

PÓSTERS PRESENTADOS EN LA XXXIII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN SANT ESTEVE SESROVIRES (BARCELONA) DURANTE LOS DIAS 12-13 DE NOVIEMBRE DE 2010

P.1 HETEROTAXIA: SÍNDROME DE IVEMARK O ISOMERISMO DERECHO

R. Martín Pérez¹, M.V. Esteban Marfil^{1,3}, J.F. Expósito Montes², F.J. Alados Arboledas², M.L. Martínez-Fernández^{3,4}

¹Neonatología. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.

²Cardiología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.

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

⁴Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

INTRODUCCION:

El término **heterotaxia** proviene de las palabras griegas "heteros" (diferente) y "taxis" (ordenamiento) y comprende un conjunto de defectos congénitos resultantes del fallo para establecer la normal asimetría visceral derecha-izquierda que tiene lugar en los primeros 30 días del desarrollo embrionario. En su sentido más amplio incluye cualquier disposición de los órganos diferente al situs solitus, lo cual incluiría al situs inversus totalis. Sin embargo, para muchos autores, heterotaxia es sinónimo de **situs ambiguus**, en el que cualquier órgano interno asimétricamente posicionado puede ser anormal en los individuos afectados, existiendo por lo tanto un marcado polimorfismo en el patrón de malformaciones detectadas (renales, biliares, intestinales, de línea media...). Dentro de los síndromes heterotáxicos, la falta total de asimetría visceral se conoce como **isomerismo**, que puede ser derecho o izquierdo. Los casos iniciales descritos por Ivemark (1955) presentaban asplenia junto a malformación cardíaca (isomerismo derecho), y posteriormente dicho epónimo se ha generalizado para referirse también a los casos con poliesplenia (isomerismo izquierdo).

Existen diversos patrones de transmisión (AR, AD y ligado a X), y se han identificado mutaciones en 6 genes, asociadas con situs ambiguus en humanos: *ACVR2B*, *LEFTYA*, *CRYPTIC*, *ZIC3*, *CRELD1* y *NKX2.5*. Los cuatro primeros intervienen en el diseño izquierda-derecha en modelos animales y los otros dos en el desarrollo de varios defectos cardíacos. También se ha asociado con exposiciones ambientales (diabetes materna, uso de cocaína en el primer trimestre, gemelos monocigotos...).

CASO CLINICO:

RN varón que ingresa en nuestra Unidad de Neonatología por diagnóstico prenatal de cardiopatía compleja. Corresponde a la primera gestación de padres sanos, de 30 y 31 años, no consanguíneos y sin antecedentes de interés. Gestación controlada, que cursa sin incidencias. No exposiciones ambientales ni a fármacos. En **ecografía prenatal** de semana 18 se detecta cardiopatía compleja. Parto instrumental a las 39 semanas, Apgar 7-9, reanimación tipo III. Somatometría: Peso: 3.140 g.; Talla: 45 cm.; PC: 35 cm. Facies: ojos pequeños, epicanto, labios finos, filtrum pronunciado. Arteria umbilical única. Sin otras anomalías externas.

Estudios complementarios:

Rx tórax: cardiomegalia, situs ambiguus. **Ecocardio-doppler y cateterismo diagnóstico:** Aurícula única, drenaje venoso sistémico y pulmonar anómalo (consistente en interrupción de vena cava inferior con drenaje directo de suprahepáticas a la aurícula y drenaje venoso inferior a través de vena ácigos hasta vena cava superior izquierda que conecta con parte izquierda de la aurícula y venas pulmonares derechas a la parte derecha de la aurícula única) y doble salida de ventrículo derecho con CIV subaórtica amplia. **Ecografía abdominal:** Asplenia. Agenesia renal derecha. Área hepatobiliar normal. **Gammagrafía renal:** Confirma agenesia renal derecha. **TAC craneal:** Normal. **Cariotipo de alta resolución:** Normal, 46 XY. **MLPA para regiones subteloméricas:** Normal.

Evolución: Se traslada a Hospital de referencia, para corrección quirúrgica, con cierre de CIV y septación auricular, precisando reintervención a los 7 meses por hipertensión pulmonar grave debida a oclusión de venas pulmonares derechas. Complicaciones: Bloqueo AV completo y mediastinitis profunda.

Desde el punto de vista general, evoluciona con fallo de medro en los primeros meses de vida, corregido en la actualidad. El desarrollo psicomotor a los 18 meses es normal.

COMENTARIOS:

Mientras que el situs inversus totalis no suele asociarse a defectos cardíacos, esto sí ocurre con alta frecuencia en el situs ambiguus (83% en los casos de isomerismo izquierdo y en el 100% de los casos de isomerismo derecho), siendo además defectos de gran complejidad, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 64% y 29% respectivamente.

La ecocardio-doppler fetal es una herramienta eficaz para el diagnóstico prenatal que permite el abordaje precoz y correcto de las cardiopatías detectadas.

Asimismo, es muy importante conocer las anomalías extracardíacas asociadas para realizar un adecuado diagnóstico y seguimiento de las mismas.

P.2 SÍNDROME LUMBOCOSTOVERTEBRAL

C. Salido¹, M. Porcar¹, T. Aracil¹, P. Aymerich¹, L. Marco¹, A. Sanchis^{1,2}

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

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

INTRODUCCIÓN:

El síndrome lumbocostovertebral (SLCV) es infrecuente y poco conocido (se han descrito unos 20 casos) y se caracteriza por anomalías costovertebrales y de la musculatura del tronco. Incluye hemivértebras, ausencia de costillas, mielomeningocele anterior e hipoplasia de la pared anterior abdominal, que se manifiesta como una hernia lumbar congénita. Se ha descrito también disrafismo espinal posterior, hepatopatía, artrogriposis, cardiopatía y agenesia renal como defectos asociados.

Se postula que pueda deberse a un único defecto que ocurriría entre la 3ª y 5ª semanas de gestación, tiempo en que el mesodermo, entre ectodermo y endodermo a ambos lados de la notocorda, se diferencia para formar los somitas, dando lugar al esclerotomo (procesos costales y vertebrales), miotomo (musculatura esquelética del tronco) y dermatomo (capas profundas de la piel y tejido celular subcutáneo). La disgenesia del 1º miotomo lumbar, sería responsable de la hernia lumbar en estos pacientes. En esas semanas se cierra el tubo neural y puede fallar la formación de los riñones dando lugar a agenesia renal. Tanto los defectos del tubo neural como la agenesia renal se han descrito en el SLCV.

La hernia lumbar de la pared es un defecto infrecuente que puede ocurrir a cualquier nivel entre la costilla 12ª y la cresta iliaca. Puede suceder en el triángulo superior (Grynfelt Lesshaft) (lo más frecuente), o en el inferior (Petit). Clínicamente se manifiesta como la protrusión de una masa en el flanco que aumenta con el llanto y se reduce fácilmente. Existe una clara asociación entre la hernia lumbar de la pared y los casos de SLCV.

Este tipo de defectos se han observado en hijos de madre diabética y en casos de exposición intrauterina al ácido lisérgico. En ratas, la exposición intraútero a la purina 2 Cloro 2 deoxiadenosina reproduce en los fetos el espectro de las malformaciones observadas en el SLCV.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida, 1ª hija de padres no consanguíneos, que presenta tumoración blanda de 3 cm. en hipocondrio derecho, que protruye con el llanto, y otra en 5º espacio intercostal, que se retrae con la inspiración. En el **diagnóstico por imagen** destaca herniación de la pared abdominal derecha, con un orificio por el que se hernia el hígado con el aumento de presión. Presenta además agenesia renal derecha. **Radiográficamente** se observa ausencia de 4º arco costal, con presencia de arco posterior y anomalías vertebrales de la 5ª a la 10ª vértebras. **Cariotipo de alta resolución:** 46,XX. Desarrollo físico y psicomotor normal al año de vida. Cirugía reparadora a los 6 meses de vida.

Este caso representa el primero identificado en el ECEMC, lo que ofrece una frecuencia de 1 por cada 2.561.152 recién nacidos.

P.3 SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH CON EXTREMO RETRASO DEL CRECIMIENTO PRE Y POSTNATAL

L. Sanguino López¹, J. González de Dios^{1,3}, O. Manrique Moral², R. García Martínez¹

¹Unidad de Neonatología.

²Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

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

INTRODUCCIÓN: Los síndromes progeroides comprenden entidades clínicas caracterizadas por un envejecimiento precoz y una apariencia senil desde el nacimiento o la infancia temprana. Entre ellos, la progeria neonatal o Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, se presenta como un grave retraso de crecimiento de origen prenatal, junto con unas características fenotípicas determinadas, entre las que destacan marcada lipatrofia, pseudohidrocefalia, sutura anterior muy amplia, suturas dehiscentes, venas de cuero cabelludo prominentes, cabello escaso e irregularmente distribuido y, a menudo, dientes neonatales. Es una enfermedad muy poco frecuente y desde los primeros casos descritos por Rautenstrauch en 1977 y Wiedemann en 1979, se han publicado alrededor de 35 casos. La patogenia de esta enfermedad es desconocida y se postula una herencia autosómica recesiva -hay 6 pares de hermanos afectados en el total de casos descritos- y una posible relación con un defecto en los mecanismos de reparación del ADN. Presentamos el caso de una niña con criterios clínicos compatibles con Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch con un extremo retraso del crecimiento pre y postnatal.

CASO CLÍNICO: Niña recién nacida a término (39 semanas), producto de segunda gestación (la primera gestación termina en aborto), de padres no consanguíneos, sanos y jóvenes (padre 24 años y madre 29). **Antecedentes** de talla baja en familia materna. Tío materno nacido con 34 semanas de gestación, que fallece en primera semana de vida sin conocer causa exacta. No hábitos tóxicos maternos. Gestación controlada complicada con retraso de crecimiento intrauterino desde semana 17. **Amniocentesis** con cariotipo 46,XX normal. En la semana 24, ante decalaje de cuatro semanas, se realiza **RMN** en la que se constata ventriculomegalia, sin otros hallazgos significativos. **Doppler** en todo momento sin alteraciones. Líquido amniótico normal hasta la semana 35, en la que aparece oligoamnios. Cesárea electiva a las 39 semanas. APGAR 4/8. Precisa reanimación con oxígeno y ventilación con presión positiva intermitente. Datos antropométricos al nacimiento: peso: 835 g., longitud: 31 cm. y perímetro cefálico: 28 cm., todo muy por debajo del percentil 3.

A la **exploración física** impresiona de macrocefalia, con frente muy prominente, fontanelas anterior y posterior muy amplias y suturas dehiscentes. Venas de cuero cabelludo muy marcadas. Pelo escaso, fino, deslustrado y de distribución irregular. Facies triangular con hipoplasia medio-facial. Lesión macular color rojo claro en glabella y párpado izquierdo. Micrognatia. Raíz nasal ancha y plana. Encías hipertróficas. Orejas de implantación límite hipoplásicas. Paladar ojal íntegro. Los ojos impresionan de megalocórnea y turbidez corneal; midriasis llamativa con poca respuesta a la luz. Manos y pies algo toscos, con dedos largos. Caderas normales. Hipotonía cervical con buen tono de extremidades; prensión palmoplantar positiva, y reflejo de Moro en un tiempo; succión débil. Resto sin hallazgos.

En la **evolución**, presenta un distress respiratorio transitorio con necesidades de oxígeno durante 36 horas y trombocitopenia leve transitoria. Dificultad inicial para la succión, logrando succión completa de tomas a los 22 días de vida; desde entonces no presenta problemas de alimentación. **Ecografía y RMN cerebral**: ventriculomegalia de laterales con mayor prominencia de astas occipitales (colpocefalia). **Ecografía cardiaca y abdominopélvica** sin alteraciones significativas. **Serie ósea**: subosificación de ambos parietales e imágenes de craneolacunia. **Examen oftalmológico**: edema corneal izquierdo transitorio, retina y tensión ocular normal. **Estudio genético con Microarray CGH**: normal. Hipertirotropinemia con valores normales de FT4 hasta el momento. **Estudios analíticos**: perfil lipídico normal, GH: 4,3 ng/ml, IGF-1: 32 ng/ml, Insulina <2 mcg/ml, albúmina y prealbúmina normales. Pendiente de Potenciales evocados auditivos.

Actualmente tiene 3 meses y medio de vida, pesa 1.235g., tiene una talla de 37 cm. y un perímetro cefálico de 33 cm., lo que supone un importante fallo de medro, con una ganancia media mensual de 115 g. de peso, 2,3 cm. de talla y 1,5 cm. de perímetro cefálico. A nivel de desarrollo psicomotor, presenta hipotonía cervical (difícil de valorar por gran macrocefalia relativa), buen tono de tronco y extremidades, adecuado contacto con el medio con sonrisa social, lleva las manos a la línea media y globalmente parece dentro de límites normales para su edad.

COMENTARIOS: Aunque el diagnóstico genético no es posible hoy en día, y es probable una heterogenicidad genética en relación con la relativa variabilidad clínica descrita en los pacientes con Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, el fenotipo tan característico permite hacer un diagnóstico clínico fiable en niños con esta rara enfermedad. A pesar de su escasa frecuencia es una causa a tener en cuenta en niños con retraso del crecimiento intrauterino, que en nuestro caso fue extremo, el único en la literatura con peso al nacimiento menor a 1.000 g.

P.4 SÍNDROME DE EMANUEL: UN PATRÓN MALFORMATIVO RECONOCIBLE

A. González Espín¹, M.V. Esteban Marfil^{1,2}, C. Santiago Gutiérrez¹, J.A. Cózar Olmo¹, J. De la Cruz Moreno¹

¹UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.

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

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Emanuel (SE) se caracteriza por múltiples anomalías congénitas (microcefalia, apéndices y fositas preauriculares, fisura palatina, anomalías cardíacas y renales...) junto con retraso global del desarrollo, generalmente grave. Está causado por la presencia de un cromosoma supernumerario derivativo que contiene material de los cromosomas 11 y 22. El origen de este desbalance es una malsegregación 3:1 de una traslocación balanceada parental entre los brazos largos de los cromosomas 11 y 22, que es la traslocación recíproca recurrente más frecuente en humanos, habiéndose documentado los puntos de rotura en las regiones 11q23 y 22q11. En la mayor parte de los casos, el progenitor portador de la traslocación balanceada es la madre. Los riesgos de recurrencia calculados son de 23-37% de abortos espontáneos, RN con

traslocación balanceada 55% y 41%, según el portador sea la madre o el padre, respectivamente; y RN con SE entre 1,8 y 5,6%, con riesgo algo mayor si la portadora es la madre (5-6%).

CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa en neonatología por bajo peso y síndrome polimalformativo. Se trata de la primera gestación de padres sanos, no consanguíneos, de 33 años el padre y 35 la madre. Embarazo controlado, que cursa con diabetes gestacional, en tratamiento con dieta. Cesárea a las 36 semanas por CIR, oligoamnios y presentación podálica. Apgar 6-9, reanimación tipo II. Peso: 1.900 g. (>P10); Talla: 45 cm. (P10); PC: 30 cm. (<P10). Microcefalia. Moldeamiento craneal, con dolicocefalia y plagiocefalia. Microftalmía, hendiduras palpebrales estrechas con desviación descendente. Orejas grandes de implantación baja, con fosita preauricular bilateral y apéndice preauricular izquierdo. Microrretrognatia. Fisura de paladar blando en V, paladar duro muy ojival. Limitación a la abducción de caderas. Hipotonía axial, mala succión.

Exámenes complementarios:

Rx tórax: normal. **Ecografía cerebral**: normal. **Ecografía abdominal**: Dilatación pielocalicial izquierda de 13 mm. **Ecografía de caderas**: Hiperlaxitud ligamentosa de cadera izquierda. **Ecocardio-doppler**: Persistencia de conducto arterioso, que se mantiene a los 2 meses de vida, sin repercusión hemodinámica. **Fondo de ojo**: normal. No pasa otoemisiones acústicas, pendiente realización de potenciales evocados auditivos.

Cariotipo: Cromosoma extra marcador (47,XX+mar). **Cariotipo paterno**: 46,XY

Cariotipo materno: Traslocación balanceada 11-22: 46,XX,t(11;22)(q23;q11). El cromosoma 22 derivativo es igual al cromosoma extra marcador de la hija.

Se realiza FISH para región 22q11.2 (Tupla 1) y para región subtelomérica 11q, que muestra que el cromosoma extra marcador contiene material de los cromosomas 22 y 11.

Evolución: Problemas con la alimentación. Reflujo gastroesofágico. Laringomalacia. Se remite precozmente a centro de atención infantil temprana.

COMENTARIOS:

El conocimiento de las anomalías e historia natural de este síndrome nos permite realizar estrategias anticipatorias en los cuidados de nuestra paciente.

El conocimiento del riesgo de recurrencia es imprescindible para la adecuada información genética y para ofertar diagnóstico prenatal o preimplantatorio.

P.5 SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL DE PRESENTACIÓN ATÍPICA

T. Ballesteros Lara¹, M.C. Martínez Padilla², M.V. Esteban Marfil^{1,5}, A. Torres Torres³, A. Lara Palma^{3,5}, P. Lapunzina Badía^{4,6}

¹Neonatología. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.

²UCI Pediátrica y Neonatal. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario. Jaén.

³Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda.

⁴Servicio de Genética Médica. Registro Español de Síndromes de Sobrecrecimiento. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

(CIBERER. U724). Madrid.

⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U753). Madrid.

INTRODUCCION: El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SSGB) se caracteriza por macrosomía pre y postnatal, rasgos faciales característicos y retraso mental, junto con otros múltiples y variables hallazgos, no habiéndose establecido criterios para el diagnóstico clínico. Está causado por mutación/delección en cualquiera de los 8 exones del gen glicpán 3 (GPC3), localizado en Xq26, con herencia ligada a X, afectando por tanto a varones, aunque las mujeres portadoras pueden presentar manifestaciones fenotípicas del síndrome. Aproximadamente el 50% de las deleciones afectan al exón 8, y la mayoría de la mutaciones puntuales al exón 3, que es el de mayor tamaño. No se ha encontrado correlación fenotipo-genotipo.

Comunicamos un caso de este síndrome, con historia familiar positiva, sin el fenotipo clásico al nacimiento y con otras anomalías que no hemos encontrado descritas en la literatura.

CASO CLINICO: Recién nacido varón trasladado a nuestro hospital por hernia diafragmática congénita. **Antecedentes obstétricos:** Primera gestación de madre de 18 años con rasgos dismórficos, consistentes en facies tosca, hendiduras palpebrales cortas y descendentes, pliegues epicánticos, hipertelorismo, puente nasal ancho, mentón prominente y clinodactilia de quinto dedo de ambas manos. Impresiona de inteligencia límite. Embarazo no controlado hasta 20 días antes del parto, detectándose polihidramnios. Parto vaginal a las 37 semanas. Cianosis y distrés respiratorio al nacimiento. Apgar: 2-4-8. Reanimación tipo III.

Exploración: Peso al nacer: 2.800 g. (P 25-50). Facies algo tosca. Hipertelorismo. Hendiduras palpebrales descendentes. Puente nasal ancho. Boca grande con comisuras labiales dirigidas hacia abajo. Paladar ojival. Pliegues palmares y plantares profundos. En los meses siguientes al nacimiento se hacen evidentes, además, surcos y piel redundante en la glabella, narinas antevertidas y pliegues epicánticos. No desarrolla sobrecrecimiento.

Rx tórax: Hernia diafragmática izquierda.

Evolución: Tras intervención de hernia diafragmática (un defecto amplio, con identificación en hemitórax izquierdo de asas intestinales, lóbulo hepático izquierdo, bazo y fundus gástrico), presenta post-operatorio de evolución tórpida, con quilotórax izquierdo y posteriormente recidiva de la hernia diafragmática. Preciso ventilación mecánica prolongada y traqueostomía, evolucionando a insuficiencia respiratoria crónica dependiente de O₂. Presentó asimismo múltiples cuadros sépticos, varias crisis de taquicardia supraventricular paroxística que precisaron administración de adenosina y repetidos episodios de pseudo-obstrucción intestinal, con estudio radiológico gastrointestinal normal, que motivaron realización de gastrostomía y piloroplastia. **Desarrollo motor grueso** algo retrasado, con buena respuesta psicoafectiva. Preciso varios ingresos tras su alta de UCI, por reagudizaciones respiratorias, falleciendo como consecuencia de uno de ellos a los 9 meses de edad.

Exploraciones complementarias realizadas durante su ingreso:

Ecografía abdominal: Normal. **Ecografía cerebral:** Normal. **Ecocardi-doppler:** Normal. **TAC torácico:** Hipoplasia pulmonar izquierda. Hiperinsuflación compensadora de pulmón derecho. Disminución de calibre de bronquio principal izquierdo. Disrafia espinal laminar posterior de apófisis espinosas dorsales desde D1 a D9. (Este último hallazgo se visualiza también en Rx de tórax). **RMN cerebral:** Hidrocefalia externa, sin otras anomalías. **Fibrobroncoscopia flexible:** Tráquea normal, con bronquio traqueal accesorio en cara lateral derecha. Disminución de calibre de bronquio principal izquierdo. **Cariotipo de alta resolución:** Normal 46,XY. **MLPA para regiones subteloméricas:** Normal. A los 8

meses de vida, se realiza estudio molecular por técnica **MLPA** con sondas específicas para **GPC3** y **GPC4** en el niño, y posteriormente en la madre, que demuestra alteración en la dosis génica en los exones 4 y 5 debida a delección parcial de dicho gen.

COMENTARIOS: Los rasgos faciales no excesivamente prominentes al nacer y la ausencia de macrosomía, motivaron la falta de sospecha clínica inicial respecto a síndromes con sobrecrecimiento, por lo cual llamamos la atención sobre la necesidad de la reevaluación periódica de todo niño dismórfico sin diagnóstico.

No hemos encontrado descritos en la literatura algunos signos presentes en nuestro caso, tales como los surcos palmares y plantares profundos del niño y la clinodactilia de quinto dedo de la madre.

Destacamos el fenotipo materno como uno de los datos que nos condujo a la sospecha clínica y finalmente confirmación diagnóstica.

P.6 DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MALFORMACIÓN CEREBRAL EN DOS HERMANOS AFECTADOS DE ENFERMEDAD PEROXISOMAL

M.M. García-González^{1,2}, M. Vázquez-Ruiz¹,
M. García-Cusco¹, P. Villalobos-Arévalo¹,
A. Cabacas-García¹, N. Roig-Fort¹

¹Servicio de Pediatría. Fundació Salut Empordà. Figueres (Girona).

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

INTRODUCCIÓN:

Las malformaciones del sistema nervioso central (SNC) que se diagnostican por ecografía prenatal pueden ser secundarias a trastornos neurometabólicos que afectan el desarrollo embriológico del SNC desde etapas precoces de la gestación. Presentamos dos hermanos afectados de una enfermedad peroxisomal (Enfermedad de Zellweger). El primer caso se había diagnosticado por ecografía prenatal de malformación de Dandy-Walker. El segundo caso no presentó alteraciones ecográficas, pero también estaba afecto.

CASO CLÍNICO:

Caso 1: Corresponde a una primera gestación de padres jóvenes de origen magrebí, consanguíneos de primer grado, sin antecedentes patológicos ni familiares remarcables. La gestación no fue controlada hasta la semana 26, en la que se detectó por ecografía una alteración a nivel de fosa posterior compatible con Dandy-Walker. Se efectuó amniocentesis y se le practicó un cariotipo de alta resolución con resultado normal (46,XY). Parto eutócico a las 39 semanas. Peso: 3.000 g. Apgar 8/10. **Exploración neonatal:** hipotonía global, facies inexpresiva con rasgos dismórficos, ptosis palpebral izquierda. Dificultades de succión-deglución. Al mes de vida se detectó hepatomegalia con aumento de transaminasas. Se efectuó **estudio neurometabólico** que mostró resultados compatibles con enfermedad peroxisomal (elevación de ácidos grasos de cadena muy larga). Presentó distrofia progresiva y fue éxitus a los 7 meses de edad. La familia denegó la autopsia.

Caso 2: Hermana del caso anterior. La gestación cursó sin incidencias, con ecografías prenatales normales. Parto eutócico a las 41 semanas. Peso: 2.750 g. Apgar 8/9. **Exploración neonatal:** hipotonía axial, nistagmus, dismorfia craneofacial. Presentó convulsiones. Se efectuó **estudio neurometabólico**, que confirmó el mismo diagnóstico de enfermedad peroxisomal. La **evolución** clínica fue hacia la distrofia

progresiva, siendo éxitus a los 6 meses de edad.

COMENTARIOS:

Queremos remarcar la posibilidad de que enfermedades congénitas del metabolismo, como las enfermedades peroxisomales, puedan cursar con malformaciones del sistema nervioso central. El interés se centra en la posibilidad de efectuar un asesoramiento genético adecuado e incluso, en algunas enfermedades neurometabólicas, un tratamiento precoz eficaz.

La malformación de Dandy-Walker es una entidad muy heterogénea (52 etiologías diferentes en OMIM) y puede estar causada por enfermedades neurometabólicas. Es mayor el riesgo en familias consanguíneas, ya que en muchos casos la herencia es autosómica recesiva. Dado el escaso control gestacional de muchos embarazos de familias inmigrantes, las dificultades idiomáticas y los condicionamientos sociales y religiosos, resulta complejo poder efectuar un adecuado estudio y seguimiento. Hay que destacar que, a pesar de que las ecografías prenatales normales del segundo caso podrían hacer pensar que el feto no estaría afectado, es muy heterogéneo el grado de afectación neuroanatómica y, por tanto, ecográfica.

P.7

PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO ASOCIADO A PERSISTENCIA DE CLOACA

A. Pantoja¹, R. Martín-Crespo², I. Ramírez², M.C. Segoviano², P. Santos¹, L. García¹, F. Estévez¹, V. Félix Rodríguez^{1,3}, R. Luque², A. Ureta¹

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

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

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

INTRODUCCIÓN: La persistencia de cloaca (PC) es la malformación anorectal, vaginal y urogenital más compleja en niñas. Se define como un defecto en el cual el recto, una o dos vaginas y el tracto urinario convergen dentro de un canal común.

La presencia de genitales ambiguos en niñas con defecto cloacal fue descrita, por primera vez, por Broster en 1956, habiéndose publicado sólo casos aislados, todos con cariotipo normal 46,XX, y ausencia de defecto suprarrenal o endocrinológico.

CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa por síndrome polimalformativo, atresia anal, genitales ambiguos y sospecha de peritonitis de diagnóstico prenatal. Madre: 31 años, secundigesta, no consanguinidad entre los padres. Embarazo: Serología negativa. Ecografías seriadas desde la 20 semana de gestación. A la semana 32: ureterohidronefrosis bilateral, masa suprapúbica delimitada entre vasos umbilicales de contenido heterogéneo, vejiga pequeña en situación inferior. Oligoamnios. Se indica cesárea electiva. Peso al nacimiento 1.844 g. **Exploración:** Fenotipo normal. Abdomen distendido por una gran masa central de consistencia semielástica. Atresia anal. Genitales ambiguos: estructura pseudofálica con vestigio de meato uretral en la punta (del que sale orina) y en su base dos repliegues cutáneos a modo de labios cerrando la abertura de un seno urogenital.

Exámenes complementarios: Analítica normal. Estudio hormonal suprarrenal: normal. **Cariotipo:** 46,XX normal. SRI: negativo. **Rayos X de abdomen:** columna normal. Opacificación abdominal central.

Ecografía abdominopélvica: se confirman los hallazgos prenatales, hidrometrocolpos.

Uretrocistografía: visualización de cloaca, canal común para uretra, vagina y colon. Reflujo vesicoureteral izdo. de alto grado. Enema opaco por colostomía distal, visualización del defecto.

RMN abdominal: riñones en herradura, ureterohidronefrosis bilateral. En pelvis se identifican tres cavidades, una anterior (vejiga) y otras dos en el mismo plano que podrían corresponder a vagina distendida y recto. Inferior a las tres cavidades, se identifica un punto de unión que se continúa con un conducto común y un orificio único perineal.

EVOLUCIÓN: Se interviene en las primeras horas de vida, objetivándose PC, hidrometrocolpos (que se drena), no visualización de genitales internos. Se practica colostomía en dos cabos. A los dos meses se realiza uretrotomía perineal y endoscopia, visualizándose un canal común largo (5 cm.) de la cloaca y los orificios de los sistemas urinario, vaginal y rectal.

DISCUSIÓN: La PC tiene una frecuencia de 1/50.000 RNV. La incidencia de pseudohermafroditismo femenino (PHMF) asociado a PC es desconocida (Karlin encuentra cuatro casos entre 54 pacientes con PC), es una entidad distinta en el espectro de PC con anomalías más complejas. El pseudofalo no contiene cuerpos cavernosos y puede no tener canal uretral, uretra estrecha e hipoplásica o de calibre casi normal. La uretra fálica puede representar el canal común cloacal o uretrovaginal pero puede ser un canal accesorio, abierto a la cloaca o seno urogenital.

En PC y PHMF son frecuentes: hidrometrocolpos, megaureter, hidronefrosis, uréteres ectópicos, atresia de estructuras Mullerianas (útero y vagina a menudo ausentes o displásicos). Se ha descrito: asociación VACTERL, pabellones auriculares bajos, retraso del desarrollo y mental. Las malformaciones renales pueden ser causa de muerte al nacer o posteriormente.

La etiopatogenia no se conoce, se sugiere una secuencia malformativa del septo uro-rectal, fallo de fusión del septo uro-rectal con la membrana cloacal o anomalía en la migración del mesodermo de la parte caudal del embrión. Se han encontrado genes en las regiones 13q32.2-q34 que regulan las estructuras anogenitales, cuyas alteraciones pueden conducir a este espectro de defectos. La longitud del canal común determina el tipo de reparación y pronóstico (A. Peña). Un canal largo (>3 cm.; 38% de casos) tiene alta incidencia de defectos asociados y peores resultados funcionales.

P.8

DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I EN RECIÉN NACIDO

J. Rosal Roig^{1,2}, N. Rodríguez Zaragoza¹, A. Sorní Hubrecht¹, A. Aguiló Sabaté¹, P. Genaró Jornet¹, J. Mercé Gratacós¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

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

INTRODUCCIÓN:

Descrita en 1967 por Maroteaux, la displasia tanatofórica (DT) es la osteocondrodisplasia más común de las incompatibles con la vida. Pertenece al grupo de las condrodisplasias, junto a la acondroplasia, la hipocondroplasia, la osteogénesis imperfecta y la acondrogénesis entre las más comunes. Predomina en varones (2/1). De herencia

autosómica dominante, la mayoría de los casos son de novo. Las características morfológicas, radiológicas e histopatológicas permiten su diagnóstico y clasificación, que se confirmará con la determinación de la mutación R248C en el gen del receptor 3 del factor del crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*) localizado en el cromosoma 4 (4p16.3).

Se diferencian dos tipos según su morfología: el **Tipo I** se caracteriza por micromelia, huesos largos incurvados en forma de auricular de teléfono y aplanamiento de los cuerpos vertebrales. El **Tipo II** presenta huesos largos cortos, pero no incurvados y cráneo en trébol.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares: Etnia magrebí, no consanguinidad, no casos anteriores.

Antecedentes del embarazo: Primigesta sana de 27 años, mal controlada. No ecografías. No factores teratogénicos ni enfermedades intercurrentes. Parto: a las 35 semanas, cesárea, polihidramnios. Apgar 1/1/1. RN malformado, Peso: 2.225 g.; Talla: 34 cm.; PC: 35 cm. Cianosis generalizada e hipotonía, distrés respiratorio. Fallece a los 30 minutos.

Morfología: Enanismo, macrocefalia con prominencia frontal, depresión del puente nasal, orejas de implantación baja, cuello corto, tórax estrecho en campana, severo acortamiento micromélico de las 4 extremidades, dedos cortos, pliegues de piel redundantes en extremidades.

Radiología: Acortamiento de los huesos largos, fémures en auricular de teléfono, aplanamiento de los cuerpos vertebrales con aumento de los espacios intervertebrales.

Anatomía Patológica: Macroglosia, hipoplasia pulmonar, hepatomegalia. La histología ósea evidencia inmadurez y desorganización en zonas de crecimiento epifisario, columnas condrocitárias cortas y con escasa diferenciación.

Genética molecular (estudio hecho por el grupo de la Dra. Ángela Nieto): Mutación R248C del *FGFR3*.

COMENTARIO:

La baja frecuencia 0,17/10.000 RNV y 9,8/10.000 RNM y la posibilidad de ILE han hecho desaparecer estas displasias de las casuísticas de RN vivos. El diagnóstico prenatal ecográfico es fácil, pero es preciso concretarlo con estudios de genética molecular por la relevancia del diagnóstico y del consejo genético que se derivará. La tecnología de microarrays ha facilitado mucho la realización de estudios moleculares y el correcto diagnóstico de las Displasias Esqueléticas.

Este caso que reúne todas las características de la DT tipo I, creemos que facilita su revisión, de interés principalmente para las nuevas generaciones que difícilmente verán un RN con esta patología.

INTRODUCCIÓN:

El enanismo acromesomérico, descrito por Maroteaux en 1971, es un enanismo de transmisión autosómica recesiva que presenta acortamiento de segmentos distales de extremidades (que se hace más patente con la edad), junto con macrocefalia relativa, inteligencia normal y pronóstico de talla final estimada en torno a 110 cm.

Presentamos el caso de una niña de 1 año de edad con talla baja grave detectada desde la etapa prenatal, etiquetada de acondroplasia.

ANTECEDENTES FAMILIARES: Madre (150 cm.) y padre (160 cm.) sanos. Consanguinidad (primos hermanos). Hermano de talla normal con malformación ocular vascular en ojo izquierdo y otro hermano con talla baja grave, fisura palatina, mielomeningocele y Arnold-Chiari tipo II que falleció a los siete meses de edad. Dos dobles primos hermanos de la paciente, que viven en Inglaterra, muestran enanismo grave etiquetado de enanismo acromesomérico, y presentan respuesta parcial a hormona de crecimiento.

ANTECEDENTES PERSONALES: Nace a término con un peso neonatal de 2.260 g. (p10-25), talla 42 cm. (-2 DS) y perímetro cefálico de 37 cm. (p75). En la **exploración** presenta macrocefalia relativa, con frente abombada, puente nasal deprimido, narinas antevertidas y filtrum largo. El tórax y abdomen son normales. Llama la atención el acortamiento de miembros, sobre todo de los segmentos distales. En la **evolución**, peso y talla se han ido separando del P-3, con perímetro cefálico mantenido en la normalidad haciéndose cada vez más evidente el acortamiento de los dedos. La **serie ósea**, al año de vida, muestra metafisis anchas y huesos tubulares finos con vértebras ligeramente ovaladas. El **cariotipo** fue normal.

COMENTARIO:

Tras el nacimiento de un niño con sospecha de displasia ósea no debe serle asignado un diagnóstico definitivo. En nuestro caso, para llegar al diagnóstico hemos de tener en cuenta: por una parte la existencia de un hermano anterior, cuyo enanismo pasó desapercibido frente al diagnóstico mayor de mielomeningocele y que al estar bien documentado permitió su revisión posterior; por otra, el diagnóstico de displasia ósea grave en dos primos hermanos de nuestros pacientes, con manifestaciones clínicas iguales (acortamiento de manos y antebrazos y pies y piernas junto con la macrocefalia relativa). Estos datos fueron los que nos condujeron al diagnóstico de displasia acromesomérica en nuestra paciente. Así mismo comentar que dada la gravedad del cuadro, deberá ser seguido conjuntamente con el Servicio de Endocrinología, para iniciar en su momento tratamiento con hormona de crecimiento.

P.9

SEGUIMIENTO DE UN ENANISMO CONGÉNITO GRAVE HASTA SU DIAGNÓSTICO

F. López Grondona, P.I. Navas Alonso, A. Pantoja Bajo, C. Villalba Castaño, M.C. Segoviano Lorenzo, N. Crespo Madrid, A. Holgueras Bragado, M. Güemes Hidalgo, M.P. Rojo Pórtoles, V. Félix Rodríguez*, A. Ureta Huertos

Unidad de Neonatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

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

P.10

PACIENTE CON DELECIÓN TERMINAL DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 10. CASO CLÍNICO

S.T. Jiménez Gil de Muro¹, C. Cristóbal Navas¹, A.I. Fernández Lorente¹, M.T. Llorente Cereza¹, M.L. Martínez-Fernández^{2,3}

¹Servicio de Pediatría de la Fundación Hospital Calahorra. La Rioja.

²Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

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

CASO CLÍNICO:

Se trata de una niña de 4 años, fruto del segundo embarazo de padres añosos no consanguíneos, con un hijo varón sano. Amniocentesis: 46,XX. Cesárea a las 38 semanas de gestación por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Peso recién nacido: 3.600 g. Apgar 3/7/10. Reanimación tipo II.

Fenotipo peculiar con facies triangular, asimetría facial con tortícolis congénita, megalotriquisias, filtrum largo, labio superior fino, paladar ojival, mamilas separadas e hipotonía generalizada. Desde el nacimiento presentó cardiopatía tipo comunicación interauricular ostium secundum más ductus arterioso persistente, orificio lacrimal imperforado bilateral, estrabismo convergente bilateral y limitación a la mirada superior, displasia acetabular bilateral con subluxación de cadera izquierda y reflujo vésico-ureteral grado IV bilateral. Se intervino en dos ocasiones del reflujo, se canalizaron los lacrimales también en dos ocasiones, llevó férula ortopédica en caderas durante 6 meses, ha sido intervenida del estrabismo y la comunicación interauricular cerró de manera espontánea.

Durante la **evolución** ha presentado retraso psicomotor y del lenguaje importante, con microcefalia progresiva. Ha requerido tratamiento rehabilitador multidisciplinar, consiguiendo la sedestación a los 9 meses, deambulación y bisílabos a los 2 años, control de esfínteres diurno a los 3 años y medio, masticación a los 4 años y todavía precisa logopedia. Ha sido escolarizada en integración y presenta importantes dificultades para el aprendizaje. Carácter sociable pero impulsivo. Las pruebas de imagen cerebrales fueron normales.

Ante la evolución se realizó **cariotipo de alta resolución** en el laboratorio del ECEMC, donde se detectó una deleción terminal del brazo largo de uno de los cromosomas del par 10 a nivel de la banda q26.13. El análisis empleando técnicas de FISH con las sondas específicas para las regiones subteloméricas, confirmó la deleción. El cariotipo de los padres fue normal, por lo que la deleción se consideró "de novo". El cariotipo fue por tanto: 46,XX, del (10)(q26.13-qter).ish Multiprobe-T [del(10)(q26.13-qter)]dn .

CONCLUSIONES:

Las deleciones terminales del cromosoma 10 a nivel de la banda q26 son poco frecuentes (16 casos descritos en la literatura), pero se trata de una cromosopatía a buscar en el cariotipo para filiar un retraso psicomotor, a pesar de amniocentesis normal, como en este caso, sobre todo si presenta las malformaciones asociadas típicas.

P.11**COLA HUMANA: A PROPÓSITO DE UN RECIÉN NACIDO CON APÉNDICE CAUDAL**

N. Rodríguez Zaragoza¹, A. Cardona Barberán¹, A. Sorní Hubrecht¹, A. Aguiló Sabaté¹, P. Genaró Jornet¹, J. Rosal Roig^{1,2}

¹Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

^{1,2}Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La conocida como cola humana o apéndice caudal, es un defecto congénito producto de una falta de regresión de esta formación durante el desarrollo embrionario. Presentamos un caso de un recién nacido con este defecto sin otras malformaciones asociadas.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida de una tercera gestación de una madre sana de 32

años. No antecedentes familiares de malformaciones a nivel caudal. Gestación sin enfermedades intercurrentes ni factores teratogénicos conocidos. Controles serológicos y ecográficos normales. Cesárea a las 38 SG. Apgar 9/10.

Exploración física: Peso: 3.200 g.; Talla: 50 cm.; Perímetro cefálico: 35 cm. Apgar 9/10. Excrecencia carnosa a nivel sacrocóxigeo de 1x0,4 cm. en forma de pequeña cola. No presenta movilidad. Resto de exploración sistemática normal.

Pruebas complementarias:

Ecografía: Cono medular de aspecto normal que finaliza en L1, filum terminal y raíces nerviosas normales, no estructuras óseas en el interior del apéndice. **RMN:** formación apendicular con señal parecida a la del tejido subcutáneo con respuesta positiva a las técnicas de supresión grasa. No comunicación con la médula espinal.

Cariotipo: normal.

COMENTARIO:

La "cola humana" es una rara entidad (56 casos descritos en la literatura). Se diferencian colas verdaderas con estructura ósea y falsas sólo con tejido conectivo. Su causa se relaciona con una mutación genética que reactivaría un carácter oculto de nuestro desarrollo que se ha mantenido reprimido en el genoma.

Los embriones humanos tienen una cola que mide cerca de un sexto del propio embrión, conforme evoluciona el feto es absorbida, deviniendo en una estructura vestigial. Su formación se inicia aproximadamente en la 6ª semana de gestación a partir de tejidos mesodérmicos (adiposo, conectivo, vasos sanguíneos y nervios) que salen de las vértebras X-XII. Entre la 7ª y 8ª semanas, la porción vertebral se retrae y se fusiona formando el cóccix, y posteriormente el ápex cutáneo regresa en su totalidad. Si no ocurre la regresión, se forma la llamada cola verdadera.

Para algunos autores el quiste pilonidal podría ser un vestigio de esta estructura. Se debe hacer diagnóstico diferencial con el apéndice lumbosacro causado por tumores, como el teratoma sacrocóxigeo, lipomas, gliomas y disrafismos espinales.

P.12**SÍNDROME DE PRADER-WILLI: EXPERIENCIA EN NUESTRO HOSPITAL**

A. González Jimeno, F. López Grondona, A. Verdú Pérez, A. Carcavilla, M. Güemes Hidalgo, J. Guarín Muñoz, P. Santos Herraiz, A.B. Escobar Izquierdo, M.D. Sánchez-Redondo Sánchez, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez*

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

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

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Prader-Willi (SPW; OMIM 176270) es un trastorno complejo y multisistémico, con prevalencia estimada en 1:10.000-25.000 RNV (ECEMC: 0,041/10.000 RN), caracterizado por una serie de síntomas mentales y físicos, cambiantes con la edad, entre los que se incluyen: talla baja, hipotonía, apetito excesivo con obesidad progresiva, hipogonadismo, anomalías de la conducta, trastornos del sueño y rasgos dismórficos.

El SPW es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13 causada por deleción paterna, disomía uniparental materna o alteración del imprinting.

Hoy es bien conocido por ser uno de los **síndromes de microdeleción más frecuentes** y habituales en la práctica de la genética clínica y la **forma genética de obesidad más frecuente**

CASO	ANTECEDENTES	EXPLORACION	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
1	-Padres sanos, no consanguíneos. -Primeros movimientos fetales (PMF): 4°-5° mes. -Parto: cesárea a las 36 semanas (CIR y presentación de nalgas). -PRN: 1.930 g. (P<3) T: 44 cm. PC: 31,5 cm. -Edad cronológica actual (ECa):15 meses.	-Hipotonía generalizada con actividad espontánea y reactividad a la manipulación escasa. -Succión irregular. -Llanto escaso y débil a los estímulos, ROT débiles.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -FISH: Deleción para SNRP negativa.
2	-Madre estudiada por abortos de repetición sin evidenciarse patología. -PMF tardíos y escasos. -Parto: cesárea programada a la 27 +5 semanas (presentación de nalgas y prematuridad). -PRN: 1.032g (p50). TRN: 35 cm. (p25-50). PC: 27cm. (p25-50). -ECa: 25 meses.	-Intensa hipotonía con movilidad escasa espontánea y a la movilización. -Débil esfuerzo respiratorio , siendo necesario soporte respiratorio prolongado. -Dificultades para la alimentación precisando sonda nasogástrica durante un tiempo prolongado.	-Cariotipo postnatal 46,XY. -Estudio genético molecular para el síndrome de Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -FISH: Deleción para SNRP positiva.
3	-Padres sanos, no consanguíneos. -PMF al 4° mes, de buena calidad. -Parto: cesárea a la 39 semana por riesgo de pérdida de bienestar fetal. -PRN: 2.840 g. -Diagnosticada de CIV muscular apical y CIA tipo OS. -ECa: 3 años 10 meses.	-Hipotonía cervical y de eje , reflejos arcaicos presentes, normales. -Taquicardia ligera; soplo sistólico rudo grado II/VI en BPI, piante, pulsos periféricos latentes bien y simétricos. Polipnea leve.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de Prader-Willi: mediante estrategia PCR específica de metilación se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. - FISH: Deleción para SNRP positiva.
4	-Padres sanos, no consanguíneos. -PMF al 4° mes, escasos. -Parto inducido en la semana 35 por sospecha de CIR y oligoamnios. -PRN: 2.000 g. TRN: 45 cm. -ECa: 13 años 9 meses.	MSE. Facies alargada con paladar ojival. Escasa motilidad espontánea. Buena respuesta a estímulos. -Hipotonía cervical y reflejos arcaicos débiles.	-Cariotipo postnatal 46,XX. -Estudio genético molecular para el síndrome de Prader-Willi (metilación): se confirma positividad para alteración del gen SNRPN localizado en la región 15q11. -Inicio de tratamiento con GH: 6 años 9 meses.
5	-Padres sanos, no consanguíneos. -PMF al 5° mes, de buena calidad. -Parto: fórceps a la 37 semanas para alivio del expulsivo. -PRN: 2.480 g. TRN: 47 cm. PC:35 cm. -ECa: 16 años 5 meses. -Diagnóstico con 22 meses.	MSE. 37 semanas. Facies alargada con paladar ojival. Oblicuidad palpebral antimongoloide. Edemas generalizados. Escasa motilidad espontánea y de respuesta a estímulos. -Hipotonía cervical y reflejos arcaicos débiles. -Ambos testes en canal inguinal.	-Cariotipo postnatal 46,XY. -Estudio genético molecular realizado en Fundación Jiménez Díaz (metilación): ha mostrado un patrón molecular con ausencia del alelo paterno. Este dato es diagnóstico de SPW. El estudio de los padres y probando muestra una deleción en el cromosoma heredado del padre. -Inicio de tratamiento con GH: 8 años 6 meses.

reconocida. Presentamos nuestra serie de 5 casos diagnosticados de **SPW** en el periodo comprendido entre marzo-1994 y junio-2009.

Huertos

Unidad Neonatal. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

P.13 VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA INCONTINENCIA PIGMENTI

L. García Arroyo, R. Díaz Conejo, J. Cobas Pazos, A. Holgueras Bragado, J.P. Navarro Moreno, J. Díaz Carrasco, A. Pantoja Bajo, V. Félix Rodríguez*, A. Ureta

INTRODUCCIÓN:

La Incontinencia Pigmenti (IP) es una enfermedad que clínicamente se caracteriza por diferentes grados de afectación de piel, pelo, dientes, uñas y en ocasiones de sistema nervioso central. Presenta un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X, resultando letal en la mayoría de varones. Está causada (en el 80-90% de los pacientes con IP) por una deleción de los exones 4 al 10 del gen *IKBKKG*, localizado en la región cromosómica Xq28, cuya detección resulta diagnóstica para la enfermedad. La prevalencia de IP en el

ECEMC es de 0,042/10.000 RN.

Presentamos dos casos de IP con una diferente expresividad clínica y una misma mutación.

CASO 1: Niña de 11 días de vida nacida tras embarazo a término normal y parto con fórceps, que desde el tercer día de vida presenta eritema cutáneo generalizado; a los 9 días lesiones maculosas eritematosas y ampollosas en cara anterolateral de pierna izquierda que se extienden a las 4 extremidades.

Antecedentes familiares: La madre presentó en su primer mes de vida lesiones ampollosas en extremidades persistiendo actualmente lesiones hiperpigmentadas residuales y alopecia en vértex. **Biopsia de piel: espongiosis eosinofílica con vesículas intraepidérmicas con eosinofilia. Resonancia magnética:** múltiples lesiones focales en sustancia blanca profunda y subcortical del hemisferio izquierdo y aisladas en el derecho. A los 7 meses debuta con crisis epiléptica parcial tónico-clónica y signos de encefalopatía lenta difusa moderada en hemisferio izquierdo. **Estudio genético de madre e hija:** Deleción de los exones 4 a 10 del gen *IKBK*G.

CASO 2: Niña de 10 días de vida que desde el tercer día presenta lesiones maculopapulares y vesiculopustulosas sobre base eritematosa en cara interna de extremidades con distribución lineal; así mismo lesiones en tronco de distribución circunferencial y lesiones costrosas en occipucio.

Antecedentes familiares y personales: sin interés. **Biopsia cutánea: vesícula epidérmica con exocitosis y espongiosis eosinofílica.** Asintomática en el momento actual, a los 16 meses. **Estudio genético:** Deleción de los exones 4 a 10 del gen *IKBK*G. No realizado el estudio genético a la madre.

DISCUSIÓN:

La IP está causada por la deleción del gen *IKBK*G en la mayoría de los casos, lo que origina la ausencia de función de la proteína codificada por ese gen y condiciona la inactivación de la ruta de señalización transcripcional, mediada por el NF-KB.

La variabilidad en la expresión fenotípica de nuestras pacientes, que muestran la misma mutación, se explicaría por el fenómeno de inactivación del cromosoma X, puesto que las células con cromosoma X activo delecionado desaparecen por apoptosis, generando a mayor número de células dañadas por la deleción, una mayor expresión clínica.

Se recomienda, en todos los casos, descartar la mutación en la madre aunque no presente clínica, para el adecuado asesoramiento genético.

(CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Se presenta una paciente con trastorno disráfico complejo, aunque la combinación de tales anomalías es conocida, sin embargo, es muy infrecuente.

La diastematomielia es una anomalía congénita en la que la médula espinal está dividida longitudinalmente por un septo de tejido fibroso, cartilaginoso u óseo, usualmente asociada a alteraciones cutáneas (hipertricosis, nevus, hemangiomas, seno dérmico), espina bífida oculta y mielomeningocele (MMC).

CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa por MMC de diagnóstico prenatal. Madre 35 años, hipertiroidea, no consanguinidad entre los padres. Embarazo gemelar, placenta bicorial, biamniótica. Serología: negativa. Ecografías prenatales: a la semana 25 se aprecia en el 1^{er} gemelo MMC dorsolumbar, ventriculomegalia cerebral y fosa posterior pequeña. Parto: cesárea a la semana 39. **Exploración:** Peso 2.472 g., PC 35 cm. Dehiscencia de sutura sagital, fontanela anterior ampliamente abierta, MMC de 6x4 cm. con solución de continuidad en la cubierta epidérmica. Hipotonía, arreflexia y ausencia de movilidad en extremidades inferiores.

Exámenes complementarios: Analítica rutinaria y **Cariotipo:** normal.

Rayos X de tórax: Displasia espondilotorácica, hemivértebras, anomalías costales, escoliosis. **RMN craneoespinal:** Malformación de Arnold Chiari tipo II con descenso a través del foramen magno del vérmix y amígdalas cerebelosas, obliteración del cuarto ventrículo, fosa posterior pequeña sin visualizarse cisterna magna. Hipoplasia de cuerpo calloso. Displasia de cuerpos vertebrales dorsales, hemivértebras a nivel D3-D6 y ausencia de elementos posteriores, escoliosis. Siringomielia D3-D8. Entre D8-D12 se observan dos hemimédulas (con dilatación de la cavidad medular izquierda) separadas por tabique óseo.

Evolución: Al nacimiento se cierra el MMC, colocación posterior de shunt ventrículo-peritoneal por hidrocefalia. A los 18 días presenta de modo súbito: parálisis facial derecha, clínica de disfunción bulbar y asimetría en la movilidad de extremidades superiores. Dada la complejidad de las anomalías congénitas, se considera inoperable.

DISCUSIÓN: La diastematomielia es un raro trastorno disráfico de incidencia o prevalencia desconocida, más frecuente en mujeres. Pang considera dos tipos: tipo I (más grave) con septo óseo que divide las dos hemimédulas, separadas cada una por su dura. El tipo II (más frecuente) consiste en dos hemimédulas con la misma dura, separadas por tejido fibroso. Las localizaciones más frecuentes son: lumbosacras (38%), lumbares (30%), toracolumbares y por último cervicales.

Desde el punto de vista embriológico, se trata de una alteración en la fase de gástrula (2^a-3^a semana del desarrollo), defecto durante el cierre del primitivo canal neuroentérico con formación de un canal accesorio entre el saco vitelino y el amnios (a través del disco medio embrionario que divide la notocorda y la placa neural), que es subsiguientemente rellenado por mesénquima para formar un tracto que divide la notocorda y la placa neural.

El RN puede presentar cambios cutáneos y pies equinovaros congénitos. Las manifestaciones clínicas de anclaje medular (2 meses a años) consisten en: debilidad motora de miembros inferiores (66%), pérdida sensitiva (57%), atrofia muscular (41%), disfunción de esfínteres (36%), cambios tróficos (11%), dolor (6%) y escoliosis (36%). Se ha descrito el diagnóstico prenatal por ecografía. La RM craneoespinal, previa a la cirugía del MMC, define la anatomía; habitualmente la diastematomielia se presenta al mismo nivel que

P.14 DIASTEMATOMIELIA CON MIELOMENINGOCELE, ARNOLD CHIARI Y ALTERACIONES ÓSEAS EN UN RECIÉN NACIDO

M.C. Segoviano¹, A. Pantoja¹, P. Santos¹, A. Cabadas², L. García¹, P. Rojo¹, J. Díaz¹, V. Félix Rodríguez^{1,3}, A. Ureta¹

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Neurocirugía. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

éste ó 1-2 segmentos por arriba. Las imágenes asociadas más frecuentemente descritas son: hidrosiringomielia (27%), hidrocefalia (46%), Chiari (45%), disgenesia de cuerpo calloso (14%). El deterioro neurológico y pronóstico es peor si **MMC** asociado y múltiples defectos disráficos. El tratamiento consiste en cierre del **MMC** y escisión del tabique en el mismo acto para liberar el anclaje medular y mejorar el pronóstico neurológico.

P.15 CRANEOSINOSTOSIS. EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA

C.M. Mengotti Caligaris, A. Moreira, H. Al Kasab, M.J. Comesias, A. Moral*

Hospital Sant Joan de Déu. Martorell (Barcelona).

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

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 3 meses. Producto de 3ª gestación. Madre de 33 años. Embarazo controlado. Plaquetopenia. Parto eutócico a las 36 semanas + 6 días de gestación. Peso neonatal: 3.115 g., Talla: 50 cm., PC: 34 cm. Asimetría facial. Fontanela anterior puntiforme. A los 2 meses de vida PC: 36 cm., a los 3 meses PC: 38,5 cm. Desarrollo psicomotor y pondoestatural normales.

Exploración clínica: Asimetría facial leve. Cráneo asimétrico con ligera depresión frontoparietal izquierda. Fontanela anterior puntiforme. No movilidad de suturas.

Procedimientos diagnósticos: TAC multicorte con reconstrucción tridimensional: Craneosinostosis de sutura coronal izquierda. Encéfalo y ventrículos normales.

DISCUSIÓN:

La craneosinostosis consiste en el cierre precoz de una o varias suturas craneales. Puede ser una condición aislada o asociarse a otras malformaciones (craneosinostosis sindrómicas). Se sospecha al nacer por la simple inspección, pero en ocasiones, cuando el diagnóstico no es evidente, se plantea en controles sucesivos. En los casos dudosos, la radiología de cráneo y la TAC permiten confirmar el diagnóstico. La craneosinostosis de una sola sutura es mucho más frecuente que la sindrómica. La craneosinostosis coronal es la tercera en orden de frecuencia, precedida por la sagital y la metópica. La edad ideal para la cirugía es a los 6 meses; posteriormente debe ser lo antes posible, programada sin urgencia.

P.16 SORDERA NEUROSENSORIAL, MICROCEFALIA, RETRASO MENTAL, HIPOTIROIDISMO PRIMARIO E HIPOCRECIMIENTO: ¿UN NUEVO SÍNDROME?

I. Riaño Galán^{1,4}, C. Rodríguez Dehli¹, J.I. Suárez Tomás¹, J.C. Hernando Mayor², M.E. Suárez Menéndez¹, J. Fernández Toral³

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés (Asturias).

²Servicio de Pediatría. Hospital Río Hortega. Valladolid.

³Servicio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras

(CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Se presenta 3 hermanos de etnia gitana, de una fratria de 8, estando afectados el 5º (caso 1), el 7º (caso 2) y el 8º (caso 3), de hipotiroidismo primario, hipocrecimiento y malnutrición, retraso mental, microcefalia y sordera neurosensorial bilateral de manifestación precoz y profunda (sordomudos). Los otros 5 hermanos (4 chicos y 1 chica) están sanos. Los padres son **consanguíneos** (sus madres eran hermanas), con tallas de: 167,8 cm. el padre, y 158 la madre. La madre tiene prolapso de la válvula mitral y púrpura trombocitopénica autoinmune. La abuela materna de los padres tenía sordera precoz y talla normal.

CASO 1: 5º/8. Varón. Embarazo, parto y neonatal sin incidencias. Al nacer: Peso 3.320 g. y talla 50 cm. A los 7 años se detecta **hipoacusia bilateral profunda**, retraso psíquico e **hipotiroidismo primario** con glándula in situ, **desnutrición moderada** e **hipocrecimiento** marcado. Recibe tratamiento sustitutivo con Tiroxina. Destaca pico de GH tras estímulo con insulina de 27 ng/dl y tras clonidina de 18 ng/ml, con IGF-I baja. A los 15 años y 11 meses: Peso 21 k., talla 125 cm., curva de crecimiento plana por lo que se induce desarrollo puberal. Última revisión a los 18 años 5 meses: Peso 27 k., Talla 138 cm., testes 8 ml., G4, P3, no bocio y **pectus excavatum marcado**, así como temblor fino continuo, especialmente de cabeza. Ferropenia persistente, marcadores de celiaca negativos. **Cariotipo:** 46,XY. **Estudio oftalmológico:** normal. **RM craneal:** sin hallazgos.

CASO 2: 7º/8. Mujer. Embarazo, parto y neonatal sin incidencias. Al nacer: Peso 3.100 g. Vacunas correctas. Desde los 7 años y 10 meses recibe tratamiento con Tiroxina por **hipotiroidismo primario**, con talla baja, malnutrición, microcefalia y retraso mental. Desde los 10 años usa audífonos por **sordera neurosensorial**. A los 13 años y 7 meses de edad inicia menstruaciones irregulares (spotting). A los 16 años, se detecta glucemia 380 mg/dl con HbA1c 11% y marcadores de autoinmunidad anti-GAD y anti-IA2 negativos, siendo diagnosticada de **diabetes tipo MODY** en tratamiento con sulfonilureas. Actualmente tiene 17 años: talla 137,5 cm. Peso: 32 k. IMC: 17 k/m². Destaca colesterol total bajo (<140 mg/dl) y ferropenia persistente. **Cariotipo:** 46,XX.

CASO 3: 8º/8. Varón. Embarazo y parto sin incidencias. Al nacer: Peso 3.400 g; talla 51 cm.; PC 33 cm. Hipoglucemia neonatal sintomática a las 24 horas de vida. A los 6 años 6 meses se detecta **sordera neurosensorial bilateral**, peso 13,50 k., talla 97 cm. (-3,9 DS) y PC 46 cm. (microcefalia). Recibe tratamiento con Tiroxina. En el estudio del eje somatotropo presenta una respuesta de **déficit parcial de GH** (pico al estímulo con clonidina 3,3 ng/ml y con insulina de 5,6 ng/ml con hipoglucemia de 18 mg/dl). Desde los 11 años recibe tratamiento con GH con gran mejoría en general, aunque persiste malnutrición importante a pesar de suplemento nutricional. Presenta actitud cifótica e inicio pectus excavatum. **Cariotipo:** 46,XY.

COMENTARIOS: La afectación de 3 hermanos (2 varones y una mujer) de padres consanguíneos en primer grado sugiere una herencia autosómica recesiva. Todos los estudios de genética molecular realizados han resultado negativos por lo que no se ha logrado filiar el cuadro clínico. ¿Alguna sugerencia?

P.17

DUPLICACIÓN INVERTIDA CON DELECCIÓN DEL BRAZO CORTO DE CROMOSOMA 17

A.H. MacDonald¹, M.L. Martínez-Fernández^{1,2},
I. Aceña¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2,3}

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

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

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

INTRODUCCIÓN:

Se presenta un caso con una duplicación invertida y una delección del brazo corto del cromosoma 17, alteración que no se ha descrito previamente en la literatura.

CASO CLÍNICO:

La niña fue producto de una inseminación artificial con semen de donante, teniendo la madre 30 años. Al nacer su peso fue 2.014 g. (p<3), la talla 44 cm. (p=3) y el perímetro cefálico 30 cm. (p<3). La niña presentaba microcefalia, suturas craneales abiertas, microftalmía mayor en ojo derecho, en el izquierdo midriasis reactiva, sospecha de coloboma retiniano, clinodactilia del 5º dedo bilateral y micrognatia. En la **RMN** se detectó: agiria-microgiria de una lisencefalia tipo I, agenesia de septum pellucidum, agenesia parcial de cuerpo calloso y asimetría de los globos oculares, siendo de menor tamaño el izquierdo. A los 6 meses, ingresó en el hospital con fiebre de 40°C y dificultad respiratoria, por una neumonía hemitórax derecho. Sufriendo una parada cardiorrespiratoria de la que no se recuperó.

ESTUDIO CITOGENÉTICO:

En el ECEMC se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) que mostró un cromosoma 17 anómalo con material extra en el brazo corto (17p). Utilizando la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con la sonda total de pintado del cromosoma 17, se comprobó que el material extra pertenecía al cromosoma 17. Se aplicaron las sondas de FISH subteloméricas y las específicas de los síndromes de Smith-Magenis (FL1) y Miller-Dieker (LS1), que mostraron que el cromosoma derivado tenía una delección de la región subtelomérica 17p, una duplicación de la región Smith-Magenis (FL1) y una delección de la región Miller-Dieker (LS1). El **cariotipo final** fue 46,XX,add(17)(p13).ish inv dup del(17p)(LS1-), (FL1x2),(tel 17p-)].

DISCUSIÓN:

Este caso tiene trisomía parcial y monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 17 (17p). Los pacientes con duplicación de la región crítica del síndrome de Smith-Magenis muestran retraso del desarrollo, anomalías neurales y craneofaciales entre otras. Los pacientes con el síndrome de Miller-Dieker (MDS) se caracterizan por tener lisencefalia tipo I, agenesia completa o incompleta del cuerpo calloso, con retraso mental grave y convulsiones, junto con peso bajo y alteraciones faciales [Miller, 1963; Dieker y cols, 1969]. En el caso que se presenta, se observan manifestaciones clínicas detectables al nacimiento de los dos síndromes. Así, la microcefalia, lisencefalia tipo I, agenesia de septum pellucidum y micrognatia se presentan en el síndrome de Miller-Dieker. Por otro lado, aunque la mayoría de las manifestaciones asociadas con la duplicación de la región del Smith-Magenis (FL1) no se puede apreciar en un bebé (retraso mental, estatura baja, comportamiento neural anormal), la microcefalia, suturas craneales abiertas y clinodactilia, son también parte de esta duplicación.