

NEONATOLOGÍA, GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA

396

AMPLIACIÓN DEL FENOTIPO DEL SÍNDROME SIMPSON-GOLABI-BEHMEL EN UNA FAMILIA ESTUDIADA MOLECULARMENTE

G. Rodríguez Criado, F. Guirrieri, G. Neri y A. González-Meneses
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Facultad de Medicina
"A. Gemelli", Universidad Católica, Roma (Italia).

El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) es un síndrome de sobrecrecimiento y múltiples anomalías congénitas, con herencia ligada al cromosoma X recesiva incompleta. Muestra una gran variabilidad clínica, desde signos menores en las mujeres portadoras hasta comportarse letalmente en gran número de casos. Los signos más constantes del SGBS son macrosomía prenatal y postnatal, rasgos faciales característicos y variable grado de afectación visceral, esquelético e intelectual. SGBS está asociado con riesgo incrementado para padecer de tumores embrionarios, principalmente tumor de Wilms y neuroblastoma. Pilia y cols, identificaron el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel con la delección del gen GPC3, en Xq26, que codifica un proteoglicano extracelular, el glipicán 3.

Nosotros presentamos los casos de dos hermanos con rasgos típicos de SGBS, cuya madre y abuela tenían signos menores. Ambos hermanos tienen sendas sillas turcas muy profundas en forma de cuñas. El paciente index tiene pectus carinatum importante, insuficiencia cardíaca e hidronefrosis bilateral. El paciente 2 tiene hemangioma hepático y agenesia del cuerpo calloso (ACC), y desarrolló el síndrome del bebé de bronce. Ambos mostraban una delección del exón 6 del gen GPC3.

Un hermano de la madre, paciente 3, es muy alto y otro hermano, paciente 4, con macrosomía pre y postnatal falleció a los 3 años por hemofilia y ambos tienen gran parecido con los enfermos 1 y 2, pero no se les estudió el gen GPC3.

397

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI: A PROPÓSITO DE TRES CASOS

P. Rodríguez Santano, E. Recio Ahrendt, B. Sevilla Pérez, V. Ramos Ramos, A. Garach Gómez, P. Sierra Gutiérrez, C. Borja Pérez, A. Peinado Garrido y M.J. Miras Baldo
Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción: El Síndrome de Prader-Willi (SPW) se caracteriza por disminución de la actividad fetal, grave hipotonía al nacimiento, talla baja, acromicria, hipogonadismo, obesidad, retraso mental y tendencia a la diabetes mellitus, estrabismo y alteraciones del comportamiento. Se produce por una ausencia del material genético que afecta al brazo largo del cromosoma 15 paterno (región 15q11-q13). Estas alteraciones pueden ser debidas a disomía uniparental materna, microdelecciones, defectos de imprinting o traslocaciones balanceadas.

Caso Clínico 1: Mujer, 42 semanas EG, que ingresa a los doce días de vida por hipotonía franca. Presenta hiporreflexia, micrognatia, implantación baja de los pabellones auriculares y llanto débil.

Caso Clínico 2: Varón, 39 semanas EG. Ingres a los 8 días por hipotonía marcada. A la exploración presenta postura en libro abierto, microrretrognatia, blefarofimosis, criptorquidia bilateral, paladar ojival e implantación baja de los pabellones auriculares.

Caso Clínico 3: Varón, 37 semanas EG, cesárea por sospecha malformativa e hidramnios. Ingres a por SDR. Presenta hipotonía generalizada, macrocefalia, microftalmia con hipertelorismo, implantación baja de los pabellones auriculares, retrognatia, criptorquidia bilateral e hiporreflexia.

Exámenes Complementarios: Se realizaron diversas pruebas complementarias (ECO transfontanelar, Renal, TAC craneal, enzimas musculares, hormonas tiroideas, serologías y cultivos) que fueron normales, incluyendo cariotipo. El estudio de genética molecular demostró que la alteración subyacente en todos ellos era una disomía uniparental materna.

Conclusiones: En los tres casos estudiados el mecanismo genético fue una disomía uniparental materna, siendo ésta la responsable del 25% de los casos de SPW, aunque la causa más frecuente siguen siendo las delecciones de la región 15q11-q13 de procedencia paterna (65%). Otros mecanismos productores son los defectos de imprinting (< 5%) y las traslocaciones balanceadas (< 1%). Es importante precisar la alteración genética subyacente de cada caso para realizar consejo genético. El riesgo de recurrencia en nuestros casos es < 1%, mientras que en los defectos de imprinting llega hasta un 50%.

398

DUPLICACIÓN PARCIAL 14Q24-QTER POR INVERSIÓN PERICÉNTRICA PATERNA

M. Marco García, J.L. Alcaraz León, M.I. Serrano Robles, E. Guillén Navarro, I. López Expósito y F. García Sánchez
Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Antecedentes y objetivo: Hasta la fecha se han descrito 13 pacientes con duplicación parcial 14q24-qter, 9 de ellos secundarios a reordenamientos familiares (uno por inversión) y 4 casos de novo. Presentan un patrón de anomalías caracte-

rístico: retraso del crecimiento y psicomotor graves, anomalías craneofaciales y malformaciones mayores que limitan su supervivencia. Se describen las características fenotípicas y citogenéticas de un nuevo caso.

Métodos y resultados: Gestante de 17 años remitida a las 26 semanas de gestación por hallazgos ecográficos fetales de agenesia de cuerpo calloso, labio leporino, cardiopatía y anomalías de extremidades. Su pareja de 16 años presentaba historia familiar de retraso mental y mortinatos en rama paterna. No consanguinidad. El estudio citogenético en muestra de sangre de cordón y en amniocitos reveló un cromosoma 14 con material extra en el brazo corto. Mediante FISH con una sonda painting del cromosoma 14, se comprobó que se trataba de una duplicación 14q24-14qter. El estudio del cariotipo del padre mostró un cromosoma 14 con inversión pericéntrica entre los puntos p11q24.1 que dio lugar al recombinante observado en el feto. Estudio del cariotipo de los familiares del padre: pendiente. Parto vaginal a las 30 semanas de gestación, presentación fetal podálica, mortinato de sexo femenino, P: 920 gramos, L: 37 cm, con turricefalia, hipertelorismo, hendiduras palpebrales horizontales, raíz nasal aplastada, boca en carpa, labio leporino, fisura palatina, mandíbula pequeña, orejas displásicas y de baja implantación, contracturas articulares múltiples y edema subcutáneo generalizado. Necropsia pendiente.

Conclusiones: 1) Se trata del primer caso de dup14q24-qter diagnosticada prenatalmente y el segundo caso secundario a una inversión pericéntrica familiar. 2) El fenotipo se asemeja a los descritos previamente. La mayoría de casos fallecieron antes del primer año de vida, en este caso la muerte intraútero fue probablemente secundaria a la gravedad de la cardiopatía asociada. 3) La inversión pericéntrica del cromosoma 14 es muy rara. La identificación de todos los portadores de la anomalía tiene una gran importancia clínica ya que presentan un riesgo elevado de descendencia afectada y/o abortos y se les debe ofrecer diagnóstico prenatal en caso de embarazo.

399

RELACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y RECEPTOR DE ESTRÓGENOS CON EL CRECIMIENTO Y LA GANANCIA DE PESO EN LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

A. Patiño-García, E. Sotillo-Piñero, E. Ruza Paz Curbera, M. Zalacaín-Díez, L. Gárate-Iturriagoitia, V. Alzina de Aguilar y L. Sierrasesúmaga

Universidad de Navarra, Pamplona.

Antecedentes: Ciertos polimorfismos genéticos que afectan a los genes Receptor de la Vitamina D (VDR) y Receptor de Estrógenos (ER) parecen estar implicados en procesos tanto fisiológicos como patológicos regulados por la vitamina D y los estrógenos; entre ellos destaca por su interés la proliferación y maduración celular y, en última instancia, el crecimiento. Múltiples trabajos han postulado la asociación entre la presencia de un determinado genotipo para los genes VDR y ER y el crecimiento, la talla y el peso en los dos primeros años de la vida.

Objetivos: Valorar el peso, la talla y el crecimiento al nacimiento, 12 y 24 meses de vida en una población de niños es-

pañoles sanos y analizar su asociación con el genotipo para los genes VDR y ER.

Métodos: Se extrajo ADN de sangre periférica de 84 recién nacidos sanos (49 varones y 35 mujeres) y se tipó, mediante PCR-RFLP, el genotipo para los marcadores TaqI, FokI y ApaI del gen VDR y XbaI y PvuII del gen ER. Se obtuvo el peso y la talla de todos los participantes al nacimiento, 12 y 24 meses de vida.

Resultados: El genotipo para los marcadores XbaI y PvuII (en desequilibrio de ligamiento, $p < 0,0001$) del gen ER parece influenciar significativamente el peso al año ($p = 0,045$) y a los dos años ($p = 0,042$) así como la ganancia de peso a lo largo del primer ($p = 0,02$) y segundo ($p = 0,019$) años de vida en los varones; de modo que los varones heterocigotos Xx poseen un peso significativamente mayor que los homocigotos XX y xx, aunque sería necesario analizar una población mayor para confirmar dicha relación.

La asociación descrita no ha sido detectada entre las niñas, ni tampoco se ha detectado asociación entre la talla y/o el peso y los polimorfismos para el gen VDR.

Conclusiones: No se ha podido confirmar la asociación postulada entre el genotipo para el gen VDR y el crecimiento o la ganancia de peso en los dos primeros años de la vida. El genotipo para el gen ER parece influenciar, en varones, el peso y la ganancia de peso en los primeros 24 meses de vida, bien directamente o mediante interacciones con otros elementos reguladores que han de ser analizados en mayor profundidad.

400

INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CITOMEGALOVIRUS: HALLAZGOS DE IMAGEN Y EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

M. Cabrera, A. Alarcón, A. García-Alix, A. Martín-Ancel, A. Hernanz y J. Quero

Hospital Universitario La Paz, Madrid, Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón.

Introducción: La relación entre los valores del LCR y la severidad de las alteraciones en la neuroimagen en niños con infección congénita por citomegalovirus (CMV), ha sido poco estudiada. El objetivo de este estudio es correlacionar los hallazgos del LCR en el período neonatal, con la severidad de las alteraciones de la neuroimagen.

Métodos: Lugar: Hospital Terciario Universitario. Diseño: estudio retrospectivo. Pacientes: 14 niños con infección por CMV congénita sintomática nacidos durante 1990 – 2001, de los cuales 10 tenían punción lumbar, y estudio del LCR. En el LCR, se analizó recuento de células, y concentración de proteínas. Así mismo β_2 microglobulina (β_2m) se obtuvo en 8. Los valores de referencia para el LCR fueron obtenidos de los estándares de Sarff. Los hallazgos de neuroimagen fueron clasificados según el sistema de Noyola para el TAC craneal (0 = sin alteraciones; 1 = calcificaciones únicas puntiformes; 2 = ventriculomegalia y/o calcificaciones múltiples discretas periventriculares; 3 = calcificaciones múltiples extensas y/o atrofia cerebral).

Resultados: De los 10 niños estudiados, 2 fueron varones, y 8 mujeres. La edad gestacional fue $35,9 \pm 2,2$ (media \pm DS). La concentración de las proteínas y las células en el LCR fue

de 133 ± 53 mg/dl, y de 14 ± 13 cel/mm³, respectivamente. Los niveles de β_2m fueron de $8,7 \pm 7,4$ mg/L, con un rango entre 0,6 y 20 mg/L. Niveles elevados de proteínas se encontraron en 6 niños, y de células en solo 2. Hallazgos característicos de meningoencefalitis (pleocitosis y proteinorraquia) solo en 2 pacientes. 5 sujetos presentaron un escore en la neuroimagen entre 0-1, y 5 entre 2-3. La concentración de proteínas y el recuento de células en LCR, no se correlacionó con las anomalías de la neuroimagen. Los niños con escores más altos en la imagen (2 y 3) tenían significativamente niveles más altos de β_2m frente a aquellos con escores más bajos ($p < 0,05$). Los niveles de β_2m en LCR se encuentran correlacionados con la severidad de la neuroimagen ($p < 0,05$).

Conclusiones: La concentración de proteínas y el recuento celular en el LCR no se correlaciona con los hallazgos de neuroimagen en niños con infección congénita sintomática por CMV. Sin embargo, niveles de β_2m parecen estar relacionados con la severidad de las anomalías en la neuroimagen. Nosotros especulamos que los niveles de β_2m en estos pacientes podrían ser un marcador de daño neurológico.

401 SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL A LA NICOTINA: TABAQUISMO PASIVO EN EL AMBIENTE INTRAUTERINO

C. Figueroa Muruaga, O. García Algar, C. Puig Sola, C. Méndez, O. Vall Combelles, P. Zuccaro, R. Pacifici y S. Pichini

Hospital del Mar de Barcelona, Barcelona, Istituto Superiore de Sanità, Roma (Italia).

Antecedentes: Habitualmente, se piensa en la contaminación ambiental por el humo del tabaco como una exposición pasiva a los constituyentes presentes en el aire inspirado. Sin embargo, para el feto, el entorno obligado es el útero de su madre. Se han observado síntomas de un posible síndrome de abstinencia a la nicotina en algunos de los recién nacidos de madres fumadoras.

Objetivo: Evaluar si el síndrome de abstinencia a la nicotina puede existir entre los recién nacidos expuestos al hábito tabáquico materno.

Método: Se incluyeron todos los bebés nacidos en el Hospital del Mar en Barcelona a partir de madres fumadoras durante un período de doce meses. Se obtuvo la orina de los recién nacidos en las primeras doce horas de vida para la detección de cotinina urinaria. Se recogió pelo neonatal junto con la orina y se lo analizó para investigar una exposición crónica eventual a los constituyentes del tabaco. La escala clínica de Finnegan para el síndrome de abstinencia neonatal a la nicotina se evaluó tres veces al día durante tres días consecutivos.

Resultados: sólo los recién nacidos de madres que fumaban menos de tres cigarrillos al día tuvieron bajos niveles de cotinina urinaria (< 50 ng/ml). En los otros casos, el rango de concentración variaba entre 120 a 1200 ng/ml. La puntuación de Finnegan oscilaba entre 0 y 8, especialmente por irritabilidad o temblor en las primeras 24 horas de vida en recién nacidos que presentaban cotinina urinaria en la parte más alta del rango (> 500 ng/ml). Además, en estos casos específicos, el análisis del pelo del recién nacido reveló una exposición crónica elevada a los constituyentes del tabaco durante todo el período gestacional.

Conclusiones: El síndrome de abstinencia a la nicotina es poco frecuente, a pesar de la observación de síntomas temporales aislados en recién nacidos de madres fuertemente fumadoras. El seguimiento a largo plazo y la valoración son esenciales para investigar el riesgo aumentado de desarrollo neurológico alterado y los efectos a largo plazo sobre la salud.