

PÓSTERES PRESENTADOS EN LA XXXIV REUNIÓN ANUAL DEL ECEMC, CELEBRADA EN ALBACETE DURANTE LOS DÍAS 27-29 DE OCTUBRE DE 2011

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 172-199 (2011)

P.1 VARIABILIDAD FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN. DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS**V. García González¹, M.C. Carrascosa Romero², J. Suela⁴, E. Gil Pons³, A. Rubio Ruiz¹, M.C. Medina Monz³, A. MacDonald⁵, M.L. Martínez-Fernández^{5,6}**

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría

3. Servicio de Neonatología-CIP. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Director Técnico, Genomics Laboratory, NIMGenetics. Madrid.

5. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

6. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) está causado por deleción distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), determina retraso del crecimiento pre y postnatal, y anomalías múltiples: craneofaciales (microcefalia, anomalías oculares, fisura labiopalatina, facies de casco griego), renales, cardíacas, afectación neurológica con crisis convulsivas, retraso mental de intensidad variable... Presentamos tres casos de SWH, con diferentes rasgos fenotípicos, retraso mental, y sin otras malformaciones, que requirieron técnicas citogenéticas/moleculares de diferente resolución, lo que dificultó su diagnóstico.

Casos clínicos**Caso 1**

Niña de 4 años con antecedente de RNPT de 31+6 semanas, CIR con microcefalia (Peso RN: 1.215 g).

Cariotipo: 46,XX. **RM Cerebral:** Disgenesia del cuerpo caloso, con disminución de mielinización.**EVOLUCIÓN**

Retraso grave de hitos motóricos con marcada hipotonía, encefalopatía de predominio psíquico, con ausencia de lenguaje expresivo y estereotipias manuales, sugerentes de trastorno de espectro autista (TEA); a los 18 meses inicia convulsiones febriles. EEG: Trazado compatible con encefalopatía difusa inespecífica de grado leve, sin anomalías epileptiformes definidas. **Array-CGH:** Deleción causal en la citobanda 4p16.3, de 2,87 megabases, incluyendo 29 genes OMIM, entre los que destacan los genes *WHSC1* y *WHSC2*.

Caso 2

Niña de 12 meses, con antecedente de RNT 38 semanas y síndrome dismórfico: Hipertelorismo, filtrum largo, labio superior fino, nariz bulbosa, microrretrognatia, uñas hipoplásicas. **Ecografía abdominal:** Riñón izquierdo hipoplásico (+/- 1,8 cm de diámetro mayor). **Cariotipo de alta resolución:** 46,XX. **Estudio MLPA normal.**

EVOLUCIÓN

Retraso del crecimiento, retraso global del desarrollo con rasgos incipientes de TEA; convulsiones febriles. **Array-CGH:** Deleción 4p16.3 con 3 megabases; región que involucra a los genes críticos *WHSC1* y *2*.

Caso 3

Niña de 6 años; antecedente de RNPT 34 semanas, BPEG con microcefalia. Presenta fenotipo peculiar en el que destaca microcefalia; ojos con epicantus y hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas espesas y sinofridia, pestañas largas; nariz con narinas antevertidas, boca con filtrum largo, labio superior fino y comisuras labiales hacia abajo; orejas de implantación baja. **Cariotipo:** 46,XX.

EVOLUCIÓN

Retraso psicomotor grave; crisis comiciales febriles a los 3 años, y posteriormente afebriles con actividad epileptiforme. Sospechando S. de Cornelia de Lange, se realiza estudio molecular mediante **MLPA**, con patrón de hibridación normal en las regiones cromosómicas analizadas para el **gen NIPBL** (5p13.1). En el estudio citogenético con amplificación de técnicas **FISH** se demostró deleción terminal del brazo corto del cromosoma 4 desde la banda 4p16.2, y que incluye la región del SWH.

Conclusiones

Existe gran variabilidad en cuanto a las alteraciones que presenta cada paciente con SWH, características clínicas que además varían con la edad y pueden llevar a un retraso en su reconocimiento/diagnóstico. En nuestros casos destacamos: Bajo peso al nacimiento; fenotipo peculiar con ausencia de otras malformaciones; y a nivel neurológico gran retraso psicomotor posterior con ausencia de lenguaje expresivo y rasgos autistas, todos presentaron convulsiones febriles con EEG normal, y posteriores crisis afebriles con patrón epileptogénico. Debido a que el tamaño de la deleción del brazo corto del cromosoma 4 es diferente en muchos casos, determinadas microdeleciones podrían no ser detectadas con los análisis cromosómicos de alta resolución y requieren estudios adicionales como la FISH y de mayor resolución como el *Array*-CGH para su confirmación.

P.2 SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN DE EVOLUCIÓN FATAL EN PERIODO NEONATAL

M. Martínez Villar¹, M. Navarro Martínez¹, J.M. Cerdán Reina¹, P. Gras Valentí¹, D. Montoro Cremades¹, J.L. Tarazona Fargueta¹, R. García Martínez¹, J. González de Dios^{1,2}

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El síndrome de Wolf- Hirschhorn (SWH) tiene una prevalencia mínima de 1:50.000 recién nacidos. Es causado por una microdeleción distal del brazo corto del cromosoma 4 con alteración de los genes *WHSC1* y *LETM1*. Se caracteriza por unos rasgos craneofaciales típicos, retraso en el crecimiento, hipotonía con ausencia de desarrollo muscular, retraso mental de grado variable y crisis convulsivas. Otros hallazgos son: Alteraciones óseas, cardiopatías congénitas, sordera, malformaciones del tracto urinario y anomalías estructurales cerebrales. El diagnóstico se sospecha por los hallazgos físicos sugestivos de este síndrome, confirmándose con la detección de la deleción distal del brazo corto del cromosoma 4 mediante estudio citogenético convencional (bandeo G), hibridación in situ (FISH) y/o microarray. El manejo de este síndrome se basa en la rehabilitación, logopedia y aprendizaje del lenguaje de signos, tratamiento antiepiléptico profiláctico y tratamiento de las dificultades para la alimentación (gastrostomía o terapia antirreflujo). Presentamos un caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de SWH que falleció a los 15 días de vida.

Caso clínico

Recién nacido de 41 semanas de gestación con síndrome polimalformativo detectado por diagnóstico prenatal. **Antecedentes familiares** sin interés, madre de 26 años y padre de 32. Sospecha desde la semana 33 por decalaje biométrico en ecografía, junto con hipoplasia renal bilateral, criptorquidia bilateral, III ventrículo dilatado y sospecha de agenesia de cuerpo calloso (confirmada en RMN fetal). Se realizó **amniocentesis:** 46,XY con deleción en brazo corto del cromosoma 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn). Parto eutócico en la semana 41+1. Nació un varón hipotónico, bradicárdico y sin esfuerzo respiratorio, con Apgar 3-3-7. En la **exploración física:** Peso: 2.580 g (<p5), talla: 49 cm (p25-50) y perímetro craneal: 32,5 cm (<p5). Se objetivó cráneo moldeado y braquicefálico con suturas dehiscentes. Asimetría facial con máscara equimótica derecha y edema facial acompañante; desviación del tabique con raíz nasal ancha (apariencia de "casco de guerrero griego"); hendiduras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo, pupilas puntiformes;

orejas de implantación baja con pabellones auriculares displásicos y CAEs estrechos; boca pequeña con forma de V invertida, retromicrognatia, encías displásicas y paladar ojival no hendido. Tórax campaniforme con auscultación cardíaca y pulmonar normal. Genitales masculinos con criptorquidia bilateral; ano centrado y permeable. Pies con sindactilia en base de 2º y 3º dedo bilateral. En la **exploración neurológica** destacaba hipotonía global, succión presente pero débil, con reflejos arcaicos lentificados y reactivos a estímulos.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Analítica sanguínea con función renal alterada (urea 98 mg/dl, creatinina 2,57 mg/dl); **Ecografía abdominal**, con riñón izquierdo pequeño y displásico, sin lograrse identificar el derecho; **ecografía cerebral** con hipoplasia de cuerpo caloso; **ecocardiografía** con doble lesión valvular aórtica y pulmonar. El estudio genético de ambos padres fue normal.

EVOLUCIÓN

Fue éxitus a los 15 días de vida por insuficiencia respiratoria y no se autorizó la necropsia.

Discusión

El SWH es una enfermedad rara y con un pronóstico grave, por lo que es importante conocerla para poder sospecharla. Un tercio de los pacientes fallecen antes de los 2 años de edad por las complicaciones pulmonares y/o cardiológicas. Se han descrito pocos casos con una supervivencia superior a los 10-16 años. El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante técnicas de citogenética molecular: En el 55% de los casos se trata de una deleción pura sin otras alteraciones cromosómicas y el 45% restante se trata de translocaciones que afectan también a otros cromosomas. El consejo genético es importante, ya que aproximadamente el 45% de las deleciones son heredadas de un progenitor portador de una translocación y el 55% se producen de novo. Existe una correlación genotipo-fenotipo y pronóstico, en relación con el tamaño de la deleción.

P.3 TRISOMÍA PARCIAL EN REGIÓN CENTROMÉRICA DEL CROMOSOMA 15 Y SÍNDROME DE PRADER WILLI POR DISOMÍA UNIPARENTAL (DUP)

T. Hernández Bertó¹, M.C. Carrascosa Romero², B. Alfaro Ponce³, R. Ruiz Cano⁴, M.L. Quintanilla Mata⁵, M.L. Martínez-Fernández^{6,7}

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología.

4. Servicio de Endocrinología.

5. Servicio de Genética. Hospital General de Albacete.

6. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

7. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

Presentamos un caso de Síndrome de Prader-Willi (SPW) debido a disomía uniparental materna y madre portadora de polimorfismo centromérico del cromosoma 15.

Caso clínico

RN, mujer (EG: 39 semanas y 1 día); Peso: 2.850 g (p25-50), Long.: 48 cm (p25-50), PC: 35 cm (p75-90). Ingresada para estudio por hipotonía y fenotipo peculiar, en el que destaca hiperplasia gingival con arco mandibular hipoplásico y limitación de la apertura bucal; desviación cubital de manos, e hirsutismo; resto de exploración normal, salvo hipotonía cérvico-axial de origen central.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Cariotipo de alta resolución: 46,XX. **Ecografía cerebral** y **EEG** normales. **RM Cerebral:** Asimetría de hemisferios cerebrales (menor el izquierdo), con disminución de sustancia blanca y aumento de espacio extraaxial, por atrofia cortico subcortical.

EVOLUCIÓN

A los 8 meses mejora la hipotonía, pero el fenotipo sugiere el SPW (obesidad, manos y pies de pequeño tamaño, hipoplasia de labios menores). Se amplía el **estudio genético**: la FISH con sonda SNRPN para la región 15q11-q13 objetiva una señal en cada uno de los cromosomas 15, por lo que se descarta delección a ese nivel; sin embargo, se aprecian 3 señales correspondientes al centrómero del cromosoma 15. La aplicación de FISH con sondas específicas para la región centromérica del cromosoma 15 (D15Z4) y del cromosoma 13 (D13Z1) [Cytocell] mostró dos señales, correspondientes a cada par. Sin embargo, la sonda específica para la región centromérica del cromosoma 15 (D15Z1) [Vysis], mostró 3 señales (dos de ellas localizadas en cada uno de los cromosomas 15 y la tercera en un cromosoma 13), lo que confirma la trisomía parcial de la región centromérica del cromosoma 15, con cariotipo: 46,XX.ish (D13Z1x2).ish(D15Z4x2).ish(D15Z1x3). **Estudio molecular (MLPA)**: Patrón de metilación anómalo, que coincide con una DUP de las regiones estudiadas, específicas de los síndromes Prader-Willi/Angelman (PWS/AS). **Estudio familiar**: Madre: Trisomía parcial de región centromérica del cromosoma 15: 46,XX.ish (D13Z1x2).ish (D15Z4x2).ish (D15Z1x3); con MLPA patrón normal, sin microdelección ni DUP. Padre: 46, XY.ish (D15Z1x2).

Comentarios

El 75% de los casos de SPW son causados por delección paterna de la región 15q11-q13 (zona con "imprinting" en el que sólo es activo el alelo procedente del padre, mientras que en el cromosoma materno el alelo está silenciado); siendo las DUP maternas responsables del 20% (se heredan dos cromosomas maternos y ninguno del padre); el 5% restante es debido a alteración en el centro de *imprinting* (se hereda un cromosoma paterno con *imprinting* materno) o a translocación cromosómica del 15q proximal. La presencia de trisomías parciales de regiones centroméricas, se considera un polimorfismo sin repercusiones fenotípicas (al igual que en la madre de nuestra paciente); no obstante, podrían interferir en la meiosis celular generando un mayor riesgo para DUP, como ha podido suceder en el caso expuesto previamente. En los casos familiares de SPW se han referido translocaciones balanceadas del cromosoma 15, e incluso marcadores supernumerarios, que a través de la no disyunción predisponen a la descendencia al SPW, pero no hemos encontrado referencias en la literatura asociando la trisomía del centrómero 15.

P.4 HERNIA DIAFRAGMÁTICA COMO DEBUT DE UN SÍNDROME DE WAGR ASOCIADO A LITIASIS BILIAR

A. Martínez Carrascal¹, J. Contreras Suay¹, S. Rometsch¹, S. Pardo Esteban¹, P. Ferrer González¹, M.J. Rodríguez García¹, M.L. Gómez¹, A. Pérez-Aytés², A. MacDonald³, M.L. Martínez-Fernández^{3,4}

1. Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia.

2. Unidad de Genética. Hospital La Fe. Valencia.

3. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

La hernia diafragmática congénita se suele presentar de forma aislada. No obstante en un 30 % de los casos se asocia a otras anomalías congénitas, síndromes o cromosomopatías. La frecuencia de hernia diafragmática del ECEMC en el año 2009, que fue cuando nació el paciente, era de 0,9 por 10.000 RN.

Caso clínico

Varón nacido a las 37 semanas de gestación, cesárea urgente por RPM y pérdida de bienestar fetal (deceleraciones en el RCTG). Madre 35 años. G3A1P1. Hermano vivo sano. No patología familiar. Embarazo controlado sin incidencias. Peso: 2.410 (p10-25). Long.: 47 cm (p25-50). PC: 31 (<p5). Apgar 3/5/6. Nace con llanto débil al reanimar con pp y O2 tiende a mayor cianosis por lo que se intuba, mejorando en parte pero manteniendo distrés y altas necesidades de O2. En la radiografía de tórax se evidencia hernia diafragmática derecha. Se estabiliza y traslada a UCIN de referencia. A los 43 días de vida es dado de alta con los diagnósticos de: Hernia diafragmática derecha intervenida, hipoplasia pulmonar, neumotórax persistente y recidivante, hipertensión pulmonar persistente neonatal, APGAR 3/5, hipotensión arterial, anemia, síndrome

de abstinencia a drogas, desnutrición extrauterina, conjuntivitis y testes en conducto inguinal. Por la presencia de secreción conjuntival constante y las malformaciones asociadas, es valorado por Oftalmología, realizando exploración en quirófano bajo sedación y objetivando aniridia bilateral total con presencia de opacidad corneal leve en ambos ojos, junto con catarata posterior puntiforme central en ambos ojos. El Servicio de Genética del Hospital "La Fe" de Valencia, realiza **estudio del gen WT1** con la técnica de **MLPA** donde muestra una microdelección de 1.5 Mb en la región 11p13 que incluye los genes *WT1* y *PAX6*. Se hace el seguimiento conjunto en nuestro Hospital (Rehabilitación, Ecografías seriadas, Neuropediatría) y el de referencia (Genética Clínica y Oftalmología). En las **ecografías seriadas**, para descartar aparición de tumor de Wilms, se detecta una litiasis biliar no conocida, que mantiene. La **evolución** somatométrica es una grave detención de su desarrollo, junto a retraso psicomotor; tiene cuadro de bronquiolitis y neumonía por Neumococo que precisa ingreso a los 15 meses.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En el laboratorio del ECEMC, se realiza **cariotipo de alta resolución** en el que se detecta una deleción intersticial del brazo corto de un cromosoma 11 (11p), en la banda p13. Este hallazgo indica que la deleción es de mayor tamaño que la identificada por MLPA, alrededor de 4Mb, afectando por tanto, a mayor número de genes.

Comentarios

La asociación de hernia diafragmática y WAGR se ha descrito en 4 publicaciones previas. Aunque es poco frecuente, su explicación patogénica podría ser porque el gen *WT1* en la fase embrionaria se expresa en el mesotelio pleural y abdominal que participa en la formación del diafragma; es de interés que las hernias diafragmáticas congénitas de Bochdalek afectan al diafragma izquierdo en el 80-90% de los casos, por lo que una hernia derecha debe hacernos pensar más en la asociación dentro de un síndrome. Los síndromes de genes contiguos, como el WAGR, posibilitan la explicación patogénica de mecanismos genéticos aún no conocidos, por lo que la asociación de litiasis biliar mantenida desde la etapa neonatal y en un primer momento achacable a las complicaciones perinatales, obliga al intento de explicación genética.

P.5 SÍNDROME DE JACOBSEN (microdelección 11q23q24)

J.P. Navarro¹, A. Verdú¹, F. López¹, M.C. Segoviano¹, P. Rojo¹, A. Pantoja¹, A. Ureta¹, V. Félix^{1,2}

1. Unidad Neonatal; Servicio de Neurología Pediátrica; Servicio de Genética Clínica. Hospital Virgen de la Salud, Toledo.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

Introducción

En 1973, Jacobsen y cols. describieron este síndrome genético causado por una deleción del cromosoma 11, de 7-20 Mb, localizada en 11q23q24. En el 85% de los casos ocurre *de novo* y en el 15% se debe a segregación no equilibrada de una traslocación familiar equilibrada u otros reordenamientos cromosómicos. Los rasgos clínicos más comunes son retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor y fenotipo característico.

Caso clínico

Varón nacido a las 29 semanas de gestación, peso 1.350 g (p25), talla 38 cm (p25-50). Madre secundigesta, padres sanos, no consanguíneos. Embarazo sin patología intercurrente. Parto por cesárea por sospecha de *abruptio placentae*, amniorrexis 25 horas anteparto con líquido sanguinolento, APGAR 8/9. **Exploración física:** Macrocefalia, frente amplia, labio leporino frustrado (reparado) unilateral derecho, boca en carpa, orejas de implantación baja, raíz nasal ancha, oblicuidad antimongoloide de los ojos.

EVOLUCIÓN

Los problemas encontrados han sido: Trombocitopenia neonatal que precisó transfusiones de plaquetas, hemorragia intraventricular grado II con hidrocefalia posthemorrágica e hipotiroidismo. A los 3,6 años presenta retraso psicomotor moderado, crecimiento normal y los rasgos fenotípicos característicos. El **diagnóstico citogenético** se realizó con técnica de **MLPA** y se confirmó con **FISH**: 46,XY,del(11)(q23q24).

Comentarios

Desde la descripción de Jacobsen y cols. se han publicado más de 200 casos del síndrome. La posibilidad de que se produzca un parto prematuro es del 30%. Durante el periodo neonatal, estos niños suelen requerir hospitalizaciones prolongadas por problemas en la alimentación (relacionados con hipotonía), cardíacos o por sangrado. La trombocitopenia desde el nacimiento se produce hasta en el 88% de los casos, debida a una disfunción plaquetaria por retraso en la maduración de megacariocitos (micromegacariocitos). Las malformaciones cardíacas se dan en 2/3 de los casos, como corazón izquierdo hipoplásico y CIV.

Las dismorfias craneofaciales más características son deformidades craneales como trigonocefalia, hipertelorismo, ptosis palpebral, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, epicantus, puente nasal ancho, nariz corta, boca en V y orejas de implantación baja, en rotación posterior.

Otras anomalías incluyen estatura corta, criptorquidia, atresia anorrectal, displasia renal, coloboma de iris o tortuosidad de vasos retinianos, alteraciones del comportamiento y déficit intelectual de grado variable.

Un 20% de los niños fallecen durante los dos primeros años de vida, sobre todo por malformaciones cardíacas y en segundo lugar por sangrado.

El manejo debe ser multidisciplinar y requiere evaluación por pediatra, neuropediatra, cardiólogo pediátrico, oftalmólogo, logoterapeuta y genetista clínico.

P.6 PACIENTE CON DUPLICACIÓN 16q22-q24 CON POCA EXPRESIVIDAD FENOTÍPICA

M.I. Buedo Rubio¹, M.C. Carrascosa Romero², T. Hernández Bertó¹, E. Balmaseda Serrano³, M.S. Hoyos Vázquez³, L. del Rey Megías⁴

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Gastroenterología Pediátrica.

4. Servicio de Cardiología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción

La duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 16 es una alteración poco frecuente, a menudo asociada con anomalías congénitas múltiples, retraso psicomotor grave, y una supervivencia limitada más allá de la infancia. Se presenta una paciente con trisomía parcial 16q proximal y escasa sintomatología, y revisamos la literatura.

Caso clínico

Niña de 13 meses remitida a la consulta de Neuropediatría para estudio por hipotonía. Sin antecedentes familiares de interés. **Antecedentes personales:** Nació a las 41 semanas y 2 días de gestación, mediante parto eutócico. Peso: 3.050 g (p25), talla: 49 cm (p25-50). Diagnóstico previo de hipotiroidismo secundario a hipoplasia del lóbulo tiroideo congénito. **Exploración física:** Peso 8 kg, talla 72 cm y PC 44 cm. Fenotipo con hendiduras palpebrales antimongoloides, sin otros rasgos malformativos; hipotonía periférica, secundaria a hiperlaxitud articular, y resto de exploración normal.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Cariotipo de alta resolución (mediante estudio citogenético con bandas G): 46,XX,dup(16)(q22q24). Cariotipo de los padres normal. **RM Cerebral, ecografía abdominal y ecocardiograma** sin hallazgos patológicos.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La hipotonía condicionó retraso de hitos motóricos, con sedestación estable a los 14 meses, marcha libre a los 23 meses; posteriormente, con la mejoría progresiva de la laxitud articular, desapareció la afectación del tono muscular y los problemas motóricos asociados. El psiquismo ha sido normal para su edad, salvo déficit de atención e hiperactividad asociado. A los 4 años y 11 meses comenzó con crisis comiciales, con

primer episodio en contexto febril, de origen epiléptico focal, sobre áreas parieto-occipitales de hemisferio izquierdo. Diagnosticada de epilepsia occipital benigna, sin tratamiento en el momento actual.

Discusión

Si bien la trisomía 16 completa es una causa frecuente de abortos espontáneos, la duplicación parcial del cromosoma 16 es poco frecuente y generalmente secundaria a traslocaciones recíprocas parentales, asociando habitualmente deleciones de segmentos diferentes de otros cromosomas. En la literatura se han descrito al menos 21 casos de duplicaciones puras del cromosoma 16, localizadas desde la región q11 (proximal) a la q24 (distal), siendo tan sólo 6 casos los que se sitúan entre q21 y q24, y no hemos encontrado ningún caso afectando a la región q22-q24, región en la que se localiza la duplicación de nuestra paciente. En la mayoría de estas trisomías parciales, se describen malformaciones craneofaciales (frente amplia con estrechamiento bitemporal, puente nasal ancho, fisuras palpebrales antimongoloides,...), anomalías auriculares, vertebrales, defectos cardiacos, y afectación neurológica (epilepsia, retraso mental grave e importantes trastornos del comportamiento), lo que contrasta con la escasa sintomatología de nuestro caso. Aunque algunos autores han tratado de caracterizar el síndrome de la trisomía parcial 16q, otros abogan por resaltar la importancia de la región afectada, correlacionando ésta directamente con la clínica; sin embargo, la correlación fenotipo/genotipo se ve dificultada por el diferente tamaño y posición de las regiones duplicadas. Todos los pacientes con descripción clínica disponible tienen otras anomalías congénitas y discapacidad intelectual, contrastando con nuestra paciente que sólo presenta hasta el momento problemas de conducta y epilepsia benigna, lo que podría estar en relación con la afectación más distal de esta región 16q, como sugieren los casos consultados en la literatura.

P.7 MICRODUPLICACIÓN 17q25 EN NIÑA CON RETRASO PSICOMOTOR Y RASGOS DISMÓRFICOS

M.J. Simonet Lara¹, M.V. Esteban Marfil^{1,3}, J.F. Expósito Montes², E. García Jiménez¹, J.S. Vélchez Pérez¹, J. de la Cruz Moreno¹

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Cardiología infantil. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

Los desequilibrios cromosómicos a menudo se asocian con problemas de aprendizaje, dismorfias y anomalías del crecimiento. Aunque la combinación de características clínicas no siempre es diagnóstica de un síndrome particular, puede sugerir la existencia de un desequilibrio cromosómico. Las técnicas de citogenética clásica tienen una resolución limitada y no son fiables para cambios sutiles en el número de copias que involucran a segmentos cromosómicos de una longitud de 5 Mb o menos. Las sondas de FISH para detectar reordenamientos subteloméricos han dado un rendimiento diagnóstico significativo (en torno al 6%) en pacientes con incapacidad inexplicable de aprendizaje y rasgos dismórficos, pero las deleciones y duplicaciones cromosómicas intersticiales no se pueden detectar con este método. Por contra, la array-CHG ofrece un rápido análisis de alta resolución de todo el genoma identificando ganancias o pérdidas de segmentos de ADN.

Caso clínico

Niña de 18 meses de edad actualmente, estudiada por síndrome polimalformativo consistente en microcefalia, facies peculiar, cardiopatía congénita (estenosis valvular pulmonar y CIAos), falta de medro postnatal y retraso psicomotor leve-moderado.

Antecedentes perinatales: Cesárea a término por presentación podálica. Peso: 2.850 g (p10). Talla: 49 cm (p25-50). PC: 32 cm (p3).

Antecedentes familiares: Madre con hipoacusia (refiere que por otitis repetidas). Prima hermana: CIA y estenosis pulmonar.

Exploración física actual: Peso: 8,5 kg (<p3), Talla: 77 cm (p10) y PC 41 cm (<p3). Facies: microftalmía, hipotelorismo, epicanto bilateral, frente abombada, orejas de implantación baja, rotadas y posteriores.

Paladar discretamente ojival. Soplo 3/6 sistólico eyectivo en foco pulmonar. Bipedestación con apoyo. No deambulación. Buena respuesta neuropsicológica.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Serologías TORCH, aminoácidos en sangre y orina, cribado de errores innatos del metabolismo, láctico, amonio, pirúvico y marcadores de celiaquía: Todo negativo. Fondo de ojo normal. PEAT normales. **Cariotipo convencional:** 46,XX. **TAC craneal** con reconstrucción 3D: Normal. **RMN cerebral:** Aumento de astas ventriculares laterales asimétrica y moderada de 3º ventrículo.

Microarray CGH 60K: Duplicación 17q25.1 de 0,826 Mb.

Estudio de cariotipo y FISH para región subtelomérica 17q en ambos progenitores: Normal.

Comentarios

La región terminal 17q contiene varios genes que se han relacionado con diversas patologías: *GRB2* (síndrome de Silver-Russell), *USHG1* (síndrome de Usher), *SLC25A19* (neuropatías) y *TSEN54* (Hipoplasia pontocerebelar).

Nuestro caso no tiene características específicas de ningún síndrome clínicamente reconocible. No obstante, existen otros casos publicados de duplicación terminal del cromosoma 17q en los que también se han descrito retraso madurativo y rasgos dismórficos similares (microcefalia, frente prominente, defectos cardíacos y talla baja).

El estudio de los padres es recomendable para aclarar el origen y la posible implicación de esta duplicación en la patología del paciente y para el asesoramiento con respecto a futuras gestaciones, tratándose en nuestro caso de una alteración de novo.

P.8 ¿SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL SIN CARDIOPATÍA?

A. Rubio Ruiz¹, M.C. Carrascosa Romero², E. Gil Pons³, E. Bermejo-Sánchez^{4,5}, V. García González¹, A. Martínez Gutiérrez³, A. Correas Sánchez³

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología-CIP. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. ECEMC, CIAC, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

Presentamos un caso clínico con manifestaciones superponibles a las del síndrome de Ritscher-Schinzel pero sin cardiopatía.

Caso clínico

Antecedentes familiares: Sin interés, padres no consanguíneos. **Antecedentes personales:** Primera gestación controlada, hidramnios moderado. Cesárea urgente a las 35 semanas por patrón no reactivo. Nace un varón en apnea y bradicardia, precisando intubación posterior, traslado a UCIN y ventilación mecánica. **Exploración física:** Peso, talla y PC en p50-75; fenotipo peculiar, incluyendo hipertelorismo ocular, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, raíz nasal ancha, orejas de implantación baja, fisura palatina completa, boca en carpa, frente prominente, segundo dedo de ambas manos acortado, desviación radial de las falanges, implantación de pulgar digitalizada y tórax ligeramente en quilla; hipotonía axial grave y ausencia de respiración espontánea. Resto de exploración normal.

EVOLUCIÓN

Fallece a los 39 días de vida.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma, bioquímica, coagulación y amonio normales; estudio metabólico normal. **Ecocardiograma** normal, sin visualizar anomalía estructural. **Ecografía abdominal** sin hallazgos patológicos. **EEG** con períodos

de atenuación del trazado de breve duración y persistencia media. **Ecografía cerebral** sin hallazgos sonográficos de interés. **RM craneal:** destaca paladar blando hendido, fosa posterior pequeña con cerebelo y vérmix hipoplásico, quiste de fosa posterior que envuelve el cerebelo y que se comunica con la porción más caudal del IV ventrículo, siendo estas alteraciones compatibles con malformación de Dandy-Walker. **Estudio oftalmológico** que no evidencia coloboma, cataratas ni megalocórnea, fondo de ojo normal. Estudios genéticos: **Cariotipo de alta resolución:** 46,XY, masculino normal; **MLPA de regiones subteloméricas:** Normal y **Array CGH:** Sin alteraciones significativas. **Necropsia:** Hipotrofia de tronco cerebeloso con lesión pseudoquistica meníngea, cerebelo y vérmix hipoplásico desde el punto de vista macroscópico, pero con laminación histológica acorde con la edad.

Comentarios

Las principales anomalías del Síndrome de Ritscher-Schinzel, también llamado síndrome de las 3C (cráneo-cerebelo-cardíaco), incluyen: 1. Sistema nervioso central: Variantes de la malformación de Dandy Walker que comprenden hipoplasia del vérmix cerebeloso, aumento del tamaño del IV ventrículo, aumento del tamaño de la cisterna magna e hidrocefalia. 2. Cardíacas: Defectos del canal atrioventricular, tetralogía de Fallot, doble orificio de salida del ventrículo derecho, defecto de los tabiques auricular y ventricular. 3. Craneofaciales: Frente prominente, gran fontanela anterior, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido y fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo. Otras anomalías ocasionales son: Macrocefalia, occipucio prominente, retraso mental, coloboma, paladar hendido, braquidactilia y pulgar situado proximalmente, entre otras. La RM cerebral de nuestro paciente reveló una fosa posterior pequeña, con cerebelo y vérmix hipoplásico, lo que nos llevó a realizar el diagnóstico diferencial con la hipoplasia pontocerebelosa. Sin embargo, debido a los rasgos fenotípicos del niño, y a pesar de que el estudio genético fue negativo (no se encontraron alteraciones en el cromosoma 22q11.2, ni deleciones subteloméricas del cromosoma 6p como en algunos casos descritos en la literatura), el diagnóstico podría ser compatible con el síndrome de las 3C, con la salvedad de que nuestro paciente no presentaba cardiopatía estructural asociada. ¿Podríamos estar ante una variante del síndrome de Ritscher-Schinzel sin cardiopatía? Planteamos el caso para su discusión clínica.

P.9 SÍNDROME NEUROFACIODIGITORRENAL A PROPÓSITO DE UNA OBSERVACIÓN

A. Holgueras¹, A. Pantoja¹, R. Luque², R. Martín Crespo,² M.C. Segoviano¹, P. Rojo¹, M.D. Sánchez Redondo¹, A. Ureta¹, E. Bermejo-Sánchez^{3,4}

1. Unidad Neonatal.

2. Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

3. ECEMC, CIAC, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

Freire-Maia y cols. describieron en 1982 dos hermanos con retraso mental y múltiples anomalías congénitas: Neurológicas (macrocefalia e hipotonía con alteración del electroencefalograma), faciales (frente prominente, pabellones auriculares dismórficos de implantación baja y posterior, surco en el dorso de la nariz), digitales (incipiente trífalangismo, camptodactilia) y renales (agenesia renal unilateral). Ellos sugieren el nombre de síndrome neurofaciodigitorrenal, desde entonces sólo se ha publicado un caso más. Aportamos una paciente que pensamos que podría reunir criterios de esta asociación.

Caso clínico

Recién nacida que ingresa por uropatía malformativa de diagnóstico prenatal. Padres jóvenes y sanos. No consanguíneos. Madre primigesta, primípara. Embarazo gemelar, aborto diferido de uno de los gemelos en el primer trimestre. No exposición conocida a teratógenos. **Ecografías prenatales:** A la 20ª semana se aprecia doble sistema pielocalicial bilateral con hidronefrosis. Hidramnios. Parto a término, eutócico, Apgar 8/9.

Exploración: Peso 3.100 g, Perímetro cefálico 37 cm, madurez de 38 semanas de gestación. Fenotipo peculiar, macrocefalia relativa, frente amplia, leve ptosis palpebral, punta nasal ancha, pabellones auriculares de implantación baja y posterior, se palpa masa en hemiabdomen izquierdo. Pulgares largos. Hipotonía generalizada.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Análítica general y cariotipo de alta resolución normal. Ecografía cerebral y estudio de **fondo de ojo normal. Electroencefalograma normal. Ecografía abdominal y uorresonancia magnética:** Doble sistema excretor bilateral con megauréteres de hemirriñones en ambos sistemas, cecoureterocele bilateral con oclusión del cuello de la vejiga. Displasia renal.

EVOLUCIÓN

Alteración de la succión y distrofia, precisa gastrostomía a los 4,5 meses. Infecciones urinarias de repetición, nefrectomía a los 10 meses. **RM cerebral:** Hidrocefalia comunicante que precisa derivación a los 22 meses. Retraso ponderoestatural, ligero retraso mental y del lenguaje. Cambios fenotípicos; raíz del pelo de implantación alta bifrontal, pelo escaso, hipertelorismo, maloclusión dentaria, cuello corto, cifosis leve, hipotrofia de masas musculares, más marcada en extremidades inferiores.

Comentarios

El conjunto de anomalías de nuestra paciente es similar a las descritas en el síndrome neurofaciodigitorenal, aunque nuestra paciente no presentaba el surco en el dorso de la nariz ni las alteraciones electroencefalográficas de la descripción inicial. Se descarta el síndrome FG por la ausencia en nuestro caso de afectación anal y gastrointestinal, el síndrome de Noonan por criterios clínicos, y también el síndrome CODAS por presentar este último alteraciones dentales típicas y displasia espondilotorácica con hendiduras coronales en las vértebras.

Se ha sugerido herencia ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. La publicación de nuevos casos y las nuevas técnicas de genética molecular podrían aclarar las bases genéticas de esta asociación.

P.10 AMIOPLASIA CONGÉNITA

A. Holgueras¹, C. Herraiz¹, J. Guari¹, J. Díaz¹, A. Pantoja¹, M.D. Sánchez-Redondo¹, J.P. Navarro¹, V. Félix², A. Ureta¹

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

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

La amioplasia congénita (AC) es una anomalía del desarrollo muscular por aplasia o hipoplasia de muchos de los grupos musculares durante el desarrollo embriológico, que se caracteriza por la rigidez marcada, no progresiva, y deformidad grave de muchas articulaciones, fundamentalmente de las extremidades, de aparición en el periodo neonatal. Afecta a las cuatro extremidades y suele ser esporádica y no progresiva. Se describe una evolución más favorable en los desórdenes distales. Hall et al (1983) denominaron amioplasia a la forma clásica de la Artrogriposis Múltiple Congénita. Etiológicamente puede ser consecuencia de procesos neurogénicos, miopáticos, mecánicos (compresión intrauterina 2ª a oligoamnios o bridas amnióticas), conectivopatías, exposición a teratógenos o accidente vascular intraútero, con hipotensión en el estadio de formación de médula espinal fetal, siendo dañadas en su funcionamiento las células del asta anterior, más susceptibles a hipoxia.

Se asocia a más de 300 enfermedades diferentes, muchas de ellas con defectos congénitos (óseos, cardíacos, renales y del SNC). La ausencia de movimientos fetales o acinesia es un hallazgo común que acompaña a las contracturas. Son frecuentes las fracturas perinatales.

Microscópicamente, se observa una infiltración grasa y fibrosa entre las escasas fibras musculares, en los tejidos blandos periarticulares y en la grasa subcutánea; incluso la piel permanece tensa y desprovista de elasticidad. La alteración muscular es estática y no progresiva. Las deformidades clínicas más frecuentes de la AC, incluyen pies zambos graves, deformidad de las rodillas en flexión o en extensión a veces con luxación de la misma, luxación congénita de la cadera, grave e irreductible, deformidad en flexión de dedos y muñecas, deformidades en extensión de los codos y deformidad en aducción de los hombros. El tronco normalmente no está afectado, pero puede presentar escoliosis.

Caso clínico

Mujer recién nacida de 37 semanas de gestación y parto vaginal, bajo peso para EG (1.884 g, <p3). Apgar 2-5, intubada en paritorio por escaso esfuerzo respiratorio. No antecedentes familiares de interés. Hay

disminución de movimientos fetales, índice de líquido amniótico normal. La ecografía a la semana 36 muestra aumento del tejido graso en las cuatro extremidades. La **exploración física** objetiva moldeamiento cefálico con diástasis de suturas craneales; microrretrognatia y paladar ojival; nariz pequeña, hemangioma capilar en línea media; dientes neonatales; cordón umbilical largo con quiste de cordón y 3 vasos. Artrogriposis grave: Caderas flexionadas, luxadas y pies equino-varos. Manos con pliegues palmares ausentes, clinodactilia y camptodactilia del 5º dedo; dedos alargados y de aspecto céreo; hipoplasia de labios menores.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Elevación de enzimas musculares: CK 822 mU/ml; CK-MB 1642 mU/ml), con disminución posterior (en el contexto de hipoxia perinatal). Enolasa neuronal aumentada (130,30 ng/ml). F.O: Hemorragias retinianas, pupilas normales. **Rx:** Costillas finas y acabalgadas; dextroposición cardiaca; fractura a nivel de diáfisis humeral. **Ecografía abdominal y cerebral** sin hallazgos. **Ecocardiograma:** Dextroposición cardiaca. **Cariotipo:** 46,XX normal. **Biopsia muscular:** Ausencia de tejido muscular, sustituido por tejido fibroadiposo.

EVOLUCIÓN

Ausencia de motilidad espontánea, excepto leve movilidad palpebral. Reflejos osteo-tendinosos ausentes. Precisa ventilación mecánica y soporte inotrópico. Criterios neurológicos de coma. Fallece a la semana de vida.

Comentarios

La artrogriposis no es un diagnóstico específico, sino una descripción de hallazgos clínicos. Precisa un enfoque multidisciplinario para establecer un diagnóstico de certeza.

La amioplasia congénita es la forma clásica y más común de la artrogriposis múltiple congénita y afecta fundamentalmente a los 4 miembros, siendo su aparición esporádica.

El pronóstico se relaciona con el grado de severidad del compromiso articular y la asociación con otras malformaciones.

P.11 ALGO MÁS QUE ZAMBOS

D. Ainsa Laguna¹, M. Porcar Almela¹, M.A. Martín Serrano¹, C. Castillo Rukoz¹, M.P. Tarrazó Millet², C. Poyatos Ruipérez³, A. Sanchis Calvo^{1,4}

1. Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Obstetricia.

3. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El **pie zambo o equino varo congénito** es el defecto más común de la extremidad inferior y se diagnostica fácilmente por ecografía prenatal. Su etiología es multifactorial y tiene tratamiento postnatal, así que cuando su presentación es aislada, el pronóstico es favorable. Pero puede asociarse a otras anomalías de difícil detección intraútero, formando parte de una secuencia o de un síndrome polimalformativo, lo que implica peor pronóstico (defectos del cierre del tubo neural, cromosopatías, secuencia de hipomotilidad fetal, enfermedades neuromusculares, esqueléticas). La frecuencia de pies zambos aislados registrada por el ECEMC entre 933.156 recién nacidos durante los años 2001-2009 ha sido de 3,54/10.000 RNV (IC 95%: 3,17-3,94). En nuestro hospital, se ha registrado la misma frecuencia entre 2001 y 2011 al diagnosticar 7 casos entre 19.787 RNV.

La **secuencia de Moebius** es un defecto congénito infrecuente, esporádico y de etiología heterogénea. Se postula un origen vascular, por disminución del flujo sanguíneo en las estructuras dependientes de la arteria subclavia primitiva en el desarrollo. Clínicamente se presenta como una diplegia facial y parálisis del VI par que impide la mirada lateral, lo que genera una cara inexpresiva y estrabismo. Se describe también parálisis de otros pares craneales (III, IV, V, IX, X y XII), asociando ptosis palpebral, hipomotilidad lingual, llanto anómalo, déficit del lenguaje, trastornos de la deglución y del ritmo cardíaco. Un tercio de los pacientes

tienen paladar hendido y úvula bífida. Los pies zambos se presentan también casi en un 25% como consecuencia de la deficiencia neurológica en el movimiento temprano de los pies, así como reducción distal de extremidades, sindactilia y oligodactilia. Un 30% de los pacientes asocia retraso mental y comportamiento autista.

Se reserva el término de **Síndrome de Moebius** para los escasos cuadros de parálisis congénita del VI y VII par craneal sin afectación de extremidades, de carácter familiar, para el que hay descritos 4 loci (13q12.2-q13, 1p22, 3q21-22, 10q21).

En el ECEMC, la frecuencia de Secuencia de Moebius en el periodo reseñado ha sido de 0,12/10.000 RNV (IC 95%: 0,06-0,21), habiéndose registrado un total de 11 pacientes, dos de ellos con pies zambos. En nuestro hospital, se han diagnosticado 2 casos entre 19.787 RNV. El 1º era un varón nacido tras FIV, con grave afectación neurológica y parálisis de varios pares craneales (III, VI, VII, IX), secundaria a hemorragia pontina, de pedúnculo cerebeloso y lóbulo temporal derecho. El 2º es otro varón que presentamos a continuación, diagnosticado prenatalmente de pies zambos en el que la afectación de pares craneales se puso de manifiesto tras el nacimiento.

Caso clínico

Corresponde al segundo hijo de padres sanos, con antecedentes de metrorragia y amenaza de aborto en el 2º mes de gestación y polihidramnios en la semana 30. Se detecta pie zambo bilateral en ecografía prenatal en 1º trimestre. **Amniocentesis:** 46,XY. Al nacimiento se confirman pies equino-varos muy rígidos. Presenta además deficiencia transversal distal de los 4 miembros, con pliegue palmar único en la mano derecha. Hipoplasia del 2º al 5º dedos, más marcada en 3er y 4º radio digitales, con agenesia e hipoplasia de uñas. Facies inexpresiva, hipotónica, con comisuras bucales hacia abajo y labio superior arqueado. Estrabismo convergente de ambos ojos. Llanto ronco. Problemas de alimentación por trastorno de la succión y deglución.

Conclusiones

Aunque la forma de presentación más frecuente de los pies zambos es la aislada, se requiere una exploración minuciosa de estos recién nacidos antes de informar sobre el pronóstico evolutivo.

P.12 LINFEDEMA CONGÉNITO PRIMARIO SIMPLE Y FAMILIAR

J. M. Cerdán Reina¹, P. Gras Valentí¹, M. Martínez Villar¹, L. Sanguino López¹, P. Muñoz Álvarez¹, R. García Martínez¹, J. González de Dios^{1,2}

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El linfedema es la acumulación de líquido linfático en el espacio intersticial por una obstrucción en el flujo linfático. El linfedema idiopático primario puede ser de tres tipos: Precoz, que es aquel que comienza tras la pubertad y antes de los 35 años (65-80%), donde el subtipo familiar se denomina Enfermedad de Meige; tardío, que aparece en mayores de 35 años (10%), y congénito (10-25%), donde el subtipo familiar se denomina Enfermedad de Milroy (2%). Sólo un 5% de los linfedemas primarios son familiares. El secundario es debido a una obstrucción mecánica en el sistema linfático. A continuación exponemos un caso de linfedema no hereditario o simple y otro de Enfermedad de Milroy, que nacieron en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) en los años 2009 y 2011, respectivamente.

Caso clínico

Caso 1

Varón producto de la tercera gestación de padres sanos no consanguíneos, edad materna 35 años, paterna 33. Parto eutócico, a término. Apgar 9/10. No antecedentes familiares de linfedema. Peso al nacimiento 3.760 g, longitud 52,5 cm y perímetro cefálico 35,5 cm, todos ellos en percentiles adecuados. A la **exploración**

se observa edema localizado en ambos pies, no indurado, de predominio en dorso de pies y dedos, que apenas deja fovea, con coloración de piel suprayacente normal e hipoplasia ungueal; también afecta a plantas pero no supera el tobillo en dirección proximal; además presenta edema palpebral bilateral leve. **Estudios analíticos** normales, con **cariotipo** 46,XY. **Pruebas de imagen:** Ecografía abdominal normal; ecografía cardiaca con foramen oval permeable; y en la eco-doppler de ambos pies se apreció un aumento de partes blandas sin vascularización anómala, ecogenicidad homogénea y simétrica sin lesiones quísticas.

Caso 2

Varón, producto de la primera gestación de padres sanos no consanguíneos, etnia gitana, edad materna 19 años, paterna 17. Embarazo normal. Parto eutócico, a término. Apgar 9/10. Peso al nacimiento 3.085 g, talla 48 cm, perímetro cefálico 34 cm, todos en percentiles normales. Al nacimiento presenta edema en ambos pies, no diagnosticado mediante ecografía prenatal. Se trata de un edema localizado, no indurado, de predominio en dorso y dedos, que deja fovea, coloración de piel suprayacente normal, con leve afección de las plantas. No edemas a otros niveles ni otras malformaciones externas evidentes. Se realiza un **estudio ecocardiográfico**, asociando foramen oval permeable. Cabe destacar que toda la rama familiar paterna se halla afecta de forma congénita de linfedema y esto se ha podido confirmar en 3 generaciones previas: padre, tíos, primos, abuela y bisabuelo.

Discusión

La enfermedad de Milroy se debe a una mutación en el gen del receptor de la tirosín quinasa *VEGFR3*, situado en la región cromosómica 5q35.3, con penetrancia incompleta. Afecta a 1:10.000 nacimientos; el 70% son mujeres. El linfedema simple es la forma congénita no hereditaria.

La frecuencia global de linfedema en el ECEMC (período 1980-2010), en cualquier presentación clínica, es decir, asociado o no a otros defectos congénitos, es de 0,43 por 10.000 recién nacidos (intervalo de confianza al 95%: 0,36-0,52). En el HGUA la frecuencia es 0,65 por 10.000 recién nacidos vivos (período 1995-2010).

En su fisiopatología destaca una obstrucción del drenaje linfático, que aumenta las proteínas del territorio extravascular y genera retención de agua y fibrosis. Generalmente afecta a extremidades inferiores de forma bilateral, más raramente a piernas, manos y antebrazos, intestino, hígado, genitales y pulmones. Clínicamente se caracteriza por presentar edema (con o sin fovea), dolor, pesadez u hormigueos, en ocasiones piel seca y tensa. Puede conllevar algunas complicaciones: La celulitis y linfangitis estreptocócica es la complicación más frecuente; otras más raras son el linfangiosarcoma o angiosarcoma. Puede ir asociado de otras malformaciones como distiquiasis, cardiopatías congénitas, hidrocele, quistes extradurales, anomalías vertebrales, malformaciones cerebrovasculares, síndrome de uñas amarillas, labio leporino e hipoacusia; o a ciertos síndromes (Turner, Noonan, Klippel o Kassalbach). El diagnóstico es clínico, aunque mediante linfografía se puede objetivar hipoplasia, dilatación y tortuosidad de los vasos linfáticos. En ocasiones se hacen ecografías para descartar edemas en vísceras internas y se debe realizar cariotipo. El tratamiento se basa en terapia descongestiva y el manejo de las complicaciones; las linfangiectomías se reservan para casos refractarios e invalidantes.

P.13 FORMA LETAL DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

M.M. García González^{1,4}, M. Vázquez¹, P. Villalobos¹, A. Cabacas¹, S. Julien¹, M. Alegre de Miguel², M.L. Martínez-Fernández^{3,4}

1. Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Figueres. Fundació Salut Empordà.

3. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El síndrome de Cornelia de Lange (CDLS) es un síndrome polimalformativo bien conocido por presentar una dismorfia facial característica. En un 50-60% de los casos se produce por una mutación del gen *NIPBL*, localizado en el cromosoma 5p13.1, que codifica para un componente del complejo de la cohesina.

Existe una amplia heterogeneidad en cuanto a la expresividad clínica, reconociéndose tres subtipos diferentes, de los cuales el tipo 1 (CDLS1) es el que presenta una mayor expresividad clínica.

Presentamos el caso clínico de un recién nacido fallecido a los pocos minutos de vida con fenotipo característico de síndrome de Cornelia de Lange, con diagnóstico prenatal de hernia diafragmática derecha amplia.

Caso clínico

Segunda gestación de padres no consanguíneos. En **ecografías prenatales** se detecta una hernia diafragmática derecha amplia con hemitórax derecho ocupado por la mitad del volumen total del hígado y también por contenido intestinal y colónico. Se efectúa una **resonancia nuclear prenatal** que confirma el diagnóstico. Se realiza una amniocentesis con resultado de **cariotipo de alta definición** de 46,XX. La familia decide proseguir la gestación. Parto a las 36 semanas, eutócico. Peso: 1.910 g APGAR 2/1/0.

Dado el mal pronóstico previsto, no se aplican medidas de reanimación, siendo éxitos a los pocos minutos de vida. A la exploración clínica destaca el fenotipo típico del síndrome de Cornelia de Lange, con cejas finas, arqueadas y sinofridia, labio delgado y oligodactilia de la mano izquierda.

Se efectúa **necropsia** del recién nacido en la que se confirma la amplia hernia diafragmática, con la cavidad torácica derecha ocupada totalmente por el hígado y paquete intestinal provocando un importante desplazamiento mediastínico y compresión cardiaca. Presenta asimismo útero bicorne.

El **estudio genético** por **MLPA del gen NIPBL** localizado en 5p13.1 (estudio realizado en el laboratorio del ECEMC) muestra un patrón de hibridación normal, lo que no descarta el Síndrome de Cornelia de Lange por otras causas genéticas.

Comentarios

El síndrome de Cornelia de Lange (CDLS) (OMIM 122470) se puede asociar a graves malformaciones como en el caso presentado. Durante la gestación se pensó en la posibilidad de que se tratara de un síndrome de Fryns que cursa también con hernia diafragmática, pero el fenotipo facial observado al nacimiento es típico del CDLS.

Aunque el síndrome de Cornelia de Lange es bien conocido a nivel genético y neuropediátrico en sus formas de presentación más leves, con el fenotipo característico y un retraso mental de grado variable, es muy inusual el caso presentado con una evolución letal en el período neonatal por la grave malformación congénita que presentaba la paciente, motivo por el que hemos creído interesante su presentación.

P.14 RECIÉN NACIDO CON FENOTIPO CHARGE MÁS CLAVÍCULA BIPARTITA: PENSAR EN SÍNDROME DE KABUKI

A. Martínez Carrascal¹, J. Contreras Suay¹, S. Rometsch¹, S. Pardo Esteban¹, P. Ferrer González¹, M.J. Rodríguez García¹, M.L. Gómez¹, A. MacDonald², M.L. Martínez-Fernández^{2,3}

1. Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia.

2. Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

La presencia de una clavícula bipartita o hipoplásica unilateral es un hallazgo muy poco frecuente. En un recién nacido polimalformado, puede orientar la búsqueda de su etiología.

Caso clínico

Recién nacido varón, de segunda gestación de padres sanos no consanguíneos, madre 34 de años y padre de 36 años sin patologías; la gestación de su hermana de seis años sin patología. No antecedentes de familiares con malformaciones o trastornos genéticos conocidos. Embarazo espontáneo, no complicado, salvo detección de translucencia nucal alterada, lo que aconseja amniocentesis y ecografía morfológica de alta

resolución. Cariotipo 46,XY y fenotipo ecográfico normal. Nace a las 38 semanas tras una gestación con ligera preclampsia, parto eutócico: Peso: 2.650 g (p10), Talla: 45 cm (p10-25) y PC: 32 cm (p10-25). Apgar 9/10, pero a la hora de vida presenta un cuadro de cianosis y distrés que precisa ingreso y tratamiento con oxígeno. Se evidencia una microcefalia, rasgos dismórficos y llanto agudo; desaparece el cuadro de distrés respiratorio y cianosis, se aprecia CIA Os vs, foramen oval en ecocardio, policitemia e hipoglucemia. Presenta hipotonía, sobre todo del eje axial, y dificultades en la alimentación, por lo que precisa alimentación por sonda nasogástrica. Se detecta coloboma de iris bilateral, mayor en el ojo izquierdo, con afectación a su vez de retina. Tiene fosita sacra grande, gran abundancia de vello, sobre todo en espalda y orejas, las orejas muy displásicas, grandes y separadas, clinodactilia del 5º dedo, criptorquidia bilateral con testes en conductos inguinales. La **ecografía craneal transfontanelar** no aprecia malformaciones en SNC, el **EEG** presenta trazado acorde a su edad sin actividades patológicas, la **ecografía abdominal** detecta un riñón en herradura y vías biliares con dilatación de conductos biliares principales. El manejo es complejo por la dificultad de alimentación, estacionamiento de la curva somatométrica, y la gravedad de las malformaciones. No obstante, se inicia desde la primera semana estimulación fisioterápica y se alimenta con hidrolizado, consiguiendo alimentación con biberón. En un primer momento no se detecta la clavícula izquierda bipartita, pero en Atención Primaria se sospecha una fractura de clavícula a la palpación, y en el estudio radiológico se aprecia la imagen que ya constaba en la primera radiografía de tórax al poco de nacer.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

En el laboratorio del ECEMC se realiza **cariotipo de alta resolución** y técnicas de **FISH** para la región del síndrome **de Wolf-Hirschhorn** como primera sospecha clínica. Ambos estudios resultaron normales. Se realiza también el análisis de las **regiones subteloméricas** mediante **MLPA**, obteniendo un resultado normal. Al presentar colobomas, CIA y alteraciones genitourinarias, se sospecha la Asociación CHARGE, por lo que se realiza el **MLPA** que analiza el **gen CDH7** (8q12.2). El resultado salió normal, pero no descarta la Asociación por otras causas genéticas.

EVOLUCIÓN

A los 4 meses, lleva un desarrollo somatométrico lento (ver gráficas) y neurodesarrollo a su vez con retardo, inicia la sonrisa en correspondencia a los 4 meses. Al detectar la clavícula bipartita se piensa en el síndrome de Kabuki, ya que es el único que asocia colobomas junto a trastornos óseos y más específicamente de la clavícula. Se reevalúan los dermatoglifos y la presencia de persistencia del almohadillado de los dedos tipo fetal. Muy sugestivo junto a que la facies se va decantando por rasgos compatibles con el síndrome de Kabuki.

Comentario

Un gran número de malformaciones mayores al nacimiento pueden complicar el análisis global, ampliando el espectro etiológico. Sin embargo, el análisis de otros signos menores puede orientar la etiología con más precisión.

Bibliografía

Jeffrey E. Ming et al. 2003. Coloboma and Other Ophthalmologic Anomalies in Kabuki Syndrome: Distinction From Charge Association. *Am J Med Genet* 123A:249–252.

P.15 TRANSPOSICIÓN PENOESCROTAL, RIÑÓN MULTIQUÍSTICO, ATRESIA ANAL Y REFLUJO URETRO-VASAL

J.P. Navarro¹, A. Pantoja¹, R. Martín Crespo², N. Carrera², M.C. Segoviano¹, J. Díaz¹, A. González¹, J. Guarín¹, A. Ureta¹

1. Unidad Neonatal.

2. Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Introducción

La transposición penoescrotal (TPE) es una anomalía rara, en la que el pene se desarrolla caudalmente a su posición normal supraescrotal. Se asocia a malformaciones gastrointestinales, genitales, renales,

esqueléticas y cardiovasculares. El reflujo de uretra a conducto deferente es muy infrecuente aunque la asociación con anomalías ano-rectales e hipospadias es bien conocida. La frecuencia en el ECEMC es de 0,15 por 100.000 recién nacidos.

Caso clínico

Recién nacido varón que ingresa por síndrome malformativo. Madre de 31 años. GAV 4-1-3. No consanguinidad entre los padres. Embarazo: Litiasis renal en el primer trimestre con exposición a rayos X. Serología negativa. Aumento de alfa-fetoproteína. **Ecografías prenatales:** Riñón multiquístico izquierdo, comunicación interventricular perimembranosa, arteria umbilical única. **Cariotipo prenatal:** normal. Parto por cesárea en la 36 semana. Apgar 7/8.

Exploración al ingreso: Peso 2.830 g. Talla 47 cm. Perímetro cefálico 36 cm. Fenotipo normal. Polidactilia preaxial bilateral. Pene de tamaño normal sin hipospadias, rodeado por las bolsas escrotales, a la altura de ambos testículos. Atresia anal. Apéndice cutáneo en región lumbosacra.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Analítica general normal. **Estudio radiológico** de tórax y abdomen: Malposición costal. Hipoplasia del sacro. **Ecografía cerebral:** Normal. **Ecocardiograma:** Comunicación interventricular perimembranosa de 5 mm y tres comunicaciones interventriculares musculares de pequeño tamaño. **Uretrocistografía:** Vejiga ovoidea con divertículo de uraco, fístula rectovesical, no hay reflujo vesicoureteral. Reflujo de contraste de uretra a conducto eyaculador y deferente izquierdo hasta epidídimo. **Resonancia magnética abdominal:** Riñón izquierdo hipoplásico, multiquístico, megauréter izquierdo, marcada hipoplasia del sacro, médula anclada a pequeño lipoma y atresia anal alta.

EVOLUCIÓN

Colostomía de descarga por atresia anal. Insuficiencia renal transitoria, disinergia uretrovesical y episodio de orquitis/epididimitis derecha en el segundo mes de vida.

Comentarios

Se consideran dos tipos de TPE: parcial (más frecuente) en la cual el pene está localizado entre las dos bolsas escrotales, paralelo a los testículos, y TPE total si se sitúa debajo de las mismas. La etiopatogenia no es bien conocida, con fallo en la migración dorsal de los pliegues escrotales, después de la sexta semana del desarrollo. La mayoría de los casos son esporádicos, hay casos familiares y asociados a deleción 13q33.34, sin conocerse relación con teratógenos; en nuestro caso la única exposición conocida fue a rayos X. Las malformaciones nefrourológicas son constantes y frecuentemente determinan el pronóstico vital. Se han descrito: Agenesia renal, displasia, ectopia, riñón en herradura, megauréter y nefropatía por reflujo. Entre las anomalías uretrales: Hipospadias, ausencia de uretra peneana, divertículo de uretra prostática, doble uretra y uretra hipoplásica. El reflujo uretrovasal a conducto deferente es muy raro y podría deberse a una relación anatómica anómala entre uretra y conducto eyaculador por una alteración en el desarrollo de la parte distal del conducto mesonéfrico o de Wolff.

El conocimiento y tratamiento de esta anomalía es necesario para prevenir urosepsis, orquiepididimitis, preservar la función renal y fertilidad.

P.16 QUISTE LARÍNGEO CONGÉNITO. OTRA CAUSA DE APNEA OBSTRUCTIVA GRAVE

A. Moral García^{1,2}, C. Mengotti Caligaris¹, A. Moreira Echeverría¹

1. Servicio de Pediatría. Hospital de Sant Joan de Deu de Martorell.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El quiste laríngeo congénito (QLC) es una malformación de escasa frecuencia (<0,2/10.000 nacidos vivos, sin casos notificados al ECEMC hasta la fecha). Suele provocar estridor y, excepcionalmente, apnea obstructiva.

Caso clínico

Varón nacido a las 37 semanas de gestación de madre sana en su segunda gestación (1-0-0-1). Seguimiento ecográfico prenatal normal. Serologías negativas. Parto eutócico. Peso: 2.720 g, Apgar 9/10. Alta a las 48 horas con normalidad clínica. A los 5 días de vida acude a Urgencias tras presentar hipoactividad, succión débil y quejido intermitente en las 12 horas previas.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Gasometría inicial (venosa): pH 6,90, pO₂: 18, pCO₂: 90, EB: -16,7 mEq/l. Glucosa 95 mg/dl. Ca 2,44 mmol/l. 24.200 leucocitos (Banda 5%, neutrófilos 49%, linfocitos 41%). PCR < 5 mg/l. **Hemocultivo:** Negativo. **Resonancia nuclear:** Quiste laríngeo supraglótico de 16 mm de diámetro mayor. Compromiso grave de la vía aérea.

EVOLUCIÓN

A su ingreso está en apnea, con FC 150 y SaO₂ 63%. Se procede a intubación orotraqueal inmediata y a ventilación con bolsa autoinflable. A los 20 minutos se produce una extubación accidental con buena dinámica respiratoria, por lo que se mantiene con oxigenoterapia mediante gafas nasales. Se traslada a hospital de referencia para su ingreso en la UCIN. En este hospital vuelve a presentar hipoxemia y acidosis respiratoria, por lo que se reintuba. En este intento de intubación se aprecia una tumoración glótica. Tras la estabilización del neonato, se procede a la exéresis de la lesión quística laríngea a los 8 días de vida. **Anatomía patológica:** Fragmentos de pared quística queratinizante. Ausencia de displasia. Tejido fibrovascular sin signos inflamatorios, acompañado de mucosa laríngea. Ausencia de malignidad.

Conclusiones

En el caso que se presenta, las exploraciones prenatales resultaron ser normales. En casos similares con problemas respiratorios es habitual sospechar otras etiologías, como inmadurez, infecciones, trastornos neurológicos o metabólicos. El diagnóstico de malformación congénita de la vía respiratoria alta durante el período neonatal precisa de un gran índice de sospecha cuando la malformación no provoca alteraciones del ritmo o los sonidos respiratorios.

P.17 ECTRODACTILIA FAMILIAR

P. Gras Valentí¹, M. Martínez Villar¹, J.M. Cerdán Reina¹, H. Sánchez Zaplana¹, R. García Martínez¹, J. González de Dios^{1,2}

1. Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El término ectrodactilia hace referencia a un grupo de malformaciones congénitas raras caracterizadas por una hendidura central profunda en manos y/o pies. La frecuencia es aproximadamente de 1/90.000. Se debe a aplasia y/o hipoplasia de falanges, metacarpianos y/o metatarsianos de uno o más dedos que puede asociarse a fusión de los dedos restantes. Esta anomalía también se conoce como deformidad en tenaza de langosta. Puede manifestarse de forma aislada, o de forma sindrómica. La forma no sindrómica afecta a las manos y los pies y, por lo general, sigue el patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia casi completa. Sin embargo, la expresividad suele ser variable, pudiendo aparecer fenotipos muy diferentes en la misma familia.

Caso clínico

Recién nacido a término, de peso adecuado a la edad gestacional (2.830 g), producto de un embarazo controlado y normoevolutivo de unos padres jóvenes (madre 33 años, padre 32) no consanguíneos. La madre no refiere infecciones durante la gestación. Niega hábitos tóxicos y consumo de fármacos durante el embarazo. La ecografía de la semana 20 reveló alteraciones en ambas manos y pies, sin otros hallazgos. Entre los **antecedentes familiares** destaca la presencia de una bisabuela paterna con focomelia de miembros superiores; abuelo paterno y padre con ectrodactilia de ambas manos y pies; hermano de 2 años, sano. En

la **exploración física al nacimiento** se detecta malformación de ambos pies con hendidura central y dos dígitos (pinza de langosta); en la mano derecha se presenta sindactilia de tercer y cuarto dedo con falange supernumeraria de primer dedo. No se encontraron alteraciones en la piel y anejos, ni fisura palatina, lo que debe valorarse para descartar el síndrome EEC.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se realizó **ecografía abdominal** sin hallazgos, y un **cariotipo** que fue normal.

EVOLUCIÓN

Sin incidencias; pendiente de valoración por Cirugía Plástica.

Discusión

En el pasado, la ectrodactilia se diagnosticaba mediante el examen físico al nacimiento. Pero, actualmente, esta condición puede ser diagnosticada prenatalmente mediante la ecografía.

El pronóstico de los niños nacidos con ectrodactilia aislada es bueno y, la función del miembro variará con la gravedad del defecto al nacer. Sin embargo, las formas sindrómicas como el síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-paladar hendido (EEC) tienen un peor pronóstico, pues presentan, además de la ectrodactilia, alteraciones en piel, dientes y pelo, labio leporino con o sin paladar hendido, alteraciones del aparato lacrimal, malformaciones genitourinarias, sordera conductiva, dismorfia facial y retraso mental. Algunos casos se presentan de forma esporádica sin antecedentes familiares. Ya se conocen algunos cromosomas cuyas mutaciones están relacionadas con esta entidad: 7q21.3 (*SHFM1*), Xq26 (*SHFM2*), 10q24 (*SHFM3*), 3q27 (*SHFM4*) y 2q31 (*SHFM5*), a pesar de que la patogenia de la ectrodactilia está aún por esclarecer.

P.18 SÍNDROME DE PIERSON: SÍNDROME MICROCORIA-NEFROSIS CONGÉNITA

N. Crespo Madrid¹, M.D. Sánchez-Redondo¹, A.B. Escobar Izquierdo¹, M.A. Fernández Maseda¹, J.P. Navarro¹, A. Gonzalez¹, C. Herraiz¹, V. Félix², A. Ureta¹

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

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El Síndrome de Pierson fue descrito en 1963 por Pierson et al. Consiste en la asociación de síndrome nefrótico congénito primario y distintas alteraciones oculares, siendo la más característica la microcoria. La herencia es autosómica recesiva. La base genética fue descubierta por Martin Zenker et al. en 2004. Se producen mutaciones en el gen *LAMB2* (locus 3p21), que codifica la cadena beta 2 laminina, produciendo alteraciones en la membrana basal glomerular, en estructuras oculares, unión neuromuscular y sistema nervioso central. Clínicamente, lo más típico es proteinuria masiva con fallo renal temprano, siendo en la mayoría de casos letal. La variabilidad fenotípica es amplia, desde el clásico fenotipo letal grave (esclerosis mesangial difusa, alteraciones oculares y del neurodesarrollo) a fenotipos más leves (nefrosis leve, aislada o de comienzo tardío, glomeruloesclerosis focal o segmentaria, y distintas anomalías oculares). Existen correlaciones genotípicas-fenotípicas, pero también se han descrito alteraciones genotípicas importantes con fenotipos leves, lo que refleja una probable influencia en el fenotipo de factores modificadores desconocidos genéticos y/o ambientales.

Caso clínico

Recién nacido varón que ingresa por prematuridad y bajo peso (EG: 36 semanas, peso <p10). Padres sanos, consanguíneos. No antecedentes de nefropatía. **Ecografías prenatales:** Desde 20 semanas siluetas renales hiperecogénicas, a las 36 semanas oligohidramnios y crecimiento en percentiles inferiores. Cesárea por oligohidramnios y nalgas. **Exploración física:** Pupilas marcadamente mióticas, puntiformes y fijas (microcoria). Globos oculares y corneas aparentemente grandes. Iris peripupilar hipocrómico. Examen oftalmológico: Reflejo fotomotor: OD no reacciona a la luz, OI reacciona ligeramente. Iris atrófico con persistencia de la membrana pupilar. F.O: Inexplorable (falta de dilatación a pesar de midriáticos).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ecografía ocular: OD persistencia vítreo primario. **Ecografía renal** postnatal: Riñones con cortical hiperecogénica y mala diferenciación corticomedular. **Ecografía cerebral:** Normal. **Serología TORCH** normal. **Cariotipo:** 46,XY normal. **Análisis genético** (Institute of Human Genetics Germany, Martin Zenker): Mutación de novo en homocigosis en el exón 26 del gen *LAMB2*.

EVOLUCIÓN

Desde 1^{er} día de vida, aumento progresivo de creatinina con TFG disminuido. Proteinuria en rango nefrótico. TA>P95. Al 3^{er} día de vida edemas palpebrales, con fovea en pantorrillas y dorso de pies. Hipoproteinemia e hipoalbuminemia graves y refractarias a perfusión de albúmina + furosemida. Tratamiento con furosemida más espironolactona desde 8^o día por balance positivo e HTA. No tratamiento antiproteinúrico con IECA por insuficiencia renal con TFG disminuido. Fallo renal grave progresivo, anuria y edema agudo de pulmón, falleciendo a los 71 días de vida.

Conclusiones

Para el diagnóstico es básico el reconocimiento de asociación típica de enfermedad renal glomerular y anomalías oculares. También considerar este diagnóstico ante un síndrome nefrótico congénito primario aislado y en todo niño con microcoria congénita. La confirmación diagnóstica se obtiene mediante análisis molecular del gen *LAMB2*.

Las manifestaciones extrarrenales son útiles en el diagnóstico diferencial del Síndrome nefrótico congénito primario.

El paralelismo entre la gravedad de la afectación renal y la ocular no es constante. La afectación renal es una manifestación invariable, no siendo así en las manifestaciones oculares. No existe evidencia de anomalías oculares aisladas sin afectación renal.

No existe tratamiento específico por la resistencia a corticoides e inmunosupresores.

P.19 OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO IV RELACIONADA CON MUTACIÓN EN COL1A1

E. García Jiménez¹, M.V. Esteban Marfil^{1,3}, M. de Toro Codes², M.J. Simonet Lara¹, J.S. Vilchez Pérez¹, J. de la Cruz Moreno¹

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo. La prevalencia es de 6-7/100.000 nacimientos. El diagnóstico clínico se basa en la historia familiar, historia de fracturas (con traumatismo mínimo o ausente), fenotipo característico (dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules, talla baja), y hallazgos radiológicos (fracturas en varios estadios, deformidad de los huesos de la base del cráneo, escoliosis, huesos wormianos, osteopenia). Los tipos I-IV se relacionan en el 90% de los casos con mutaciones en los genes *COL1A1* ó *COL1A2*, que codifican las cadenas α -1 y α -2 del colágeno tipo 1, la principal proteína del hueso y de la mayor parte del tejido conectivo. En torno a 2/3 de las mutaciones en estos genes son sustituciones de residuos de glicina en el dominio de triple hélice de la cadena de procolágeno. La transmisión es dominante, con frecuentes mutaciones de novo (60% en las formas leves y 100% en las graves). El tratamiento es multidisciplinar consistente en fisioterapia, intervenciones quirúrgicas y tratamiento médico, a veces experimental.

Caso clínico

Primera gestación de madre sana de 21 años, de origen hispanoamericano. Padre sano. No consanguinidad. En ecografía de la semana 20 se observa acortamiento e incurvación de ambos fémures y tibias. **Cariotipo** femenino normal en amniocentesis. Parto con presentación de nalgas, finalizado por cesárea. A la **exploración** presenta: Hipotonía generalizada, asimetría craneofacial, pliegue cervical redundante, escleróticas azul-

grisáceas, paladar ojival, acortamiento rizomélico de miembros superiores e inferiores, dolor e impotencia funcional de miembro superior derecho y de ambos miembros inferiores.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Metabolismo fosfocálcico, osteocalcina, PTH, vitamina D3, fosfatasa alcalina, proteinograma: Normales. **Mapa óseo:** Incurvación de tibias y peronés, acortamiento e incurvación de ambos fémures con callos óseos en epífisis proximales y fracturas diafisarias en ambos fémures y húmeros. **Ecografía cerebral y abdominal:** Normales. **Fondo de ojo** normal. **Ecocardiódoppler** normal. **Densitometría** al mes de vida -2,92 y a los 21 meses -2,15. **Secuenciación completa gen COL1A1:** Cambio nucleotídico c.3136G>A en heterocigosis, que supone una sustitución del aminoácido glicina por serina en la posición 1046 de la proteína madura (p.Gly1046Ser; Gly868Ser), mutación asociada a OI.

EVOLUCIÓN

Actualmente tiene 2 años y medio. Sigue revisiones en consulta de endocrinología y traumatología infantil. En tratamiento desde el 2º mes con pamidronato intravenoso trimestral y vitamina D3, habiendo sido denegado el uso compasivo de GH. Ha presentado fractura de tercio medio de húmero izquierdo (2 años y 1 mes) y diáfisis femoral izquierda (2 años y 4 meses). Ha conseguido la bipedestación con apoyo. Se valora la posibilidad de colocación de clavos telescópicos.

Comentarios

La OI tiene un amplio espectro fenotípico desde la tipo II, letal, la tipo III, grave y el resto, de gravedad intermedia. La correlación genotipo/fenotipo es compleja, aunque parece que las mutaciones que afectan a la región amino-terminal del dominio de triple hélice presentan fenotipos más leves que las cercanas a la región carboxi-terminal. Existe posibilidad de diagnóstico prenatal si la mutación concreta causante de enfermedad ha sido identificada ya en un familiar afectado.

P.20 DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL POR MUTACIÓN EN SUCLG1 Y DEFECTOS CONGÉNITOS

I. Arroyo Carrera^{1,2}, M.A. Martín Casanueva^{2,3}, B. Merinero Cortés^{2,4}, C.E. Cimadevilla Sánchez¹, A. Polo Antúnez¹

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

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724, U723, U746). Madrid.

3. Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

4. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM). Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción

Los síndromes con depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) se heredan con un patrón autosómico recesivo y se caracterizan por una reducción del contenido celular de ADNmt. Se han descrito mutaciones en 9 genes con diversas manifestaciones clínicas. Dos de ellos (*SUCLA2* y *SUCLG1*) son responsables de clínica encefalomiopática precoz. El déficit de *SUCLG1* se caracteriza por una combinación de acidosis láctica, moderado aumento de metilmalónico en orina, aumento de los ésteres dicarboxílicos de carnitina C3 y C4 en orina y déficit combinado de la cadena respiratoria con lesión de los ganglios basales en la resonancia magnética cerebral.

Caso clínico

Varón, producto de primera gestación de curso normal, padres jóvenes, no consanguíneos aunque originarios de un pequeño pueblo aislado geográficamente en el noroeste de Extremadura. Parto eutócico a las 36 semanas. Apgar 9/10. Peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento en percentiles normales. Fenotipo normal, excepto hipospadias balanoprepucial. A las 18 horas de vida presentaba hiporreactividad, hipotonía y cianosis con letargia progresiva. Acidosis metabólica (pH 6,9. Bicarbonato 7,5 mmol/L). Empeoramiento progresivo con shock y fracaso multiorgánico sin respuesta a ventilación mecánica, antibióticos, expansores, drogas vasoactivas, bicarbonato y exanguinotransfusión. Fallece a los 3½ días de vida. En la analítica destaca

aumento de transaminasas, CK, amonio y láctico; en orina aumento de metilmalónico (185 mmol/mol creatinina, normal<11) y C4-DC-carnitina (1,18 µM, normal<0,05). **Necropsia:** Riñones en herradura. Déficit de los complejos de la cadena respiratoria I, III y IV en homogenado de tejido muscular. Disminución de copias del ADNmt respecto a controles en músculo (10%), hígado (59%) y fibroblastos (45%). **Estudio gen *SUCLG1*:** Mutación en homocigosis c.587C>A, que predice un cambio de aminoácido p.A209E. Madre y abuelo materno, asintomáticos, heterocigotos para la mutación. Padre no estudiado molecularmente. No se encontraron variantes patogénicas en 7 genes (*TK2*, *DGUOK*, *POLG*, *RRM2B*, *MPV17*, *SUCLA2* y *C10orf2*) asociados con depleción del ADNmt.

Discusión

En la literatura por nosotros revisada existen descritos 20 casos con mutaciones en el gen *SUCLG1* desde que en el año 2007 Ostergaard y cols. publicaran los 3 primeros pacientes. Aunque las descripciones clínicas no se focalizan en el fenotipo de los casos y en la mayoría de los fallecidos no constan datos necrópsicos, sí hay un caso con polidactilia, un caso con hipertricosis, un caso con dismorfia craneofacial leve y pliegue palmar transversal único en el lado derecho, y un caso con frente prominente, además de otro paciente español con interrupción del arco aórtico tipo B. Todas las mutaciones descritas son distintas excepto los dos casos españoles, aparentemente no relacionados, con la misma mutación. La expresión del gen *SUCLG1* es ubicua en los tejidos humanos, siendo muy abundante en corazón, hígado, riñón y cerebro.

Nuestro paciente, junto con otros descritos, sugiere que los defectos graves del metabolismo oxidativo, y en particular de la cadena respiratoria mitocondrial, producen disrupciones en los tejidos humanos en desarrollo con malformaciones congénitas y fallo multiorgánico. Debemos incluir el déficit de *SUCLG1* entre los errores congénitos del metabolismo que pueden originar malformaciones congénitas.

P.21 IMPORTANCIA DEL RECONOCIMIENTO DEL FENOTIPO DEL SÍNDROME DE MILLER-DIEKER EN PERIODO NEONATAL

A.B. Delgado García¹, M.C. Carrascosa Romero², S. Cerdán Oncala¹, M. Baquero Cano³, M.S. Vázquez García^{3,5}, S. Martínez Pérez⁴

1. MIR Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Catedrático de Anatomía y Embriología Humana. Universidad Miguel Hernández-CSIC. Sant Joan d'Alacant.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

Presentamos un paciente con Síndrome de Miller-Dieker (SMD) con rasgos dismórficos más evidentes al nacimiento, y su evolución clínica.

Caso clínico

RNPT, de 35 semanas de gestación. Peso: 2.880 g, T: 46,5 cm, PC: 33 cm. Aspecto macrosómico, edematoso, con fenotipo peculiar caracterizado por raíz nasal deprimida y ancha que origina hipertelorismo, epicantus, cuello corto con piel redundante y entrecejo fruncido, pliegue palmar único derecho, criptorquidia bilateral. Neurológico: Alteración de la succión e hipotonía cérvico-axial. Resto normal.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Eco cerebral: Aumento del espacio extra-axial sugestivo de hidrocefalia externa. **RM cerebral:** Aumento de espacio extra-axial de predominio frontal y opercular bilateral, sugerente de disgenesia cerebral con hipoplasia/paquigiria de lóbulos frontales y temporales; cuerpo calloso poco desarrollado. **EEG:** Encefalopatía inespecífica, con enlentecimiento difuso de la actividad de fondo de intensidad leve-moderada; con ritmos rápidos en cuadrantes anteriores de predominio derecho, hallazgo relacionado en parte con alteración en la migración neuronal; no se objetivan anomalías epileptiformes. **Eco abdominal:** Mínima ectasia piélica derecha. **Cariotipo:** 46,XY. **FISH para Síndrome de Prader-Willi** con sonda *SNRPN* para la región 15q11-q13: Normal. **FISH para síndrome de Miller-Dieker** con sonda *LIS1* para la región 17p13.3: Normal. Por la

alta sospecha de disgenesia cerebral en contexto de SMD se amplía el estudio genético de *LIS1*, detectándose las siguientes mutaciones:

- Inserción de 18 bases en el microsatélite D17S1566, fragmento localizado entre las bases 2840324-2840512 de la región genómica del cromosoma 17.
- Inserción de 24 bases en el microsatélite D17S5 (D17S22), fragmento localizado entre las bases 2206575-2206767 de la región genómica del cromosoma 17.
- Alteraciones en la transcripción del gen *PAFR*, causada por la delección de 533 bases localizadas entre las bases 840-1372 de la secuencia codificante de este gen (Locus 9q13.19).
- Alteración en la transcripción del gen *PFAH1B3* causada por la delección de 244 bases localizadas entre las bases 341-584 de la secuencia codificante de este gen (Locus 19q13.19).

EVOLUCIÓN

En el seguimiento del paciente, se detecta retraso global del desarrollo con hipopsiquismo. Sin embargo, desaparecen los pliegues fronto-nasales característicos.

Comentarios

El 90% de los pacientes con fenotipo SMD presentan delección de la banda 17p13.3, que contiene el gen “lissencephaly” (*LIS1*) que codifica la proteína PFAH1B1, implicada en la migración neuronal y responsable de lisencefalia. La pérdida de estas secuencias genómicas puede ser demostrada mediante FISH. En algunos casos no se detectan microdelecciones, pero puede alterarse la transcripción, como en nuestro caso. Es muy importante la sospecha clínica en periodo neonatal, a pesar del resultado de FISH negativo, para proseguir el estudio en busca de la causa genética responsable, pues estos rasgos dismórficos pueden dejar de ser tan evidentes con el desarrollo, y dificultar la filiación de niños con retraso mental.

P.22 SÍNDROME DE ALLGROVE: MUTACIÓN NO DESCRITA EN EL GEN AAAS

M. Capataz Ledesma¹, P. Méndez Pérez¹, J. Vaquerizo Madrid¹, R. Rodríguez López¹, E. Galán Gómez²

1. Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil de Badajoz. Unidad de Genética del Servicio de Inmunología y Genética del Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El síndrome de Allgrove (Triple A) es una rara enfermedad autosómica recesiva. La triada clásica incluye, acalasia del cardias, alacrimia e insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH. Se suele manifestar en las dos primeras décadas mediante deficiencia glucocorticoidea. También se asocia a anomalías neurológicas, como neuropatía autonómica, sensitiva y motora, sordera, retraso mental, parkinsonismo y demencia. En el 2000, se identificó el gen responsable: *AAAS* o *ADRACALIN* que codifica para una proteína llamada ALADIN.

Caso clínico

Hombre de 19 años, derivado de neurología infantil a los 10 años, por sospecha de enfermedad de depósito. Madre y abuela materna 2 abortos. Padre y hermano paterno miopía grave. Producto de tercer embarazo de padres de 28 años. Parto a término, eutócico normal. No reanimación al nacer. Periodo perinatal normal. Retraso psicomotor y voz hipernasal. Adenoidectomizado. Astigmatismo y ojo vago, fondo de ojo normal, a los 4 años de edad. Diagnosticado a los 9 años de neuropatía sensitivo-motora con afectación autonómica y semiología de paraparesia espástica, y se le detecta alacrimia. Reflujo gastroesofágico, junto acalasia, con realización de varias dilataciones. **Exploración:** Normocefalia, hendiduras palpebrales horizontales, raíz nasal ancha, filtro corto y labio superior evertido. Debilidad muscular de predominio distal, con atrofia de miembros inferiores, espasticidad e hiperreflexia, problemas de coordinación-secuenciación motriz en miembros superiores. Retracción aquilea bilateral, pies cavos bilaterales, con cavo y equino varo del izquierdo.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Sialotransferrinas séricas, ácidos orgánicos en orina, biopsia muscular para actividad de enzimas de metabolismo energético, estudio en biopsia muscular y de esófago de la mutación A→G en el nucleótido 3243 asociada a MELAS y estudio de deleciones a nivel mitocondrial (por técnica Southern y amplificación del ADN humano de la región rRNA 16S-ND1): Negativos. No alteraciones de DNA mitocondrial. Oligosacáridos y mucopolisacáridos en orina normales. Lentificación difusa en EEG. **Estudio neurofisiológico:** Potenciales de amplitud reducida en nervio peroneo derecho con disminución de velocidad de conducción motora. **Cariotipo bandas GTG (600 bandas):** 46,XY.inv(9)(p11q13).FISH 22q11.2 (TUPLE1x2) normales. **Estudio molecular de S. Allgrove** positivo para dos mutaciones, una en cada alelo: la p.Tyr19Cys (no descrita previamente) y la IVS14+1G>A. **Estudios moleculares en progenitores:** Madre, portadora heterocigota de mutación IVS 14+1G>A; Padre, portador heterocigoto de mutación C.56A>G (p.Tyr19Cys). Pendiente de valoración por endocrinología.

Conclusiones

Los hallazgos clínicos en familias con mutaciones en el gen AAAS son diversos y abarcan varios sistemas, por lo cual, el diagnóstico suele ser tardío. El inicio de los síntomas es variable, aunque la alacrimia, suele ser el hallazgo más temprano y constante. La mutación p.Tyr19Cys no ha sido descrita previamente. Debe realizarse el estudio molecular del gen AAAS en pacientes que presenten 1 ó 2 de los 3 síntomas principales.

P.23 ACONDROPLASIA CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL

J.S. Vilchez Pérez¹, M.V. Esteban Marfil^{1,3}, G. Martínez Moya², M.J. Simonet Lara¹, E. García Jiménez¹, J. de la Cruz Moreno¹

1. Neonatología. UGC Pediatría.

2. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

La acondroplasia se caracteriza por un crecimiento óseo anormal que da lugar a talla baja, acortamiento rizomélico de brazos y piernas, limitación de la extensión del codo, manos en tridente, genu varum, gibosidad toracolumbar, hiperlordosis lumbar al inicio de la deambulación y megalocefalia con prominencia frontal e hipoplasia mediofacial. Son frecuentes la hipotonía y la obesidad, así como la hidrocefalia, compresión medular y/o obstrucción de vías aéreas superiores. La función intelectual suele ser normal. Su herencia es autosómica dominante, pero en torno al 80-90% de los casos la mutación se produce de novo. El gen responsable se localiza en 4p16.3, y codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). La frecuencia en el ECEMC es de 0,22 casos/10.000 recién nacidos.

Caso clínico

Recién nacido que ingresa por sospecha de displasia ósea (acondroplasia).

Antecedentes familiares y perinatales: Segunda gestación de madre de 36 años sana, talla 156 cm. Padre sano, talla 180 cm. Hermana de 6 años sana. En ecografía prenatal de semana 34 se detecta acortamiento de fémur y húmero (como de 27 semanas), por lo que se solicita estudio molecular en líquido amniótico con sospecha de acondroplasia. Parto inducido a las 37 semanas. Apgar 6/9. Reanimación tipo III.

Exploración: Peso: 2.790 g (p25-50). Longitud: 43 cm (<p3). PC: 35 cm (p75). FC: 131 lpm. FR: 32 rpm. SatO₂: 97%. Buen estado general. Bien perfundida. Fontanela anterior normotensa. Raíz nasal amplia. Orejas de implantación baja. Acortamiento rizomélico de extremidades superiores e inferiores. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso. Ortolani negativo. Genitales femeninos normales. Hipotonía axial discreta.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Ecografía transfontanelar: Sistema ventricular normal, no desplazado, sin signos de hidrocefalia, hemorragia cerebral ni lesiones ocupantes de espacio.

Mapa óseo con hallazgos sugerentes de acondroplasia: Aspecto tosco de la metáfisis proximal de fémures y húmeros, forma cuboidea de las vértebras, aumento de los espacios discuales intervertebrales y bordes irregulares de ambos ilíacos.

Estudio molecular en amniocitos cultivados (PCR y secuenciación): Mutación G>A 1138 en el gen *FGFR3* que da lugar a un cambio de arginina por glicina, mutación presente en el 98% de los individuos con acondroplasia.

EVOLUCIÓN

Sin complicaciones en periodo neonatal. Controles evolutivos en endocrinología pediátrica y traumatología infantil. Valoración de percentiles para peso, talla y PC en gráficas propias de acondroplasia, en límites adecuados. **Ecografías cerebrales** seriadas normales.

Comentarios

El diagnóstico temprano de la acondroplasia permite utilizar las guías clínicas anticipatorias de manejo de este síndrome.

A pesar de tratarse del síndrome autosómico dominante más frecuente en el ECEMC (0,22 casos/10.000 RN), su frecuencia en la población es baja, siendo el primer caso diagnosticado en nuestro centro desde el inicio de nuestra participación en 2004.

P.24 SÍNDROME DE STICKLER, UNA SOSPECHA DIAGNÓSTICA CONFIRMADA CON EL PASO DEL TIEMPO

A.J. Cepillo Boluda¹, M.C. Carrascosa Romero², A.B. Delgado García¹, B. Alfaro Ponce³, M. Baquero Cano³, M.S. Vázquez García^{3,4}

1. MIR de Servicio de Pediatría.

2. Servicio de Neuropediatría.

3. Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

4. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El Síndrome de Stickler (SS) tiene una frecuencia de 1/7.500 RN. Los pacientes presentan vitreoretinopatía, con formas más o menos completas de la secuencia de Pierre-Robin, afectación ósea y sordera neurosensorial. Presentamos un caso diagnosticado en nuestro centro por los criterios clínicos.

Caso clínico

Niño de 5 años y medio, remitido para valoración por síndrome polimalformativo no filiado (pies zambos, displasia de caderas, estrabismo y retraso psicomotor). **Antecedentes personales:** Estrabismo y miopía de 7 dioptrías. Intervenido a los 2 años por pies zambos y displasia de cadera izquierda. Retraso motor e hiposiquismo. **Exploración:** Peso: 13,8 kg (<p3), Talla: 102 cm (<p3), PC: 49 cm (p3). Aspecto global de talla baja asociado a displasia ósea, lordosis lumbar y glúteos atróficos con resalte de trocánteres, tórax corto y carinatum. Facies plana con leve hipertelorismo, filtrum plano y ancho con labio superior fino y paladar ojival leve. Implantación de cabello baja. Aracnodactilia y pulgares anchos de implantación proximal. Cardiopulmonar y abdomen sin hallazgos. Masas musculares globalmente disminuidas con atrofia distal que asocia disminución leve de la fuerza, no maniobra de Gowers. Reflejos osteotendinosos normales sin clonus. Psiquismo bajo para su edad. Resto de la exploración neurológica sin hallazgos.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, enzimas musculares y cariotipo normal. En **radiografías de esqueleto:** Metáfisis ensanchadas con diáfisis estrechas de huesos largos; hipoplasia de huesos pélvicos con rama púbica corta. Acortamiento del 5º metacarpiano. En **resonancia magnética cerebroespinal:** Sinus pilonidal sin comunicación, dilatación del recto de 5 cm. No se encuentran mutaciones en el **estudio genético** para los genes *COL2A1* y *COL11A1*.

Conclusiones

En esta enfermedad del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante y genética heterogénea [mutaciones que afectan más frecuentemente al gen *COL2A1* en el 80-90% (SS tipo I) y al *COL11A1* (SS tipo II) en el 10 a 20%], resulta difícil su diagnóstico genético, por el tamaño, complejidad y número de genes involucrados. Los resultados negativos de las pruebas genéticas no excluyen el SS. Se postulan unos criterios diagnósticos según las características clínicas y, aunque en la actualidad no hay consenso sobre los criterios diagnósticos mínimos, esta enfermedad debe ser considerada en individuos con dos o más de la siguientes categorías: Alteraciones orofaciales (presente en nuestro paciente como hipoplasia en línea mediofacial, puente nasal deprimido y narinas antevertidas), oculares (miopía mayor de 3 dioptrías), auditivas (ausentes hasta la fecha) y musculoesqueléticas (displasia espondiloepifisaria). En nuestro caso, a pesar de la negatividad del estudio genético y del no cumplimiento de todos los criterios clínicos por su corta edad, la fuerte sospecha diagnóstica recae sobre este síndrome ya que el resto de alteraciones son de aparición evolutiva, motivo por el que se convierte en un diagnóstico tardío. Destacamos la importancia de estos hallazgos y su sospecha para un buen diagnóstico y un correcto manejo multidisciplinar posterior que mejore la calidad de vida del paciente.

P.25 SÍNDROME 3M: TRES CASOS DESCRITOS EN UNA MISMA FAMILIA

A. González¹, F. López¹, O. García¹, N. Crespo¹, A. Holgueras¹, A. Carcavilla¹, P. Santos¹, C. Herraiz¹, V. Félix²

1. Unidad Neonatal; Servicio de Genética; Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El síndrome 3M es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, rasgos dismórficos, macrocefalia y alteraciones óseas sin retraso mental asociado.

Se denomina síndrome 3M por las iniciales de los 3 primeros autores en describirlo: J.D Miller, V.A McKusick y P. Malvaux. También llamado en la literatura: Displasia Dolicoespondilítica, síndrome de la Cara Sombría, síndrome de Le Merrer o síndrome de Yakut.

Se debe a mutaciones en el gen *CUL7* (OMIM 609577) localizado en 6p21.1 y, en aquellos casos donde no se encuentra mutación en este gen, se ha objetivado mutación en el gen *OBSL1* localizado en 2q35-q36.1 (OMIM 610991), sugiriendo que ambos genes actúan en la misma ruta.

Presentamos 3 hermanos afectados del síndrome 3M en una familia consanguínea de origen marroquí.

Caso clínico

Niña nacida a término ingresada al nacimiento por CIR severo y rasgos dismórficos. A la **exploración** destacan: Peso: 1.740 g (-2,66 DS), longitud: 39,5 cm (-4,38 DS) y perímetro cefálico (PC): 34 cm (0,29 DS). Macrocefalia relativa de configuración dolicocefala, frente amplia, facies triangular, labios carnosos, tórax corto, abdomen prominente, caderas laxas aunque estables, pelvis estrecha, hiperlaxitud de miembros y talones prominentes.

Padres consanguíneos (primos hermanos) sanos. Hermano seguido en la Consulta de Genética por retraso grave del crecimiento de origen prenatal y rasgos dismórficos, con talla en -3,97 DS a los 2 años y 5 meses de edad sin diagnóstico previo.

Durante el seguimiento en la Consulta de Genética se realiza **serie ósea** donde se objetiva cráneo de configuración dolicocefala, tórax corto y ensanchado con costillas horizontalizadas y adelgazadas, acortamiento de huesos largos con diáfisis delgadas dando aspecto de "huesos gráciles", cuello femoral corto y cuerpos vertebrales altos con reducción del diámetro anteroposterior.

A los 6 meses ingresa por sospecha de sepsis acompañada de acidosis metabólica grave. Ante la sospecha de metabolopatía concomitante se inicia **estudio bioquímico** con el resultado de aumento de metabolitos de cetosis. El **estudio enzimático** en fibroblastos determina una actividad de Acetoacetil-coA Tiolasa deficiente, lo que indica un defecto de la cetolisis a nivel de la actividad de β -cetotiolasa mitocondrial. Se les da asesoramiento genético a los padres.

Posteriormente tienen otra niña con el mismo fenotipo y sin defecto enzimático asociado.

Métodos: Secuenciación del gen *CUL7* en la paciente y hermano, y del gen *ACAT1* en la paciente (lab. genética, D. Hanson, Univ Manchester, UK).

Resultados: El hermano y el caso índice son homocigotos para una mutación conocida en *CUL7*: c.4451_4452delTG p.V1484GfsX68. El estudio de mutaciones de la paciente en el gen *ACAT1* ha identificado la variante alélica c155C>T(p.Ile52Thr) en homocigosis.

Conclusiones

Se describen tres hermanos afectados del síndrome 3M, uno de ellos presenta otro trastorno también heredado de forma recesiva, tratándose hasta donde sabemos del primer caso descrito hasta la fecha de coexistencia de estos 2 trastornos y uno de los pocos casos descritos de síndrome 3M en nuestro medio. Esta situación no es extraña en las parejas de etnia gitana, debido a la alta tasa de consanguinidad. El pronóstico a largo plazo en esa paciente estará marcado por la metabolopatía y sus posibles descompensaciones en el futuro.

P.26 SÍNDROME DE FRASER, PRESENTACIÓN DE UN CASO

G. Pi^{1,3}, G. Muñoz¹, A. Zúñiga², L. Dolz¹, D. Claramunt¹

1. Servicio Pediatría.

2. Unidad de Genética. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira.

3. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

Introducción

El Síndrome de Fraser (SF) (OMIM 219000) es un síndrome malformativo de carácter recesivo, y cuya frecuencia es de 0,43/100.000 en nacidos vivos y 11/100.000 en nacidos muertos. La frecuencia registrada en el ECEMC es de 0,31 por 100.000 recién nacidos. Con una variabilidad clínica notable, el diagnóstico se basa en criterios clínicos mayores: criptofthalmos, sindactilia, alteraciones genitales, renales, de la vía aérea y antecedentes familiares; y menores: defectos ano-rectales, defectos craneales, alteraciones del ombligo, orejas displásicas y alteraciones nasales. La combinación de 3 criterios mayores o 1 mayor+3 menores es suficiente para el diagnóstico. La gravedad la marcan las alteraciones renales y respiratorias. En el 50% de afectados hay alteraciones en el gen *FRAS1*, en un pequeño porcentaje en *FREM2*, siendo desconocidas las alteraciones en el resto. Estos genes codifican un complejo proteico de la matriz extracelular (MEC) Fras/Frem localizado en la membrana basal de la epidermis y órganos como el riñón. Este complejo proteico es clave en la cohesión y las interacciones funcionales de la piel fetal y el mesénquima subyacente. Recientemente se han demostrado mutaciones del gen *FREM1* en dos síndromes con características clínicas superpuestas con SF, aunque con un fenotipo más leve: Manitoba-oculo-trico-anal (MOTA) y Nariz bífida, agenesia renal y malformaciones ano-rectales (BNAR).

Caso clínico

Recién nacida, hija de padres de etnia gitana, consanguíneos, con múltiples malformaciones al nacimiento, con criterios clínicos de SF. Criterios mayores: criptofthalmos derecho, globo ocular rudimentario; ojo izquierdo: hendidura párpado superior, epitelización corneal; escaso desarrollo arco orbitario derecho; sindactilia cutánea manos y pies; hipoplasia labios mayores; hipoplasia renal bilateral, con función renal normal. Criterios clínicos menores: Raíz nasal ancha; narinas antevertidas; orejas con estenosis meato auditivo externo, inserción baja, angulación posterior; arco de Cupido ausente, boca pequeña; ombligo de inserción baja; sinostosis coronal.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

La paciente es homocigota para un cambio de **secuencia en el gen *FREM2***: Exón 6: c.5914G-A (p. E1972K), siendo los padres heterocigotos para el mismo cambio de secuencia.

Comentarios

MEC es una red de proteínas y polisacáridos, con propiedades estructurales y de control de las interacciones con los tejidos adyacentes, que cuenta con estructuras, como la membrana basal, de alta

importancia biológica. En el SF se han demostrado alteraciones en Fras/Frem, complejo proteico cuya función es mantener la cohesión epitelio-mesenquimal durante el desarrollo embrionario y que se localiza en la sublámina densa de las membranas basales embrionarias de la piel (periocular, nasal y la cresta ectodérmica apical de las extremidades) y riñones. Estas proteínas forman un complejo ternario, en el que cada componente es necesario para su estabilización. Tienen una gran similitud estructural, pero no muestran redundancia y por tanto la ausencia de una de ellas no se compensa con las demás; este hecho explicaría el solapamiento clínico de los pacientes con alteraciones en *FRAS1*, *FREM2* y *FREM1*. Conocer cómo interaccionan entre ellas y con el resto de compuestos permitirá ampliar el conocimiento de las bases moleculares del SF y del desarrollo cutáneo.

P.27 IMPORTANCIA DE REALIZAR UN CARIOTIPO DE ALTA RESOLUCIÓN: TRES EJEMPLOS

A. MacDonald¹, M.L. Martínez-Fernández^{1,2}, I. Aceña¹, C. Nieto³, I. Arroyo⁴, G. Colli⁵, M.L. Martínez-Frías^{1,2,6}

1. ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

2. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

3. Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia.

4. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

5. Servicio de Pediatría. Hospital Estepona. Málaga.

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

Introducción

Se ha calculado que uno de cada 160 niños recién nacidos tiene una anomalía cromosómica, y la frecuencia aumenta en niños nacidos con malformaciones congénitas. Las técnicas moleculares como array-CGH se están usando cada vez más, pero eso no significa que no se deba realizar, en primera instancia, un cariotipo. Ante todo, porque permite visualizar todos los cromosomas y detectar alteraciones balanceadas como translocaciones e inversiones, que no se detectan con array-CGH. En la metodología del ECEMC, se realiza el estudio citogenético (550-800 bandas) a todos los niños que muestren, al menos una malformación mayor, o dos o más menores. Esto ha permitido identificar alteraciones cromosómicas en niños recién nacidos que tenían alteraciones leves (por ejemplo, nevus, pies zambos, hipospadias balánico...), lo que cambiaba su pronóstico, evolución y los riesgos familiares. A modo de ejemplo, se presentan tres casos del ECEMC.

Caso 1

Recién nacido, segundo hijo de padres sanos y no consanguíneos. Madre de 35 años y padre de 39 años. El peso al nacimiento fue 2.675 g ($3 < p < 25$), la talla 45 cm ($p = 10$) y el PC: 33 cm ($25 < p < 50$). En la exploración neonatal la única alteración presente era hipospadias peneano. En el **estudio cromosómico** se observó un cromosoma 9 (9p) anómalo. El **análisis de FISH** con sondas específicas para las regiones subteloméricas de los cromosomas 9 mostró una única señal en uno de ellos, confirmando que tenía una deleción. El cariotipo y FISH de los padres fue normal, por lo que la alteración en el niño se había producido “de novo”.

Caso 2

Recién nacida, primera hija de padres sanos y no consanguíneos. El peso al nacimiento fue 2.500 g ($3 < p < 25$), la talla 47 cm ($10 < p < 25$), y el PC: 31,5 cm ($p = 10$). La madre tenía 29 años y el padre 40 años. Al nacimiento, presentaba los rasgos típicos del síndrome de Down. El **análisis citogenético** confirmó la sospecha clínica de trisomía 21 pero, además, se detectó una translocación aparentemente balanceada entre los cromosomas 6 y 14. Los puntos de rotura parecían encontrarse en los centrómeros, lo que fue confirmado mediante **técnicas de FISH** con sondas de las regiones centroméricas de estos cromosomas. Los cariotipos de los padres mostraron que la translocación era heredada de la madre.

Caso 3

Recién nacido, primer hijo de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Su peso al nacimiento fue 2.390 g ($p = 3$), la talla fue 48 cm ($p \approx 50$), y el PC: 30 cm ($p < 3$). El niño tenía microcefalia e hipospadias. El **estudio de los cromosomas** mostró la presencia de una línea celular con trisomía 21 en el 54% de las células.

Conclusiones

El hallazgo citogenético de una deleción en un niño que sólo presentaba al nacer hipospadias, es un hallazgo inesperado, pero es muy importante porque alteraciones de la región subtelomérica de 9p están asociadas a la diferenciación sexual. En esta zona 9p se encuentran los genes, *DMRT1* y *DMRT2*, que han sido propuestos como responsables de disgenesia gonadal debido a su gran similitud con las secuencias de la diferenciación sexual en *Drosophila* y en *Caenorhabditis*. Sin embargo, el otro caso con hipospadias y microcefalia (Caso 3), resultó tener un mosaicismo con una línea celular normal y otra (que representaba el 54%) con trisomía 21. A pesar de que en un estudio del año 1984, se observó que se producían más hipospadias y epispadias en pacientes con síndrome de Down que en la población general, no hemos encontrado otra referencia posterior de niños con trisomía de 21 (mosaico o no) e hipospadias. Estos dos casos demuestran, que estos hallazgos citogenéticos en un diagnóstico prenatal hacen muy difícil el asesoramiento, entre otros aspectos porque el efecto fenotípico de una alteración cromosómica puede ser muy variable. El Caso 2 muestra que siempre existe la posibilidad de que un individuo pueda tener dos o más alteraciones citogenéticas, alguna de las cuales sólo se puede detectar por citogenética, al no producir desbalance de la cantidad de ADN. Esto supone que si se empieza por hacer una aCGH en un niño con defectos, y no tiene alteraciones por exceso o defecto, se puede tranquilizar a los padres, pero si tiene una alteración en balance heredada, esos padres tienen una alta probabilidad de tener otro hijo con malformaciones.