

## GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA

### P557 DISPLASIA MESOMIÉLICA TIPO LANGER, A PROPÓSITO DE UN CASO

C. Fuentes Gutiérrez, M. de Felipe Jiménez-Casquet, J.L. Barrionuevo Porras, A. Gallego Torres, P. Cárdenas-Guerrero, R. Benavides Román, R. Robles Ceres y L. Ortega Martos  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción:** La displasia mesomiélica de Langer es un tipo de enanismo desproporcionado, de frecuencia baja, debido a un severo acortamiento de antebrazos y piernas. Presenta una herencia autosómica recesiva, localizada en el cromosoma Xpterp22.32 (gen shox), generalmente por delección. Es la forma homocigota de la discondrosteosis (síndrome de LeriWeil).

**Caso clínico:** Antecedentes familiares: padres consanguíneos, de estatura baja (madre 143,3 cm, padre 154,6 cm) proporcionada. Madre con cúbito valgo. Abuela y tío maternos con deformidad de Madelung bilateral. Dos hermanos varones con desarrollo ponderoestatural normal. Recién nacida a término, EG: 39 s, peso: 3.820 g, talla: 47 cm, P. Cefálico 35,5. Apgar 7/8, reanimación tipo III. A la exploración destaca acortamiento de miembros, de predominio mesomiélico, con desviación cubital de manos, acabalgamiento de 2° dedo de pies, cara redondeada, mejilla prominente. Pruebas complementarias: hemograma, glucosa y calcio normales. Serie ósea: acortamiento de cúbito, radio, tibia y peroné. Ecografía abdominal y cerebral normales. Cariotipo y estudio cardiológico normales.

**Discusión:** Este tipo de displasia presenta una clínica y radiología características, con acortamiento mesomiélico de miembros y desviación cubital de manos. Puede presentarse con limitación de movimientos en articulaciones de codos, muñecas y tobillos, así como hipoplasia de la mandíbula e incremento de la lordosis lumbar. El diagnóstico diferencial ha de realizarse con otros tipos de displasia mesomiélica, acrodisplasia y discondrosteosis (esta última es la forma heterocigota de la displasia mesomiélica de Langer, y se caracteriza por la subluxación dorsal reducible del cúbito (deformidad de Madelung) y acortamiento de antebrazos, y en algunos pacientes también de piernas. Las expectativas de vida y el desarrollo mental son normales. La talla adulta está en torno a 1,30 m. Es importante su diagnóstico precoz para un seguimiento estrecho, con aplicación de fisioterapia y tratamiento ortopédico en caso necesario, así como para consejo genético.

### P558 CUTIS LAXA TIPO 1: A PROPÓSITO DE UN CASO

L. Martín Jiménez, J. Rodríguez Delgado, P. Lapunzina Badia, R. de Lucas Laguna, F. Prada Martínez, C. Borque Andrés, E. Martín Campange e I. López Pajares  
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción:** Presentamos un caso de éste inhabitual y mal conocido trastorno. Las características clínicas del caso y su evolución nos permiten hacer el diagnóstico de cutis laxa tipo 1.

**Caso clínico:** Recién nacida a término macrosómica, hija de madre epiléptica tratada con valproico durante la gestación y antecedente de hijo mortinato a los 6 meses de gestación. Se inicia estudio por hipotonía y fenotipo peculiar

**Exploración física:** Facies peculiar. Dolicocefalia y frente abombada. Rotación posterior de los pabellones auriculares. Manos y pies largos y estrechos. Hipotonía generalizada e hiperlaxitud articular. Estudios realizados: EMG, EEG, Ecografía abdominal y cerebral, Rx de esqueleto y fondo de ojo son normales. Cariotipo femenino normal. Estudio cardiológico: CIA *ostium secundum* y estenosis pulmonar periférica severa. Biopsia cutánea (microscopio óptico): Mínimas alteraciones, con patrón de rotura fibrilar. Se descarta fetopatía asociada a valproico.

**Evolución:** Progresivo desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia respiratoria severa secundaria a enfisema pulmonar.

**Discusión:** Los síndromes asociados a cutis laxa forman un grupo heterogéneo de trastornos tanto desde el punto de vista genético como en su traducción molecular y clínica. La cutis laxa está establecida como entidad independiente, de la que a su vez se conocen 5 formas. La tipo 1 se caracteriza por el fenotipo peculiar, piel redundante generalizada y sobre todo por el enfisema pulmonar progresivo y las malformaciones cardíacas (en especial las estenosis pulmonares periféricas) que condicionan su mal pronóstico. El defecto del tejido conjuntivo responsable del trastorno radica tanto en el tejido colágeno como en la elastina, que pueden afectarse no solo cualitativa sino también cuantitativamente. La poca expresividad de nuestra biopsia no invalida el diagnóstico ya que no se realizaron estudios mas complejos

**Conclusiones:** Destacar la complejidad diagnóstica de este grupo de trastornos todavía mal conocidos a los que queda por clasificar genéticamente para así poder lograr su futuro tratamiento y un consejo genético adecuado. Subrayar la importancia del cuadro cardiopulmonar que condiciona la evolución de los pacientes con cutis laxa tipo 1.

### P559 INCONTINENCIA PIGMENTI: PROBLEMÁTICA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO

S. Puertes Almenar, M.D. Navarrete Hervás, J. Luján Martínez y C. Paredes Cencillo

Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Antecedentes:** Recién nacido niña afecto de incontinenia pigmenti (IP) procedente de un embarazo gemelar bivitelino tras fecundación in vitro con óvulo donante. El gemelo es un varón asintomático. Padre y mujer donante asintomáticos.

**Objetivos:** Importancia del conocimiento de la genética de las enfermedades en la fecundación in vitro en relación al pronóstico de la transmisión de enfermedades hereditarias.

**Métodos:** Estudio anatomopatológico de biopsia cutánea: fragmento cutáneo con espongiosis prominente epidérmica con formación de vesículas subcórneas con gran cantidad de eosinófilos epidérmicos a esos niveles. Estudio genético: patrón de inactivación del cromosoma X mediante caracterización del marcador microsatélite (CAG) n en el primer exón del gen del receptor androgénico previa digestión con los enzimas Hpa II ó Rsa II.

**Resultados:** Biopsia cutánea: cambios histológicos compatibles con IP. Estudio genético: la paciente muestra una metilación cercana al 100% de uno de sus alelos, lo que indica una inactivación no aleatoria de uno de sus dos cromosomas X. Este resultado es compatible, y por tanto confirmativo, con la sospecha de IP.

**Conclusiones:** La IP es una enfermedad hereditaria dominante ligada al cromosoma X. Es letal en la mayoría de los varones. Una mujer afecta puede heredar la mutación del gen (nemo) IKBKG (locus xq28) de cada padre o tener una nueva mutación del gen. Los padres pueden estar afectados clínicamente o tener un mosaicismo de la línea germinal. La anamnesis genética en los donantes es un método habitual e imprescindible para la validación de los gametos en un programa de fecundación in vitro. La ausencia de enfermedad clínica en el donante o en sus familiares excluye la posibilidad de transmisión de enfermedades autosómicas dominantes

que en su forma de transmisión genética no participan de la posibilidad de una mutación de novo. La imposibilidad no sólo económica sino técnica de testar todas las enfermedades hereditarias hacen que la anamnesis genética resulte insuficiente para asegurar la ausencia de transmisión de éstas enfermedades. Los mosaicismos, la mutación de novo y determinadas enfermedades de herencia autosómica recesiva son riesgos existentes en todos los embarazos de personas sanas, que deben ser asumidos por el receptor de los gametos.

### P560 DELECCIÓN PARCIAL DEL 7q: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. López-Franco Jiménez, I. Bueno Martínez, J.L. Olivares López, F. Ramos Fuentes y E. Galán Gómez

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Hospital Materno-Infantil, Badajoz.

**Introducción:** En 1968, de Grouchy et al describió un paciente en el que posteriormente se identificó una delección parcial del brazo largo del cromosoma 7. Desde entonces han sido descritos más de 30 casos de delección terminal o intersticial de dicho cromosoma, siendo ésta delección la responsable de malformaciones graves y retraso mental.

**Caso clínico:** Varón de 9 años y 10 meses con retraso mental, ausencia de lenguaje y rasgos dismórficos. Antecedentes familiares: sin interés. Antecedentes personales: embarazo de 37 semanas de gestación. CIUR. Parto por cesárea. Apgar 4/7. Periodo neonatal: peso RN 1.750 g (< 10%), longitud 42 cm (< 10%), perímetro cefálico 31 cm (< 10%). Hemorragia intraventricular. Hernia umbilical (intervenida). Criptorquidia. Desarrollo psicomotor retrasado. Cariotipo (550 bandas): 46,XY. Exploración física a los 9 años y 10 meses: peso 20,6 kg (< 3%), talla 113,8 cm (< 3%), perímetro cefálico 48 cm (-2DS). Microcefalia (dolicocefalia, frente amplia, fisuras palpebrales hacia abajo, telecanto, philtrum largo, paladar ojival, pabellones auriculares grandes, apéndices preauriculares (izdos), retromicrognatia, braquidactilia (clinodactilia bilateral del 5º dedo, criptorquidia. Soplo sistólico II/VI en foco pulmonar. Exploraciones complementarias: TAC cerebral, PEAT, fondo de ojo, esqueleto: normales. Ecocardiograma: CIA-Ostium Secundum. Duplicidad pielocalicial izda. Edad ósea: retrasada. CI: 0,38. Cariotipo de alta resolución (800 bandas): 46, XY, del (7) (q32q34).

**Comentario:** Ante todo niño con retraso de crecimiento y mental, asociados a malformaciones múltiples debe realizarse estudio citogenético de alta resolución.

### P561 ESPECTRO CLÍNICO DEL SÍNDROME DE OPITZ

F. González de la Rosa, J. Balaguer, N. Molini Menchón, J.J. Alcón Sáez, J. Aliaga Vera, J. Mataix Gil, A. Pérez Iranzo, C. Díaz y J.A. Ortega García

Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Antecedentes y objetivo:** El síndrome de Opitz es un trastorno genético que presenta una amplia expresividad clínica, caracterizándose por alteraciones de la línea media. Nuestro objetivo es resaltar su amplio espectro clínico a propósito de dos casos atendidos en nuestro hospital.

**Métodos:** Revisión de las historias clínicas de los dos pacientes estudiados.

**Resultados:** Elaboramos una tabla en la que se describen las principales manifestaciones clínicas del síndrome, comparando la presencia o ausencia de éstas en nuestros pacientes, a los cuales podríamos definir como polos opuestos de las posibilidades de expresión clínica del sind. de Opitz. Las manifestaciones más comunes y que ambos comparten son el hipertelorismo y el hipospadias, así como raíz nasal ancha, llanto disfónico y complicaciones características del sind. como son crisis de cianosis y neumonía por aspiración. A su vez, agrupadas por grupos tendríamos: Cabeza y cuello (labio leporino, fisura palatina, diastema laríngeo): presentes en el caso 1 y ausentes en el caso 2. Tórax abdomen (diastema traqueal, atresia anal, divertículo de Meckel, agenesia renal, fístula traqueoesofágica, arteria umbilical única, ductus arterioso persistente): presentes en el caso 1 y ausentes en caso 2. Genitales (escroto bífido): presentes en 1, ausentes en 2. Otros (alteraciones implantación del pelo, dismorfia pabellones auriculares, hernias): presentes en 1, ausentes en 2.

**Discusión:** Los dos casos atendidos en nuestro centro sirven como ejemplo para evidenciar la diversidad clínica que se da en el sind. de Opitz. Es precisamente esta variabilidad lo que hace que existan formas de presentación muy sutiles que condicionan un infradiagnóstico del sind. de Opitz que los pediatras hemos de procurar evitar conociendo los principales signos de presentación de este sind., ya que las consecuencias de éste (retraso en adquisición del lenguaje y aprendizaje, retraso psicomotor) son susceptibles de una rehabilitación precoz satisfactoria. Así mismo queremos destacar la importancia del estudio genético en familiares de estos pacientes de cara al consejo genético para los padres, dada la alta incidencia de casos de sind. de Opitz que pasan desapercibidos como antes mencionábamos.

## P562 SÍNDROME TRIPLE X

E. Capdevila Cogul, M. Pineda Marfa, J. Roca Martínez, A.I. Curcoy Barcenilla, C. Luaces Cubells y E. Gean Molins  
Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Hospital Clínic y Provincial, Barcelona.

**Introducción:** El síndrome triple X es una cromosomopatía poco frecuente con discreta repercusión somática. El cociente intelectual puede ser normal, con un retraso psicomotor leve. Las abdominalgias inespecíficas y la enuresis son frecuentes. Aumenta la incidencia de alergias y de infecciones de vías respiratorias altas. La fertilidad suele ser normal.

**Caso 1.** Niña de 7 años remitida por regresión en el aprendizaje con alteraciones de la conducta y retraso global de larga evolución. *Antecedentes familiares:* Tía materna con retraso mental. Hermano de 13 años con retraso mental (cariotipo normal). *Antecedentes personales:* Enuresis nocturna e incontinencia diurna con estudio urodinámico alterado. Retraso escolar desde siempre. Dislalias. *Exploración física:* Retraso psicomotor leve. Rasgos fenotípicos con labio superior fino, pabellones auditivos bajos y clinodactilia. *Exploraciones complementarias:* Analítica, estudio metabólico en sangre y orina normales. Estudio psicológico: Déficits verbales y de ejecución. Dificultad de comprensión y razonamiento. Estu-

dio genético: cariotipo 47,XXX. *Evolución:* Se recomienda escolarización en aula especial y tratamiento psicopedagógico. **Caso 2.** Neonato de sexo femenino que ingresa a las 12 horas de vida fruto de 1ª gestación de madre de 42 años. En la ecografía prenatal destacó sospecha de retraso de crecimiento intrauterino y pies zambos. Se practicó estudio citogenético prenatal por amniocentesis con cariotipo 47,XXX. El control se realizó en otro centro por lo que se desconoce la información aportada a los padres. Parto a término con bajo peso. Al nacimiento se repite cariotipo confirmándose el diagnóstico. Actualmente, a los 3 meses de edad, el desarrollo psicomotor es normal.

**Conclusiones:** Se trata de una cromosomopatía con poca expresividad fenotípica que puede pasar desapercibida y hallarse en individuos normales, por lo que su frecuencia exacta en la población general es desconocida. El aumento de los estudios citogenéticos prenatales ha permitido detectar fetos con cariotipo 47,XXX, siendo difícil la decisión de un posible aborto terapéutico. La detección prenatal ofrece la posibilidad de realizar un seguimiento e intervención precoz en el desarrollo psicomotor de estas niñas, así como llegar a conocer la frecuencia real de retraso mental en esta cromosomopatía.

## P563 PACIENTE CON SÍNDROME 9p - A PROPÓSITO DE UNA NUEVA OBSERVACIÓN

E. Fernández Calderón, J. Carbonell Pérez, J. Saenz Hurtado, C. Cáceres Marzal, E. Galán Gómez y J.J. Cardesa García  
Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

RN varón evaluado al nacer por trigonocefalia.

**Antecedentes personales:** Producto de segundo embarazo de padres jóvenes, que transcurrió sin patología. Ausencia de agentes teratógenos conocidos durante la gestación. Parto a término, cefálico, eutócico. No precisó reanimación. A la exploración al nacimiento se objetivó trigonocefalia, sutura metópica cerrada y prominente, fontanela anterior permeable, nevus flameus mediofrontal, hendidura palpebral ancha y hacia fuera, nariz pequeña, filtro liso, boca normal, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja; tórax normal, abdomen con hernia supraumbilical de 1 cm; genitales normales de varón; sindactilia parcial membranosa proximal de II-III dedos de ambos pies; resto de fenotipo normal. La ecografía cerebral y abdominal resultaron normales.

El cariotipo y el estudio mediante FISH demostraron la existencia de una *delección intersticial a nivel del brazo corto del cromosoma 9 a nivel de p22-p23*. Fórmula cromosómica: 46, XY, del (9)(p22p23).ish del (9) (TelVysion 9p+, D9S325+). El cariotipo de ambos padres fue normal.

Presentamos un paciente afecto de monosomía 9p de novo. Se ha descrito la región crítica del síndrome 9p incluida en el intervalo D9S286 y D9S285.

Las principales características clínicas del síndrome 9p - incluyen retraso mental, trigonocefalia y rasgos dismórficos como fisuras palpebrales hacia arriba, hipertelorismo, raíz nasal plana y filtro largo. Según los hallazgos clínicos y el estudio cromosómico, el caso descrito corresponde a un síndrome 9p -, aunque dada la corta edad de nuestro paciente, no podemos predecir si presentará retraso psicomotor, ya que hasta el momento su desarrollo es normal.

**P564****SÍNDROME DE PROTEUS: UN NUEVO CASO**

A. Muñoz Torres, L. Rey Cordo, M. Carballo Silva, C. Soler Regal y J. Antelo Cortizas  
Hospital Xeral-Cies, Vigo.

El síndrome de Proteus es una enfermedad congénita hamartomatosa descrita primariamente por Cohen y Hayden en 1979. Sin embargo fue Wiedemann en 1989 el primero en denominarlo con el nombre del dios griego Proteus, el que podía cambiar de apariencia. Hasta el momento se han descrito menos de 100 casos, siendo con toda probabilidad el padecimiento de Joseph Merrick "El hombre elefante" que vivió entre 1863 y 1890. El espectro clínico de la enfermedad es muy variable, habiéndose descrito más de 50 manifestaciones diferentes. Por todo ello varios autores han elaborado criterios diagnósticos, para poder diagnosticar a los enfermos que padecen este síndrome y diferenciarlos de otras entidades parecidas como los síndromes neurocutáneos, síndromes con hipercrecimiento y ciertos procesos cutáneos y tumorales. Los primeros fueron propuestos por Wiedemann (1983) y ampliados posteriormente por Samlaska (1989): hemihipertrofia, macrodactilia, masa subcutánea, masas palmares o plantares, exostosis, nevus epidérmicos, escoliosis. El modo de herencia es desconocido aunque parece un trastorno esporádico, que podría producirse por la acción de un gen letal autosómico dominante que sobrevive por mosaicismo y que no puede ser transmitido porque cuando está presente en el cigoto, induce la muerte precoz del embrión. Por lo tanto el análisis cromosómico de estos pacientes es normal.

Presentamos el caso de un varón de 14 meses con múltiples masas subcutáneas de consistencia y ecogenicidad grasa en tronco, cuero cabelludo y palmas de ambas manos. Hemihipertrofia. Macrodactilia, pies anchos, exostosis en tercer metacarpiano de ambas manos. Angiomas planos en región occipital e interescapular, frente olímpica, narinas antevertidas, micrognatia, hernias inguinales bilaterales, teste derecho aumentado de tamaño. Velocidad de crecimiento muy aumentada.

**P565****MALFORMACIÓN DE ARNOLD-CHIARI TIPO I DE PRESENTACIÓN PRECOZ: A PROPÓSITO DE UN CASO**

L. Rey Cordo, M. Carballo Silva, J.A. Calviño Castañón, A. Bao, A. Viladrich y J. Antelo Cortizas

Hospital Xeral-Cies, Vigo.

Chiari en 1891 y 1896 describió por primera vez las malformaciones que llevan su nombre y que se caracterizan por elongación y protusión de estructuras encefálicas a través del foramen magno en el canal espinal cervical.

Muchas han sido las teorías desarrolladas para explicar la patogenia de este proceso siendo actualmente la más vigente la hipótesis molecular según la cual la malformación es debida a la expresión ectópica de los genes que regulan la segmentación del rombómero. Experimentalmente puede inducirse Chiari tipo II y mielomeningoceles en fetos de roedores administrando una única dosis de ácido retinoico

La malformación de tipo I, la menos severa clínicamente la médula se desplaza caudalmente en el canal espinal y el polo inferior de los hemisferios cerebelosos se hernian a través del foramen magno. La herniación puede extenderse hasta la

tercera vértebra cervical. A menudo se asocia a malformaciones de la base del cráneo. Frecuentemente presenta siringomielia, siringobulbia e hidromelia. Generalmente esta malformación es asintomática en la infancia y la clínica se manifiesta en la adolescencia o en la vida adulta. En la serie de Nohria y Oakes la edad media de presentación fue de 17,5 años.

Los síntomas son variables y resultan de la compresión medular directa o del compromiso vascular de la médula o menos frecuentemente de hidrocefalia originada por estenosis acueductal u obstrucción del IV ventrículo. Estos incluyen tortícolis, opistótonos, cefalea, vértigo, parálisis laríngea, signos cerebelosos, déficits de pares craneales inferiores, ataques de apnea y dolor en la nuca o región occipital que aumentan con maniobras de Valsalva.

Presentamos un caso de Chiari tipo I en una niña de tres años con clínica de cefalea y contractura cervical de tres semanas de evolución, en la que la clínica se hacía más evidente tras el llanto prolongado y en las últimas horas de la tarde, en las que presentaba desviación de la cabeza hacia un lado. En la RM se detecta un Chiari tipo I con estrechamiento y compromiso medular hasta CIII con peligro de enclavamiento por lo que se decide la intervención quirúrgica de descompresión medular, que resulta efectiva desapareciendo las crisis de dolor.

**P566****ACIDEMIA METILMALÓNICA, GRUPO DE COMPLEMENTACIÓN GENÉTICA cblIA. PRESENTACIÓN DE UN CASO**

J.J. Borraz Torca, N. Muñoz Jareño, F. Balboa de Paz, D. Martín Fernández-Mayorales, B. Agúndez Reigosa, G. Villar Villar y R. Arroyo Úbeda

Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

**Introducción:** La acidemia metilmalónica (MMA) comprende un grupo heterogéneo de alteraciones que se caracterizan por el acúmulo de ácido metilmalónico y sus precursores en líquidos orgánicos. Existen al menos ocho formas distintas en función del defecto enzimático. La forma de presentación es similar en todas ellas, diferenciándose en el momento de aparición, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

**Caso clínico:** Lactante de 15 meses procedente de Ecuador que ingresa para estudio por posible metabolopatía. Refiere 3 episodios de vómitos con acidosis metabólica y deshidratación que comenzaron a los 8 meses de vida. Desde entonces presenta deterioro en el desarrollo ponderoestatural y neurológico con pérdida de hitos madurativos alcanzados. Antecedentes familiares: hermana fallecida en período neonatal por causa desconocida. Padres no consanguíneos. A. Personales: embarazo, parto y período neonatal normales. Desarrollo somático y psicomotor normales hasta los 8-9 meses de vida. Exploración física: peso 5.900 g (< p3), talla 64 cm (< p3), P. Craneal 43,5 cm (< p3). Aspecto desnutrido, con leves signos de deshidratación. Irritable, con hipotonía axial, síndrome distónico y mínimo nivel empático. Resto de exploración sin hallazgos reseñables. P. Complementarias: s. sangre, bioquímica, gasometría normales; amonio 100 mcg/dl (N < 80). EEG normal. RMN cerebral: focos de encefalomalacia y gliosis perilesional a nivel globus pallidus. Estudio metabólico: niveles elevados de glicina en sangre, orina y LCR; excreción muy au-

mentada de metabolitos de MMA en orina; niveles bajos de carnitina en sangre. Cultivo de fibroblastos: MMA, grupo complementación cblA. Evolución: se inicia tratamiento con dieta hipoproteica, suplementada con OH-cobalamina i.m., metronidazol y carnitina v.o. respondiendo satisfactoriamente en los controles clínicos y analíticos posteriores.

**Conclusión:** La MMA grupo cblA suele debutar en el primer año de vida con letargia, retraso ponderoestatural, vómitos, deshidratación, dificultad respiratoria e hipotonía. Analíticamente cursa con acidosis, hipoglucemia, hiperamonemia e hiperglicemia. Es la forma de mejor pronóstico, respondiendo de forma satisfactoria a la OH-cobalamina.

### P567

#### AAAS: GEN RESPONSABLE DEL SÍNDROME DE ALLGROVE O TRIPLE A

L. Castro Feijóo, L. Loidi Fernández de Trocóniz, J. Barreiro Conde, C. Quinteiro García, A. Romay Ageitos, F. Domínguez Puente, A. Huebner y M. Pombo Arias

Hospital Clínico Universitario - Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario de Pontevedra - Hospital Montecelo, Pontevedra.

El síndrome de Allgrove (Triple A) es una rara enfermedad autosómica recesiva (92 casos comunicados), descrita en el año 1978. Insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la ACTH, acalasia del cardias y alacrimia constituyen la triada clínica que la caracteriza. Se manifiesta en la 1ra década de la vida con hipoglucemia (hg) severa y se asocia a anomalías neurológicas como neuropatía autonómica, sensitiva y motora, sordera y retraso mental. En 1996, Weber *et al* concluyen que la enfermedad está ligada a la banda citogenética 12q13. Recientemente, Tullio-Pellet *et al* han identificado el gen responsable: AAAS o ADRACALA que codifica para una proteína llamada ALADIN cuya expresión en estructuras neuroendocrinas y cerebrales indica un papel en el desarrollo normal del sistema nervioso periférico y central.

**Metodología:** Se estudiaron 3 pacientes (pac), pertenecientes a familias (fam) diferentes, procedentes de la misma zona geográfica. Pac A: episodios de hg previos al diagnóstico, insuficiencia suprarrenal (IS), acalasia y alacrimia, además incoordinación motora (im) con marcha inestable. PacB: episodios de hg el 1er año de vida, IS, alacrimia, acalasia e im, a los 11 años déficit mineralocorticoide. PacC: alacrimia, episodios de hg hasta los 6 años, IS, acalasia, discreta im. y urticaria. Se extrajo ADN a partir de leucocitos de sangre periférica de los pac y sus fam. mediante el método del fenol-cloroformo. Se amplificaron por PCR los marcadores microsatélites (MM) D12S96, D12S359, D12S1604, D12S1651, D12S1585 y D12S325, localizados en la región 12q13 donde se encuentra el gen AAAS para caracterizar los haplotipos de cada individuo. Para la búsqueda de mutaciones se amplificaron por PCR distintos exones del gen mediante la utilización de primers intrónicos y posteriormente se realizó secuenciación cíclica.

**Resultados:** Las 3 fam. tienen un haplotipo común, los afectados de las fam. de los pac B y C son homocigotos (hm) y el de la fam. A es heterocigoto(ht), sugiriendo que las fam. tenían relación de parentesco, confirmado por ahora entre las fam. B y C. El estudio de mutaciones en el gen AAAS mostró la mutación IVS14 +1G > A en los 3 afectados, los de las fam. B y C

en hm (+/+) y el de la A en ht(+/-). Esta mutación afecta al lugar de corte y empalme del ARNm en el exón 14, dando lugar a una alteración en la pauta de lectura y a la aparición de un codón prematuro de parada produciéndose una proteína no funcional. La mutación está ligada al haplotipo común.

### P568

#### HIPERMELANOSIS LINEAL NEVOIDE Y ESPIRALADA ASOCIADA A TRIPLE X

G. Nóvoa Gómez, A.I. Villares Porto-Domínguez, C. Lorenzo-Legerén, S. Rey García, B. López-Abel y S. Fernández-Cebrián

Complejo Hospitalario de Ourense, Ourense.

**Introducción:** La hipermelanosis lineal nevoide y espiralada ha sido descrita como hallazgo cutáneo aislado o asociado con malformaciones congénitas. La observación de una paciente con esta enfermedad, con cariotipo 47XXX y alteraciones fenotípicas características, justifica esta presentación.

**Caso clínico:** Niña de 3,3 años de edad, primera hija de padres no consanguíneos; que acude a consulta endocrinológica pediátrica, para descartar hipotiroidismo y por posible retraso del desarrollo. Clínicamente presenta facies en desafío y máculas hipermelanóticas dispuestas siguiendo las líneas de Blascko, con demarcación a la línea media, característica de la hipermelanosis nevoide lineal y espiralada. El cariotipo pone de manifiesto una fórmula cromosómica de 47XXX en todas las metafases estudiadas. La función tiroidea resulta ser normal; sin embargo, se observa un quiste adyacente al lóbulo tiroideo izquierdo, de origen braquial. La valoración psicométrica evidencia normalidad, salvo leve retraso expresivo.

**Discusión y conclusiones:** La comunicación de hipermelanosis lineal nevoide y espiralada en una mujer Triple X, no registrada en la bibliografía médica, contribuye a completar las asociaciones malformativas de ambas entidades para nuevas aportaciones casuísticas.