días que ingresa por apreciarle la madre desde una semana antes asimetría pupilar por midriasis derecha. No antecedentes patológicos de interés. Padres: jóvenes y sanos, no consanguíneos. Embarazo normal. Serología de infecciones congénitas negativa. Ecografías prenatales normales. Parto: eutócico, a las 39 semanas de gestación, peso al nacer 3.550 gr. A la **exploración:** Fenotipo normal, movilidad ocular normal, ambas pupilas redondas, pupila derecha midriática y de tamaño llamativamente mayor que la izquierda, no reactiva a la luz ni al test farmacológico de pilocarpina al 1%. Pupila izquierda de tamaño normal y reactiva. Medios oculares transparentes en el

examen oftalmológico y fondo de ojo normal. Exploración neurológica normal. **Exámenes complementarios:** Hemograma, bioquímica y cariotipo: normales. Ecografía cerebral: normal. **Examen oftalmológico:** ausencia del músculo del esfínter pupilar. Cornea transparente y cristalino indemne. Gonioscopia: sinequia anterior periférica.

COMENTARIOS:

El segmento anterior del ojo deriva de la cresta neural. Diversos genes intervienen en su desarrollo como el PAX 6, cuyas alteraciones se han implicado en la anidria, anomalía de Peter, anomalía de Axenfeld-Rieger y malformaciones del nervio óptico entre otras. Otros genes, FOX cl y PIT x2, han sido implicados en síndromes de iridodisgenesia, hipoplasia del iris, anomalía de Axenfeld y síndrome de Axenfeld-Rieger, entre otras anomalías de la cámara anterior.

Nuestro paciente presenta midriasis unilateral fija aislada, sin otros defectos de síndromes malformativos oculares y más que probablemente congénita.

Se han publicado dos casos de midriasis congénita unilateral con inervación oculomotora intacta y sospecha de músculo del esfínter anómalo, así como sospecha en uno de ellos de agenesia del esfínter asociada a síndrome de Waardenburg por probable fallo en la inducción embrionaria.

Es preciso un seguimiento para descartar anomalías asociadas, síndrome de iridodisgenesia y control de la presión intraocular por la posible aparición de glaucoma.

P.12

NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE (NMLG)

M.J. García Martínez^{1,4}, S. Hernández¹, J. Torrecilla¹, J.M. Rius¹, J.J. del Río², H. Huertas^{3,4}

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

³Pediatra Emérito. Hospital José Gutiérrez Ortega. Valdepeñas (Ciudad Real).

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

RN de 37+5 semanas de EG. Parto eutócico. Peso: 2.900 g. Talla: 49 cm. PC: 33 cm. Nevus en hombro derecho de 10,5 x 6,6 cm. con superficie lisa, uniforme, color marrón oscuro, bordes bien definidos y nítido contorno eritematoso. Sin lesiones satélites. Además en glúteo derecho tiene otra lesión melanocítica de 4 mm. de diámetro sin ninguna relación morfológica con la anterior.

El **NMC** se caracteriza por presentar desde el nacimiento proliferación de melanocitos en nidos en epidermis, dermis subepidérmica y profunda, perianexiales, perineurales, perivasculares, incluso algunos disecan fibras de colágeno en dermis y tejido subcutáneo -al deberse a una alteración en la migración desde la cresta neural a los leptomeningeos y tegumento cutáneo-.

La morfología es variada: color uniforme o con varios tonos marrón-negro. Superficie puede ser lisa, cerebriforme, lobulada o abollonada, y los bordes bien definidos o irregulares o imprecisos. Pueden, o no, tener lesiones satélites.

Según su tamaño se habla de PEQUEÑOS: menor de 1,5 cm. MEDIANOS 1,5-10 cm. GRANDES 11-20 cm. y GIGANTES más de 20 cm. En

los RN hay que tener en cuenta el crecimiento proporcional esperado (los localizados en cabeza mayores de 6 cm y de 9 cm en el resto del cuerpo se consideran gigantes).

Problemas que conlleva:

- **Melanocitosis Neurocutánea (MNC):** Más probable a mayor tamaño, localización en cabeza, cuello y paravertebral y existencia de lesiones satélites. Si los melanocitos degeneran dan lugar a un melanoma en SNC. La resonancia se debe realizar antes de los 4 meses de vida para que la mielinización no interfiera o artefacte la localización de poblaciones melanocíticas. Si existe clínica (convulsiones, problemas del desarrollo motor o drenaje del LCR) el pronóstico es peor que el de la MNC asintomática diagnosticada por resonancia.
- **Malignización:** El 50% de los melanomas en los NMCG aparecen antes de los 2 años y el 70% antes de los 10 años.
- **Asociaciones a otras malformaciones:** Óseas si asientan en miembros o del SNC si están en cabeza, cuello o paravertebral.
- **Efecto estético y repercusión psicológica:** Un 30% presentan problemas sociales, un 26% trastornos emocionales y del comportamiento.

TRATAMIENTO:

La única opción que reduce el riesgo de malignización es la cirugía. Debe ser lo más completa posible (hasta fascia muscular). La dermoabradación, raspado o Láser sólo eliminan a los situados en epidermis. Cuando la cirugía no es posible, hay que realizar un seguimiento de por vida. En realidad, por la controversia que existe actualmente, el tratamiento que el paciente recibe, está en función de la opinión del especialista involucrado.

P.13

INCONTINENCIA PIGMENTARIA

L. García Arroyo, A. Pantoja Bajo, M. Güemes Hidalgo, J. Cobas Pazos, A. Arroyos Plana, R. Valle Pérez, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez-G., V. Félix Rodríguez¹, A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La incontinencia pigmenti o Síndrome de Bloch-Sulzberger es una genodermatosis que afecta a los tejidos derivados de ectodermo y mesodermo. Las manifestaciones cutáneas se presentan en cuatro estadios clínicos: inflamación vesicular perinatal, verrucoso, hiperpigmentado y atrófico. Asocia manifestaciones extracutáneas (dentarias, ungueales, oftalmológicas, neurológicas.) en 50-80% de los casos. Los hallazgos de laboratorio y anatomopatológicos específicos de este trastorno son: la leucocitosis con eosinofilia, la espongiosis eosinofílica y las vesículas. El tratamiento consiste en medidas de asepsia y antibioterapia tópica, así como el específico de las manifestaciones extracutáneas presentes. El pronóstico viene determinado por la afectación neurooftalmológica. Es poco frecuente, se transmite con herencia dominante ligada a X y expresividad variable, generalmente letal en varones. La frecuencia en el ECEMC (1.980-2.007) es de 0,042/10.000 RN.

CASOS CLÍNICOS:

CASO 1: Niña de 11 días de vida, nacida tras embarazo a término normal y parto con fórceps, que desde el 3º día de vida presenta eritema cutáneo generalizado y, a los 9 días, lesiones maculosas eritematosas y ampollas en cara anterolateral de pierna izquierda que se extienden a las 4 extremidades. **Antecedentes familiares:** Su madre presentó en su primer mes de vida lesiones ampollas en extremidades, persistiendo actualmente lesiones hiperpigmentadas residuales y alopecia en vértex. **Pruebas complementarias:** Hemograma: 19.400 leucocitos (**47%** Eosinófilos). Hemocultivo: *Staphylococcus epidermidis*. Biopsia de piel: **espongiosis eosinofílica con vesículas intraepidérmicas con eosinofilia**. Se instauró antibioterapia intravenosa por sospecha de sobreinfección bacteriana y tratamiento tópico de las lesiones. Estudio oftalmológico normal. Resonancia magnética: múltiples lesiones focales en sustancia blanca profunda y subcortical del hemisferio izquierdo y aisladas en el derecho. A los 7 meses debuta con crisis epiléptica parcial tónico-clónica y signos de encefalopatía lenta difusa moderada en hemisferio izquierdo.

CASO 2: Niña de 10 días de vida que presenta desde tercer día de vida lesiones maculopapulares y vesiculopustulosas sobre base eritematosa en cara interna de extremidades con distribución lineal; así mismo lesiones en tronco de distribución circunferencial y lesiones costrosas en occipucio. **Antecedentes familiares y personales:** Embarazo y parto normales. **Pruebas complementarias:** Hemograma 16.600 leucocitos (**19%** Eosinófilos). Biopsia cutánea: **vesícula epidérmica con excitosis y espongiosis eosinofílica**. Estudio neurooftalmológico normal. Se instauró antibioterapia tópica y medidas de asepsia con buena evolución hasta el momento actual.

DISCUSIÓN:

La Incontinencia Pigmentaria (IP) es una genodermatosis infrecuente con participación cutánea y anomalías extracutáneas. Es responsable de este trastorno la mutación del gen modulador esencial NEMO del factor nuclear kappa B, situado en Xq28.

Se diferenciará de la hipomelanosis de Ito (IP esporádica, Xp11) o de la enfermedad de Caffey tanto a nivel clínico como molecular. En las formas familiares se deben buscar signos mínimos.

P.14

DISFUNCIÓN FARINGEA CONGÉNITA AISLADA. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Valle Pérez, A. Pantoja Bajo, L. García Arroyo, A.B. Escobar Izquierdo, C. Villalba Castaño, A.M. García Sánchez, M.F. Vivas Moresco, V. Félix Rodríguez¹, A. Ureta Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Servicio de Pediatría. Toledo.

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Presentamos un paciente con disfagia congénita, compatible con disfunción faringea congénita aislada: episodios de atragantamiento y/o aspiración, con regurgitación nasal durante las tomas; leve hipotonía generalizada y ligeros rasgos dismórficos: facies hipomímica, micrognatismo con retromicrognatia. Se excluyeron causas anatómicas de disfagia.

CASO CLÍNICO:

Varón ingresado al 2º día de vida por crisis de sofocación coincidiendo con las tomas, regurgitación de leche por la nariz y estridor laríngeo. Padres sanos, no consanguíneos. Embarazo de 37 semanas, aparentemente normal, controlado en su país de origen (Marruecos). Buena calidad de movimientos fetales, no polihidramnios. Parto: eutócico. Peso natal 2.605 g. A la **exploración física**: Aspecto distrófico, microretromicrognatia. Leve hipomimia facial. Movilidad ocular normal. Excrecencia polipoidea de consistencia cartilaginosa, de 4-5 mm de diámetro, en región cervical latero-basal derecha anterior al músculo esternocleidomastoideo derecho, compatible con vestigio de defecto de cuarto arco branquial. Estridor laríngeo de predominio inspiratorio y distres respiratorio compatible con broncoaspiración. Leve hipotonía generalizada. **Exámenes complementarios**: Analítica y cariotipo normales; Rx. tórax al ingreso: bronconeumonía aspirativa; ecografía cerebral normal; ecocardiograma: CIA tipo ostium secundum. Arco aórtico y trayecto de grandes vasos normales. Tránsito esofágico superior: incoordinación motora faríngea con paso de contraste a traquea y bronquio principal derecho durante la deglución. Examen fibroscópico de vías respiratorias: sin alteraciones anatómicas. No realizada manometría esofágica. Tras resolución de su proceso bronconeumónico se realiza gastrostomía y funduplicatura gástrica tipo Nissen, con mejoría clínica y ascenso ponderal. Reingreso por gastroenteritis y deshidratación isonatrémica; no reingresos por infecciones respiratorias. Persiste el trastorno de succión-deglución a lo largo del primer año de vida.

DISCUSIÓN:

La disfagia faríngea congénita aislada fue descrita por McCaulay en 1.951, hablándose de retraso en la maduración del proceso de deglución como causa de disfagia. Es una patología grave, de etiología desconocida e infrecuente (se han descrito al menos 35 casos). Cursa con crisis de atragantamiento y procesos respiratorios de repetición. Una adecuada exploración descartará anomalías del tracto respiratorio y digestivo superior. Deben excluirse otras causas de disfagia persistente en el neonato: Malformaciones nasales, orofaríngeas y traqueoesofágicas, tumores, anomalías vasculares, causas neurológicas (síndrome pseudobulbar, síndrome de Moebius.) y musculares (distrofia miotónica, miopatías,...). El diagnóstico debe completarse con manometría esofágica (no disponible en nuestro medio) que podría mostrar las anomalías específicas de inmadurez de los pares craneales IX y X. La incoordinación puede ir mejorando con la maduración del niño en semanas o meses con parcial o total normalización en el 1º año de vida. Los pacientes que no llegan a superar la dificultad por completo, aunque pueden establecer mecanismos compensatorios que les faciliten la deglución. Se consideran que generalmente es de buen pronóstico, precisando tratamiento sintomático y medidas preventivas de broncoaspiración en espera de la recuperación clínica completa a medida que se alcanza la madurez del centro controlador de la deglución. La disfunción faríngea y el defecto de arco branquial que presenta nuestro paciente, pensamos que es una asociación casual.

P.15**ASOCIACIÓN VACTERL: TRAS GESTACIÓN POR FIV**

M. Doyle Sánchez, M.S. Vázquez García¹,
M.C. Carrascosa Romero, A. Castillo Serrano,
M.C. Medina Monzón, M. Baquero Cano

Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario.
Albacete.

¹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Las malformaciones congénitas anorectales (MAR) pueden ocurrir aisladas o formar parte de la asociación VACTERL (acrónimo inglés de defectos **V**ertebrales, **A**tresia **A**nal, malformaciones **C**ardiovasculares, **F**ístula **T**raqueo-**E**sofágica con o sin atresia, **R**enal y defectos de los miembros). El diagnóstico se establece por la presencia de al menos tres de éstas.

CASO CLÍNICO:

Motivo de ingreso: RNT/PAEG varón, trasladado a las 24 horas de vida con atresia anorrectal y distensión abdominal progresiva, resuelta tras eliminación de meconio por fístula perineal.

Antecedentes personales: Primera gestación tras FIV, controlada, serologías negativas, SGB negativo. Parto eutócico a las 39 semanas de edad gestacional con amniorrhexis espontánea > 24 horas anteparto. Administrado ciclo de penicilina. APGAR 9/10. Peso: 2.830 g. (p10-25), Long.: 47 cm. (p10-25), PC: 37 cm. (p>95).

Exploración al ingreso: Buen estado general. Buena coloración y perfusión. Fenotipo normal, sin rasgos dismórficos. Cráneo normoconfigurado, suturas permeables. Paladar y clavículas íntegros. AC: latido rítmico, centrado, soplo protomesostólico en borde esternal izquierdo. AP: normal. Abdomen distendido, doloroso, timpanizado. Ausencia de ano; orificio de fístula próximo a bolsa escrotal en asa de cubo con repliegue carnoso a nivel de sacro. Genitales externos masculinos normales, testes en bolsa, meato bien situado. Resto de exploración física normal. Analítica al ingreso: hemograma, bioquímica (iones, función hepática y renal) y coagulación normales. En radiografía simple de abdomen, importante distensión del colon y asas de intestino delgado. No se aprecian defectos sacros ni hemivértebras. Se realiza dilatación con Heggar nº 5 y lavados con sonda rectal, obteniéndose gran cantidad de meconio con disminución importante de la distensión abdominal. Se mantiene a dieta y se programan lavados rectales por turno. Cariotipo 46 XY (alta resolución).

EVOLUCIÓN:

A las 12 horas del ingreso, tras comprobar que los lavados rectales son efectivos se inicia alimentación oral con leche materna. Se objetiva adecuada tolerancia e inicia deposiciones espontáneas. Se deja nuevamente a dieta para la cirugía programada a los nueve días de vida. Se realiza anorrectoplastia sagital posterior mínima (Peña), disección del bolsón rectal, fijación dentro del complejo muscular y anoplastia a nivel del esfínter externo, localizado previamente mediante electroestimulación. La cirugía y el postoperatorio inmediato cursaron sin incidencias. Ecografía cardiaca: CIA OS 6 mm. CIV perimembranosa 6 mm. hiperflujo pulmonar, presiones pulmonares normales, DAP cerrado. Hemodinámicamente estable en el periodo neonatal y en el postoperatorio. Desde los 19 días de vida, inicia clínica de polipnea y rechazo parcial de las tomas. Radiografía de tórax: cardiomegalia y signos de edema pulmonar. Se inicia tratamiento con captopril y furosemina con mejoría clínica. Ecografía abdominal: riñón displásico multiquístico derecho. Ecografía de canal medular y cerebral sin alteraciones sonográficas significativas.

DISCUSIÓN:

La frecuencia de la asociación VACTERL es 1,6/10.000 RN vivos. La etiopatología es desconocida, si bien, se ha asociado a diabetes materna, infecciones, fármacos, drogas, e incluso infertilidad previa (que también se dio en nuestro caso). Se ha descrito un riesgo incrementado hasta el 40% de padecer defectos congénitos tras técnicas de reproducción asistida; sin embargo no hemos encontrado referidos en la literatura asociación FIV-VACTERL a pesar de ser más frecuente la apa-

riación de cada uno de los defectos congénitos de la asociación (atresia anorrectal, defectos septales cardíacos y atresia esofágica) tras técnicas de reproducción asistida.

La frecuencia de MAR varía de 1/2.000- 5.000 RN vivos. La atresia anorrectal es la MAR más frecuente, puede asociar defectos congénitos por lo que se recomienda estudio genético junto con realización de pruebas de imagen y estudios analíticos al nacimiento.

P.16 DELECIÓN PERICENTROMÉRICA 13q EN UN NIÑO CON RETRASO PSICOMOTOR Y RASGOS DISMÓRFICOS

A.H. MacDonald¹, M.L. Martínez-Fernández^{2,1},
I. Aceña¹, D. Sánchez-Izquierdo¹, J. Fernández-Toral³,
M.L. Martínez-Frías^{1,2,4}

¹Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³Sección de Genética Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

⁴Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCION:

La delección del cromosoma 13 en la región q12.11 ha sido descrita en tres casos publicados, todos con delecciones detectables por citogenética convencional. Además, hay cuatro casos en la base de datos DECIPHER con delecciones de tamaño variable desde 0,18 a 6,11 megabases. Presentamos un niño con una delección submicroscópica de la región pericentromérica de un cromosoma 13 que tiene retraso psicomotor y rasgos dismórficos distintos a los de los casos publicados. Por tanto, se analizan algunos genes afectados por la delección.

CASO CLÍNICO:

El paciente es el primer hijo de padres sanos y no-consanguíneos, ambos de 31 años en el momento del parto y sin antecedentes familiares de retraso mental. Nació tras una gestación normal. Tiene dos hermanas gemelas nacidas recientemente, sin malformaciones. A los 3 años de edad presentó retraso del desarrollo psicomotor, su talla era normal (P=50), pero tenía un perímetro cefálico con un percentil entre 3-10 y peso bajo (P=3). No tenía rasgos sugerentes de una patología concreta, pero mostraba microstomía, nariz con punta gruesa y redonda, cejas algo picudas, pestañas largas, hendiduras palpebrales ligeramente hacia abajo, retrognatia y clinodactilia de los segundos dedos de ambos pies.

ESTUDIO CITOGENÉTICO:

Debido al retraso psicomotor y a los rasgos dismórficos, fue remitida una muestra de sangre al laboratorio del ECEMC para estudio citogenético de alta resolución (550-850 bandas). El cariotipo resultó normal (46,XY), sin embargo el análisis de las regiones subtelo méricas con la técnica de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) mostró una delección en la región pericentromérica de un cromosoma 13, afectando específicamente al gen *PSPC1* que está localizado en la citobanda 13q12.11. Esta alteración se había producido "de no-

vo" dado que tanto el cariotipo como el análisis mediante MLPA de los padres fueron normales.

DISCUSIÓN:

Haciendo una revisión de la literatura, no hemos encontrado trabajos que describieran una delección submicroscópica de esta región pericentromérica, únicamente tres casos publicados con delecciones 13q de mayor tamaño que incluyen la banda 13q12.11 y cuatro casos descritos en DECIPHER.

El gen *PSPC1*, implicado en la transcripción de los receptores de andrógenos, está delecionado en nuestro paciente, por lo que podría implicar un riesgo de que el niño pueda tener problemas de desarrollo sexual. Otros genes de interés en esta región son *TUBA3A* y *GJB2*, aunque con la técnica de MLPA no podemos saber si están afectados. *TUBA3A* está situado en la parte más próxima al centrómero y pertenece a la familia de las tubulinas. Se ha observado que la mutación de este gen se asocia con el síndrome de Clouston (Displasia ectodérmica hidrótica) y el síndrome de Kabuki. Por último, el gen *GJB2*, más distal a *PSPC1*, presenta mutaciones en un alto porcentaje de personas con discapacidad auditiva.

Existe una publicación de dos gemelos con rasgos parecidos al síndrome de Kabuki y un cromosoma 13 pseudocéntrico con un centrómero inactivo que se considera una variante de la normalidad. No obstante, los autores proponen que la causa de los fenotipos podría ser una microdelección próxima a esta región (que no detectaron con las técnicas utilizadas) o bien, debido a fenómenos de imprinting.

Algunos de los rasgos faciales de nuestro paciente se asemejan a los del síndrome de Kabuki, como las cejas picudas, las pestañas largas, y la punta de la nariz deprimida. Sin embargo, el síndrome de Kabuki incluye también retraso mental (de un nivel leve a moderado), estatura baja, braquidactilia, braquimesofalangia, y clinodactilia del quinto dedo de la mano, aspectos de la patología de los que nuestro paciente solamente presenta clinodactilia, pero de los segundos dedos de los pies.

Con la presentación de este caso queremos resaltar la importancia de utilizar técnicas citogenéticas y moleculares a todo niño con malformaciones y/o retraso mental, que permiten identificar alteraciones cromosómicas y a los genes afectados por dichas alteraciones. El conocimiento de los genes perdidos o afectados puede ser de ayuda para realizar un seguimiento anticipatorio de sus potenciales efectos.

P.17 EXPOSICIÓN A FOSFOMICINA DURANTE LA GESTACIÓN

M.R. García-Benítez¹, E. Rodríguez-Pinilla^{1,2}, M.M. Real Ferrero¹, P. Fernández Martín¹, C. Mejías Pavón^{1,2}, A. Ortega Mateo^{1,2} Grupo Periférico del ECEMC, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}.

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La fosfomicina es un antibiótico bactericida con buena actividad frente a *E. Coli*, cocos Gram positivos y Gram negativos. Se prescribe

fundamentalmente en las cistitis y la bacteriuria asintomática en la gestación, en dosis única o pauta corta de uno a tres días a razón de 3g./día. La administración simultánea con cimetidina incrementa su absorción. Por el contrario cuando se administra con otros fármacos como la metoclopramida, o con la ingestión de alimentos se reduce la absorción del antibiótico. La semivida de eliminación es de 3 a 5 horas. Se utiliza por vía parenteral en los casos de infecciones urinarias complicadas, en dosis de 4-15 g./día. La fosfomicina pasa la barrera placentaria siendo el nivel en líquido amniótico equivalente al existente en sangre materna. En estudios de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratogénicos⁽¹⁾, si bien no se dispone de estudios epidemiológicos adecuados en el hombre. Por ello, la fosfomicina se encuentra dentro de la categoría B de la FDA. Sin embargo, sí hay trabajos publicados en los que se ha estudiado la efectividad de la fosfomicina que concluyen que es una buena alternativa tanto en el tratamiento de la infección urinaria como en el de la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada^(2,3).

OBJETIVO:

Dar una visión témporo/espacial del consumo de este antibiótico durante la gestación en nuestro país y analizar su potencial efecto teratogénico.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se han utilizado los datos del ECEMC del periodo comprendido entre los años 1.978 y 2.007 ambos inclusive. Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 2.474.644 nacimientos consecutivos, de los cuales 38.083 fueron niños con defectos congénitos y 36.627 fueron seleccionados como controles. La muestra de madres de los niños controles, ha sido la utilizada para el estudio del consumo durante la gestación. Para este análisis hemos utilizado el Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo, y el Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad) para medir diferencias de consumo entre CCAA. Para calcular el riesgo, estimamos el odds ratio (OR), con límites de confianza del 95% y el Test Exacto de Fisher.

RESULTADOS:

El consumo de fosfomicina durante la gestación ha sufrido un incremento estadísticamente muy significativo a lo largo del periodo analizado, siendo este incremento más acusado a partir del año 1.994. En el último año estudiado (2.007), el 9,4% de las embarazadas han estado expuestas a fosfomicina en algún momento del embarazo. La distribución del consumo de fosfomicina por CCAA muestra diferencias significativas, siendo las Comunidades Valenciana, Andalucía y Foral de Navarra las que presentan un mayor consumo, mientras que en las del País Vasco, Galicia y Canarias, se utiliza significativamente menos este antibiótico durante la gestación. El riesgo global para defectos congénitos tras la exposición a fosfomicina durante el primer trimestre del embarazo, muestra un valor de OR= 0,99; (0,59-1,67); p<0,48.

CONCLUSIONES:

Aunque los resultados de este trabajo son muy preliminares y no muestran un riesgo global para defectos congénitos, son necesarios estudios controlando factores de confusión y por tipo de defectos congénitos. No obstante, concuerdan con los datos existentes en la literatura en que la fosfomicina puede ser una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones urinarias en la mujer gestante. Si bien ante una embarazada con síntomas de infección urinaria, previamente al inicio del tratamiento siempre se debe tomar muestra de orina para realizar un antibiograma.

REFERENCIAS:

1. Koeda T, Moriguchi M, Hata T. Effect of fosfomicin-calcium on reproductive performance of rats. III. Peri- and post-natal examination. *Jpn J Antibiot* 1980.
2. M. Gobernado. Revisión Fosfomicina. *Rev. Esp Quimioterap* 2003
3. Ömer Bayrak, and col. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria. *International Urogynecology* 2006.