

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

M.L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, L. Rodríguez¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, M. Blanco³, A. Foguet⁴, C. Goñi⁵, A. Sanchis⁶, A. Ayala⁷, L. Cuevas¹, F. López¹

1 ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

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

3 Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra).

4 Servicio de Pediatría, Hospital Sant Jaume de Olot (Girona).

5 Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete.

6 Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

7 Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Summary

Title: Very few frequent syndromes

Many of the malformation syndromes are as very few frequent, that are rarely known by most of the paediatricians and geneticists or our population. This is an important difficulty to establish such diagnoses in affected patients that can remain undiagnosed for a long time, or even never been diagnosed. Moreover, the advances in the field of prenatal diagnosis and the possibility of interrupting the gestation if there are anomalies in the fetus, make such syndromes even be less frequent. For these reasons the experience of the young paediatricians and geneticists will become more and more limited.

It is noteworthy that the ECEMC Registry is gathering data on infants with congenital defects since 26 years ago. The database includes more than 32,000 malformed infants, many of them with photos, X-ray, and others images. Besides, in the ECEMC laboratory, the karyotype with high resolution band (850 bands) and FISH techniques, is currently performed. Consequently, we have these studies for most of the multiply malformed infants. Systematically, the ECEMC group make a detailed clinical study on each malformed baby in order to identify syndromes and causes. Furthermore, the group is expert in evaluation of potential human teratogens. The group is participating internationally in the clarification and development of the concepts in dysmorphology, and describing syndromes.

Taking all these points into considerations, we think that will be very useful to include a new section in the "Boletín del ECEMC", to present syndromes of extremely low frequency in our country. In this new section, we are presenting six very rare syndromes that, in our data, have a frequency of 1/1,887,538 newborn infants. However, some of them may be under-recognized due to their great variability in clinical expression.

Introducción

Muchos síndromes malformativos presentan unas frecuencias tan bajas que difícilmente pueden ser conocidos en la práctica clínica por la mayoría de los pediatras y los genetistas. Esto supone una importante dificultad para establecer el diagnóstico en los niños que nazcan con alguno de esos síndromes, por lo que pueden permanecer mucho tiempo sin tener un diagnóstico, o incluso no llegar a tenerlo nunca.

Además, con la resolución cada vez mayor de los ecógrafos y otras técnicas de diagnóstico prenatal, junto con la posibilidad legal de interrumpir la gestación de fetos afectados, se está produciendo una importante reducción de la frecuencia al nacimiento de los niños malformados. Por consiguiente, la experiencia de los jóvenes pediatras y genetistas, será aún menor. Además, esos avances en el diag-

nóstico prenatal, que permiten a la pareja tomar una decisión sobre su embarazo, tienen otro efecto que no se está teniendo en cuenta. Este proviene de que la gran mayoría de las interrupciones de las gestaciones por defectos congénitos, no son estudiadas ni desde el punto de vista anatómopatológico ni citogenético. Como consecuencia, cuando una pareja que tuvo una IVE por malformaciones quiera conocer si tiene riesgo para que se repitan en otro embarazo, no se podrá ofrecer este asesoramiento genético, porque sólo se tendrá la información ecográfica, sin saber si había o no otros defectos concomitantes (no detectables por ecografía), que permitirían identificar alguno de los síndromes conocidos. Tampoco sabremos si el feto tenía alguna alteración cromosómica más o menos críptica.

Por todo esto, y puesto que el Boletín ha alcanzado una gran tirada al ser demandado por ginecólogos-obstetras y pediatras entre otras especialidades, hemos conside-

rado que sería de gran utilidad, incluir esta Sección nueva, para aprovechar la experiencia acumulada del ECEMC. Además, dado que el Registro del ECEMC viene recogiendo datos sobre niños malformados de hospitales de todo el país y desde hace más de 26 años, tiene las siguientes ventajas:

1. Dispone de una base de datos de más de 32.000 niños malformados.
2. Cuenta con iconografía de la gran mayoría de niños malformados.
3. Efectúa el cariotipo de muy alta resolución a la mayoría de niños polimalformados.
4. Es uno de los grupos que está participando a nivel internacional en el desarrollo de los nuevos conceptos dismorfológicos.
5. Realiza un profundo y particularizado estudio clínico de todos los niños malformados, para tratar de identificar los síndromes y las causas.
6. Ha descrito síndromes nuevos.
7. Cuenta con personal experto en evaluación de potenciales teratógenos.

La experiencia alcanzada en todos estos aspectos es esencial para realizar una correcta evaluación diagnóstica en cada niño que presente distintos defectos congénitos y, por tanto, para el asesoramiento genético.

Por todo lo expuesto, en esta sección, vamos a mostrar síndromes cuya frecuencia en el ECEMC es muy baja. De hecho, de los seis primeros síndromes que presentamos sólo existe ese caso en la base de datos del ECEMC, lo que implica una frecuencia, mínima, de 1 por 1.887.538 recién nacidos.

FIGURA 1
LEPRECHAUNISMO. OMIM:246200

Criterios diagnósticos al nacimiento: Retraso del crecimiento intrauterino, cara de duende, orejas grandes, labios muy gruesos, hirsutismo, piel gruesa, deficiencia de tejido subcutáneo, acantosis nigricans, tórax prominente, manos y pies grandes. También presentan relativa prominencia de clítoris, labios mayores o pene.

Complicaciones: Susceptibilidad a las infecciones, hipoglucemia, y muerte temprana, la mayoría durante primeros años de vida. Con frecuencia presentan retraso motor y mental, junto a una importante dificultad para medrar

Causa: La causa es una mutación recesiva en el gen receptor de insulina (INSR;147670), localizado en el cromosoma 19p13.2. El diagnóstico definitivo debe realizarse en base a los resultados de laboratorio. En el cultivo de células del paciente se observa una marcada reducción de enlaces de insulina.

Riesgo de repetición en otros hijos:
25% en cada embarazo.



Caso del ECEMC: 29-2651

Hay unas 100 referencias en la literatura. Probablemente sean menos de 60 casos los descritos.



FIGURA 2
SÍNDROME BRANQUIO-OCULO-FACIAL (BOFS). OMIM:113620

Criterios diagnósticos al nacimiento: En el recién nacido se aprecian senos braquiales bilaterales y/o lesiones hemangiomas a lo largo del esteroideomastoideo, alteraciones faciales como puente nasal ancho, hipertelorismo, en ocasiones nistagmo y otras anomalías de ojos, boca en forma de carpa, pueden tener fisuras orales o labio leporino (pseudo-fisura), y obstrucción nasolagrimal. En dos casos había polidactilia proximal. Se ha descrito, así mismo, retraso de audición. En algunos casos se ha observado retraso mental e, incluso, anomalías cerebrales, lo que lo superponen con el síndrome Branquio-otoebral (BOR), aunque algunos autores los consideran fácilmente distinguibles.

Etiología: Aunque no está bien definida, se han descrito familias con transmisión autosómica dominante.

Diagnóstico diferencial: Se debe hacer con el síndrome BOR. No obstante, este síndrome se debe a una mutación en el gen EYA1, y no es alélico del síndrome Branquio-oculo-facial.

Caso del ECEMC: 56-727



FIGURA 3
TRIADA DE CURRARINO. OMIM:176450

Criterios diagnósticos al nacimiento: Esto se basa en la presencia de agenesia parcial del sacro estando intacta la primera vértebra sacra, puede existir una masa presacra y malformaciones ano-rectales. La expresión del síndrome es muy variable y se han observado parientes de niños afectados que eran asintomáticos, que tras una radiografía se identificó que tenían la afectación sacra.

Complicaciones: Este nacimiento sepsis perianal, infección que puede resultar en meningitis bacteriana por E. Coli. También se ha observado degeneración maligna del teratoma presacro.

Etiología: Autosómica dominante con expresividad muy variable. En algunas familias se ha demostrado el ligamiento en el cromosoma 7 en la región 7q36, que resulta un buen candidato ya que ahí se encuentran genes asociados a la agenesia de sacro. No obstante en otros casos se ha observado la presencia de una traslocación entre los cromosomas 13 y 20, lo que sugiere que puede haber una heterogeneidad etiológica. También se ha asociado una mutación en el gen homeo-box HLXB9.

Caso del ECEMC: 50-477



FIGURA 4
PAQUIONIQUIA CONGÉNITA. TIPO I: S. JADASSOHN-LEA WNDOWSKY. TIPO II: S. JACKSON-LAWLER. OMIM:167210

Criterios diagnósticos al nacimiento: Hipertrofia del lecho de las uñas de todos los dedos de pies y manos. Las uñas presentan un color rojo a amarillo o marrón, y comprimidas lateralmente, parecen como un "cuerno". El diagnóstico se confirma con una biopsia de la uña que muestra hiperplasia epidérmica con acantosis, hiperqueratosis, y paraqueratosis focal. Hay una queratinización individual atípica de la capa de células de Malpigio que tienen un citoplasma altamente eosinofílico. Pueden tener leucoqueratosis de la lengua y mucosas orales. Estos pacientes presentan hiperhidrosis palmar y plantar, con hiperqueratosis simétrica focal.

Evolución: Pueden presentar lesiones verrugosas, cataratas y disqueratosis corneal. Se puede observar herpes simple oral, elevación del voltaje en sueño, y un incremento de la excreción urinaria de hexoseamina e lisipolina. Pérdida temprana de dientes, alopecia, estatura baja, bajo peso mental.

Causa: Mutación autosómica dominante que en el Tipo I, es en el gen 16 de la queratina (KR16; 148067), localizado en el cromosoma 17q12, o en el gen 6A de la queratina (KR6A) localizado en el cromosoma 12q. El Tipo II es en el gen de la queratina 17 del cromosoma 17q. Por tanto no son alélicos.

Riesgo de repetición: 50% para la descendencia de los individuos afectados. Frecuencia: Se han documentado algunas genealogías con varios individuos afectados. Es más frecuente entre los Judíos.

Caso del ECEMC: 81-307
Hay más de 100 referencias sobre este problema.



FIGURA 5
SÍNDROME DE SENTER (SÍNDROME DE KID)
(ERITROQUERATODERMA ICTIOSIFORME ATÍPICA CON SORDERA). OMIM: 242150

Criterios diagnósticos al nacimiento: Dermatitis eritematosa piel gruesa difusa con descamación en la primera semana de vida, con sordera neurológica grave. El diagnóstico puede ser difícil al nacimiento. El problema es una alteración de la cornificación muy característica que se manifiesta como: a) Placas queratósicas fijadas. b) Queratodermia palmoplantarc) Hiperqueratosis generalizada con queratosis folicular en cualquier parte del cuerpo. Las placas queratósicas fijadas, frecuentemente con base eritematosa son más comunes en la cara y las extremidades dando apariencia de viejecito con apariencia de onina.

Evolución: Alopecia, uñas hipoplásicas, dientes pequeños con caries. La queratosis progresiva puede producir problemas visuales.

Causa: Es desconocida. La mayoría de los casos son esporádicos. Se ha descrito alguna familia con varios hijos afectados y se ha sugerido que puede haber dos tipos, uno dominante y otro recesivo. Parece que en la forma dominante no hay afectación hepática, alteración del crecimiento ni retraso mental. Se especula con la posibilidad de que el gen se encuentre en el cromosoma 17q12.

Frecuencia: Se han descrito pocos casos.

Caso del ECEMC: 85-975



FIGURA 6
SÍNDROME PROTEUS. OMIM: 176920

Criterios diagnósticos al nacimiento: Lipomas congénitos, ocasionalmente con elementos de linfangiomas y hemangiomas, predominantemente subcutáneos en el cráneo y/o intracraneales. Malformaciones estructurales del sistema nervioso central (ectodérmico en diferente espectro clínico con frecuente afectación ocular de diversos tipos. Megalencefalia retraso mental, convulsiones y otros hamartomas. Los hamartomas uterinos dan lugar a asimetrías. El gigantismo parcial, secundario a la hipertrófia de tejidos blandos y óseos, de pies y manos, permite el diagnóstico del síndrome. Los grandes hamartomas de la planta de los pies, predominantemente palmatos, apoyan el diagnóstico. La existencia de nevus del tejido conectivo se considera patognomónica, aunque no se presenta en todos los casos.

Evolución: Desarrollo de tumores, hipercrecimiento. La revisión de algunos casos de este síndrome que tuvieron una muerte prematura, ha sugerido que tienen un mayor riesgo para trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

Causa: Es desconocida. Los casos son esporádicos. Se sugiere en varios cromosomas candidato para la localización del gen (1q? 10q?).

Frecuencia: No se conoce, pero es posible que sea mucho más frecuente de lo que parece, debido a que no se ha hecho el diagnóstico sobre todo en las formas menos graves.

Caso del ECEMC: 4-2137

Es posible que esté muy poco conocido y sea más frecuente.

Hay más de 200 referencias en la literatura.

