

POSTERS PRESENTADOS EN LA XXVII REUNIÓN DEL ECEMC, CELEBRADA EN ZAMORA DURANTE LOS DÍAS 24-25 DE SEPTIEMBRE DE 2004

P.1- Metilación aberrante en lit1 (*kcnq1ot1*) en dos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann con expresividad parcial al nacimiento

Hostalot Abás A, Rosal Roig J, Cardona Barberan A, Sorní Hubrecht A, Mercè Gratacós J, Marques Soler E.
Servicio de Pediatría. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Introducción:

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza por peso elevado al nacimiento, macroglosia, defectos del anillo umbilical, visceromegalias e hipoglucemia neonatal. Otras manifestaciones son pliegues y surcos en el lóbulo auricular, nevus flameus y hemihipertrofia entre otros. Su diagnóstico es importante por el riesgo asociado de desarrollar tumores de estirpe embrionaria. Los genes causantes del síndrome se han localizado en un dominio con *imprinting* 11p15.5 que contiene los genes IGF2, H19 y p57^{KIP2}. El conocimiento de los mecanismos moleculares que han dado lugar al síndrome es importante para conocer el pronóstico.

Presentación de los casos: Los dos casos diagnosticados clínicamente, cuyas manifestaciones principales fueron: macroglosia y hemihipertrofia.

Caso clínico nº 1:

Recién nacida fruto de 5ª gestación de curso normal y sin incidencias. Parto vaginal a las 37s., distócico, presentación podálica. Apgar 7-10-10. Peso 4.370g. Talla 58 cm. Pc 35 cm. En la exploración física destaca cordón umbilical muy grueso, macroglosia a expensas de la mitad derecha e hipertrofia de la extremidad inferior derecha. Glucemias normales. Ecografía abdominal y transfontanelar normales. Cariotipo de alta resolución normal. En los dos meses siguientes evoluciona a hemihipertrofia franca completa, hepatomegalia, hipercrecimiento y leve retraso psicomotor; Alfa-fetoproteína elevada. Análisis de DNA informa de metilación aberrante en LIT1 (*KCNQ1OT1*).

Caso clínico nº 2:

Lactante varón de tres meses. Embarazo gemelar sin incidencias. Nacimiento por cesárea a las 38s. Apgar 9-10. Peso 2.810 gr. En la exploración física neonatal destaca macroglosia y hernia inguinal derecha. A los 3 meses se evidencia macrocefalia, hemihipertrofia derecha, macroglosia, hipercrecimiento (en relación a su hermano gemelo no afectado) y ligero retraso psicomotor. Cariotipo de alta resolución normal. Alfa-fetoproteína normal. Análisis de DNA informa de metilación aberrante en LIT1 (*KCNQ1OT1*), metilación normal en gen H19.

Conclusiones:

La diferente expresividad clínica de este síndrome hace que pueda pasar desapercibido al nacimiento.

Ante casos de macroglosia con hemihipertrofia debemos pensar en síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los dos pacientes presentados no han manifestado alteraciones de la glucosa en la etapa neonatal. El caso-2 fue de peso normal al nacimiento. Ambos casos siguen un patrón de hipercrecimiento postnatal.

Es importante el diagnóstico temprano por su asociación a tumores de estirpe embrionaria. El diagnóstico molecular puede orientar el pronóstico de los pacientes.

P.2-Síndrome orofaciodigital tipo I

Pérez J.L., Aguirre A., García M., Calzada J., Vereas A., Saitua G.
Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto (Bilbao).

Introducción:

Este síndrome de frecuencia rara (1/40.000-50.000 RN vivos) que asocia malformaciones orales, faciales y digitales, fue descrito en 1.954 por Papillon-léage y Psaume. Son RN con filtrum muy corto, hendidura medial, frenillo grueso y fisura pala-

tina amplia. Presentan un maxilar inferior hipoplásico con bandas fibrosas que adhieren los labios y la lengua a la arcada dentaria, condicionando una lengua lobulada. Puede existir hamartoma de lengua en la mitad de los casos. La región media facial está aplanada con hipertelorismo, raíz nasal ancha con punta fina y asimetría de las alas de la nariz. Los lactantes presentan miliaria facial. Existe clinodactilia, braquidactilia y sindactilia en las manos con huesos cortos y gruesos. En los pies puede haber polisindactilia, casi siempre unilateral y preaxial. El 50% presenta retraso mental (C. I. de 70), con agenesia parcial o total del cuerpo calloso. Es frecuente la poliquistosis renal de aparición tardía.

Se trata de una enfermedad hereditaria, con herencia ligada al cromosoma X. En el varón es letal (salvo en el S. de Klinefelter). Se ha identificado una mutación en el gen CXORF5 situado en la región Xp22.

Caso clínico:

Primera gestación de una madre sana de 34 años que cursó con un embarazo sin incidencias. Parto a las 38 semanas, eutócico, con L.A. claro y Apgar 8-9.

Exploración física:

Se trata de una niña que pesó al nacer 3170 gr. (P25-50), con una longitud 46,5 cm (P10-25), un PC 33,5 (P10-25) y un IP: 3,1 (P>90). Presentaba asimetría facial con hipertelorismo, distancia intercantal interna de 2,6 cm (P97) y microrretrognatia. Tenía fisura palatina, hendidura media en labio inferior, lengua hendida y lobulada. Arcada dentaria irregular con frenillo inferior doble. La mano derecha era asimétrica y había sindactilia proximal entre 4º y 5º dedos y clinodactilia de los meñiques.

Exámenes complementarios:

Hemograma y bioquímica normales
 Radiología simple de extremidades: clinodactilia de meñiques
 Ecocardiograma y ecografía renal: normales
 Ecografía y R.M.N. craneal: agenesia de cuerpo calloso.
 Fondo de ojo: normal.
 E.E.G: sin alteraciones
 Potenciales evocados auditivos y visuales: dentro de la normalidad
 Cariotipo: 46,XX normal. Pendiente del estudio de genética molecular

P.3-Síndrome de Kingston

Pérez J.L., Aguirre A., Echániz I., Hernando Z., Ruano A., Pérez Legorburu A.

Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto (Bilbao).

Introducción:

El síndrome de Kingston es un síndrome raro de herencia autosómica dominante. La frecuencia comunicada en el ECEMC es de 0,05 /100.000 R. N. vivos.

La expresión clínica es muy variable, pudiendo presentar coloboma de iris, labio leporino, fisura palatina, ocasionalmente microftalmia, estrabismo, glaucoma, anoftalmia; sordera neurosensorial y hematuria. El retraso mental es constante variando de moderado a grave.

Caso clínico:

Primera gestación de una madre de 28 años cuyo embarazo fue controlado y de curso normal. El parto se produjo a las 40 semanas fue eutócico, con líquido amniótico claro y Apgar 6-8.

Exploración física:

Niño que presentó un peso de 3490 grs (P50), longitud: 49,5 cm (P25-50), y PC: 36 (P75-90). El niño presentó hipotonía, labio leporino bilateral con fisura palatina completa, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, retrognatia, hipertelorismo, Leucocoria derecha con nistagmus y ausencia de fijación visual, oblicuidad ocular antimongoloide, ptosis palpebral izquierda y microftalmia. Presentaba también un quiste sebáceo en la región parietal derecha.

Exámenes complementarios:

Hematimetría, bioquímica de sangre y orina: Normales.
 Fondo de ojo: Coloboma bilateral con afectación del polo posterior, mayor en el ojo izquierdo
 Ecocardiograma: no anomalías estructurales
 Ecografía y T.A.C craneal: normal
 Electroencefalograma: sin alteraciones
 Potenciales evocados del tronco cerebral visuales y auditivos: Ausencia de respuesta.
 El paciente se encuentra en seguimiento del desarrollo psicomotor.

P.4- Displasia ectodérmica hipohidrótica: A proposito de un caso

S. Martínez-Santana¹, V. Mitja Juan¹, F. López Grondona², L. Rodríguez², J.M. Sin¹, C. Serra¹, J. Maciá¹.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta". Girona.

²Sección de Genética del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Antecedentes personales:

Varón de 18 meses que acude a nuestro Hospital con la sospecha diagnóstica de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH). Se trata del primer hijo de padres no consanguíneos (26 años la madre y 19 el padre en el momento del nacimiento) fruto de un embarazo sin complicaciones, excepto una faringitis en el tercer mes (un día 38,5° C) y una candidiasis vaginal en el octavo.

Exploración Neonatal:

Lo único destacable era la sequedad de piel, frente prominente, labios gruesos e hipoplasia mentoniana. El peso al nacer fue de 3.330 gr., Talla: 50 cm., PC: 35 cm. En el momento actual el niño presenta piel pálida y seca; pelo claro, fino y escaso; ausencia de sudor e intolerancia al calor; ausencia de dientes; sequedad de mucosas, y lágrimas escasas. Creemos que se trata de una DEH recesiva ligada al X, pues la madre presenta rasgos de la enfermedad: pelo claro y escaso, piel clara, disminución del sudor e hipodontia (actualmente lleva implantes), es decir que se trata de una portadora heterocigota. No hay más miembros de la familia afectados.

La causa de la DEH es una mutación del gen EDA localizado en Xq12-q13.1, gen que codifica la proteína Ectodisplasia A, que controla el desarrollo del tejido ectodérmico. Está descrita también una forma autosómica recesiva que es mucho más rara. Está pendiente de valoración por Oftalmología, Otorrino y estudio de genética molecular.

P.5- Sospecha de síndrome de Fine-Lubinsky en una niña recién nacida

S. Martínez-Santana¹, V. Mitja Juan¹, E. Ametller¹, E. Bermejo², J.M. Sin¹, J. Maciá¹, A. Trujillo¹, M. Sánchez¹.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta". Girona.

²Sección de Epidemiología-Clinica del ECEMC. CIAC. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

Antecedentes personales:

Recién nacida mujer de etnia árabe, segunda hija de padres consanguíneos, primos en primer grado, con edades de 29 años la madre y 28 el padre. La niña nació tras un embarazo de 36+2 semanas que cursó con hiperemesis gravídica del 2º al 5º mes (tratada con Primperán jarabe), metrorragia en el 7º mes y tratamiento tocolítico con ritodrine hasta el final de la gestación, y oligoamnios.

Exploración Neonatal:

Peso: 1800 gr., Talla: 43,6 cm. y PC: 33 cm. En el examen físico se observó una desproporción craneofacial con frente amplia, diástasis de suturas craneales con fontanelas grandes, implantación baja de la línea posterior del cabello, orejas bajas, microstomía, nariz estrecha con narinas pequeñas, filtrum largo, micrognatia, cuello corto, clinodactilia del 5º dedo de la mano derecha y metacarpos con desviación cubital, nevus liso marrón de 2,5 x 0,6 cm. en hemiabdomen derecho. Además se detectó un soplo cardíaco II/VI (Ecocardiograma: CIV muscular y estenosis de la pulmonar). El cariotipo y estudio citogenético-molecular con sondas teloméricas de todos los cromosomas realizado en el CIAC, (laboratorio de Genética del ECEMC), con un nivel de resolución de 550-850 bandas fue normal (46,XX. ish multiprobe-T). La RMN cerebral (4/04/02) fue normal, y los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (28/08/02) mostraron: ausencia en el oído izquierdo e importantes anomalías en el derecho. El 7/07/03 estatus convulsivo, por lo que se realiza TAC craneal en el que se observa dilatación global del sistema ventricular y lesiones de atrofia cerebral, y en el EEG focalidad irritativa temporal derecha con actividad lenta postcrítica en el resto del cerebro. En el examen oftalmológico (11/07/03) se observa miopía magna. Otoemisiones acústicas (11/07/03): oído izquierdo: no respuesta, oído derecho: pequeña respuesta. A los 17 meses de edad: hipotonía generalizada, importante retraso psicomotor (no sedestación, no dice ninguna palabra) y ausencia de dientes. A los 25 meses: persiste la hipotonía generalizada, el retraso psicomotor y sigue sin articular palabra. En este momento presenta 2 dientes (incisivos inferiores).

Se sospecha un síndrome de Fine-Lubinsky, que fue descrito por primera vez por estos autores en 1983, y del que sólo existen cuatro casos publicados. Se trata de un síndrome de herencia indeterminada, caracterizado por la presencia de braquicefalia, cara aplanada, órbitas estrechas, hipertelorismo, microstomía, fisura palatina (se ha descrito un caso sin ella), alteraciones oculares, sordera, dilatación de ventrículos cerebrales, alteraciones de genitales y retraso del desarrollo psicomotor.

P.6- Displasia tanatofórica tipo I: presentación de un caso

M.J. Espinosa Pérez¹, M.C. Rodríguez Pando¹, J.R. Mendez Álvarez².

¹ Servicio de Pediatría, ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital "Valle del Nalón" - Asturias.

Introducción:

El enanismo tanatofórico, descrito por primera vez en 1967 por Maroteaux, es una condrodisplasia perteneciente al grupo acondroplasia (junto a acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tipo Sadaam), según la "Nomenclatura Internacional de las Enfermedades Óseas Constitucionales". Estas entidades están producidas por mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), localizado en el cromosoma 4 (4p16.3). La displasia tanatofórica es la más grave del grupo, casi siempre letal en fetos o neonatos, y la más común de las displasias esqueléticas letales. Predominio de varones (2:1). Clínicamente se caracteriza por macrocefalia, torax hipoplásico y micromelia. Radiológicamente: platispondilia y costillas delgadas con dos subtipos: tipo I: sin deformidad craneana y fémur acortado e incurvado en "receptor de teléfono" y tipo II: cráneo "en trébol" y huesos acortados sin incurvación. La herencia es autosómica dominante, presentándose "de novo" en la mayoría de los casos. La frecuencia en nuestro medio (datos del ECEMC) muestra variaciones con relación a la posibilidad de aborto (IVE). Así: antes de 1985 (fecha de la aprobación de la Ley del aborto) 0,17/ 10.000 RNV y 9,8/ 10.000 RNM, después de 1985 la frecuencia es de 0,07/ 10.000 RNV y 2,33/ 10.000 RNM.

Caso clínico: Antecedentes familiares:

No consanguinidad. Un caso de enanismo, no clasificado en un familiar de 5º grado en la rama materna. Madre: 36 años. Educadora social. Diabetes insulino dependiente desde los 11 años, retinopatía y neuropatía diabéticas. Padre: 35 años. Electricista. Sano.

Embarazo:

Primigesta, controlado en otro hospital, Hb glicosilada 6,5 - 7,3%. AFP: Normal. Amniocentesis: cariotipo 46,XY. Ecografía: A las 20 semanas, sospecha de acondroplasia o displasia tanatofórica. En el estudio molecular en DNA fetal obtenido de las células cultivadas de líquido amniótico, no aparece la neomutación responsable de acondroplasia. IVE en nuestro hospital.

Exploración física:

Feto masculino, 430 gr. de peso, impresión de macrocéfalo, estrechez torácica, miembros superiores cortos e inferiores acortados y con muslo curvado.

Estudios complementarios:

RX: Las anomalías coinciden con las de la displasia tanatofórica tipo I. El cariotipo en condrocitos y linfocitos no pudo realizarse por falta de respuesta de la muestra.

El estudio anatomopatológico:

Alteraciones características de la displasia tanatofórica en las placas metafisarias de crecimiento: columnas condrocitarias cortas y mal diferenciadas, ocupación del límite condro-óseo por bandas de tejido fibroso procedentes del periostio, conexiones vasculares anormales entre vasos de epífisis y metáfisis, canales vasculares de la placa grandes con osificación membranosa y hueso cortical hipertrófico que sobrepasa el límite del cartílago.

Comentarios:

Estos padres, después del propósito, tuvieron dos abortos y una hija con agenesia renal izquierda; la diabetes materna se ha relacionado con abortos y diversas malformaciones, como la agenesia renal, pero no hemos encontrado relación con este tipo de displasias. La edad paterna mayor de 35 años parece facilitar la aparición de neomutaciones. El diagnóstico prenatal del enanismo tanatofórico puede realizarse mediante ecografía a las 20 semanas de gestación, aunque hay otros procesos que pueden dar imágenes semejantes (acondroplasia, osteogénesis imperfecta, síndrome de Roberts, síndrome de Ellis-van Creveld, artrogriposis múltiple, síndrome de regresión caudal y algún otro) por lo que no se puede asegurar la letalidad del feto y es necesario completar el diagnóstico genético-molecular para poder decidir y aconsejar sobre el manejo de la gestación y futuro del feto. La displasia tanatofórica no es debida a una sola mutación sino a varias, según los estudios moleculares y en algún caso no se vio mutación.

P.7- Síndrome de van der Woude: caso clínico

Amparo Sanchis; Agustín de la Mano; Elena García; Francisca Esteban; M. Isabel Vega; J. Luis Tortajada.

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

Introducción:

Aproximadamente, un tercio de los pacientes con labio/paladar hendido tienen un cuadro sindrómico (Jones, 1996). Entre el 1 y el 2% de los afectados por hendiduras faciales tiene también senos o fositas en el labio inferior (Gorlin, 1.990). La mayoría de estos últimos está afectado por un desorden de herencia autosómica dominante, conocido como Síndrome de van der Woude. Su expresión intrafamiliar es variable y su penetrancia casi completa, entre el 80-97% de los portadores del gen (Cervenka et al., 1967; Shprintzen et al., 1.980). Hay implicados dos loci génicos en este síndrome, el 1q32-41(SVW1), que es el más frecuente, y el 1p34. Se piensa que este trastorno puede estar causado por mutaciones en el gen que codifica el factor 6 regulador del Interferón (OMIM 119300).

La prevalencia de portadores al nacimiento oscila entre 1/33.600 y 1/100.000 nacidos según diferentes autores. En España, el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas ha detectado dos casos entre 1.996.000 nacidos vivos, con una frecuencia mínima de 1/998.000. Aproximadamente el 30% de los casos corresponde a mutaciones de novo.

El signo clínico característico es la presencia de fositas o elevaciones cónicas (microformas) mediales en el labio inferior, apreciables en casi el 80% de los portadores del gen, asociadas a hendiduras orales. Estas últimas pueden afectar a paladar, labio o a ambos, de forma uni o bilateral. En menos de un 10% de afectados (Shprintzen et al., 1980), las fisuras orales no se asocian a anomalías en el labio inferior y son indistinguibles de las fisuras de origen multifactorial. Entre el 20-40% de los portadores padece hipodoncia (2º molar, incisivo lateral) y/o voz nasal por fisura del paladar submucoso.

Los defectos del labio inferior pueden ser circulares, en forma de surcos, arrugas transversales o elevaciones cónicas de la mucosa labial, y en ocasiones están comunicados con las glándulas salivares; se considera que son debidos a la persistencia de surcos embrionarios que desaparecen al producirse la fusión de las prominencias faciales (35 días postconcepción). Como el cierre defectuoso del labio puede alterar el del paladar que es más tardío (8ª y 9ª semana), se explica que las tres anomalías puedan aparecer conjuntamente con más frecuencia.

La variabilidad en la incidencia y el tipo de hendiduras en una misma familia, así como la mayor asociación de las microformas a la fisura de paladar, apoya la posibilidad de que la clínica esté influida por genes modificadores en otros loci, concretamente por otro gen en 17p11.2-p11.1 (Serti et al., 1999), pero este hecho no se ha comprobado en otros estudios familiares (Wong et al., 2001).

Caso clínico:

Presentamos un recién nacido varón, fruto de la cuarta gestación de una pareja joven y no consanguínea, con un aborto previo. Dos hermanos anteriores sin anomalías congénitas. No refieren exposición a teratógenos durante la gestación, que cursó con amenaza de aborto al tercer mes. El paciente presenta labio leporino bilateral que llega hasta narinas, con hendiduras bilaterales en encía superior. Paladar íntegro y coanas permeables. Se observan, además, dos apéndices mucosos en labio inferior, sin existir otras anomalías. Tanto el padre como la abuela paterna presentan hoyuelos simétricos en labio inferior. Un tío paterno falleció en la infancia tras reparación quirúrgica del labio y paladar hendido. Otro hermano del padre requirió también reparación de la hendidura palatina. Ambos presentaban hoyuelos en labio inferior. Una prima hermana del recién nacido por línea paterna tiene también fositas en labio inferior, sin fisura oral.

Conclusiones:

El interés de este síndrome radica en su herencia autosómica dominante. La identificación de "microformas" o fositas en labio inferior en familias con hendiduras faciales es patognomónico y conlleva un riesgo de hendiduras mucho mayor que el advertido cuando aparecen de forma aislada no sindrómica, puesto que la presencia de hendiduras labiales y o palatinas asciende al 60% de los afectados.

La presencia de hoyuelos o fositas simétricos en labio inferior tiene lugar, también, en el síndrome de Pterigium Poplíteo, dominante, alélico del síndrome de van der Woude y que también cursa con hendiduras faciales, al igual que la enfermedad de Hirschprung asociada a paladar hendido, pero ambas tienen fenotipo totalmente diferente.

P.8- Esquisencefalia en recién nacida hija de adolescente con hábitos tóxicos

Rosal Roig J, Hostalot Abàs A, Sorní Hubrecht A, Marqués Soler E, Genaró Jornet P, Mercé Gratacòs J.

Servei de Pediatria. Hospital de Tortosa. Verge de la Cinta.

Presentación del caso:

Recién nacida que ingresa a los dos días de vida por problemas en la alimentación, tendencia a la hipertensión, irritabilidad y microcefalia.

Se trata de una primera gestación de una adolescente de quince años, con un embarazo no confirmado hasta los cuatro meses. La madre refiere inhalación de cocaína los fines de semana durante los cinco primeros meses y cannabis (8 a 12 porros a la semana) durante toda la gestación; también acepta el consumo de tabaco y alcohol en cantidad moderada. No hay consanguinidad entre los padres. Controles gestacionales a partir del quinto mes normales. Parto a término, eutócico, espontáneo, Apgar 8-9-10.

Antecedentes familiares: Sin interés. No recuerdan malformaciones. Importante grado de inadaptación social.

Exploración física: P: 3.120 grs. (-1DS/M); T: 47 cm. (-3DS); P.C.: 32 cm (-3DS). No malformaciones externas aparentes. Microcefalia con occipucio prominente. Llanto irritable tipo gallo, paladar ojival, fontanela pequeña normotensa. ACR normal; Abdomen normal sin visceromegalias, genitales femeninos externos normales, hipertensión generalizada, reflejos exacerbados, succión débil. Irritabilidad manifiesta.

En estudio ecográfico se evidencian malformaciones cerebrales importantes por lo que se practica RMN cerebral que informa de esquisencefalia bilateral, de labios abiertos derecha y cerrados izquierda, ausencia de septum pellucidum y áreas de displasia cortical. El fondo de ojo muestra palidez de ambas papilas sugestiva de atrofia óptica bilateral. La analítica en sangre presenta hipernatremia e hiperosmolaridad que aumenta en sucesivos controles. Orina marcadamente hipostenúrica.

Ante la sospecha de afectación del eje hipotálamo-hipofisario se efectúa test de desmopresina que confirma el diagnóstico de diabetes insípida central. Se inicia tratamiento sustitutivo consiguiendo regular los niveles de sodio.

Estudios hormonales T4, TSH y Cortisol normales. Cariotipo normal. Serie esquelética normal. Ecografía abdominal normal. Potenciales evocados auditivos y visuales sin repuesta positiva. EEG informado como normal.

Se efectúa el diagnóstico de esquisencefalia bilateral y displasia septoóptica con afectación hipofisaria.

A los 2 meses de vida la niña presenta buen desarrollo pondoestatural, sigue lactancia artificial con biberón sin problemas, persiste muy hipertónica y es irritable, no presenta seguimiento visual, ni respuesta a estímulos auditivos, no refieren convulsiones ni otros síntomas añadidos. Controles analíticos normales. Sigue tratamiento con Desmopresina intranasal.

Presentamos el caso por su interés clínico y para discusión de la posible teratogenicidad de la cocaína y del resto de las exposiciones de la madre.

P.9-Segundo caso con una deleción subtelomérica nueva en 4p

Laura Rodríguez¹, Salvador Climent², Elena Mansilla¹, Fermina López-Grondona¹, María Luisa Martínez-Fernández¹, María Luisa Martínez-Frías³.

¹ Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

² Departamento de Pediatría del Hospital de Ontinyent, Valencia, España.

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

Introducción: El Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS), es un síndrome de genes contiguos ampliamente conocido cuya región crítica (WHSCR) parece estar localizada a nivel del locus D4F26 en la banda 4p16.3. No obstante, con las nuevas técnicas moleculares, se han descrito varios casos con manifestaciones clínicas semejantes a las del WHS, que tenían una microdeleción en 4p que no involucra la WHSCR sino una región próxima. Esto sugiere que el locus D4F26 no sea la región crítica del WHS.

Presentación del caso:

Presentamos el caso de una niña nacida por cesárea a las 34 semanas de gestación por retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Al nacimiento presentó hipotonía y una somatometría por debajo de percentil 3 (peso 1.400 gr, talla 38,5 cm y PC 28 cm). El TAC y la eco cerebral fueron normales así como los Rx de columna. La eco renal reveló una pielectasia bilateral. A los dos años de edad la paciente no camina, y presenta un importante retraso psicomotor y pondoestatural. Sufre 3 episodios de convulsiones febriles que fueron tratadas con ácido valproico.

La niña nos fue remitida cuando tenía 4 años de edad, con peso, talla y PC que siguen estando por debajo del p3. A la exploración presenta rasgos dismórficos con frente amplia, nariz larga con puente nasal prominente y columela ancha, filtrum corto con labio superior evertido. Sus ojos muestran ligero epicantus con estrabismo convergente en el ojo izquierdo, y orejas ligeramente rotadas hacia atrás con helix borrado. El pelo es fino pero normal. Tiene una fosita sacra, escaso panículo adiposo y cuatro nevus epiteliales congénitos, uno en la base del cuello y tres en el torax. Los genitales son femeninos y normales. Habla monosílabos y entiende órdenes simples. La edad ósea mostró un retraso de 2 años.

El cariotipo de alta resolución fue normal (850 bandas), y la aplicación de técnicas de Hibridación "in situ" (FISH) con el kit Multiprobe-T mostró ausencia de señal subtelomérica en uno de los cromosomas del par 4. La aplicación FISH con la sonda específica para WHSCR, mostró que no existía deleción de esa región. El cariotipo fue por tanto: 46,XX,del(4p).ish (tel4p-/tel4q+).ish 4p16.3(WHSCRx2). Los cariotipos de alta resolución (850 bandas) de los padres de esta paciente, así como la aplicación de las técnicas de FISH (tel 4p/4q; WHSCR) fueron normales, por lo que la alteración se había producido "de novo".

A pesar de que este caso tiene una deleción 4p muy distal, que no incluye WHSCR, la niña presenta manifestaciones clínicas similares a las observadas en los pacientes con WHS.

Comentarios:

Recientemente, Zollino y cols. (2003) han descrito un caso con una deleción subtelomérica de 1,9 Mb en 4p16.3 conservando WHSCR, y propone una nueva región crítica del WHS que ellos llaman WHSCR-2. Estos mismos autores han estudiado nuestro caso y han encontrado la misma deleción de 1,9 Mb en nuestra paciente, lo que apoya su propuesta de que la región crítica del síndrome es la WHSCR-2 (distal a la WHSCR), que sería la responsable del WHS [Zollino et al., 2003].

Conclusiones:

Consideramos que en pacientes en los que se sospeche un WHS, y no se detecte la microdeleción de la WHSCR se debería analizar la región subtelomérica 4p para descartar deleciones críticas o más pequeñas de esa región.

P.10-Alteraciones cromosómicas finas en translocaciones aparentemente balanceadas: un aspecto a tener en cuenta en el asesoramiento genético

Martínez-Fernández M.L.¹, Rodríguez L.¹, López-Grondona F.¹, Mansilla E.¹, Cruz E.², Sánchez C.³, Tommerup N.³, Martínez-Frías M.L.^{1,4}

¹ Centro de Investigación Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

² Servicio de Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real).

³ Instituto Panum. Copenhague (Dinamarca).

⁴ Dpto. de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción:

En la actualidad, gracias a las técnicas de citogenética de alta resolución (550-850 bandas G) se están detectando alteraciones cada vez más pequeñas en niños con defectos congénitos. Cuando la alteración es una translocación "aparentemente balanceada" y el niño tiene alguna anomalía congénita, cabe pensar que dicha alteración no sea realmente balanceada, ya que existe la posibilidad de que se hayan producido anomalías durante los reordenamientos del apareamiento y la recombinación meiótica. Para determinarlo es conveniente realizar, al menos, un cariotipo de alta resolución de 550-850 bandas.

Caso clínico:

Presentamos el caso de un niño de 6 meses, que nos llega con un diagnóstico citogenético de translocación, aparentemente balanceada, entre los cromosomas 2 y 12 y fórmula cromosómica 46,XY,t(2;12)(q33;q13). Dicha alteración se había diagnosticado por amniocentesis ya que dos hermanos de la madre y la abuela tenían una translocación balanceada entre los cromosomas 11 y 12 (con puntos de rotura 11q25 y 12p13), aunque la madre del niño era cromosómicamente normal. El niño presentaba dismorfias craneofaciales, macrocefalia, retraso psicomotor y anemia hipocrómica. La ecografía y el TAC cerebral mostraron dilatación de los ventrículos laterales e hipoplasia generalizada del cuerpo calloso, con dilatación del espacio subaracnoideo a nivel de ambos lóbulos frontales. Debido a los defectos y al retraso psicomotor nos fue remitido para un estudio cromosómico de alta resolución (550-850 bandas). En dicho estudio se confirmó la translocación que se había detectado por amniocentesis pero, además, se identificó una deleción del cromosoma 12 involucrado en la translocación, siendo, por tanto, el cariotipo: 46,XY,t(2;12)(q31.2;q13.11)del(12)(q13.3;q21.2) "de novo". Esta deleción fue confirmada mediante un estudio de CGH. Es decir, que el niño era portador de una translocación no balanceada entre los cromosomas 2 y 12, porque había perdido (deleción) una parte del cromosoma 12, lo que justificaba sus manifestaciones clínicas.

Comentarios:

Este caso muestra que cuando un paciente con anomalías congénitas tiene una alteración cromosómica aparentemente balanceada (sea de origen familiar o "de novo"), no se debería descartar la posibilidad de que exista un desbalance que no se haya identificado. Por tanto, en cualquier pareja en la que uno de ellos sea portador de una translocación balanceada, que tenga un hijo portador de la misma translocación pero que presente defectos congénitos graves o leves, siempre se debe sospechar la existencia de un desbalance en la translocación. Esta posibilidad hay que tenerla presente para ofrecer un adecuado asesoramiento a la familia.

El problema es aún más complejo en el caso del diagnóstico prenatal, ya que si no se obtienen cromosomas de alta resolución (550-850), difícilmente se podrán identificar esas alteraciones que, incluso, en algunos casos podrían no ser detectables. Además, como en ciertas ocasiones, los defectos pueden no ser visibles mediante ecografía de alta resolución (obligatoria en las mujeres embarazadas con translocaciones balanceadas familiares), la información que se debe dar a los padres ha de considerar la posibilidad de que el feto tenga una alteración cromosómica no balanceada que no pueda ser detectada con las técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal.

P.11-Síndrome de Saethre-Chatzen. Estudio de una familia con traslocación recíproca 4;7 defecto de posición del gen twist

Enrique Galán Gómez, José María Carbonell Pérez, Julia Saenz Hurtado, y Juan José Cardesa García.

Unidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Hospital Materno Infantil. Servicio Extremeño de Salud. Facultad de Medicina, UEX, Badajoz.

Paciente mujer de 2,5 años de edad, valorada a la edad de 3 meses por presentar rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares:

El día de la consulta observamos que el padre de la paciente tiene el mismo fenotipo. En la genealogía obtenemos que un hermano del padre y varios familiares de la rama paterna tienen también el mismo fenotipo. La madre de la paciente tuvo un aborto.

Antecedentes personales:

La niña propósito fue el segundo embarazo de la madre que tuvo ITU al 6º mes. El parto, eutócico y cefálico, se produjo a las 40 semanas. Peso al nacer 3.200 g. Apgar 9/10 (1 y 5 minutos respectivamente) perinatal normal.

Exploración:

A los tres meses el peso era de 7.200 g. (P75-90), talla 64,9 cm (P90) y perímetro cefálico de 38,8 cm (>P3). Presentaba microcefalia con acro-braquicefalia, aparente sinostosis coronal, plagiocefalia asimétrica con menor desarrollo de la hemicara izquierda, frente hundida, cejas arqueadas, hendiduras palpebrales horizontales, ojos protuyentes, escleras azules y ptosis palpebral izquierda. La nariz era puntiaguda con raíz nasal deprimida y ancha, filtro corto, úvula bífida, discreto prognatismo, pabellones auriculares de implantación baja y tenía hipoplasia de la zona media de la cara. El torax, abdomen, y genitales de mujer eran normales. En las extremidades se observa surco simiesco en mano derecha, ligera sindactilia membranosa proximal a nivel de los dedos 2º y 3º de las manos. En los pies se observa un ensanchamiento de los primeros dedos.

Exámenes complementarios:

La radiografía de craneo mostró una sinostosis coronal. El cariotipo en sangre periférica (nivel 600 bandas), mostró una translocación recíproca entre un cromosoma 4 y 7, con una fórmula cromosómica: 46,XX,t(4;7)(q21.1;p21). En el padre y varios familiares de la rama paterna se observó la misma translocación. El estudio molecular del gen TWIST en la paciente fue normal. El estudio mediante FISH con sonda para el gen TWIST demostró 2 señales (en el cromosoma 7 normal y en el cromosoma derivado del 7).

Comentarios:

Se ha descrito algún paciente con el síndrome de Saethre-Chatzen que tenía una translocación afectando a la región cromosómica 7p, al igual que en la familia que presentamos. Creemos que en esta familia la alteración del gen TWIST se debe a efecto de posición y no a una mutación, como ya se ha sugerido en algún otro caso. Presentamos la familia y se revisa la literatura.

P-12. Atrofia óptica bilateral congénita. A propósito de un caso

Cristóbal Navas C; Fernández Lorente AI; Garijo Ayestarán C; Jiménez Gil de Muro, ST.

Servicio de pediatría. Hospital Fundación Calahorra (La Rioja).

Presentación del caso:

Paciente de 10 meses de vida fruto de embarazo por FIV, parto distócico (cesárea gemelar), 2ª gemela, pretérmino (36,5 semanas), PN: 2.270, TN: 45.7 cm, Apgar 9/10. Preciso ingreso en Unidad de Neonatal por distrés respiratorio transitorio y bajo peso, presentando también ictericia y conjuntivitis neonatal (hemograma, orina, ecografías abdominal, cerebral y de caderas normales, OEA pasa bilateral); lactancia mixta una semana, vacunación en regla. Padres sanos, madre 35 años, padre 36 años, una hermana gemela sana. Fue remitida a los 4 meses de vida por su pediatra por notar la madre que no fija la mirada. A la exploración presenta angioma plano interparietal hasta occipucio, fontanela normotensa, transparencia ocular bilateral, no leucocoria, movimientos oculares normales, mirada desviada hacia abajo, movimientos espontáneos normales, resto normal.

Exploraciones complementarias:

Hemograma y bioquímica general normales. Serología de toxoplasma, rubeola, VHS I y II, Ag T. Pallidum, RPRVDRL negativos. Serología de CMV: (17/03/2004): CMV Ac.IGG 54, CMV Ac.IGM: 8,21, (24/5/2004): CMV Ac.IGG: 516. CMV Ac.IGM: 2,61. Viruria de CMV positiva persistente hasta el momento actual en la paciente y su hermana gemela. Cariotipo 46, XX. Eco transfontanelar y abdominal normal.

Consulta a Oftalmología:

(24/02/04)-> nervios ópticos aplásicos (en od no se ve ni anillo de implantación), placas de atrofia r dispersas en pp y por fuera de arcadas, no se distingue mácula.

PEVs: (realizados con estimulación monocular de campos completos, con goggles y registro en región occipital media (Oz)). Ojo derecho: no se obtiene respuesta evocada. Ojo izquierdo: no se obtiene respuesta evocada. Ambos ojos: respuesta de dudosa significación, dado que aparece desincronizada, de amplitud reducida (5mV) y con una latencia de 300 ms. Conclusión: Ausencia de respuestas evocadas visuales. PEATC: vía auditiva normal. RNM cerebral: (informe provisional) ausencia de vías ópticas completa, resto normal.

En su evolución ha presentado buen desarrollo pondoestatural y psicomotor. Realiza estimulación precoz en nuestro Hospital y en la ONCE.

Juicio clínico:

Atrofia óptica bilateral congénita, infección por CMV.

Discusión:

Nos encontramos ante una atrofia óptica bilateral de origen congénito sin otras malformaciones asociadas cerebrales ni de otros órganos, sin alteraciones cromosómicas, sin antecedentes familiares y sin antecedentes tóxicos durante la gestación. Presenta buen desarrollo pondoestatural. La infección por CMV, posiblemente congénito, tampoco ha podido relacionarse al no encontrarse en la exploración coriorretinitis ni calcificaciones cerebrales ni microcefalia. Aún así, se han descrito casos en la literatura de atrofia óptica por CMV acompañados sólo de microcefalia. Actualmente pensamos proseguir el estudio realizando análisis genéticos y endocrinos para descartar síndromes como el Norrie y el Morsier u otras atrofias ópticas hereditarias.