

SÍNDROME DE DESORGANIZACIÓN: CARACTERÍSTICAS Y DESCRIPCIÓN DEL PRIMER CASO REGISTRADO EN EL ECEMC

J. González de Dios^{1,2}, E. Bermejo^{2,3,4}, J. Mestre⁵, C. Ruipérez⁵, M. Moya⁵, L. Cuevas^{2,3}, M.L. Martínez-Frías^{2,3,6}

¹Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

²CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

³ECEMC, Centro de Investigación de Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

⁴Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid.

⁵Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

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

Summary

Title: Disorganization syndrome: Characteristics and description of the first case registered by ECEMC.

The mouse mutant disorganization (Ds) is an autosomal dominant gene which is lethal in homozygosis, with complete penetrance in heterozygosis. Its expression exhibits an exceptional variety of unusual developmental anomalies in structures derived from various germ layers. Several patients with similar diverse and intriguing anomalies have been reported, raising the possibility of the existence of a human homologue of Disorganization syndrome (DS). In some cases, children with amniotic bands sequence could have a mouse mutant disorganization. Because of this, many children with amniotic bands sequence (ABS) and with abdominal wall defects and other malformations, have been included in cases of DS, concluding that human homologue for DS may be the cause of at least some examples of ABS. Amniotic bands can destroy any structure because they interrupt the blood circulation, leading to encephalocele (actually pseudo-encephalocele), duplication, "cleft lip" and amputations of parts, that stick to other body sites. Before the diagnosis, a detailed analysis should be made to identify primary and secondary malformations. In 1995, the GATA4 gene was mapped at chromosomes 14 and 8 in mice and humans, respectively. GATA4 protein is implicated in the organogenesis processes, particularly in the endoderm and mesoderm formation and their derivatives. The knock-out mice to produce the GATA4 protein are lethal.

We describe a female newborn at term presenting with imperforate anus, recto-vestibular fistula, lipomeningocele and lumbosacral skin appendage with three rudimentary fingers. The similarity between the proband's anomalies, those in previously reported cases and those found in mice support the possibility that this is the first case of Disorganization syndrome in ECEMC. Therefore, its frequency in our registry is less than 1:2,600,000 newborns.

Introducción

Se ha acuñado el nombre de Síndrome de Desorganización (SD) [OMIM: 223200] para denominar un cuadro clínico muy infrecuente, que es similar a uno descrito en ratones, que se produce por una mutación de un gen denominado de desorganización (*Ds*)¹.

Hummel^{1,2}, hacia mediados del siglo pasado describió una mutación en ratones que apareció en el laboratorio de forma espontánea, y producía un fenotipo muy raro, que incluía alteraciones de estructuras derivadas de las tres hojas embrionarias. Así, entre los defectos de derivados ectodérmicos se encontraban los defectos del tubo neural, apéndices cutáneos, microftalmia, anotia, etc. Entre los mesodérmicos, espina bífida y quística, riñón en herradura, etc.; y entre los endodérmicos, duplicación del intestino y atresia anal, entre otros. Debido a que las manifestaciones

morfológicas eran tan bizarras, parecía como que se "destruía el orden del patrón de la organogénesis", y lo denominó gen de desorganización (*Ds*). El fenotipo se caracterizaba por malformaciones estructurales únicas o múltiples en cualquier órgano (aunque raramente estaba afectado el corazón), y ausencia de alteraciones funcionales, como convulsiones o retraso del neurodesarrollo, entre otras. Sin embargo, las malformaciones más características de este síndrome son la presencia de duplicaciones de estructuras (esencialmente de miembros) tanto ectópicas como en espejo, junto con las denominadas "papilas cutáneas", que pueden ser de dos tipos: unas que representan crecimientos indiferenciados, con estructuras de las tres hojas embrionarias y hamartomatosas; y otras con aspecto reconocible de dedos ectópicos. Por consiguiente, el espectro de defectos congénitos es extraordinariamente amplio, tanto en el número de

FIGURA 1.



estructuras afectadas como en su expresión, pudiendo variar en el tipo, la posición y la gravedad, además de presentarse de forma aislada o en combinación con otras alteraciones. De hecho, dos tercios de los ratones con *Ds* presentaron sólo un defecto congénito aislado, y cuando ocurrían defectos múltiples aparecían sin un patrón definido. Es más, en los ratones afectados con la mutación *Ds* no se encontraron dos que tuvieran el mismo patrón de defectos. Un aspecto interesante es que nunca se observó afectación simétrica, aunque la alteración del gen afecta a órganos pares, y tampoco confiere un riesgo para producir malignización. Además, exceptuando los ratones con malformaciones letales, los demás no tenían reducidas ni la fertilidad ni la esperanza de vida. El gen *Ds* es autosómico dominante aunque con una penetrancia muy baja (sólo producía el fenotipo entre un 1-15% de los ratones con este gen), y es letal en homocigosis². Posteriores

experimentos con ratones mostraron que el gen *Ds* es completamente dominante y corresponde a una mutación con ganancia de función³.

En el año 1989⁴ y 1991⁵ se describieron niños cuyas malformaciones no podían explicarse por una alteración conocida del proceso normal del desarrollo, ya que presentaban duplicación de miembros aislados y en espejo, duplicaciones ectópicas, papilas hamartomatosas de piel, polidactilia, etc. Dada su concordancia con las alteraciones producidas por el gen *Ds* de ratones, se consideró que podría existir un gen humano homólogo del *Ds*, y estos casos se denominaron como Síndrome de Desorganización (SD). Desde entonces han ido apareciendo otros casos⁶⁻¹² en niños.

En este artículo presentamos el primer caso registrado en el ECEMC, sobre un total de más de 2.600.000 nacimientos, lo que muestra su bajísima

frecuencia en los seres humanos, al menos en los casos que presentan las manifestaciones más clásicas.

Descripción del caso

Niña recién nacida a las 40 semanas de gestación, fruto del segundo embarazo de unos padres sanos y no consanguíneos, con edades de 28 años la madre, y 35 el padre. El embarazo fue normal y controlado, sin exposición a teratógenos conocidos. Al nacimiento, la niña tuvo un Apgar de 8/10, pesó 3.720 g (percentil: 75-97), la talla 51 cm (percentil: 75-90) y el perímetro cefálico 34 cm (percentil: 50).

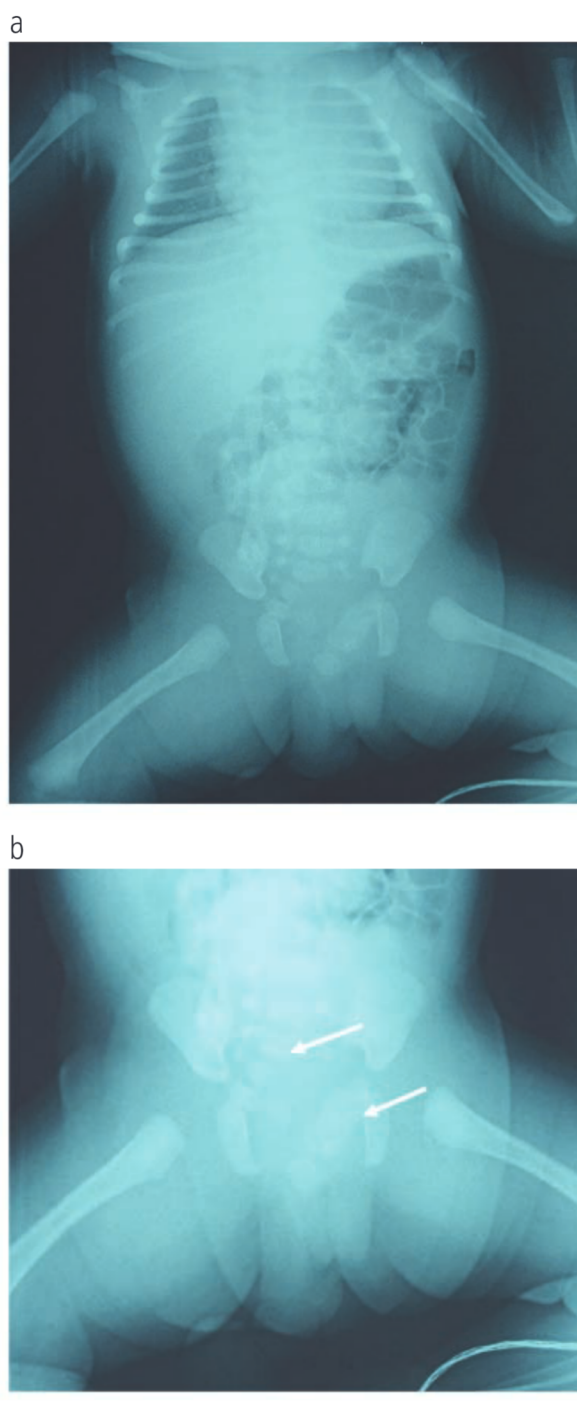
A la exploración se observó imperforación de ano con fístula recto-vestibular (Fig. 1d), una masa de 5 cm, que parecía un lipomeningocele (Fig. 1b), y un apéndice en región lumbosacra de 8 cm de longitud, que se originaba a nivel de glúteo izquierdo y que presentaba tres vestigios de dedos (Fig. 1b-e). El resto de la exploración fue normal (Fig. 1a).

En el examen radiológico se observó desviación del sacro hacia la derecha con datos sugestivos de falta de cierre del canal medular (Fig. 2a). Además, se detectó una estructura ósea que parecía articularse con rama isquiopúbica izquierda (Fig. 2b). La ecografía abdominal y sacra sólo detectó las siguientes alteraciones: la masa sacra se correspondía con una imagen quística de 2,5 cm y paredes definidas que se comunicaba con la porción más caudal del sacro (que se correspondía con la anomalía morfológica en sacro distal detectada en la radiología). Ecográficamente la médula era normal hasta la altura de ambos riñones, aproximadamente en L1, donde se objetivó una apertura y ensanchamiento del saco dural que se continuaba con la cavidad de la masa quística. La formación quística era intra y extra medular. La ecografía cerebral, el estudio del fondo de ojo, y las otoemisiones acústicas fueron normales, así como también el cariotipo con resolución de 450 bandas (46,XX). En la ecografía cardiaca realizada al mes de vida se detectó comunicación interventricular muscular pequeña y comunicación interauricular tipo foramen oval.

A los 7 días de vida se realizó colostomía de descarga con extirpación del apéndice. En el estudio histopatológico del apéndice se observó tejido condroide y fibro-adiposo, con fibras nerviosas amielínicas y músculo esquelético recubierto por epidermis. A los 12 meses se cerró la colostomía y se realizó corrección del lipomeningocele.

Las anomalías cardiacas se habían resuelto a los seis meses. Se realizó el seguimiento en consultas

FIGURA 2.



de Pediatría y Rehabilitación a los 2, 4, 6, 8, 12 y 14 meses de vida, observándose un desarrollo psíquico normal. A nivel motor consiguió la sedestación a los 5 meses y medio, la bipedestación con apoyo a los 11 meses y a los 14 meses consiguió dar pasos con

apoyo, apreciándose siempre menor movilidad de la pierna derecha. Se ha aplicado zapato ortopédico por presentar antepié aducto derecho con retracción de los dedos en martillo. Ha precisado tres ingresos hospitalarios, por bronquiolitis (4,5 meses), infección de orina por *Escherichia Coli* (7 meses) y gastroenteritis aguda (7,5 meses).

Discusión

Desde que Winter y Donnai⁴ sugirieron que en el hombre se presentaba un SD igual al producido en ratones por el gen *Ds*, otros muchos casos se han venido describiendo en la literatura científica⁵⁻¹¹. Esos mismos autores publicaron otro trabajo¹² en el que sugirieron que, al menos algún ejemplo de niños en los que se había considerado que presentaban una secuencia de bridas amnióticas (SBA), podrían tener un Síndrome de Desorganización homólogo al del ratón. Esa sugerencia ha dado lugar a que muchos casos de niños con bridas amnióticas y otros con defectos de pared abdominal que tuvieran también otras malformaciones, hayan sido descritos como casos con SD¹³⁻¹⁶. Mucho más si presentan otras alteraciones como apéndices dérmicos en alguna parte del cuerpo, polidactilia, labio leporino, escoliosis, sindactilia, entre otras presentes en algunos de los casos descritos como SD^{12,14-16}, porque no las han considerado relacionadas con las bridas (aunque algunas sí lo están). De hecho, unas bridas amnióticas pueden destruir cualquier estructura porque al comprimir interrumpen el riego sanguíneo, incluso dando lugar a encefaloceles (en realidad pseudo-encefaloceles). También se pueden enganchar en la boca del feto produciendo distintos tipos de lo que se describe como "labio leporino" y, a veces, destruir la cara a través de los lugares de menor resistencia como son las líneas de Tessier. Pero la compresión también puede producir duplicación de estructuras (como duplicación del primer dedo), separar partes corporales (como miembros más o menos completos, y dedos) que pueden adherirse en otro lugar del cuerpo¹⁷. En consecuencia, diferenciar los casos que pueden tener un SD no es tan sencillo como que presenten malformaciones en diferentes órganos incluyendo SBA. En realidad, antes de llegar a un diagnóstico de SD, es necesario analizar el/los proceso/s por los que se han podido producir las diferentes alteraciones del desarrollo, e identificar cuáles son las primarias y las que puedan ser secundarias a éstas. Por tanto, en nuestra opinión, si en un recién nacido se observan

distintas malformaciones junto con bridas amnióticas, se debe analizar en profundidad el cuadro clínico antes de diagnosticarlo como síndrome de desorganización.

Por otra parte, como en muchos de los ratones se presentaba sólo una malformación, se ha propuesto también que el espectro total del síndrome de desorganización en los seres humanos incluya no sólo pacientes con múltiples malformaciones, sino también malformaciones únicas y esporádicas¹⁸⁻²¹. Esto, en ausencia de un test biológico que confirme la alteración de este gen, puede introducir una mayor confusión diagnóstica de este síndrome en los seres humanos, junto con la formación de un grupo diagnóstico altamente heterogéneo.

En cuanto a las causas, en la actualidad son desconocidas, aunque en el año 1995²² se localizó el gen *GATA4* en el cromosoma 8 humano y en el 14 del ratón, y se propuso a este gen como candidato para el SD. Esos autores²² sugirieron diferentes mecanismos como mutación del gen *GATA4*, expresión ectópica del mismo e, incluso, mutación en algunos genes ligados al gen *Ds*.

En los seres humanos, las familias de proteínas GATA son factores de transcripción altamente conservados²³, consistentes en seis miembros que tienen dos dominios de dedos de zinc y un elemento de unión DNA común consensuado en la secuencia (A/T) GATA(AVG). Estos factores de transcripción regulan las funciones de procesos biológicos de múltiples órganos incluyendo la organogénesis, diferenciación, proliferación y apoptosis²³. El *GATA4* está implicado en la organogénesis, específicamente en el desarrollo del endodermo y mesodermo y sus derivados, entre ellos, el corazón, ovarios y tejidos extraembrionarios. Los ratones nulos (*knock-out*) para la producción de la proteína *GATA4*, no sobreviven más allá de las primeras fases del desarrollo. Esta letalidad se debe a la alteración de la cardiogénesis y de la formación del endodermo visceral²⁴. Este efecto letal podría explicar la escasa presencia de alteraciones cardíacas en los ratones con el *Ds*.

Por otra parte, en el año 2006²⁵ se describió el caso de una mutación espontánea ligada al cromosoma X, en un ratón que presentaba un conjunto de malformaciones semejantes a las del *Ds*, consistentes en: miembros ectópicos en la región ventral-caudal, una malformación o duplicación de la cintura pélvica, difalia, microftalmia, riñones pequeños, cola enrollada y apéndices dérmicos. Este nuevo locus sugiere que puede existir heterogeneidad genética para el fenotipo del *Ds*.

En cuanto a los mecanismos, tras un análisis estadístico de las malformaciones identificadas en ratones con *Ds*, se consideró²⁶ un sistema de dos sucesos (*two hits*), de forma que esas alteraciones del desarrollo ocurran como sucesos somáticos independientes que acaecen como consecuencia de un segundo suceso (*second hit*). Sin embargo, a diferencia de otros modelos de sucesos diferentes, como el del retinoblastoma, en el *Ds* no ocurre a través del segundo alelo; más bien, ese segundo suceso podría ser somático, bien genético (como mutaciones genéticas de líneas somáticas o germinales en otros genes de desarrollo, re-arreglos cromosómicos o, incluso, polimorfismos), o no genético como agentes teratogénicos (alcohol, carbamacepina, ácido valproico, etc), desbalances nutricionales (deficiencia de folatos, metabolismo de la insulina, etc), o incluso influencias ambientales (hipertermia, radiación, etc). Con este modelo especulativo propuesto para el *Ds*, la génesis de los defectos congénitos concretos dependerá por entero de la naturaleza del segundo evento, su tiempo de actuación, localización y mecanismo de acción.

En conclusión, las causas de los defectos en los recién nacidos con un cuadro clínico de múltiples malformaciones considerados como SD, no sólo pueden ser heterogéneas sino que son aún desconocidas. Por ello, en la actualidad sólo se debería considerar que un caso tiene un SD, cuando su cuadro clínico sea el más clásico y, sobre todo, que permita afirmar que se produjo una "destrucción del orden del patrón de la organogénesis". Porque sólo estableciendo un criterio diagnóstico restrictivo, podremos tener la oportunidad de identificar genes implicados mediante análisis causales a nivel molecular. Una vez identificados los aspectos genéticos, es cuando se podrá indagar la razón de tanta variabilidad de expresión.

Referencias

- Hummel KP. The inheritance and expression of disorganization, an unusual mutation in the mouse. *J Exp Zool.* 1958; 137: 389-423.
- Hummel KP. Developmental anomalies in mice resulting from action of the gene, disorganization, a semi-dominant lethal. *Pediatrics.* 1959;23: 212-221.
- Crosby JL, Varnum DS, Washburn LL, Nadeau JH. Disorganization is a completely dominant gain-of-function mouse mutation causing sporadic developmental defects. *Mech Dev.* 1992; 37: 121-126.
- Winter RM, Donnai D. A possible human homologue for the mouse mutant disorganisation. *J Med Genet.* 1989; 26: 417-420.
- Lin AE. Two additional patients representing the possible human homologue for the mouse mutant disorganisation (*Ds*). *J Med Genet.* 1991; 28: 645-647.
- Naguib KK, Hamoud MS, Khalil ES, el-Khalifa MY. Human homologue for the mouse mutant disorganisation: does it exist? *J Med Genet.* 1991; 28: 138-139.
- Robin NH, Adewale OO, McDonald-McGinn D, Nadeau JH, Zackai EH, Bućan M. Human malformations similar to those in the mouse mutation disorganization (*Ds*). *Hum Genet.* 1993; 92: 461-464.
- Robin NH, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans. *Am J Med Genet.* 2001; 101: 334-338.
- Delgado Luengo WN, Luisa Hernández Rodríguez M, Valbuena Pirela I, González Ferrer S, Estrada Corona P, Chacón Fonseca I, et al. Human disorganization complex, as a polytopic blastogenesis defect: a new case. *Am J Med Genet A.* 2004; 125A: 181-185.
- Esra Önal E, Türkyilmaz C, Atalay Y, Okumus N. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disorganization (*Ds*). *Clin Dysmorphol.* 2005; 14: 89-91.
- Al Kaissi A, Strobl W, Bauer J, Landauer F, Klaushofer K, Grill F. Persistent cloaca associated with a duplicated left leg: a novel disorganization-like syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008; 17:137-139.
- Donnai D, Winter RM. Disorganisation: a model for 'early amnion rupture'?. *J Med Genet.* 1989; 26: 421-425.
- Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Navarro-Ramírez P, Castro-Hernández JF, Acosta-León J, Corona-Rivera A. Lumbopodal skin pedicle in an infant with the amniotic band syndrome: a Disorganization-like defect? *Clin Dysmorphol.* 2003; 12: 51-54.
- O'Driscoll M, Peckham C, Kerr B. Four limb syndactyly, constriction rings and skin tags; amniotic bands or disorganization-like syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2008; 17: 255-258.
- Isidor B, Baujat G, Le Caignec C, Pichon O, Martin-Coignard D, Toutain A, David A. Congenital skin pedicles with or without amniotic band sequence: Extending the human phenotype resembling mouse disorganization. *Am J Med Genet A.* 2009 Aug;149A(8):1734-1739.
- Purandare SM, Ernst L, Medne L, Huff D, Zackai EH. Developmental anomalies with features of disorganization (*Ds*) and amniotic band sequence (ABS): A report of four cases. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A: 1740-1748.
- Rayan GM. Ectopic implantation of constriction band intrauterine digital amputation. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Apr 1;107(4):1000-2.
- Robin NH, Abbadi N, McCandless SE, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans and its relation to sporadic birth defects. *Am J Med Genet.* 1997; 73: 425-436.
- Robin NH, Nadeau JH. Disorganization in mice and humans. *Am J Med Genet.* 2001 Jul 15;101(4):334-338.
- Onal EE, Türkyilmaz C, Atalay Y, Okumuş N. Tubular skin appendage, renal agenesis and popliteal web: a further example of the human homologue of disorganization (*Ds*). *Clin Dysmorphol.* 2005 ; 14: 89-91.

21. Temtamy SA, Aglan MS, Ashour AM, El-Badry TH. Limb malformations with associated congenital constriction rings in two unrelated Egyptian males, one with a disorganization-like spectrum and the other with a probable distinct type of septo-optic dysplasia. *Clin Dysmorphol.* 2010; 19: 14-22.
22. White RA, Dowler LL, Pasztor LM, Gatson LL, Adkison LR, Angeloni SV, Wilson DB. Assignment of the transcription factor GATA4 gene to human chromosome 8 and mouse chromosome 14: Gata4 is a candidate gene for Ds (disorganization). *Genomics.* 1995; 27: 20-26.
23. Lowry JA, Atchley WR. Molecular evolution of the GATA family of transcription factors: conservation within the DNA-binding domain. *J Mol Evol.* 2000; 50: 103-115.
24. Kuo CT, Morrisey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev.* 1997;11: 1048-1060.
25. Lehoczyk JA, Cai WW, Douglas JA, Moran JL, Beier DR, Innis JW. Description and genetic mapping of Polytopia: an X-linked dominant mouse mutant with ectopic caudal limbs and other malformations. *Mamm Genome.* 2006; 17: 903-913
26. Crosby JL, Varnum DS, Nadeau JH. Two-hit model for sporadic congenital anomalies in mice with the disorganization mutation. *Am J Hum Genet.* 1993; 52: 866-74.