

X Reunión Anual de la Sección de Genética Clínica y Dismorfología de la Asociación Española de Pediatría

Cáceres, 1 y 2 de marzo de 2002

COMUNICACIONES

PACIENTE CON TRISOMÍA 14Q DISTAL Y MONOSOMÍA 18P DISTAL

J.M. Carbonell Pérez, E. Galán Gómez, J. Sáenz Hurtado, R. Gallardo Gutiérrez y J.J. Cardesa García

Unidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Hospital Materno-Infantil. Badajoz. España.

Paciente mujer de 16 años de edad con retraso mental severo y rasgos dismórficos.

Producto de un séptimo embarazo. La madre tuvo 4 abortos anteriores. Un hermano de la paciente falleció en el período perinatal de síndrome polimalformativo.

Parto pretérmino a los 7 meses mediante cesárea. Peso al nacer 2.400 g. Sedestación a los 4 años. A los 11 años comienza la deambulación y dice bisílabos. Actualmente habla alguna palabra. Valorada por nefrología y neurología por presentar displasia renal con reflujo vesicoureteral y por paraparesia espástica.

A la exploración presenta: peso y talla $< P_3$, microcefalia, frente amplia, hendiduras palpebrales horizontales, cortas y oblicuas hacia abajo y afuera, raíz nasal ancha, hipertelorismo, epicantus, hipoplasia zona facial media, nariz tubular, filtro corto, boca grande, encías gruesas, malposición dentaria, abundantes caries, micrognatia, pabellones auriculares displásicos, pequeños y de implantación baja. Tórax y abdomen normales. Genitales de mujer, estadio puberal T-V. En las extremidades presenta contracturas en flexión y manos alargadas con digitalización del primer dedo. Resto de la exploración es normal.

La TC craneal fue normal. Tras realizar el cariotipo a la paciente y a los padres se determinó la siguiente fórmula cromosómica: 46,XX,der(18)t(14;18)(q24.3;p11.3)pat.

La paciente, por lo tanto, presentaba un cromosoma 18 derivado heredado del padre, que originaba una trisomía parcial del cromosoma 14 (q24.3→qter) y una monosomía de la parte más distal del brazo p del cromosoma 18 (p11.3→pter). Esto último pudo ser demostrado mediante el análisis de la integridad de la región subtelomérica a nivel de 18p.

La clínica que presenta la paciente se corresponde de manera más clara con la trisomía distal de 14q (retraso del crecimiento, retraso mental, hipotonía o espasticidad microcefalia, asimetría facial, frente prominente, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, nariz bulbosa, labio superior prominente, boca

grande, cejas y pestañas escasas, malformaciones de oído, micrognatia, cardiopatía congénita, hipoplasia genital y anomalías de los dedos) que con la monosomía de 18p (retraso del crecimiento, retraso mental, hipotonía, microcefalia, cara redondeada, hipoplasia facial media, ojos de implantación profunda, nariz corta, boca en carpa, caries dental severa, pabellones auriculares característicos con antitragus y antihélix prominentes, anomalías de manos y pies).

PACIENTE CON DELECCIÓN TERMINAL DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 8

M.A. Molina, G. López, S. Garcimartín, A. Delicado, I. López Pajares y R. Gracia

Servicio de Endocrinología Infantil y Servicio de Genética. Hospital La Paz. Madrid. España.

Se presenta un paciente con delección terminal del brazo corto del cromosoma 8, con retraso mental moderado, obesidad, bocio eutiroideo por tiroiditis autoinmune y retraso puberal.

Caso clínico: Antecedentes personales: embarazo normal, con amenaza de parto prematuro. Parto normal. Peso de nacimiento 3.300 g, talla, 47 cm, PC 35 cm. Apgar 9/10. Desarrollo neurológico: a los 2 años de edad apreciaron en la guardería gran inquietud y caídas frecuentes. Hipercinético.

Antecedentes familiares: Madre sana, padre con antecedentes de CIA intervenida con hipertensión pulmonar.

Es enviado a la consulta de endocrinología debido a obesidad y retraso puberal.

A los 14 años de edad presenta talla 170 cm, peso 67 kg, PC P_{3-10} , retraso psicomotor importante con hipotonía. Paladar ojival, pelo espeso de implantación baja. Primer dedo del pie separado y ancho. Sin escoliosis. Dientes grandes, astigmatismo. Bocio visible a la inspección. Temblor fino de manos a la inspección.

Exploraciones complementarias: Evaluación hormonal del eje hipofisohipofaríngeo y gonadal normales. Función tiroidea normal con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos. Ecografía tiroidea: bocio con imágenes heterogéneas. Edad ósea corresponde con edad cronológica. EEG y aminoácidos en sangre normales. RM de cerebro con hipoplasia de la porción posterior del cuerpo calloso. Tests madurativos y de paidopsiquiatría con centiles bajos. CI 71. El estudio citogenético mostró una delección terminal del brazo corto del cromosoma 8: 46,XY-

del(8)(p23.1), confirmada con técnicas de hibridación *in situ* aplicando las sondas para telómeros de brazo corto de cromosoma 8. Los padres presentaron cariotipo normal con técnicas de FISH.

La deleción terminal del brazo corto del cromosoma 8 es un proceso poco frecuente. Puede pasar inadvertida por el cuadro clínico, si no presenta malformaciones mayores asociadas, o cuando el cariotipo no es de alta resolución. Se discuten los hallazgos clínicos y fenotípicos.

DELECIÓN 22Q13.3. A PROPÓSITO DE UNA NUEVA OBSERVACIÓN

J. Sáenz Hurtado, J.M. Carbonell Pérez, E. Galán Gómez, J.R. Sicilia Vázquez de Mondragón y J.J. Cardesa García

Unidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Hospital Materno-Infantil. Badajoz. España.

Presentamos una paciente de 10 años evaluada en la unidad de genética desde los 4 por presentar retraso psicomotor, rasgos dismórficos y CIV corregida quirúrgicamente.

Antecedentes familiares: Padre epiléptico, un primo hermano de la paciente, hijo de una hermana de su padre tiene retraso psicomotor. Su madre y abuela materna tuvieron un aborto. Un hermano de su madre, varón, nació muerto.

Antecedentes personales: Producto del cuarto embarazo de padres de 35 y 40 años (edades materna y paterna). El embarazo fue normal, sin exposición a tóxicos. El parto a término por cesárea por falta de progresión. Peso al nacer 3.000 g. No necesitó reanimación. Se diagnosticó CIA a los 4 días de vida que fue corregida quirúrgicamente cuando contaba 1 año de edad. Deambulación a los 30 meses, control de esfínteres a los 8 años y presenta retraso importante del lenguaje.

Exploración: Dolicocefalia, frente amplia, hendiduras palpebrales oblicuas hacia abajo y afuera, epicanto. Raíz nasal ancha, nariz bulbosa. Filtro largo y liso. Boca pequeña, paladar elevado y estrecho y orejas normales. Tórax, cicatriz esternal media. Abdomen y genitales normales. Extremidades: manos blandas, palmas alargadas con escasos pliegues, dedos afilados con almohadillas prominentes.

Exámenes complementarios: EEG, EMG y estudios metabólicos fueron normales. Radiografía de columna dorsal: escoliosis lumbar de concavidad izquierda.

Cariotipo de resolución estándar fue informado como normal.

Cariotipo de alta resolución y FISH con sonda TUPLE1/ARSA: 46,XX,del(22)(q13.3). ish del(22)(q13.3)(ARSA-).

Está pendiente el estudio citogenético de ambos progenitores.

Comentarios: Existen al menos 60 pacientes afectados de deleción 22q13 recogidos en la bibliografía. El síndrome se caracteriza por: crecimiento normal o incrementado, hipotonía, retraso severo del lenguaje, trastornos del comportamiento y rasgos dismórficos.

Los estudios moleculares realizados a 7 pacientes revelaron que no existe una correlación entre la intensidad del fenotipo y la extensión proximal de la deleción, y aunque el tamaño exacto de la región crítica no está determinado, al menos puede extenderse desde D22S94 hasta una región distal a ARSA.

PACIENTE CON CARIOTIPO 46,XX,ADD(2)(Q37.1).ISH DUP(2)(Q36Q37.1)

C. Cáceres Marzal, C. Molina Molina, J. Sáenz Hurtado, J.M.³ Carbonell Pérez, E. Galán Gómez y J.J. Cardesa García

Unidad de Genética (Unidad de Prevención de Minusvalías) y Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz. España.

Paciente mujer de 4,5 años valorada en nuestra consulta desde los 3 meses de edad por retraso ponderal y rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares: Un hermano de la madre tiene una hija afecta de síndrome de Down; un hermano de la abuela materna con retraso mental.

Antecedentes personales: Fruto de tercer embarazo, madre portadora de hepatitis B, parto eutócico sin complicaciones; Peso al nacimiento 2.830 g.

Antecedentes patológicos: CIV pequeña-mediana (actualmente con tendencia al cierre), pequeña hernia hiatal, litiasis vesicular y retraso ponderal importante desde el nacimiento.

Exploración: Peso 13,5 kg (P₃), talla 105,7 cm (P₁₀₋₂₅), perímetro craneal 44,5 (4 DE por debajo de la media). Presenta asimetría facial con microcefalia evidente, frente prominente, hendiduras palpebrales cortas dirigidas hacia abajo y afuera, nariz prominente, filtro largo, labio superior fino, pabellones auriculares discretamente grandes y micrognatia. Tórax y abdomen normales. Genitales femeninos normales. Existe laxitud articular evidente.

Exámenes complementarios: Test psicométrico: retraso global del desarrollo que afecta fundamentalmente al área de comunicación verbal; cariotipo convencional y bandas GTG (período perinatal) normal, fórmula cromosómica 46,XX; el cariotipo actual por técnica convencional, bandas GTG y de alta resolución demostró una duplicación a nivel del brazo largo de un cromosoma 2. Mediante FISH (pintado cromosómico) comprobamos que el material correspondía a una duplicación del cromosoma 2. Fórmula cromosómica: 46,XX,add(2)(q37.1).ish dup(2)(q36q37.1). Cariotipos de ambos padres normales. Comentarios: presentamos una paciente con retraso mental y rasgos dismórficos en la que se ha encontrado una duplicación 2q *de novo*. Señalamos la importancia del cariotipo de alta resolución en pacientes con retraso mental y rasgos dismórficos a pesar de tener un cariotipo previo normal. Se comenta el caso y se revisa la bibliografía.

DISINOSTOSIS CRANEOFACIAL: PRIMER CASO DESCRITO EN ESPAÑA Y NUEVAS CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

E. Bermejo¹, V. Félix², A. Pantoja², M.D. Márquez², A. Ureta² y M.L. Martínez-Frías^{1,3}

¹ECEMC, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

²Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud (Toledo). ³Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

La disinostosis craneofacial se caracteriza por la sinostosis precoz de las suturas lambdoidea y sagital, originando dolicocefalia, occipucio prominente abombamiento frontal, las fontanelas son amplias al nacimiento, las crestas supraorbitarias aplanadas, se observa inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales, hipertelorismo, orejas de implantación baja y en rotación poste-

rior, hipoplasia maxilar y retraso psicomotor. Ocho de los 9 casos descritos en los 3 únicos trabajos publicados sobre el síndrome, tenían talla baja.

Presentamos un caso, varón, nacido a término y fruto del cuarto embarazo de una madre de 33 años y un padre de 39, con un aborto espontáneo anterior, una hija sana y otra que está siendo seguida por presentar talla baja. No existe consanguinidad conocida entre los padres. El padre tiene talla baja y cara tosca, y presenta defectos de manos y pies, descritos como acroosteólisis de falanges medias y distales y sindactilia, que en principio se consideraron compatibles con bridas amnióticas. En el estudio familiar, 3 hermanas del padre (que tenía además 2 hermanos y 1 hermana normales) y el abuelo del propósito por vía paterna tienen talla baja proporcionada, con manos y pies cortos, sin sindactilia ni craneosinostosis. La somatometría del niño al nacimiento fue de 41 cm de talla (< P₃), 2.390 g (< P₃), y PC de 36 cm (P₉₀). En la exploración neonatal se observó dolicocefalia, cierre de la sutura sagital hasta la fontanela posterior, fontanela anterior amplia, frente abombada, hipertelorismo, cresta supraorbitaria aplanada, raíz nasal plana, filtrum amplio, labio superior fino, retromicrognatia y orejas de implantación baja y rotadas. La analítica básica, ecografía cerebral, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos y cariotipo (550 bandas GTC) fueron normales. La TC helicoidal demostró la sinostosis prematura de la sutura sagital, y estructuras cerebrales dentro de la normalidad. El embarazo únicamente se vio complicado por una candidiasis vaginal en el segundo mes, tratada con ketoconazol. La madre no tenía hábitos tóxicos, y en los controles ecográficos obstétricos se apreció el acortamiento de la talla fetal desde la semana 34. En cuanto a la evolución del niño, en la actualidad tiene 2 años y medio, y sus medidas se han mantenido todo el tiempo en los mismos percentiles del nacimiento, salvo el PC que ha seguido la curva del P₉₇. La velocidad de crecimiento y los tests hormonales han sido normales. Presenta ligero retraso motor.

En cuanto a la etiología del síndrome, a pesar de que no existía consanguinidad conocida entre los padres de los 9 casos descritos en los 3 trabajos publicados, el hecho de que 3 de las parejas tuvieran ancestros hispanos, y que un par de casos fueran hermanas, ha llevado a considerar que la etiología del síndrome podría ser autosómica recesiva. No obstante, en el caso que presentamos, dados los antecedentes familiares, cabría pensar en una herencia autosómica dominante y expresividad variable del síndrome. La repetición descrita en 2 hermanas se podría explicar por mosaïcismo gonadal en el padre o la madre. No obstante, también podría tratarse de una entidad clínica de etiología heterogénea.

SÍNDROME DE SAETHRE-CHOTZEN. UN CASO CON TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA 4;7

E. Galán Gómez, C. Cáceres Marzal, J.M.^a Carbonell Pérez,
J. Sáenz Hurtado y J.J. Cardesa García

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

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 padre de la paciente tiene el mismo fenotipo. Un hermano del padre y varios familiares de la rama paterna tienen también el mismo fenotipo. La madre tuvo un aborto.

Antecedentes personales: Producto de segundo embarazo, la madre tuvo ITU al sexto mes. Parto a las 40 semanas, eutócico, cefálico, Apgar 9/10 (1 y 5 min, respectivamente). Peso al nacer 3.200 g. Período perinatal normal.

Exploración: Peso 7.200 g (P₇₅₋₉₀), talla 64,9 cm (P₉₀) y perímetro cefálico de 38,8 cm (> P₃). Presenta microcefalia con acrobraquicefalia. Aparente sinostosis coronal, plagiocefalia asimétrica con menor desarrollo de la hemisfera izquierda. La frente está hundida, las cejas son arqueadas. Hendiduras palpebrales horizontales, ojos protruyentes y ptosis palpebral izquierda. Las escleras son azuladas. Existe raíz nasal deprimida y ancha y hipoplasia de la zona media de la cara. La nariz en puntiaguda y el filtro corto. Existe úvula bífida y discreto prognatismo. Los pabellones auriculares son de implantación baja. Tórax y abdomen normales. Genitales normales de mujer. Extremidades: existe surco simiesco en mano derecha y ligera sindactilia membranosas proximal a nivel de dígitos II-III de manos. A nivel de los pies hay ensanchamiento de los primeros dedos.

Exámenes complementarios: Radiografía de cráneo: sinostosis coronal. Cariotipo en sangre periférica en el padre: existe translocación recíproca entre un cromosoma 4 y 7. Fórmula cromosómica: 46,XY,t(4;7)(q21.1;p21). El estudio molecular del gen *TWIST* en la paciente fue normal. Comentarios: se ha descrito algún caso de síndrome de Saethre-Chotzen y translocación que afecta a 7p como nuestros pacientes. Se presenta el caso y se revisa la bibliografía.

ENANISMO DE HUESOS DELGADOS

S. Garcimartín, M.A. Molina, G.N. López, L. Espinoza,
I. García Casado y R. Gracia

Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz.
Madrid. España.

Introducción: El enanismo de huesos delgados o síndrome 3M se caracteriza por talla baja con rasgos dismórficos y la presencia radiológica de huesos delgados con diáfisis finas y retraso psicomotor *borderline* o medio con herencia autosómica recesiva.

Caso clínico: Niña que acude a nuestra consulta a los 2 años y 7 meses con retraso ponderoestatural y rasgos dismórficos. Peso 7,8 kg (< P₃); talla 79,5 cm (< P₃), PC: 47,5 cm (P₁₀₋₂₅); desproporción craneofacial, facies triangular, raíz nasal ancha y deprimida con orificios antevertidos, hipertelorismo, orejas de implantación algo baja con leve rotación posterior, *filtrum* largo, labios gruesos, paladar ojival, maloclusión dental, hiperlaxitud articular de dedos de las manos, sindactilia de segundo y tercer dedo de los pies, primer dedo de ambos pies ancho; resto de exploración normal.

Antecedentes personales: Primera hija de padres no consanguíneos, parto a término, cesárea por nalgas, PRN 3.100 g, talla 48 cm, desarrollo psicomotor algo lento, crisis febriles.

Antecedentes familiares: Madre 146,5 cm, GAV 1-0-1, menarquia 16 años. Padre 152 cm. Tallas familiares bajas.

Pruebas complementarias: Hemograma, bioquímica, metabolismo del hierro, Ionotest, macro-micro de heces, anticuerpos antigliadina y biopsia intestinal sin alteraciones. Estudio hormonal de crecimiento y hormonas tiroideas normal. Cariotipo 46,XX. Ecografía renal y ecografía pélvica normal. Radiografía de esqueleto: huesos gráciles con diáfisis finas y últimas costillas cortas, manos pequeñas con epífisis en cono de la falange media de quinto dedo, acortamiento de falange media de segundo y tercer dedo, ensanchamiento y acortamiento de falanges distales de los primeros dedos de ambos pies; edad ósea retrasada. Densitometría ósea normal. Estudio del gen del R de GH: mutación en el exón 6 (C-T) con cambio Arg 161 Cys.

Evolución: Mantiene curva ponderoestatural muy lenta. Actualmente tiene 12 años y 10 meses, peso 19 kg (<P₃), talla 122,3 cm (<P₃). Inicia tratamiento con GH a los 10 años y 6 meses sin respuesta significativa. Neurológicamente presenta: leve retraso psicomotor, escolarizada en un colegio normal precisando apoyo. A los 6 años ingresa por estatus convulsivo afebril con EEG y TC normal recibiendo tratamiento con fenobarbital hasta los 10 años.

Conclusión: Los hallazgos fenotípicos y radiológicos orientan a enanismo de huesos delgados. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con el síndrome de Russel-Silver del que se distingue clínicamente y por las alteraciones radiológicas.

TALLA BAJA, DEFECTO DIAFRAGMÁTICO Y ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS Y GENITALES EN UNA NIÑA DE 2 AÑOS: ¿SÍNDROME DE ROBINOW?

R. Martín, N. Domínguez y A. Pérez Aytés

Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Caso clínico: Mujer, tercera gestación de unos padres sanos, no consanguíneos y fenotípicamente normales. Las 2 gestaciones anteriores: un aborto y un hijo varón que vive sano. Embarazo sin problemas hasta que en ecografía fetal en la semana 21 se aprecia arteria umbilical única y pliegue nucal redundante. Cariotipo fetal (amniocentesis): 46,XX normal. Posteriormente aparece polihidramnios que se trata con indometacina. Serología TORCH negativa. Nace en la 35 semana de gestación, con peso 1.700 g (P < 3) y Apgar 5/7. A la exploración física se aprecia facies tosca, prominencia frontal con alopecia frontotemporal, hipertelorismo con *epicantus* y ojos saltones, raíz nasal ancha con narinas antevertidas, *filtrum* estrecho, boca grande, paladar ojival y un diente congénito, piel redundante en cuello, dedos anchos e hipoplasia ungueal en extremidades inferiores, fosita sacra y evidencia de un único orificio genitourinario.

Exploraciones complementarias: Radiografía, elevación bilateral diafragmática, once pares de costillas con costilla cervical izquierda, malformación sacra con hemivértebra y fusión lateral, hipoplasia de falanges distales y ausencia de falanges mediales de los pies. Ecografía abdominal: ectasia bilateral renal grado I-II, normalidad de los genitales internos. Vaginograma: normal. TC cerebral: moderada dilatación ventricular. Fondo de ojo: normal.

Evolución actual: La niña tiene ahora 2 años. Destaca la desproporción cara/cráneo, con prominencia frontal, hipertelorismo, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, boca grande con la-

bio superior fino y arqueado. La envergadura es menor que la talla, haciendo patente el acortamiento de extremidades superiores. Los genitales externos son hipoplásicos, pero se ha descartado la presencia de un único orificio genitourinario. El desarrollo psicomotor para su edad es completamente normal.

Comentario: En un primer momento, debido al defecto diafragmático, el defecto distal de las extremidades y la facies tosca, se pensó que podría tratarse de un caso excepcional de supervivencia en síndrome de Fryns. La evolución posterior descartó este diagnóstico. Actualmente pensamos que el fenotipo de esta niña podría ser compatible con un síndrome de Robinow debido a la talla corta con ligero acortamiento de extremidades superiores, anomalías faciales, vertebrales y costales y a la hipoplasia de genitales externos.

CUADRO MALFORMATIVO CONGÉNITO: ¿EXPRESIÓN SEVERA DEL SÍNDROME DE TOWNES-BROCKS?

I. Arroyo Carrera¹, L. Rodríguez Martínez², M.^ªJ. García García¹, M.^ªJ. López Cuesta¹, A.R. Barrio Sacristán¹, C.E. Cimadevilla Sánchez¹ y V. Carretero Díaz¹

¹Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres. ²Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Madrid. España.

Introducción: Presentamos un paciente con un cuadro poli-malformativo congénito severo que afecta a múltiples zonas de desarrollo: cerebral, auricular, extremidades, renal y anal. Planteamos la consideración clínica del caso en el espectro severo del síndrome de Townes-Brocks.

Caso clínico: Varón, producto de primera gestación, madre 24 años, padre 26. Embarazo con infección del tracto urinario febril tratada 10 días antes del parto, la madre refiere movimientos fetales escasos, no contacto conocido con fármacos o teratógenos. Cesárea a las 34 semanas por retraso del crecimiento intrauterino + oligohidramnios + fiebre materna, presentación de nalgas. No historia familiar. No consanguinidad. Peso al nacimiento 1.240 g (<P₁₀). Talla 37,5 cm (<P₁₀). PC 26 cm (<P₁₀). Fenotipo: actitud contracturada global con hipercefosis dorsal, blefarofimosis con ptosis palpebral, *epicantus*, aperturas palpebrales hacia arriba, fosita preauricular izquierda, labio superior fino, anomalía eje radial bilateral más severa en el lado derecho con ambos pulgares hipoplásicos, el derecho es un apéndice pediculado con 2 falanges rudimentarias, hipoplasia del extremo distal de ambos radios con derecho 3 mm más corto que el izquierdo en la radiología, clinodactilia bilateral de quinto dedo con segunda falange ausente radiológicamente en mano izquierda y muy rudimentaria en derecha, dedos de ambos pies pequeños, sindactilias cutáneas parciales de 3-4 y 4-5 dedos de pie izquierdo y 4-5 pie derecho, 11 costillas bilaterales, atresia anal con fistula rectourinaria.

Pruebas complementarias: Series hematológicas normales. Ecocardiograma y ecografía abdominal normales. Ecografía cerebral neonatal normal. Cistografía: reflujo vesicoureteral derecho grado II. Cariotipo de alta resolución: 46,XY. FISH con sonda D22475 normal. FISH con Multiprobe de telómeros normal. PE-ATC (6,5 meses): hipoacusia perceptiva grave-moderada en oído

izquierdo, derecho normal con leve componente transmisivo. RM cerebral (7,5 meses): signos de atrofia cerebral y retraso de la mielinización supratentorial con extensas áreas hiperintensas a nivel de la sustancia blanca de ambos lóbulos temporales, supra y periventriculares y a nivel de ambos centros semioviales.

Evolución: Retraso de crecimiento posnatal (peso, talla y PC < P₃ a los 8 meses), retraso psicomotor con clínica y EEG compatible con síndrome de West a los 8 meses.

Discusión: El síndrome de Townes-Brocks (OMIM 107480) es un síndrome malformativo congénito con herencia autosómica dominante y expresividad clínica variable que se caracteriza por defectos anales, auriculares con hipoacusia neurosensorial, renales y de extremidades. Mutaciones del gen SALL 1, un factor de transcripción, localizado en 16q12.1, son las responsables del síndrome; este factor se expresa fundamentalmente en el cerebro fetal y las extremidades, también se expresa en riñón, tubérculo genital, oído interno, corazón e hígado. En los últimos años se han descrito pacientes con el síndrome cuyas manifestaciones clínicas en dichos sistemas eran poco frecuentes previamente como la hipoplasia de pulgar o el retraso mental. Nuestro paciente presenta manifestaciones clínicas severas muy específicas de las zonas de desarrollo afectadas en el síndrome de Townes-Brocks (atresia anal con fístula rectourinaria, fosita preauricular con hipoacusia, reflujo vesicoureteral, anomalía radial con pulgares hipoplásicos, sindactilias, hipoplasia de dedos, clinodactilia y retraso mental) pudiendo postularse que son originadas por el efecto pleiotrópico de dicho gen. Presentamos a consideración este caso para valorar la indicación del estudio molecular del SALL 1 porque no creemos, además, que las anomalías presentes en nuestro paciente sean compatibles con otro patrón malformativo conocido (cromosomopatía, VACTER, espectro oculoauriculovertebral, Fanconi, Baller-Gerold, FG).

HIPERTRICOSIS GENERALIZADA CON HIPERPLASIA GINGIVAL EN UN NIÑO DE 7 AÑOS

P. Lapunzina, A. Delicado, M^aA. Mori, M^aL. de Torres,
R. Gracia, I. Casado e I. López Pajares

Sección Genética Médica y Sección Endocrinología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: La asociación de hipertricosis con hiperplasia gingival fue descrita por primera vez en 1856 por Gross. Desde esta primera comunicación, un escaso número de pacientes se han publicado con esta patología.

Observación clínica: Niño de origen marroquí de 7 años de edad. Nacido por parto vaginal en la semana 40 de gestación con 4.600 g. Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. No abortos previos ni hermanos.

Al examen físico presenta hipertricosis severa distribuida en cara, miembros, abdomen, dorso y genitales. El pelo era grueso y largo. Presentaba además hiperplasia gingival extrema, que imposibilitaba la visualización de los dientes en ambas arcadas dentarias. Maduración y coeficiente intelectual normal. Se le realizó estudio hormonal, metabólico y óseo que fue normal. Cariotipo 46,XY. Examen histológico del vello mostró que el mismo era del tipo terminal y no de tipo lanuginoso.

Comentarios: El síndrome de hiperplasia gingival-hipertricosis (MIM 135400) es una entidad autosómica dominante poco frecuente, de causa desconocida. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con la hipertricosis lanuginosa universal congénita y el síndrome de Cantú.

Los mecanismos etiopatogénicos podrían estar relacionados con alteraciones de algunos factores de crecimiento, ya que el cuadro clínico presenta similitud fenotípica con los efectos adversos de algunas drogas, pudiendo ser fenocopias de este síndrome.

CASO SIN DIAGNÓSTICO-1

G. Rodríguez Criado y A. González Meneses

Unidad de Dismorfología del Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla. España.

RGR es una mujer que nació en 1989, padres sanos, no consanguíneos, 2 hermanos sanos. Embarazo y parto normales. Pesó 2.600 g, midió 49 cm, PC 33 cm. Crisis de cianosis neonatales. Anda al año, habla a los 4 años, va mal en el colegio, apenas aprende nada. Menarquia a los 9 años.

Estudiada endocrinológicamente por retraso estatural: LH basal y mediante estimulación altas, FSH y 17 beta estradiol normales. Talla diana 150,3 cm (-1,98 DE), talla a los 9 años 125,6 cm. EO = EC, útero y vagina dobles, no se visualizada el ovario izquierdo en la ecografía. RM: hipófisis, tallo hipofisario e hipotálamo normales.

La vimos con 10,5 años. Pesa 35 kg (P₅₀), mide 134 cm (P₁₅), PC 50,5 cm (P₂₅), *nevus flammeus* en el entrecejo, hipotelorismo (-2 DE), base nasal ancha y punta porruda, labios finos, filtro corto, manos y pies pequeños (-4 DE), las mamas son como pelotas de tenis colgando en una bolsa, aréola mamaria grande. A los 12, 65 años las aréolas están arrugadas y el resto de las mamas algo menos.

Estudio radiológico: Once pares de costillas, metacarpianos y metatarsianos y falanges cortas, hallux valgo bilateral. Cariotipo normal, CI verbal 51, CI total 58.

CASO SIN DIAGNÓSTICO-2

A. González Meneses y G. Rodríguez Criado

Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla. España.

ADR, Nació en 1993. Padres y 2 hermanos sanos, no consanguinidad. Embarazo y parto normales. Puntuación de Apgar 9-10. Peso desconocido. Longitud 53 cm, PC 35 cm.

Anda a los 21 meses, inició el lenguaje tarde y habla mal. Aunque generalmente es dócil y afable, en ocasiones tiene crisis de rabietta y de furor.

A los 5 años, pesó 21 kg (P₇₅), talla 117,6 cm (P₉₇), PC 50 cm (P₅₀), facie alargada, frente estrecha, la mitad externa de las cejas está ausente, lagrimal prominente, el ojo derecho es algo más pequeño y muestra convergencia no constante, nariz porruda de base ancha, orejas grandes, una muesca en sentido AP en el centro del paladar, prognatismo. Pectoral y mamila derechos hipoplásicos (+), discreta cifosis dorsolumbar, en el tronco se aprecian manchas más oscuras sutiles e irregulares en su forma y tamaño. Hipospadias balánico. Pulgares y dedos gordos largos, camptodactilia en cuarto y

quinto dedos mano izquierda, dorsos manos arrugados, pies planos. Cierta hiperlaxitud articular. Habla gangoso.

A los 8 años el fenotipo es similar y el desarrollo psicomotor está mínimamente retrasado, principalmente en lo motórico. Mide 138,5 cm (+ 2,2 DE), la talla diana es 183 cm (+ 1,5 DE).

Pruebas complementarias: rutina, AA, EIM, TORCH, cariotipo normales. Mapa óseo: espina bífida. EO: 10,5 años a los 8. RM: agenesia del cuerpo calloso, colpocefalia. Consulta a oftalmología: malformación de Duane.

CASO SIN DIAGNÓSTICO-3

I. Arroyo Carrera

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres. España.

Mujer. Fecha nacimiento 24 de Abril de 1997

Antecedentes personales: Padres de 25 años de edad. Primera gestación. No contacto o ingesta conocida de teratógenos. Fumadora 4-5 cigarrillos/día. Antecedente de consanguinidad: abuelos de ambas ramas primos hermanos. No historia familiar. Embarazo con micosis vaginal tratada en quinto mes y pre-eclampsia tratada con alfametildopa y diacepam los últimos 8 días preparto. Oligohidramnios. Término. Peso 2.240 g (< P₁₀). Talla 45,5 cm (P₁₀₋₂₅). PC 31,5 cm (P₁₀₋₂₅).

Fenotipo: Anomalías craneofaciales: asimetría con braquicefalia, frente abombada y estrechamiento bitemporal, telecanthos, blefarofimosis con ptosis palpebral asimétrica (mayor izquierda con menor hendidura palpebral y mayor retrusión del reborde supraorbitario izquierdo), orejas displásicas de implantación baja, ala nasal izquierda descendida, *filtrum* corto, paladar ojival, malposición dentaria con incisivo lateral superior doble, microrretrognatia, *nevus flammeus* a nivel mediofrontal, párpados superiores y pabellones auditivos, pliegue palmar único transverso bilateral, fosita coxígea con fondo de saco ciego y pliegues cutáneos alrededor.

Se confirma (TC tridimensional) craneosinostosis múltiple que afecta a las suturas lambdoideas, coronales y frontoetmoidales realizándose cirugía.

Pruebas complementarias: Errores innatos del metabolismo normales. Radiografía de esqueleto: craneosinostosis + hipoplasia de clavículas, bipartitas. Ecocardiograma y ecografía abdominal normales. Estudio oftalmológico: fondo de ojo normal, exotropía izquierda. Cariotipo de alta resolución: 46,XX. PEATC: hipoacusia mixta bilateral (moderada-media) más severa en oído izquierdo confirmada por audiometría tonal en enero de 2002.

Evolución: Somatometría a los 4 años y 8 meses peso 28,5 kg (> P₉₇), talla, 114 cm (P₉₇); PC 51,3 cm (P₇₅₋₉₀), obesidad generalizada. Neurológico: hipotonía franca con mejoría evolutiva y dificultad en la articulación del lenguaje, resto normal. Laxitud articular. Intervenida ptosis palpebral a los 4,5 años.

Comentario: Se trata de una paciente con un cuadro malformativo congénito con craneosinostosis múltiple y otras anomalías asociadas donde destacan la hipoplasia clavicular con clavículas bipartitas y la marcada asimetría facial con estrechamiento bitemporal, que no parece encuadrable en ninguno de los patrones malformativos específicos con craneosinostosis.

ESTUDIO CASO-CONTROL DE LA EXPOSICIÓN A BENZODIACEPINAS DURANTE LA GESTACIÓN

E. Rodríguez-Pinilla, C. Mejías, G. Dequino, P. Fernández y M.^aL. Martínez-Frías

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Introducción: En el momento actual, y en una sociedad que demanda cada vez más una mejor calidad de vida, las benzodiazepinas (BNZ) son un grupo de medicamentos con una amplia utilización. Nuestra experiencia en el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) nos muestra la gran preocupación que conlleva su utilización durante la gestación, no sólo a las embarazadas sino también al colectivo médico. Presentamos la revisión de la bibliografía respecto al efecto teratogénico y otros efectos adversos fetales/neonatales de este tipo de medicamentos tras su uso durante el embarazo, junto con los resultados del más amplio estudio de consumo en embarazadas y caso-control realizado en la población española.

Material y métodos: El material analizado es el de la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). El total de nacimientos controlados en el período analizado (de 1977 a 1999) fue de 1.666.999. De éstos, 29.031 recién nacidos fueron malformados (1,7%) y 28.163 fueron seleccionados como controles. El estudio caso-control se ha realizado utilizando tablas 2X2, estimando el valor del OR con límites de confianza al 95% y el Test Exacto de Fisher. Se han aplicado modelos de regresión logística para el control de potenciales factores de confusión.

Resultados: El consumo de BNZ ha ido incrementándose a lo largo de los años. En madres de malformados el promedio de consumo en los primeros años del estudio era del 1,8%, pasando al 3,8% en los últimos años analizados y en madres de controles ha pasado del 1,5 al 2,5%.

El riesgo para malformaciones congénitas en general derivado de su utilización durante el primer trimestre de la gestación es de OR = 1,7 (1,32-2,18) p < 0,00001. Se presentan también los resultados del análisis caso-control para fisuras orales y otros defectos congénitos.

Conclusión: Las BNZ se consideran fármacos de bajo riesgo teratogénico por lo que no puede descartarse, tras su uso durante el primer trimestre de la gestación, un incremento del riesgo para defectos congénitos, si bien, este incremento parece ser pequeño. Su uso crónico y en especial al final de la gestación conlleva un riesgo para síndrome de abstinencia neonatal. Por todo ello, su utilización durante la gestación debería restringirse a aquellos casos en los que exista una clara indicación terapéutica.

ESTUDIO BIBLIOMÉTRICO DE LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA ESPAÑOLA SOBRE MALFORMACIONES RECOGIDA EN MEDLINE. ESTUDIO EN 10 AÑOS 1990-2000

M. Vivas Jiménez¹ e I. Arroyo Carrera²

¹Biblioteca y ²Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres. España.

Objetivo: Se analiza la evolución cuantitativa y cualitativa de la bibliografía científica española sobre malformaciones en las revistas indizadas en la base de datos Medline.

Métodos: Estudio retrospectivo sobre la base de datos Medline utilizando una estrategia de búsqueda previamente establecida tras el análisis del tesoro MESH, y análisis pormenorizado de los 2 años tomados como muestra 1990 y 1999. Para el estudio cualitativo utilizamos el índice de impacto del año 2000 del Science Citation Index.

Resultados: Se constata un paulatino crecimiento de la literatura española sobre malformaciones en la década estudiada tanto en revistas nacionales como extranjeras; el porcentaje con respecto al total de artículos recogidos en Medline sube del 2% en 1990 al 3,4% en 1999. Los artículos producidos en nuestro país representan el 91% del total en nuestra lengua.

El estudio de muestreo efectuado sobre los años 1990 y 1999 arroja pequeñas diferencias en cuanto a la tipología documental, ya que en ambas la mayoría son originales y revisiones; sin embargo, en 1999 aparecen ya estudios de más importancia como ensayos clínicos, estudios multicéntricos y guías de actuación clínica.

El número de autores supone una media de 4,6 y 4,8 autores por artículo, similar en ambos casos.

Por comunidades Madrid, Cataluña, Andalucía, Valencia y País Vasco, concentran la mayoría de los centros productores de artículos, seguidos de Aragón y Galicia, tanto en 1990 como en 1999; cabe destacar sin embargo el aumento en casi un 50% de la bibliografía catalana, así como la ausencia de trabajos procedentes de La Rioja.

Por organismos son el sistema nacional de salud y los autonómicos, los que proporcionan el 85% de los artículos, en tanto que los provenientes de la Universidad suponen el 12 y el 15%, respectivamente, para los períodos estudiados, y los centros privados sólo cuantificables en 1999 suponen escasamente el 2%.

Por revistas, ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA, entre las españolas, con el 50% en 1990 y el 38% en 1999, y *American Journal of Medical Genetics*, entre las extranjeras, con el 8% en ambos pe-

ríodos, lideran el grupo de las elegidas por los autores para publicar sus trabajos; sin embargo, a partir del primer cuarto de la década estudiada se observa una mayor tendencia a publicar en revistas extranjeras, en detrimento de las españolas, y a hacerlo además en aquellas que gozan de un mayor índice de impacto, que tomado como corte cualitativo las que tienen una valoración superior a 2, crecen en el último año en más del 50% con respecto a 1990.

HETEROGENEIDAD Y VARIABLE EXPRESIÓN CLÍNICA EN EL SÍNDROME DE MOEBIUS

T. Cabo¹, J. Mataix¹, G. Rodríguez Criado G² y A. Pérez Aytés¹

¹Hospital Infantil La Fe. Valencia. ²Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Introducción: La parálisis congénita bilateral de los pares craneales VI (oculomotor externo) y VII (facial) son las 2 anomalías que definen al síndrome de Moebius. Muchos pacientes presentan otras anomalías asociadas, generalmente parálisis de otros pares craneales (IX, X y XII) y malformaciones musculoesqueléticas, pudiendo asimismo presentarse el síndrome de Moebius dentro de cuadros malformativos complejos del SNC. Todo esto ha llevado a cierta confusión en la nosología de esta entidad existiendo autores que incluyen como Moebius incluso la parálisis facial congénita aislada. Presentamos 7 casos con parálisis facial congénita bilateral (diplejía facial) en los que resaltamos la variable expresividad clínica así como el diferente origen atribuido a los mismos.

Casos clínicos: Véase tabla 1.

Discusión: En esta serie se observa la diferente expresividad clínica así como el origen diverso de los distintos casos de síndrome de Moebius. En el caso 3 existe un claro antecedente traumático, la parálisis facial es periférica y no hay otras anomalías asociadas, siendo este caso atribuible a la acción del fórceps. Los casos 6 y 7, 2 hermanos hijos de padres consanguíneos, pre-

TABLA 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Casos 6*	Caso 7*
Sexo	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón
Edad	1 año	2 meses	14 meses	18 meses	17 años	12 años	8 años
Patología embarazo	Metrorragia	Metrorragia	No	No	No	Metrorragia	No
Trauma obstétrico	No	No	Fórceps traumático	Fórceps traumático	No	No	No
Parálisis par craneal VI	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Malformaciones asociadas	Pie zambo	Sindactilia	No	No	An. Poland Pie zambo	Microcefalia Pies zambos Hipogenitalismo	Microcefalia Pies zambos Hipogenitalismo
Retraso desarrollo/ retraso mental	No	No	No	No	No	Sí	Sí
Cariotipo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
RM cerebral	Normal	Pendiente	Pendiente	Agnesia del cuerpo caloso	Atrofia subcortical	Esquizencefalia. Agnesia cuerpo caloso	Esquizencefalia. Agnesia cuerpo caloso

*Casos 6 y 7 hermanos.

sentan además de parálisis congénita de VII y VI par craneales, malformaciones de SNC con retraso psicomotor, constituyendo un ejemplo de síndrome de Moebius incluido en un severo cuadro malformativo de SNC de probable origen monogénico. El resto de casos, se encuadrarían en el síndrome de Moebius "clásico", presentando dos de ellos las típicas malformaciones musculoesqueléticas (a. Poland y pies zambos) que suelen asociarse al Moebius y que han llevado a atribuir un mecanismo común de tipo disruptivo vascular para todos los síndromes de Moebius.

SÍNDROME DE SORDERA DE CONDUCCIÓN CON MICROTIA Y ATRESIA DEL CAE

G.N. López, M.A. Molina, S. Garcimartín, L. Espinoza y R. Gracia

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Las anomalías en la región del pabellón auricular pueden aparecer de forma aislada o asociadas a distintas malformaciones, constituyendo cuadros sindrómicos mucho más complejos. Presentamos 2 casos de 2 niños con malformaciones en el pabellón auricular y el conducto auditivo externo (CAE).

Casos clínicos:

Caso 1: Niño de 3 meses que acude a nuestra consulta por presentar malformación auricular izquierda, atresia del CAE izquierdo y lesión ocular izquierda, habiendo sido diagnosticado en su centro de origen de síndrome de Goldenhar con microtia. No tiene antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración física cabe destacar: microtia izquierda con atresia del CAE, región inferior del iris izquierdo no coloreada, no asimetrías faciales ni otros rasgos dismórficos.

Se realizaron sistemáticos de sangre y orina, ecografía abdominal y cerebral, potenciales evocados auditivos y fondo de ojo siendo todos ellos normales. Edad ósea compatible con la cronológica. Radiografía de esqueleto normal, no alteraciones vertebrales. Cariotipo 46,XY. TC: microtia con atresia del anillo timpánico, hipoplasia del cóndilo maxilar izquierdo y del rodete glenoideo.

Caso 2: Niño de 23 meses remitido por hipoplasia del pabellón auricular derecho con atresia del CAE. No antecedentes personales ni familiares de interés. A la exploración física se observa apéndice preauricular con microtia derecha y atresia del CAE. No asimetría facial. Aparente hipoacusia derecha. Se realiza radiografía de esqueleto y ecografía abdominal siendo ambos normales. RM: microtia, atresia del CAE, no alteraciones a nivel de la articulación temporomandibular.

Conclusión: En el síndrome de sordera de conducción con microtia y atresia del CAE hay alteraciones a nivel de pabellón auricular, CAE y a veces en paladar blando, no se describen malformaciones a otros niveles. El espectro oculoauriculovertebral, dentro del cual se describe el síndrome de Goldenhar, es un conjunto de malformaciones derivadas del primer y segundo arco branquial en el que aparecen otras malformaciones: hipoplasias maxilares o maxilares, alteraciones vertebrales, anomalías en la lengua y/o en la función parotídea, etc.

Es importante el diagnóstico de estos niños, ya que la herencia es diferente (en el espectro oculoauriculovertebral es espó-

rádica y en el síndrome de sordera de conducción con microtia y atresia puede ser autosómica dominante o recesiva). Se plantea la duda de si es una forma minor del síndrome oculoauriculovertebral o un síndrome de sordera de conducción con microtia y atresia del CAE.

UNA NUEVA MUTACIÓN Y OTRA YA CONOCIDA DEL GEN *L1* EN SENDAS FAMILIAS

G. Rodríguez Criado¹, A. Pérez Aytés², F. Martínez³, Y.J. Vos⁴, E. Verlind⁴, C. Schrandt-Stumpel⁵, A. González-Meneses¹ y I. Gómez Terreros¹

¹Unidad de Dismorfología, HIU Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Pediatría. ³Servicio de Genética. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. ⁴Department of Clinical Genetics Groningen University Hospital and ⁵Department of Clinical Genetics, Academic Hospital Maastricht. Maastricht. The Netherlands.

Se denomina síndrome L1 al conjunto de cuadros clínicos descritos anteriormente como hidrocefalia ligada a X, HSAS (hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio), paraplejía espástica complicada tipo I, síndrome MASA (Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted thumb), agenesia del cuerpo calloso ligada a X y retraso mental con pulgar aducido. El síndrome L1 es debido a mutaciones en el gen *L1*, el cual está localizado en Xq28. Codifica la proteína L1CAM la cual es una glicoproteína de la superficie celular y un componente fundamental de la red de ligandos-receptores que influyen el crecimiento y guía de los axones.

Nosotros presentamos 3 nuevos casos de síndrome L1. Los 2 primeros son sendos hijos de 2 hermanas, el tercero es un caso aislado, sin antecedentes, en una pequeña familia. Los tres mostraron marcada hidrocefalia al nacer y pulgares aducidos y en la actualidad tienen espasticidad y retraso psicomotor, más acusado en los casos 1 y 2.

Los pacientes de la familia 1 muestran una forma clínica grave, mientras que el paciente de la familia 2 presenta una forma menos severa.

Hemos realizado el estudio del ADN completo del gen *L1* de 6 componentes de la familia 1 y de 2 componentes de la familia 2. Los resultados han puesto de manifiesto que la familia 1 tiene la mutación 196C->T en el exón 3 que origina el cambio Gln66Stop, la cual no se había descrito hasta ahora. La segunda familia tiene la mutación 1267+1g->a en el intrón 10, que es la más frecuente.

SÍNDROME CRASH (HIPOPLASIA CUERPO CALLOSO, RETRASO MENTAL, PULGARES ADUCIDOS, PARAPLEJÍA ESPÁSTICA, HIDROCEFALIA)

A. Sanchís¹, C. del Castillo¹, A. Pineda¹, L. Cerveró¹, G. Pi¹ y Alfredo Perales²

Servicios de ¹Pediatría y ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

El gen de la molécula L1 para la adhesión de las células neurales (L1CAM) se expresa principalmente en las neuronas y afecta a la interacción neuronal. Está localizado en Xq28, similar al gen de la hidrocefalia ligada al X (HLX), y a causa de que la mutación existente en la HLX pudiera extenderse al gen *L1CAM*, se

estudió la delección del gen *LICAM* en familias afectadas por HLX. Actualmente se ha demostrado que mutaciones en este gen son responsables de la paraplejía espástica, de HLX por estenosis del acueducto, del síndrome MASA (Retraso Mental, Afasia, marcha anómala por paraparesia espástica y pulgares Aducidos) y de la agenesia/hipoplasia del cuerpo caloso, existiendo gran variabilidad clínica incluso intrafamiliar, de tal forma que estas entidades pueden presentarse en miembros de la misma familia. Por ello, Fransen et al en 1995 propusieron referirse a este síndrome clínico con el acrónimo CRASH, algo así como el CATCH 22 para el complejo de trastornos derivado de la delección proximal del cromosoma 22.

Aunque la mayoría de los afectados son varones, se han descrito también varias mujeres afectadas en estas familias. El análisis de la inactivación del cromosoma X en linfocitos de estas pacientes muestran inactivación preferencial de uno de los cromosomas X, sugiriendo que la inactivación del X no casual puede ser responsable de la expresión clínica en mujeres.

Describimos una RN mujer con diagnóstico prenatal de dilatación de ambos ventrículos laterales, que presenta al nacimiento hipotonía importante y facies inexpresiva con macrocefalia proporcional. Manos y pies de pequeño tamaño, con dedos afilados y posición de ambos pulgares dentro de la palma, que no varía con la realización del reflejo de Moro. La ecografía posnatal muestra agenesia completa del cuerpo caloso con colpocefalia. Perinatal complicado con enterocolitis necrosante a las 48 h de vida. A los 3 meses de vida es evidente el retraso ponderoestatural con perímetro craneal grande, en percentil 50%, hipotonía y retraso motor, con postura anómala de pulgares, que además están poco desarrollados.

MICRODELECCIÓN FAMILIAR 22Q11.2: PRESENTACIÓN DE SEIS FAMILIAS

A. Delicado¹, I. López Pajares¹, L. Guereta², P. Lapunzina¹ y G. Rodríguez Criado³

¹Sección de Genética Médica y ²Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ³Servicio de Dismorfología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La microdelección 22q11.2 es una afección relativamente común, estimándose que su prevalencia es de 1:4.000 a 6.000 recién nacidos vivos. La mayor parte de los casos son delecciones *de novo*; el porcentaje de casos familiares es muy variable dependiendo de las distintas publicaciones oscilando entre 6-28%.

Durante el período 1994 a 2001, hemos examinado 317 niños remitidos para descartar microdelección 22q11.2. De ellos, 43 pacientes presentaban la microdelección 22q11.2 y en 6 ocasiones existía uno o más casos en la familia. Considerando que el estudio en ambos padres se realizó en 33/43 de los casos, la incidencia de casos familiares en nuestra serie es del 18%. En todos los casos la delección fue transmitida a través de la madre.

Analizando el cuadro clínico madre-hijo se observa una amplia expresividad clínica. Todos los pacientes index presentaban cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la tetralogía de Fallot (TOF). Sólo una de las madres presentaba una historia previa de cardiopatía congénita (TO) corregida en la infancia.

Sin embargo, en todas ellas existían rasgos clínicos indicativos de microdelección 22q11.1 como: dismorfia facial, voz nasal y dificultades en el aprendizaje o retraso mental.

La sospecha clínica de microdelección 22q11.2 es fácil en aquellos pacientes con cardiopatía congénita en especial cuando se trata de una cardiopatía conotruncal. Por el contrario, los pacientes sin cardiopatía (25% de todos los casos) presentan rasgos dismórficos mínimos que suelen pasar desapercibidos. Dado que los sujetos con microdelección tiene un riesgo del 50% de transmitir la anomalía cromosómica a sus hijos, es muy importante conocer el fenotipo de estos pacientes tanto pediátricos como adultos, para realizar un diagnóstico precoz que permita un mejor control de posibles complicaciones y un consejo genético más eficiente.

Asimismo es necesario ampliar la exploración clínica y el estudio genético a otros miembros de la familia cuando la delección es detectada en alguno de los padres.

HIPERTENSIÓN PORTAL CON HIPERESPLENISMO EN 2 PACIENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS

M. Del Campo Casanelles¹, J.J. Gil-Fernández², M. García Bengoechea³, J.M. Fernández Rañada² y L.A. Pérez Jurado¹

¹Unidad de Genética. Universidad Pompeu Fabra.

²Hematología. Clínica Ruber. Madrid.

³Aparato Digestivo. Hospital Aranzazu. Donostia. España.

El síndrome de Williams (SW) es un trastorno del desarrollo con manifestaciones multisistémicas caracterizadas por rasgos faciales típicos, déficit intelectual con perfiles cognitivo y de personalidad propios, estenosis vasculares, retraso del crecimiento e hipercalcemia infantil transitoria ocasional. Está causado por una delección heterocigota de un fragmento de 1,6 Mb en 7q11.23 que incluye alrededor de 30 genes. Con la excepción de la implicación etiológica de la haploinsuficiencia para el gen de la elastina (ELN) en las estenosis vasculares progresivas, no se conoce con certeza la función del resto de los genes del intervalo en los distintos aspectos fenotípicos.

Presentamos 2 casos de SW con esplenomegalia e hiperesplenismo causados por hipertensión portal (HP) de probable origen vascular, con los objetivos de señalar que esta es una complicación infrecuente del SW, y que la afectación vascular resultante de la deficiencia de ELN puede ser multiorgánica.

Paciente 1: Varón de 28 años con historia familiar y perinatal normal. Diagnosticado en los primeros meses de vida de estenosis aórtica supravalvular y pulmonar. Tuvo retraso psicomotor leve, y un CI de 90. A los 16 años ingresó por fiebre de origen desconocido y se detectó esplenomegalia, pancitopenia moderada, ictericia leve y función hepática, extensión de medula ósea y serologías virales normales. Una ecografía y una TC abdominales mostraron esplenomegalia masiva, hígado normal, dilatación de la vena porta y esplénica, y varices periesplénicas. La flebografía suprahepática fue normal. El Doppler portal mostró HP sinusoidal, y la histología hepática fue normal en una biopsia transyugular. El diagnóstico de SW se realizó a los 28 años de vida y el estudio molecular reveló una delección típica en

7q11.23 de 1,6 Mb en el cromosoma de origen materno. Un mes después presentó sepsis fulminante por *Streptococcus agalactiae* con neutropenia grave y falleció.

Paciente 2: Varón de 24 años con SW con historia familiar y perinatal irrelevante. A los 22 años de vida se detectó su estado de portador sano asintomático de VHB tras detectarse una elevación de enzimas hepáticas. En el examen físico destacó una esplenomegalia de 10 cm, y rasgos físicos de SW. El estudio molecular reveló una deleción típica en 7q11.23 de 1,6 Mb en el cromosoma de origen paterno. La analítica mostró pancitopenia, hiperbilirrubinemia leve y positividad para Ag VHB. La ecografía mostró esplenomegalia masiva de 20 cm, y la ecocardiografía mostró mínima hipertensión pulmonar sin lesiones estructurales. Tras profilaxis vacunal adecuada, se realizó esplenectomía y biopsia hepática. El bazo pesó 2.225 g y mostraba fibrocongestión sin otras anomalías. El hígado mostraba cirrosis micronodular septal incompleta. Tras la cirugía, desaparecieron la pancitopenia y la hiperbilirrubinemia, y el paciente permanece asintomático.

Estos 2 pacientes ilustran una afectación vascular en el lecho portal en el SW, posiblemente infrecuente pero significativa. Dado que ambos pacientes presentan una lesión molecular idéntica a la que ocurre en la mayoría de los casos, alguno(s) de los genes comúnmente delecionados debe contribuir a esta complicación. Aunque pudiera existir un desencadenante de origen infeccioso hepático, la masiva esplenomegalia parece deberse a HP de origen probablemente mixto, vascular e intrahepático. La HP es una complicación a tener en cuenta de la elastopatía multisistémica por haploinsuficiencia para ELN.

SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS: REVISIÓN DE 6 CASOS

M.A. Mori¹, A. Delicado¹, P. Lapunzina¹, M.A. Molina²,
P. Castroviejo³ e I. López Pajares¹.

Servicios de ¹Genética, ²Endocrinología Infantil y ³Neurología Infantil. Hospital La Paz. Madrid. España.

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) es un síndrome de microdeleción asociado a un fenotipo clínicamente reconocible, el cual incluye anomalías físicas, de desarrollo y de comportamiento bastante características.

El diagnóstico se confirma por la detección, a nivel citogenético y/o molecular mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH), de una deleción intersticial del brazo corto del cromosoma 17 a nivel de la banda p11.2.

Debido a que el nivel de bandas necesario para visualizar dicha anomalía debe ser de 550 bandas, es posible que la deleción no sea detectada a nivel citogenético, sobre todo en aquellos casos en que la indicación para el estudio no es específica de SSM.

En los casos que existan deleciones submicroscópicas, o cuando el nivel de bandas no sea el adecuado es necesario la realización de un análisis citogenético molecular mediante el uso de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), utilizando una sonda específica para la región crítica del síndrome.

Presentamos 6 casos de SSM diagnosticados en el servicio de genética. La mitad de ellos fueron remitidos para estudio por un diagnóstico distinto al síndrome de Smith-Magenis.

En todos los casos la deleción fue primeramente detectada en el estudio citogenético con técnicas de bandas G, y posteriormente confirmada por FISH.

SÍNDROME DE OPITZ TIPO I

A. González-Meneses¹, G. Rodríguez Criado¹ y G. Meroni²

¹Unidad de Dismorfología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ²TIGEM. Nápoles. Italia.

El síndrome de Opitz se caracteriza por anomalías de la línea media de intensidad variable: agenesia de cuerpo caloso, hipertelorismo, hendidura palatina, hendidura laríngea, hipospadias. Los enfermos que lo padecen tienen dificultades para comer y frecuentemente cierto retraso mental. Desde las primeras descripciones se sospechó la existencia de dos tipos, lo cual se ha comprobado posteriormente: tipo I, el cual es debido a una mutación en el gen *MIDI* (midline 1) que se ubica en Xp22.3, y el tipo II que mapea en 22q11.2 y se hereda de manera dominante. Los 2 tipos son clínicamente indistinguibles, aunque recientemente se ha sugerido que sólo en el tipo I se observan las narinas antevertidas y la hendidura posterior de la faringe.

El gen *MIDI* codifica la proteína midin, que pertenece a la familia de los B-box, reguladores de la transcripción y que ha sido implicada en los procesos de transformación celular y del eje corporal. Midin está asociada con los microtúbulos durante todo el ciclo celular y tiene la capacidad de homodimerizar y formar complejos multiproteicos que actúan como anclaje en los microtúbulos.

Se ha sugerido (Cainarca, 1999) que la alteración de midin como consecuencia de la mutación de *MIDI* que tiene lugar en los pacientes con síndrome de Opitz produce un daño en la estructura citoesquelética que causa los defectos que aparecen en el síndrome de Opitz.

Nosotros presentamos una familia cuya madre e hijo muestran los signos clínicos del síndrome de Opitz tipo I. El paciente index pesó al nacer, a las 41 semanas de gestación, 2.500 g, PC 32 cm. Se le apreció hipospadias e hidronefrosis y tenía dificultades para deglutir, por lo que hizo múltiples aspiraciones. Mediante fibrobroncoscopia se visualizó una epiglotis en omega. Nosotros lo vimos a los 7 meses de edad. Pesaba 5,7 kg y medía 65 cm, PC 39,5 cm, cantos internos a 2,9 cm, hipoplasia del escroto que está separado del pene, hipospadias, rafe perineal hipertrófico y largo. A los 18 meses anda sin ayuda, pronuncia algunos bisílabos.

Mediante estudio de genética molecular se descubrió la mutación C195F en midin.

HIPERCRECIMIENTO Y HEPATOBLASTOMA

A. Lladonosa¹, J. Antich¹, J. Salvador² y V. Lladonosa¹

¹Centre de Genètica Mèdica (Lleida/Barcelona). ²Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB). Institut de Salut Pública (IMS). Barcelona. España.

Presentamos un lactante de sexo masculino, de 6 meses de edad, resultado de una fecundación con un óvulo de donante. Al nacimiento presentaba macrosomía (P.N: 3.600 g, talla: 52 cm), macrocráneo (PC: 35 cm), macroglosia e hipospadias ba-

lánica. No refieren crisis de hipoglicemia ni onfalocelo en el período neonatal.

Al mes de vida fue intervenido de estenosis hipertrófica de píloro. A los 3 meses presenta un peso de 8,3 kg (P > 99), una talla de 62 cm (P₉₅) y un PC 44 cm (P₉₉), una pequeña hernia umbilical e insuficiencia velopalatina. Las pruebas complementarias no revelaron datos de interés.

A los 6 meses de edad consultan a genética para estudio del hipercrecimiento. A la exploración se observa una marcada macrocromosomía y macrocefalia, siendo discreta la macroglosia. No se evidencian identaciones en lóbulo de orejas, ni tampoco onfalocelo. La serie esquelética muestra una edad ósea acelerada. El cariotipo de alta resolución muestra una fórmula cromosómica: 46,XY. El FISH del 22 no muestra alteraciones.

Se realiza seguimiento ecográfico abdominal a los 18 meses de edad detectando una tumoración hepática orientada de hepatoblastoma confirmándose el diagnóstico tras extirpación quirúrgica.

Ante la sospecha de un síndrome de Beckwith-Wiedemann se obtienen muestras cutáneas, tumorales y de sangre periférica para estudio de disomía uniparental del cromosoma 11 (11p15) y diferentes genes (*P57*, *IGF2*, *H19*, etc.).

Se comentan los resultados obtenidos, el diagnóstico diferencial con otros síndromes y la predisposición al desarrollo de tumores en pacientes con marcado hipercrecimiento.

NEUROPATÍA HEREDITARIA MOTORA SENSITIVA DE RUSSE: NUEVA NEUROPATÍA PERIFÉRICA AR EN LA ETNIA GITANA

A. López Lafuente¹, I. Arroyo Carrera¹, M.J. López Rodríguez¹, M.C. Torres¹, R. Cano², J. Colomer³ y L. Kalaydjieva⁴

Servicios de ¹Pediatría y ²Neurofisiología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ³Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España. ⁴Centre for Human Genetics. Edith Cowan University. Perth. Australia.

Introducción: Con los avances de la genética molecular, se han podido tipificar formas nuevas dentro del heterogéneo grupo de las neuropatías hereditarias motoras y sensitivas (NHMS). En los últimos años se han identificado tres neuropatías desmielinizantes autosómico recesivas en la etnia gitana: NHMS-Lom, asociada a sordera neurosensorial con *locus* en el cromosoma

8q24 y originada por una mutación en el *N-myc downstream-regulated gene-1*; el síndrome de neuropatía con dismorfismo facial y cataratas congénitas (NDFCC) con *locus* en 18qter y la denominada NHMS-Russe de reciente identificación con *locus* 10q23.

Clínicamente la NHMS-R inicia al final de la primera o al principio de la segunda década con severa y progresiva afectación motora y sensitiva distal de EEII y posteriormente de EESS asociándose con unas velocidades de conducción intermedias.

Caso clínico: Niño de 10 años de edad, de etnia gitana, que desde los 7 años presentó trastornos en la deambulación, caídas frecuentes y deformidades progresivas de pies y manos.

Antecedentes familiares. Abuelos maternos consanguíneos en 3^{er} grado. Dos hermanos varones del abuelo materno con dificultades en la marcha desde la adolescencia y posteriormente invalidez y sordera (fallecidos; descendencia asintomática).

Antecedentes personales. Desarrollo psicomotor normal, deambulación a los 12 meses. Calendario vacunal correcto.

Exploración física: Peso, P₁₀₋₂₅, talla P₂₅, PC P₅₀₋₇₅. TA 108/56 mmHg. Fenotipo normal. Mancha café con leche que abarca parte de hemitórax y brazo derecho. Pares craneales normales. Fondo de ojo normal. Atrofia de EEII, pies cavos, retracción aquilea, arreflexia osteotendinosa generalizada, sensibilidad normal. Marcha en *steppage*. Atrofia interósea de manos.

Pruebas complementarias: Estudio electrofisiológico: neuropatía desmielinizante-axonal con velocidades de conducción intermedias. PEAT: normales. Estudio genético: existencia de ligamiento con la región 10q23 identificado en la familia original.

Comentario: La clínica, hallazgos neurofisiológicos y genéticos confirman el diagnóstico de NHMS-R en nuestro paciente. Hemos de tener en cuenta esta entidad en los pacientes con fenotipo Charcot-Marie-Tooth de etnia gitana de nuestro país y establecer el diagnóstico diferencial con la NHMS-Lom. Cabe mencionar que la existencia de fenómenos de recombinación genética acaecidos a través de generaciones en los pacientes españoles permitió reducir enormemente el *locus* genómico. La existencia de una homogeneidad de los haplotipos en los distintos pacientes estudiados habla a favor de la existencia de una probable mutación fundacional ancestral.