

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

Lleida, 24 de febrero de 2001

EXPRESIVIDAD VARIABLE INTRAFAMILIAR EN EL SÍNDROME DE STICKLER

I. Bueno Martínez y F.J. Ramos Fuentes

Sección de genética. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

El síndrome de Stickler es una anomalía genética del tejido conectivo con manifestaciones oftalmológicas, auditivas, osteoarticulares y orofaciales. Su herencia es autosómica dominante con expresividad variable. Estudios genéticos de individuos afectados han identificado varias mutaciones en los genes *Col2A1* (Stickler tipo 1), *Col11A1* (Stickler tipo 2) y *Col11A2* para la forma sin alteración oftalmológica.

Presentamos a un paciente varón de 27 años, con historia familiar de miopía grave, con secuencia de Pierre-Robin, miopía grave bilateral con desprendimiento de retina, hipoacusia congénita bilateral de tipo neurosensorial e hiperlaxitud articular con luxación congénita de codo derecho. Los hallazgos son compatibles con síndrome de Stickler y destaca la alta expresividad observada.

La historia familiar muestra la existencia de varios miembros con miopía grave precoz, hiperlaxitud y/o sordera, y es posible que se trate de individuos afectados con expresividad parcial. El estudio molecular permitiría confirmar o descartar la existencia de una expresividad variable intrafamiliar.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS, RETRASO MENTAL Y DEFECTOS ECTODÉRMICOS

J. Galán de Dios, M.A. Molina, R. Márquez, M. Hawkins y R. Gracia-Bouthelie

Servicio de Endocrinología y Dismorfología. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Paciente remitida a los 8 años de edad a nuestro servicio para estudio de retraso mental leve-moderado y retraso estaturoponderal posnatal. Se observaba también hiperlaxitud articular muy acusada, *pectum excavatum*, pies planos-valgos, caries múltiples y acortamiento muy significativo de cuartos metacarpianos y metatarsianos. AP: edad gestacional, 42 semanas. Peso al nacimiento: 3.700 g. Talla de nacimiento: 52 cm. Retraso en la adquisición de habilidades motrices de unos 3 meses. Hernia umbilical. Antecedentes familiares: talla madre, 158 cm; talla padre, 180 cm; desarrollo puberal tardío en ambos.

Exploraciones complementarias: Cariotipo (46,XX) normal. Radiografía de esqueleto con acortamiento de cuartos metacarpianos y metatarsianos. Ecografía abdominal y ecocardiografía normales. TC cerebral y EEG normales. Estudio hormonal múltiple hipotálamo-hipofisario normal. Edad ósea atrasada 1 año. Coeficiente intelectual, 72.

Evolución y exploración física: Actualmente 17 años. Se mantuvo en el P₃ de peso y talla. Perímetro cefálico en el P₂₅. Menarquia a los 14 años. Aparición de frecuentes lesiones cutáneas ecematosas y múltiples *nevus*. Un melanoma púbcico a los 16 años. Piel de tacto áspero, muy elástica, pliegues faciales marcados (aspecto envejecido). Vello corporal muy fino y escaso. Actitud cifótica, *genu recurvatum*.

Diagnóstico y comentario: Las características de la paciente permitirían encuadrarla en una variante del síndrome de Ehlers-Danlos que asocia retraso mental y defectos ectodérmicos. Esta entidad se hereda de forma autosómica dominante, y se describen mutaciones *de novo*. El diagnóstico diferencial incluye otras formas de Ehlers-Danlos con retraso mental (tipos 1-3, 5 y 9) en las que no se describen los defectos en metacarpianos ni las lesiones de tipo *nevus* maligno que caracterizarían al caso que nos ocupa. También plantearía diagnóstico diferencial la *cutis laxa*, pero en ésta existe fragilidad y laxitud cutáneas más que hipersensibilidad.

MANIFESTACIONES DE NF1 EN DISPLASIAS ECTODÉRMICAS

M. del Campo¹, A. García-Alix² y M. Martí³

¹Unidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

²Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

³Unidad de Neurología. Hospital Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

Existen 7 criterios mayores para el diagnóstico clínico de neurofibromatosis I (NF1), entre los que se incluyen la presencia de 6 o más manchas de café con leche de tamaño determinado según la edad, pecas axilares e inguinales, y antecedentes familiares directos de NF1. Presentamos 1 caso aislado y 1 familia de 3 miembros con síndromes de displasia ectodérmica, en los que el cumplimiento de 2 criterios o más hizo añadir el diagnóstico de NF1. El objetivo de la comunicación es indicar que algunos síndromes con displasia ectodérmica pueden asociar criterios de NF1, sin que esto implique con seguridad que existen en el paciente 2 enfermedades genéticas diferentes.

Paciente 1. Varón de 3 1/2 años, sin antecedentes familiares de enfermedad genética. Madre G1P1 de 30 años, con prolapso mitral e HTA en tratamiento, que refiere haber tenido dientes supernumerarios. Al nacimiento, presentó peso < P₃, con talla y PC > P₁₀. La exploración evidenció manos y pies hedióndos de forma simétrica con 2 dígitos aparentes (pulgares y dígito sindactílico 4-5), y mamilas hipoplásicas. A los pocos días se demostró agenesia del conducto lacrimal. Se realizó el diagnóstico de síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica (EEC). Desde el año de vida se observan: piel seca con sudoración referida como normal, retraso en la dentición con piezas pequeñas y anomalías del esmalte, uñas débiles, más de 6 manchas de café con leche y pecas axilares. Estos últimos 2 hallazgos motivaron el diagnóstico clínico de NF1 y el seguimiento posterior no mostró anomalías oculares ni neurorradiológicas sugestivas de NF1. El estudio molecular identificó un cambio en la secuencia no descrito previamente, presente también en su madre asintomática. Por ello, se interpretó como un polimorfismo.

Familia 2. Madre de 23 años diagnosticada clínicamente de NF1 desde hace 3 años, con más de 6 manchas de café con leche, pecas axilares e inguinales y una tumoración subcutánea de 1 cm en el cuello, interpretada como un neurofibroma. Los estudios oftalmológicos y neurorradiológicos fueron normales. Presenta además piel seca, prurito y pezones invertidos. Dos hijos varones de 7 y 2 años con las características clínicas siguientes: cabello, cejas y pestañas escasas, piel seca y sudoración disminuida con intolerancia al calor, oligodoncia, uñas finas y friables, hipoplasia mamilar, más de 6 manchas de café con leche y pecas axilares. Exploración ocular normal. La RM craneal del paciente de 7 años mostró alguna dudosa zona hiperintensa sugestiva de diagnóstico de NF1. El diagnóstico primario de la familia es de displasia ectodérmica anhidrótica. Los estudios moleculares del gen NF1 están pendientes.

Conclusión: El diagnóstico de NF1 tiene importantes implicaciones para el consejo genético y seguimiento de los pacientes. Por ello, determinar si pacientes que cumplen criterios, pero presentan otra enfermedad genética, tienen realmente neurofibromatosis, es fundamental.

El recientemente descubierto gen causante de EEC3, *p63*, presenta una estrecha homología con el supresor tumoral *p53*, implicado en el desarrollo de algunas manifestaciones de NF1. Las interacciones entre *p63*, *p53* y el gen NF1 podrían explicar la presencia de algunas manifestaciones de NF1 en el síndrome EEC y quizás en otras displasias ectodérmicas.

CRANEOSINOSTOSIS SAGITAL Y SÍNDROME DE GORLIN

A. Pérez Aytés y H. Cortina

Hospital Infantil La Fe. Valencia.

El síndrome de Gorlin o síndrome de *nevus* múltiples de células basales (MIM: 109400) tiene como rasgos clínicos más característicos la presencia de múltiples *nevus* basocelulares, queratoquistes mandibulares, hoyuelos mínimos de la piel palmo-plantar y calcificaciones intracraneales. Es una entidad autosómica dominante y su expresividad clínica es muy variable. Presentamos a un niño diagnosticado al nacimiento de craneosinostosis sagital y que en su evolución posterior presenta criterios diagnosticados de síndrome de Gorlin.

Caso clínico: Varón, actualmente con 9 años de edad, es la segunda gestación en una pareja sana, no consanguínea y feno-

típicamente normal. Una hermana de 14 años vive sana. Embarazo sin problemas. Parto por cesárea, situación cefálica. Al nacimiento se observa craneosinostosis sagital. Fue operado (sinectomía) al mes de vida obteniéndose buen resultado estético. En posteriores controles se detecta crecimiento excesivo del perímetro cefálico observándose dilatación de ventrículos cerebrales. La ventriculomegalia permanece estable y no precisa válvula de derivación. A los 3 años consultan con un dermatólogo porque le observan múltiples lesiones en piel. Se extirpan varias de estas lesiones que en el examen histológico se diagnostican como *nevus* basocelulares. Al examen clínico se observa además: lesiones punteadas en palmas de manos y plantas de pies, frontal prominente, sindactilia cutánea de falanges proximal y medial de 2 o 3 dedos en pie izquierdo, y macrocefalia. Se establece el diagnóstico de síndrome de Gorlin. Se le han extirpado posteriormente numerosos *nevus* cutáneos. En el seguimiento en consultas no ha presentado ninguna evidencia clínica ni radiológica de tumor de SNC. Por lo demás es un niño normal, está escolarizado con buen rendimiento académico, aunque presenta problemas de conducta derivados de una mala adaptación a su enfermedad.

Otras exploraciones realizadas: cariotipo, 46,XY (normal); ortopantografía, normal (no se observan queratoquistes mandibulares); radiografías de cráneo, columna vertebral y costillas, normales.

Comentario: Las calcificaciones ectópicas (hoz del cerebro y silla turca), así como las fusiones óseas (vertebrales) son signos clínicos asociados al síndrome de Gorlin; sin embargo, la craneosinostosis no se ha encontrado descrita en este síndrome. En nuestro paciente, la craneosinostosis detectada al nacimiento podría considerarse una manifestación del síndrome de Gorlin y añadirse por tanto al espectro fenotípico del mismo.

PLAGIOCEFALIA FAMILIAR CON FENOTIPO SAETHRE-CHOTZEN ASOCIADA A UNA MUTACIÓN DEL GEN *FGFR3*

F.J. Ramos¹, I. Bueno¹, L. Postigo¹ y K. Gripp²

¹Departamento de Pediatría. Sección de Genética. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. ²División Human Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, EE.UU.

Las craneosinostosis se producen por la fusión prematura de una o más suturas craneales. Desde el punto de vista clínico, pueden ser sindrómicas o aisladas, según formen o no parte de síndromes reconocibles, entre los que se encuentran el de Apert, Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss o Saethre-Chotzen. La plagiocefalia es una forma de craneosinostosis aislada debida a una sinostosis unicoronal cuya incidencia se estima en 0,07-0,3/1.000. Es generalmente esporádica, con sólo algunos casos familiares descritos. En algunos pacientes se han encontrado mutaciones en el gen del *FGFR3* (receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3).

Se presenta un caso familiar de plagiocefalia en el que están afectados miembros de tres generaciones. El fenotipo de los afectados sugería el diagnóstico de síndrome Saethre-Chotzen que incluye craneosinostosis coronal, braquicefalia, hipoplasia maxilar, paladar ojival, asimetría facial con desviación del septo nasal, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral, anomalías en pabellones auriculares, braquidactilia con sindactilia. El probando, un varón de 7 años tiene problemas de aprendizaje (CI = 76). El estudio molecular de las mutaciones descritas en el síndrome Sa-

ethre-Chotzen resultó negativo. Posteriormente se localizó una mutación en el gen *FGFR3* (Pro250Arg), que estaba presente en todos los miembros clínicamente afectados.

Desde el punto de vista terapéutico no se ha realizado ningún tratamiento quirúrgico debido a que: *a)* no hay síntomas de hipertensión endocraneal, y *b)* el paciente fue remitido para estudio a los 4 años de edad, cuando debería haberse iniciado tras el nacimiento. Este paciente es un claro ejemplo de la importancia del diagnóstico precoz en las craneosinostosis, imprescindible para un correcto manejo clínico y terapéutico.

FENOTIPO COMPLEJO DE SÍNDROME DE COCKAYNE Y XERODERMA PIGMENTOSO DE PRESENTACIÓN GRAVE

R. Domingo Jiménez, E. Guillén Navarro, M.P. Sánchez López, A. Puche Mira, C. Casas Fernández, T. Rodríguez Costa y M. Stefanini¹

Servicio de Pediatría Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España), ¹Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica Pavia (Italia).

Introducción: El síndrome de Cockayne (SC) y xeroderma pigmentoso (XP) son enfermedades autosómicas recesivas, caracterizadas por alteración en el proceso de reparación del ADN. La forma grave de presentación precoz de SC suele estar producida por alteración en el gen *SC-B*, pero en casos excepcionales el fenotipo SC se produce por mutación en genes que se habían descrito en relación con XP.

Caso clínico: Mujer de 8 meses con anomalías oculares y retraso psicomotor. No consanguinidad. Crecimiento intrauterino y posnatal deficientes. Retraso psicomotor con involución posterior. Cataratas congénitas y microftalmía. Fotosensibilidad. Ausencia de panículo adiposo, piel fina con algunos *nevus* pigmentarios pequeños, pabellones auriculares prominentes, nariz fina, boca pequeña, retracciones articulares, tono y fuerza simétricos, movimientos escasos, reflejos miotáticos presentes. Falleció a los 13 meses por deshidratación, insuficiencia renal y caquexia. BERA: hipoacusia neurosensorial. EMG y velocidad de conducción: polineuropatía y miopatía. RM cerebral: malformación Dandy-Walker, retraso del patrón de mielinización, y paquigiria. Cariotipo normal. En fibroblastos: nivel reducido de síntesis de ARN y ADN tras exposición a luz ultravioleta; estudios de complementación normales para el gen *SC-A* y *SC-B*.

Comentario: El caso clínico descrito, con fenotipo de SC grave, presenta a nivel celular anomalías combinadas características de SC y XP. Estos hallazgos se relacionan con mutaciones en los genes *XP-B*, *XP-D* y *XP-G*, cuyo estudio está en proceso para nuestra paciente.

SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL. VARIABILIDAD CLÍNICA A PROPÓSITO DE 6 CASOS

L. Valdesoiro, E. Gabau, M. Guitart¹, A. Brunet¹, R. Perich, J. Artigas, I. Lorente y C. Brun

¹Hospital de Sabadell. UDIAT. Corporació Parc Taulí Sabadell.

Introducción: El síndrome velocardiofacial es un trastorno multisistémico de base genética (microdelección 22q11) que presenta una amplia variabilidad en sus manifestaciones. Se caracteriza principalmente por insuficiencia velofaríngea, dismorfia facial característica, defectos cardíacos conotruncales, alteraciones inmunológicas (linfocitos CD4), retraso en el desarrollo psicomotor y trastorno psiquiátrico. Presentamos 6 casos diagnosti-

cados en nuestra consulta de genética, resaltando la diferente procedencia de los pacientes.

Casos clínicos: Durante los dos últimos años hemos diagnosticado en nuestro centro 6 casos de síndrome velocardiofacial. Las edades de los niños (2 niñas y 3 niños) son entre 2-15 años y un adulto, progenitor de un paciente que fue óbito en el período neonatal con el diagnóstico necrópsico de síndrome de DiGeorge, del que sólo se conoce patología psiquiátrica. El criterio clínico de *insuficiencia velofaríngea* se ha observado en todos los pacientes, incoordinación orofaríngea, vómitos nasales, alteraciones fonológicas y habla hipernasal. La alteración del habla motivó la consulta de un paciente. Hemos observado dismorfia facial en 5/5 casos aún siendo muy variable en sus rasgos. Se objetivó cardiopatía o anomalías vasculares en 5/5 casos siendo su gravedad muy diversa: arco aórtico derecho (3/5); arteria subclavia aberrante (2/5); válvula aórtica bicúspide (1/5); CIV (2/5). Dos de estos pacientes estaban afectados de cardiopatías graves: un caso de cardiopatía compleja cianósante –que ha fallecido recientemente a los 2 años por hepatitis viral– y otro paciente con comunicación interventricular que precisó cirugía en el período de lactante. La cardiopatía motivó la consulta genética en 3/6. Los estudios inmunológicos en 3/3 muestran déficit de CD4, aunque sólo un paciente ha presentado problemas graves siendo el caso antes referido. De los 5 pacientes, 4 presentan un retraso en su desarrollo psicomotor por lo que siguen programas de estimulación. En 1 paciente se ha podido comprobar la existencia de discalculia sin retraso mental. Por último, se diagnosticó una paciente controlada en psiquiatría por brote psicótico al observar anomalías asociadas (talla baja, dismorfia facial, arteria subclavia aberrante, retraso mental y agenesia renal).

Comentarios: El diagnóstico de estos pacientes permite la detección y prevención de las anomalías asociadas, así como un asesoramiento genético adecuado, ya que hasta un 6% de los casos pueden ser hereditarios. La prevalencia estimada varía 1/4.000-1/6.395 según diferentes autores, probablemente sea más elevada, por la gran variabilidad clínica y el desconocimiento de esta entidad pluriinterdisciplinaria.

SÍNDROME DE LA MICRODELECCIÓN 22Q11 (DI GEORGE/VELOCARDIOFACIAL): EXPERIENCIA DE VALENCIA

I. Izquierdo, R. Vázquez, J.M. Millán, F. Palau¹ y A. Pérez Aytés
Hospital La Fe e ¹Instituto de Biomedicina (CSIC). Valencia.

Introducción: En 1998 iniciamos en nuestro hospital un programa de detección sistemática de microdelecciones en la región cromosómica 22q11. Los pacientes son seleccionados para estudio mediante la aplicación de un protocolo clínico previamente elaborado. Las microdelecciones se detectan con un estudio molecular de la "región crítica George/velocardiofacial" utilizando los marcadores microsatélites D22S1638, D22S994 y D22S264. En todos los casos se estudia también a los progenitores. De 29 pacientes estudiados hasta ahora, 7 (24,1%) han presentado microdelección 22q11 (tabla 1). Ningún caso seleccionado para estudio con cardiopatía "de alta asociación" como única anomalía fenotípica, ha presentado microdelección.

Conclusión: El estudio dismórfico, global, de los pacientes, permite una mejor selección de los mismos para el estudio genético obteniéndose así un mayor rendimiento de las técnicas de genética molecular.

TABLA 1. Casos con microdelección 22q11 (características clínicas)

	Cardiopatía	Otras anomalías	Evolución
Caso 1 (mujer)	Tetralogía de Fallot	Hipoplasia tímica Hipoparatiroidismos Facies "especial"	(4 años): dificultad en articular lenguaje Precisa calcio oral Cifra linfocitos T normalizada
Caso 2 (varón)	Tetralogía de Fallot	Facies "especial" Membrana laríngea Retraso crecimiento fetal	(4 años): CI = 79. Voz hipernasal Talla baja Ectasia piélica derecha ¿Déficit de atención?
Caso 3 (mujer)	Drenaje venoso pulmonar anómalo total	Fístula perineal + ano anterior Facies "especial"	(4 años): retraso en el lenguaje Hiperactividad Déficit de atención Otitis de repetición
Caso 4 (mujer)	Interrupción arco aórtico tipo B CIV amplia	Hipocalcemia Hipotonía neonatal	(4 meses): facies "especial" Parálisis diafragmática posquirúrgica
Caso 5 (varón)	CIV membranosa CIA tipo <i>ostium secundum</i>	Labio leporino + paladar hendido	(3 meses): sin problemas sobreañadidos
Caso 6 (varón)	Interrupción arco aórtico tipo B CIA tipo <i>ostium secundum</i>	Facies "especial"	(1 mes): fallece en postoperatorio de cirugía cardíaca
Caso 7 (mujer)	CIV, con <i>shunt</i> I-D amplio Hipertensión pulmonar	Hoyuelo preauricular Epicanto Oreja derecha displásica	(18 meses): retraso en el lenguaje Convulsiones febriles

ENFERMEDAD DE MELAS. DIAGNÓSTICO PRENATAL

I. Farran¹, M.A. Sánchez¹, A. Plaja², A. Guzmán¹, M. Roig³,
A. Playán⁴, A. Solano⁴, J. Montoya⁴ y L. Cabero¹

¹Unidad de Diagnóstico Prenatal. Hospital Vall d'Hebron.

²Unidad Genética. Hospital Vall d'Hebron. ³Servicio de Neuropediatría. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.

⁴Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular Miguel Servet. Universidad de Zaragoza.

Introducción: Las enfermedades mitocondriales constituyen un conjunto de enfermedades hereditarias en las que el factor patológico común está constituido por una disfunción en la producción energética mitocondrial. El óvulo aportará la totalidad del ADN mitocondrial a la célula, coexistiendo ésta con ADN mutante y ADN normal. La proporción de ambos determinará el fenotipo celular, existiendo bloqueo energético cuando la proporción del ADN mutado supere al normal. La forma de presentación clínica, evolución y pronóstico es variable, existiendo diferentes tipos: síndrome de Kearns-Sayre, MERRF, MELAS, síndrome de Leigh y enfermedad de Leber.

A continuación se presenta el caso de una paciente con antecedentes familiares de MELAS en el que se aplicó un protocolo de estudio para intentar un diagnóstico prenatal.

Caso clínico: Paciente de 22 años, gestante de 7 semanas, inicia control en la unidad de diagnóstico prenatal de este centro por antecedente familiar de primer grado de enfermedad de MELAS. El estudio de la existencia de deleciones del ADN mitocondrial de músculo, y mutaciones de los nucleótidos 3271, 11084, 8344, 8356, y 8993 fue negativa en todos los individuos investigados. El estudio de mutación (A → G) asociada a MELAS en el nucleótido 3243 (ARN^t_{Leu(UUR)}) reveló la existencia de un 10% de ADN mutado en individuo III 1 (madre), 30% en individuo III 2 (tío), 10% en individuo IV 1 (hermana) y 45% en el individuo IV 3 (hermana). Como era de esperar, en la familia el porcentaje de ADN mutado era diferente para cada individuo. El estudio

realizado en la gestante mostró un 10% de heteroplasmia en el ADN mitocondrial mutado. Tras informar a la paciente de los riesgos, inconvenientes e incertidumbres sobre la significación clínica de los resultados de las investigaciones se inició un estudio prenatal. La biopsia corial realizada a las 12 semanas mostró cariotipo 46,XY masculino normal y el análisis de ADN mitocondrial en biopsia corial, no halló mutación. El análisis en sangre fetal tras funiculocentesis a las 19 semanas de gestación tampoco detectó la mutación concluyendo en que ésta no se hallaba presente o lo estaba en valores tan bajos que no era detectable con las técnicas disponibles por el momento. Se propuso realizar una biopsia muscular fetal *in utero* para estudiar el ADN mitocondrial en miocitos pero la paciente declinó el estudio.

El resto de la gestación tuvo una evolución sin incidencias, concluyendo a las 40 semanas con el nacimiento de un niño de 3.500 g. Apgar 9/10 aparentemente sano. Actualmente el niño tiene 18 meses de edad y no ha presentado manifestaciones clínicas de enfermedad.

Discusión: En los últimos años se han incrementado las posibilidades de diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas mediante la aplicación de técnicas de biología molecular. Sin embargo, los brillantes resultados obtenidos en enfermedades que siguen una herencia mendeliana no son extrapolables a los obtenidos en enfermedades mitocondriales.

El diagnóstico prenatal de estas entidades presenta una dificultad inherente a la misma enfermedad: la proporción de ADN mutado se hereda al azar y además, cuando se hereda, el grado de heteroplasmia puede cambiar en los distintos tejidos dificultando el pronóstico en cuanto a evolución clínica de la enfermedad en el sujeto estudiado. En tejidos con menor actividad mitocondrial (vellosidades coriales, sangre fetal) el porcentaje de mutación puede ser insuficiente para ser detectado tras tinción con bromuro de etidio. Puede requerirse por tanto el estudio en aquellos tejidos en que dicha actividad es mayor, siendo así el músculo y el tejido hepático.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL/LAURENCE-MOONA. Lladonosa^{1,2}, J. Salvador¹, M. Cunillé¹, B. Lladonosa² y J. Antich^{1,2}

Registre de Defectes Congènits de Barcelona (REDCB).

¹Institut Municipal de Salut Pública. ²Centre de Genètica Mèdica (Lleida/Barcelona).

El síndrome de Bardet-Biedl (BBS) (MIM 209900) es un trastorno autosómico recesivo del que se han identificado seis diferentes *locus*. Se caracteriza por retinopatía pigmentaria, polidactilia postaxial, obesidad, hipogenitalismo/hipogonadismo y grados variables de retraso mental.

Presentamos una paciente de 33 años de edad con obesidad generalizada, dismorfias faciales (ptosis palpebral, estrabismo, retrognatia), retinosis pigmentaria, braquidactilia con hipoplasia ungueal de todos los dedos (manos y pies) y efélides múltiples principalmente en tórax y espalda. Coeficiente intelectual en el límite. No se evidencian polisindactilias, aunque presenta una cicatriz entre el cuarto y quinto dedo de la mano derecha. Desarrollo sexual correcto. No presentaba *nistagmus*, ni trastornos de la deambulación, ni de audición aparentes. No hay antecedentes familiares de interés.

Entre los antecedentes personales destacan cirugía de cataratas y genital (posible estenosis vaginal) y estudio de la esterilidad.

El cuadro clínico de la paciente es compatible con un SBB. Se comenta el diagnóstico diferencial con los síndromes de Laurence-Moon (hipogonadismo, hipogenitalismo, retinopatía pigmentaria, retraso mental de grado variable, paraplejía espástica pero sin polidactilia) y de McKusic-Kauffman (hidrometrocolpos, polidactilia postaxial y anomalías cardíacas).

UNA NUEVA FAMILIA CON SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL. DIAGNÓSTICO MOLECULARG. Rodríguez Criado¹, F. Gurrieri², A. González Meneses¹ y G. Nerz²¹Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.²Istituto di Genetica Medica, Facoltà de Medicina A. Gemelli, Università Cattolica. Roma. Italia.

El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) es un síndrome de sobrecrecimiento ligado al cromosoma X por delección del gen *GPC3*, que codifica un proteoglicano extracelular, el glipican 3. Posteriormente se ha identificado otro gen en Xp22 responsable del síndrome de Simpson-Golabi-Behmel 2. Los glipicanos desempeñan un importante papel en la división celular y el control de crecimiento. El glipican 3 parece formar un complejo con el factor de crecimiento 2 parecido a la insulina (IGF2) y puede, por ello, modular la acción de IGF2. Los signos más constantes del SGBS son macrosomía prenatal y posnatal, rasgos faciales característicos y variable grado de afectación visceral, esquelética e intelectual.

Presentamos los casos de 2 hermanos con rasgos típicos de SGBS. Los dos fueron, al nacer, de peso y talla superior al P₉₇ y desarrollaron importante hiperbilirrubinemia transitoria del recién nacido que precisó de tratamiento con fototerapia. Muestran hipotonía, rasgos faciales toscos, frente amplia, epicantos, nariz pequeña, boca grande, labio inferior grueso y evertido, lengua grande con surco central, orejas con surco retroglobular, vestigios de mamilas supernumerarias, esternón corto, musculatura abdominal débil, manos cortas y anchas y la silla turca en forma de cuña. El mayor tiene *pectus carinatum* importante, insuficiencia cardíaca e hidronefrosis bilateral. El más pequeño tiene ACC, y desarrolló un síndrome del bebé de bronce.

Ambos se diagnosticaron de recién nacidos por sus signos clínicos y recientemente se ha confirmado el diagnóstico mediante el estudio de genética molecular. Los 2 pacientes padecen una delección del exón 6 del gen *GPC3*.

SÍNDROME DE FLOATING-HARBOR. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

P. Lapunzina, M.A. Molina, M. Hawkins, R. Márquez,

J. Galán, I. González Casado y R. Gracia

Servicio de Endocrinología y Dismorfología.

Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

Se presentan 2 pacientes con síndrome de Floating-Harbor (SFH), caracterizado por retraso de crecimiento y desarrollo, retraso madurativo y del lenguaje, y facies peculiar.

Caso 1: Niño de 13 años de edad. Antecedentes de mala succión en el período neonatal. Talla y peso en -3 DE durante los primeros 6 años de vida. El peso se recupera posteriormente, manteniéndose en percentiles normales. Fenotipo peculiar con frente amplia, hendiduras palpebrales algo pequeñas, *filtrum* largo, labios finos, orejas displásicas, nariz aguileña. Pene pequeño, testes 5/5 ml bilaterales. Manos y pies pequeños, con clinodactilia de ambos quintos dedos. Eccema en rodillas y retroauricular. Presenta ligero retraso madurativo principalmente trastornos del lenguaje. Laboratorio general normal. Cariotipo 46,XY. Radiografías de manos con edad ósea de 11 años. Epifisis en cono de la falange media del segundo dígito.

Caso 2: Niño de 12 años de edad. Antecedentes de retraso de crecimiento, diarrea crónica y parasitosis. Diagnóstico de enfermedad celíaca a los 5 años de vida. Presenta talla y peso en -3,5 y -3 DE para edad y sexo. Presenta en la exploración física cara triangular, frente algo prominente, ojos grandes con ligero ectropión de párpados inferiores, orejas grandes, nariz bulbosa, boca pequeña con labios finos. Lesiones eritematosas perioculares y periorificiales. Retraso madurativo moderado, disartria y trastornos del lenguaje importantes. Laboratorio y cariotipo normales. Radiografía de manos con braquidactilia a predominio de algunas falanges.

Ambos niños presentan características fenotípicas y conductuales de SFH. El SFH es una enfermedad de herencia y etiología desconocida, donde sólo se han descrito aproximadamente unos 30-40 casos en la bibliografía médica.

ENANISMO MULIBREY: 2 NUEVOS CASOS

R. Márquez Moreno, M.A. Molina, P. Lapunzina, M. Hawkins,

J. Galán, I. González y R. Gracia Bouthelie

Servicio de Endocrinología y Dismorfología.

Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: Presentamos dos hermanos con enanismo Mulibrey. El enanismo Mulibrey fue descrito en Finlandia en 1970 por Perheentupa. Es una rara enfermedad de herencia autosómica recesiva, de patogenia desconocida con afectación de diversos tejidos de origen mesodérmico que dan nombre a esta enfermedad (MUScle, LIVER, BRain, EYES). Se caracteriza por talla baja, silla turca en forma de J, depósitos amarillentos en el fondo del ojo, pericarditis constrictiva y displasia fibrosa de huesos largos; presentan un fenotipo peculiar con macrocefalia, frente prominente, cara triangular, nariz ancha, raíz nasal deprimida, voz aguda, *nevus flammeus*, etc.

Caso 1: Lactante que consulta a los 9 meses de edad por retraso ponderoestatural desde los 3 meses de vida. AP: embarazo y parto normales, a término; peso RN: 3.250 g (P₅₀₋₇₅), talla RN: 50 cm (P₅₀₋₇₅). Leve retraso psicomotor. Antecedentes familiares: padres consanguíneos. A la exploración la talla y el peso están por debajo del percentil 3 con un perímetro cefálico en el percentil 98. Presenta un fenotipo peculiar: hipotonía, macrocefalia, frente prominente, microrretrognatia, raíz nasal deprimida, hipertelorismo, ojos hundidos y cifosis. Se realizó estudio de función tiroidea normal, IGF-1 e IGFBP-3 disminuidas y transaminasas elevadas. Radiografía de cráneo: macrocránea, silla turca amplia, desproporción craneofacial y micrognatia. Ecografía cerebral: aumento del espacio subaracnoideo a nivel interhemisférico y cortical periférico. RM cerebral: aplanamiento de la silla turca, hipoplasia de adenohipófisis e hidrocefalia benigna del lactante por aumento del espacio subaracnoideo. Cariotipo 46,XY normal. Al año y 10 meses de edad se inicia tratamiento con GH (0,6 U/kg/semana) sin buena respuesta. Fondo de ojo: probable retinitis pigmentaria; electroretinograma: importante afectación de la retina sobre todo a nivel periférico, que hace sospechar el diagnóstico de enanismo Mulibrey. Se realiza un ecocardiograma que demuestra la pericarditis constrictiva típica de esta entidad.

Caso 2: Hermano del caso 1 que consulta a los 7 meses de edad por retraso ponderoestatural (peso y talla por debajo del P₃), hipotonía macrocefalia (perímetro cefálico en P₉₈) y fenotipo similar a su hermano. AP: embarazo y parto normales, a término, peso RN: 3.500 g (P₇₅₋₉₀), talla RN: 51 cm (P₇₅₋₉₀). Desarrollo psicomotor normal. Las cifras de IGF-1 e IGFBP-3 estaban también disminuidas con transaminasas elevadas. RM: aumento del tamaño de surcos y cisuras a nivel de la convexidad y aumento del sistema ventricular supratentorial, silla turca e hipófisis normales. Cariotipo 46,XY normal. Se inicia tratamiento con GH (0,6 U/kg/semana) al año de edad sin obtener una buena respuesta. Ante la similitud del cuadro con su hermano se realiza electroretinograma: importante trastorno funcional retiniano sin alteración pigmentaria en el fondo del ojo; ecocardiograma: pericarditis constrictiva.

Comentario: En el primer caso la presencia de talla baja y rasgos peculiares pueden llevar al diagnóstico de varias entidades, siendo la realización del fondo de ojo y el electroretinograma con las alteraciones pigmentarias encontradas lo que hizo sospechar el posible diagnóstico de enanismo Mulibrey. Ante esta sospecha se demostró la existencia de pericarditis constrictiva que constituye otro criterio mayor para el diagnóstico de esta enfermedad. En el caso de su hermano las características clínicas y fenotípicas similares, aún sin demostrarse las alteraciones pigmentarias en el fondo del ojo, nos llevan al mismo diagnóstico. Aunque siendo una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva se está realizando el estudio genético de enanismo Mulibrey en ambos hermanos que presentan características típicas de esta entidad.

POSIBLE SÍNDROME DE CONFFIN-LOWRY EN GEMELOS MONOCIGOTOS

F. Ballesta¹ y A. Palomeque²

Servicios de Genética. ¹Hospital Clínic Universitari.
²Hospital San Juan de Dios. Barcelona.

Se presenta para discusión diagnóstica 2 varones de 12 años de edad, afectados de retraso psicomotor, hipoacusia y rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares: madre y padre con poco rendimiento intelectual, de 46 y 45 años respectivamente, no consanguinidad; hermana fruto de un primer embarazo materno, fallecida por accidente de tráfico a los 10 años; dos primos hermanos de la madre (primo-prima) algo torpes, con hijos sanos.

Antecedentes personales: embarazo gemelar monocorial-monocoriónico, con amenaza de aborto en el primer trimestre; parto a los 8 meses por cesárea; ambos ingresados en incubadora durante 40 días por bajo peso (J: 1.600 g; P: 1.200 g).

Desarrollo psicomotor: retraso en todas la áreas; marcha a los 3 años, lenguaje pobre con escasas palabras; no hay control de esfínteres. Hiperactivos e inquietos con reacciones neuropáticas a las frustraciones.

Antecedentes patológicos: hernia inguinal bilateral intervenida a los 7 meses; prótesis auditiva por hipoacusia desde hace 5 años. El gemelo J presentó convulsión febril a los 3 años y ha requerido tratamiento ortopédico por displasia de cadera a la edad de 4 años, durante 8 meses.

Exploración física: ambos muestran retraso de talla (< PC 3) y perímetro craneal normal, J: 54 cm; P: 53,5 cm. El fenotipo en ambos es superponible. Cabeza: ligera dolicocefalia, frente alta con depresión bitemporal, cejas poco pobladas en su extremo interno, hipertelorismo, hendidura palpebral descendida, nariz con raíz plana, punta carnosa y alas cortas; filtro largo y ancho, poco marcado; hipoplasia malar, boca con labios evertidos, paladar ojival, incisivos separados. Tronco: tórax en quilla, lipomastia, hiperlordosis lumbosacra, escoliosis dorso-lumbar. Respiratorio y circulatorio normales. Sin visceromegalias. Genitales normales de varón. Extremidades: extensión completa de dedos difícil; pie plano; implantación proximal de pulgares, manos anchas con dedos de puntas finas.

Exámenes complementarios: estudio metabólico, citogenético, ocular y cardíaco normales. La TC craneal muestra en ambos dilatación de ventrículos y aumento de profundidad de los surcos sugiriendo una atrofia corticosubcortical relacionable con posible hipoxia neonatal. Hipoacusia de conducción.

Impresión diagnóstica: hace 2 años les sugirieron el diagnóstico de síndrome de Noonan.

SÍNDROME DE OPITZ BBB/G

M.A. Molina, P. Lapunzina, M. Hawkins, R. Márquez,
J. Galán, I. González Casado y R. Gracia

Servicio de Endocrinología y Dismorfología.
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

El síndrome de Opitz BBB/G es una enfermedad caracterizada por hipertelorismo, hipospadias, retraso madurativo y varias anomalías asociadas.

Presentamos un paciente con síndrome de Opitz BBB/G.

Caso clínico. Niño de 6 años y medio de edad. Antecedentes: recién nacido pretérmino de 36 semanas, Apgar 6-9. Desde el nacimiento tendencia a la hipotonía muscular. Buena curva ponderoestatural aunque algo lenta durante los dos primeros años de vida. Fenotipo peculiar con cabeza algo triangular, ligera microrretrognatia, orejas de implantación baja con angulación posterior, frente amplia con remolino. Hipertelorismo ocular con *epicantus*. Cejas con tendencia a la sinofridia. Ojos hundidos, raíz nasal plana, *sinus* pilonidal, primer orjejo algo más largo. Testes: criptorquidia izquierda que requiere cirugía. Neurológicamente se conecta bien pero emitiendo algunos ruidos

guturales y algunos bisílabos. TC y RM de cerebro normales. Radiología de esqueleto normal.

Actualmente presenta peso y talla en P₂₅, edad ósea 4 años. Acude a una escuela especial de logopedia.

El niño presenta características fenotípicas de síndrome de Opitz BBB/G. El síndrome de Opitz BBB/G presenta herencia ligada al X o AD ligada al cromosoma 22, no habiéndose podido determinar el mecanismo de herencia en esta familia.

PACIENTE CON DELECCIÓN INTERSTICIAL DEL CROMOSOMA 5 A NIVEL DE Q15-Q22

J.M. Carbonell Pérez, J. Sáenz Hurtado, E. Galán Gómez,
J.J. Cardesa García y J. Benítez¹

Unidad de Genética. Hospital Materno-Infantil. Badajoz.
Unidad de Prevención de Minusvalías. Junta de Extremadura-Insalud.
¹Departamento de Genética Humana.
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

Paciente mujer de 11 años de edad que presenta retraso mental leve y rasgos dismórficos.

Antecedentes familiares: padre con secuelas de parálisis infantil con crisis convulsivas. Producto de primer embarazo. Madre con infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición tratadas con antibióticos y gripe en primer mes de gestación. Parto a término eutócico. No precisa reanimación. Peso al nacer 2.700 g. Período perinatal normal. Desarrollo psicomotor: deambulación a los 18 meses. Presentó retraso del lenguaje. A la exploración presenta normocefalia, hendiduras palpebrales horizontales, nariz ancha, filtro corto y marcado, labio superior evertido, pabellones auriculares despegados, ligera clinodactilia del quinto dedo y soplo sistólico (válvula aórtica bicúspide). El resto de la exploración es normal.

El estudio metabólico, un cariotipo previo de resolución estándar y un estudio de la fragilidad del cromosoma X, fueron normales. Repetimos el cariotipo con técnicas de alta resolución y observamos que la paciente presentaba una pequeña delección en el cromosoma 5 en la región q15-q22.

En dicha región cromosómica se encuentra el gen *APC*, responsable de la poliposis adenomatosa familiar. En estos momentos se están analizando microsatélites del gen *APC* ya que el estudio molecular de la paciente es fundamental para determinar con seguridad la posible delección de dicho gen.

El estudio cromosómico de los padres indica que la madre presenta la misma delección en el cromosoma 5, por lo que la cromosopatía sería heredada.

Queremos resaltar la importancia de realizar estudios cromosómicos de alta resolución en pacientes afectados de retraso mental y rasgos dismórficos.

DUPLICACIÓN 6Q13-15. UN NUEVO CASO DE NOVO DIAGNOSTICADO POR CARIOTIPO DE ALTA RESOLUCIÓN Y FISH

A. González-Meneses López¹, G. Rodríguez Criado¹,
E. Galán Gómez² y J. Sáenz Hurtado²

¹Unidad de Dismorfología y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. ²Unidad de Genética. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Infanta Cristina de Badajoz.

Presentamos el caso de una niña afectada de retraso mental severo, microcefalia y rasgos dismórficos afectada de duplicación 6q13-15.

Antecedentes familiares: tercera hija de padres sanos no consanguíneos. Padre con dos hijos (varón y mujer) sanos de un matrimonio anterior. Madre con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo bien controlado, incluyendo el embarazo. Padre, miopía magna. Antecedentes personales.

Embarazo de 40 semanas, bien controlado y sin incidencias. La microcefalia no fue detectada en las ecografías realizadas durante el mismo. TORCH normal. Al nacer pesó 2.960 g, longitud 48 cm y PC 30 cm.

Exploración: nariz recta y prominente, "boca de carpa", falta de fijación de la mirada y tendencia a la lateralización de la cabeza, filtro nasal corto y barbilla prominente. Genitales femeninos con labios menores hipoplásicos. Pies zambos bilaterales, con contractura aquilea que requirieron cirugía correctora. Con 3 años y 7 meses pesaba 10,7 kg (-2,15 DE), PC 42,5 cm (-5 DE) y talla de 88,5 cm (-2,6 DE).

Su desarrollo neurológico se encuentra muy retrasado: no anda, dice bisílabos, parece conocer el lugar donde vive y a sus padres y hermanos, y entiende algunas órdenes sencillas. Presenta hipotonía axial y de miembros inferiores con hipoatrofia de piernas, motilidad espontánea moderada. Reflejos musculares profundos abolidos en miembros inferiores y presentes en los superiores. Sonrisa afectiva.

Pruebas complementarias: EEG normal. RM con agenesia del cuerpo caloso. Primer cariotipo al nacer normal (46,XX). Posteriormente, un segundo cariotipo de alta resolución de bandas GTG, mostró en el cromosoma 6 una región extra a nivel proximal de brazo q, que parecía corresponder a una duplicación 6q13-15. Se realizó FISH con pintado cromosómico del cromosoma 6 (WCP6), observando la hibridación a lo largo de ambos cromosomas 6, y determinando que se trata de una duplicación de la región 6q13-15. El estudio citogenético en ambos progenitores fue normal.

Discusión: la duplicación 6q+ es un cuadro habitualmente secundario a translocación balanceada, que suele afectar a una proporción mayor del brazo largo. Los casos *de novo* son raros y los trastornos asociados algo mayores que en nuestro caso.

DOS HERMANOS CON TRISOMÍA PARCIAL 9Q DERIVADA DE UNA TRANSLOCACIÓN MATERNA EQUILIBRADA (9;13)

E. Guillén Navarro, M.A. Giménez Abadía, I. López Expósito¹,
J. Gabarrón Llamas¹ e I. Esteban Zurrón

Servicio de Pediatría y ¹Unidad de Citogenética del Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Introducción: El síndrome trisomía parcial 9q fue descrito en 1975 por Turleau et al con las siguientes características: bajo peso al nacimiento, falta de medro, retraso mental y otras anomalías que incluyen aracnodactilia, dolicocefalia y microrretrognatia.

Caso clínico: Se presentan dos hermanos con retraso mental severo y anomalías congénitas características del síndrome. Padres sanos no consanguíneos, hermana de la madre con retraso mental y aracnodactilia. **Caso 1:** Varón de 18 años con fenotipo característico del síndrome y hernia inguinal derecha, criptorquidia, micropene, agenesia renal izquierda, reflujo vesicoureteral grado IV derecho e insuficiencia renal crónica. **Caso 2:** Varón de 12 meses que presenta también fenotipo característico y criptorquidia, reflujo vesicoureteral grado III bilateral e hidronefrosis derecha. El análisis citogenético de alta resolución con

bandas G mostró, en ambos casos, un cariotipo: 46,XY, der (13)t (9;13) (q34.1;p13) mat. El estudio citogenético de la otra hija de la pareja reveló que había heredado la misma translocación equilibrada materna.

Comentario: Se discute el fenotipo característico de este síndrome y su solapamiento con otros cuadros malformativos, como la enfermedad de Marfan. Se subraya el alto riesgo de desequilibrio de este tipo de translocación materna en la descendencia.

DELECCIÓN TERMINAL 18Q23-QTER CON GRAN EXPRESIVIDAD CLÍNICA DEL SÍNDROME

I. Arroyo Carrera¹, L. Rodríguez Martínez², M.J. García García¹, A.R. Barrio Sacristán¹, V. Carretero Díaz¹ y M.L. Martínez Frías²

¹Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

²Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Introducción: El fenotipo del síndrome 18q- (MIM 601808) presenta una gran variabilidad. La mayoría de los pacientes presentan retraso mental y de crecimiento, hipotonía, hipoacusia, anomalías faciales (hipoplasia mediofacial, boca en forma de carpa, *filtrum* plano y displasia auricular), genitales y de los pies. Menos frecuentes son la cardiopatía, anomalía labio/palatina y déficit de IgA. La esperanza de vida es prácticamente normal. Existe una gran heterogeneidad en la extensión de la pérdida de material cromosómico, desde 18q21 hasta qter. La mayoría de los casos son *de novo* y corresponden a deleciones terminales, aunque también están descritas deleciones intersticiales.

Presentamos un caso con una deleción terminal únicamente de la banda más distal, 18q23-qter, con manifestaciones clínicas severas del síndrome: neurológicas, de crecimiento, faciales y genitales.

Caso clínico: Primer gemelo, producto de primera gestación de padres (madre 30 años, padre 32) sanos, no consanguíneos con historia de esterilidad primaria, embarazo por FIV que cursó con metrorragia a las 12 semanas y amenaza de parto prematuro al mes 7 tratada con ritodrina. No ingesta de fármacos o contacto conocido con teratógenos. Cesárea por presentación transversa. Edad gestacional 37 semanas. Apgar 1' = 9; 5' = 10. Placenta bicordial, biamniótica. No historia familiar. Peso al nacimiento 2.290 g (P₂₅₋₅₀). Talla 45 cm (P₁₀₋₂₅). PC 32 cm (P₂₅). Fenotipo al nacimiento: frente amplia con fontanela anterior grande, hipoplasia mediofacial, boca en carpa, *filtrum* plano, orejas de implantación baja, genitales ambiguos (pene pequeño, 18 mm, hipospadias penoescrotal, bolsa escrotal izquierda de aspecto normal con teste en su interior, bolsa escrotal derecha hipoplásica con menor rugosidad cutánea sin teste palpable), uñas de los pies hipoplásicas con diastasis entre 1.º y 2.º dedo. Estudios complementarios: cariotipo de alta resolución y FISH con sonda de la región telomérica del brazo largo del cromosoma 18 (D18S1390): 46,XY, del (18) (q23-qter). ish del (18) (q23) (D18S1390-), confirma la deleción terminal, no intersticial. Cariotipos de los padres normales. Estudio de esteroides hormonales normal. Ecografía abdominal y ecocardiografía 2D normales. No pasa otoemisiones en ambos oídos. Evolutivamente retraso psicomotor con hipotonía y retraso de crecimiento con peso < P₃ y talla P₃₋₁₀ a los 4 ½ meses con PC P₂₅₋₅₀. RM cerebral (5 meses): retraso en la mielinización, ligera asimetría de los ventrículos laterales, resto normal. Fenotipo cogemelo y evolución normal.

Nuestro paciente refuerza la no existencia de una correlación entre tamaño de la deleción y fenotipo clínico. La presencia de anomalía genital, relacionada en la bibliografía con la existencia de material delecionado proximal a 18q23, corrobora los resultados de varias series de casos en los cuales no se pueden establecer claramente correlaciones fenotipo/genotipo. Estudios moleculares parecen identificar la región crítica del síndrome en 18q23 aunque existen pacientes con esta deleción que no presentan las manifestaciones clínicas características. Esta variabilidad fenotípica, pues, no puede explicarse sólo por la monosomía de diferentes *loci*, sino que otros factores como genes moduladores a distancia y factores ambientales deben contribuir a su expresión, no se ha demostrado evidencia de *imprinting* en esta región que podría ser otro de los factores implicados.

El retraso en la mielinización observado en la RM de nuestro paciente puede estar relacionado con una haploinsuficiencia del gen para la proteína básica de la mielina (MBP) que está localizado en 18q23 cerca del telómero.

SÍNDROME DE TURNER CON RETRASO MENTAL Y DEFECTOS ESQUELÉTICOS GRAVES. A PROPÓSITO DE UNA NUEVA OBSERVACIÓN

E. Galán Gómez, J.M. Carbonell Pérez, J. Sáenz Hurtado, N. González Salguero y J.J. Cardesa García

Unidad de Genética. Unidad de Prevención de Minusvalías. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura. Hospital Materno-Infantil. Universidad de Extremadura. Badajoz.

Paciente mujer de 18 años, valorada en nuestra consulta por presentar síndrome de Turner. Antecedentes familiares sin interés. Producto de tercer embarazo que transcurrió sin patología. Parto a término, eutócico, cefálico. No precisó reanimación. Peso al nacimiento 2.120 g. Diagnosticada de síndrome de Turner al nacimiento.

Presentó retraso psicomotor. Intervenida a los 3,5 meses de coartación de aorta. Intervenida a los 2,5 años de hernia de hiato. Presentó hipermetropía y astigmatismo. Seguida en endocrinología y tratada desde los 2 años con GH y desde los 11 años con estrógenos. Presenta escoliosis que ha precisado intervención quirúrgica. Acude a colegio especial donde sobre todo recibe terapia del lenguaje.

A la exploración la paciente tiene un peso de 38,5 kg (+4 DE por debajo de la media), talla 135,4 cm (+6 DE por debajo de la media) y perímetro de 48,8 cm (+6 DE por debajo de la media). Presenta microcefalia, discreta asimetría facial con menor desarrollo del lado izquierdo, facies triangular, sinofridia, cejas arqueadas, hendiduras palpebrales discretamente oblicuas hacia arriba y afuera. Ojos protruyentes, escleras algo azuladas. Las córneas miden 8 mm. Raíz nasal ancha. Filtro corto, labio superior prominente. El paladar es elevado y los dientes están mal puestos y con alteración del esmalte. El mentón es cuadrado, los pabellones auriculares son displásicos. Existe un cuello alado. En el tórax existe deformación secundaria de escoliosis grave y *pectus excavatum*. Las manos son blandas con uñas cilíndricas. Los pulgares están implantados proximalmente y existe displasia ungueal a nivel del 5.º dedo de pie izquierdo.

Se realizó cariotipo en sangre periférica por técnica convencional, de alta resolución y bandas GTG. Demostró 2 líneas celulares con fórmula cromosómica 45,X [63]/46,X, + r[37]. Por técnicas de hibridación *in situ* se demostró que el anillo correspondía al cromosoma X. Asimismo se observó que no existía

material del centrómero del cromosoma Y ni del SRY con las sondas CEP y LSI SRY.

Se comenta el caso y se revisa la literatura.

MICROCEFALIA Y RETRASO DE CRECIMIENTO, DIVISIÓN PREMATURA DE CENTRÓMEROS-PCD

T. Vendrell¹, A. Plaja¹, V. Català², C. Mediano¹ y E. Sarret¹

¹Departamento de Anatomía Patológica. ²Unidad de Genética. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Presentamos el resultado e interpretación del estudio citogenético de 2 pacientes con microcefalia y retraso de crecimiento de inicio prenatal.

En dicho estudio se observó una rara anomalía cromosómica que se manifiesta como aumento de metafases con división prematura de centrómeros (PCD) y aneuploidías al azar.

El estudio FISH, mediante la aplicación de varias sondas centroméricas sobre extensiones de sangre cultivada así como sangre no cultivada y mucosa bucal confirmó la presencia de aneuploidías tanto *in vitro* como *in vivo*.

La asociación de PCD con aneuploidías al azar ha sido ya observada y descrita en otros 9 pacientes afectados de retraso de crecimiento, microcefalia y anomalías del sistema nervioso central.

Se ha propuesto que el estado de homocigosis de la mutación que origina este fenómeno está relacionado con la producción de estas aneuploidías y con aumento de muerte celular durante el desarrollo fetal.

La observación de tumor de Wilms en 3 pacientes, rhabdomyosarcoma en otros dos y un quinto afectado de leucemia aguda sugirieron la relación de este fenómeno con un proceso de inestabilidad de cromosomas o genes y con un riesgo elevado de desarrollo de procesos neoplásicos.

SÍNDROME DE GLUCOPROTEÍNAS DEFICIENTES EN CARBOHIDRATOS (CDG)

M. Hawkins Solís¹, M.A. Molina¹, R. Márquez Moreno¹, J. Galán de Dios¹, I. Pascual Pascual² y R. Gracia-Bouthelier¹

¹Servicio de Endocrinología Infantil. ²Servicio de Neurología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El síndrome de glucoproteínas deficientes en carbohidratos (CDG) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza clínicamente por afectación del sistema nervioso central y periférico, retina, hígado, hueso, tejido adiposo, coagulación y órganos genitales y bioquímicamente por defectos en la glucosilación de proteínas séricas. Se han descrito distintos subtipos de la enfermedad.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino con hipoplasia cerebelosa, retraso mental, alteraciones visuales y anomalías óseas que se nos remite a la edad de 16 años por retraso del desarrollo puberal. Se objetiva mediante pruebas analíticas un hipogonadismo hipergonadotropo, con cariotipo 46,XX, ovarios ecográficamente normales y anticuerpos antiovario negativos.

Se realiza cuantificación de la actividad de la enzima fosfomanomutasa y análisis molecular del ADN de los fibroblastos de la paciente, detectándose un déficit parcial de fosfomanomutasa y una heterocigosis del gen *PMM2*, con las mutaciones R141H y E197A. La mutación R141H es muy frecuente en CDG tipo IA, mientras que la mutación E197A ha sido observada en algunos pacientes con esta enfermedad en España.

Conclusión: El déficit de fosfomanomutasa y las mutaciones en el gen *PMM2* del brazo corto del cromosoma 16 (16p13) en la paciente confirman el diagnóstico de síndrome de glucoproteínas deficientes en carbohidratos tipo IA (CDG IA). En este caso debe señalarse el hallazgo poco frecuente de una deficiencia enzimática parcial en los fibroblastos.

UTILIDAD DE LA BIOPSIA RENAL FETAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LA DISGENESIA TUBULAR RENAL (DGR)

M.A. Sánchez, N. Torán, I. Ferrán, J. Ortiz, M.T. Vendrell y L. Cabero

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: La disgenesia tubular renal es una entidad poco frecuente en la que existe un escaso o nulo desarrollo de los túbulos proximales. Clínicamente se manifiesta como un oligoamnios de inicio muchas veces tardío que causa una secuencia Potter y muerte neonatal precoz por complicaciones respiratorias. En su génesis se barajan dos hipótesis: la disruptiva por compromiso vascular y la secundaria al fallo de los factores de crecimiento que inducen la maduración tubular renal. En cualquier caso, se han demostrado casos esporádicos de DTR secundaria, por ejemplo, a fármacos y casos con herencia recesiva.

Presentamos el caso de una gestante con el antecedente previo de dos hijos fallecidos por DTR en la que se realizó un diagnóstico prenatal mediante biopsia renal fetal.

Caso clínico: Paciente de 28 años TPAL 1110 remitida para estudio de cariotipo fetal mediante amniocentesis por cribado bioquímico indicativo. Entre sus antecedentes obstétricos destacaban un neonato prematuro con estigmas de secuencia Potter muerto a las pocas horas de vida por hipoplasia pulmonar y una segunda gestación en la que se detectó un oligoamnios grave a las 28 semanas de embarazo finalizando en un parto a término de un recién nacido de sexo masculino fallecido a las pocas horas de vida por complicaciones respiratorias y en el que la autopsia mostró una hipoplasia pulmonar y disgenesia tubular renal.

En el momento de la amniocentesis se propuso a la gestante el estudio del riñón fetal mediante biopsia a las 20 semanas. El cariotipo en el líquido amniótico mostró una dotación cromosómica masculina normal 46,XY. A las 20 semanas de gestación se practicó biopsia renal fetal mediante punción-aspiración con doble aguja. El estudio de los fragmentos obtenidos mostró la presencia de 8-10 nefronas con distribución correcta de los glomérulos rodeados por túbulos colectores EMA positivos y túbulos distales PAS positivos. El diagnóstico histológico fue de parénquima renal morfológicamente normal para la edad gestacional del feto.

A las 35 semanas de gestación se detectó una disminución de la curva de crecimiento del feto acompañada de oligoamnios moderado y Doppler de A cerebral media alterado por lo que se indujo el parto obteniendo un recién nacido varón de 2.150 g, Apgar 9-10, que inició distrés respiratorio a los pocos minutos de vida con empeoramiento progresivo que obligó a instaurar tratamiento con ventilación mecánica y una dosis surfactante. La respuesta al tratamiento fue buena y el recién nacido inició diuresis espontánea a las 24 h de vida. Los estudios complementarios realizados: radiografía y gammagrafía pulmonar y TC torá-

cica fueron informados como normales. La ecografía cerebral mostró imágenes compatibles con hemorragia subependimaria bilateral y calcificaciones de ambos núcleos basales, el electroencefalograma fue normal. Actualmente, el niño cuenta con 3 meses de vida y su evolución es normal.

Discusión: La biopsia fetal es una de las técnicas de diagnóstico prenatal que menos se prodigan debido a su dificultad técnica y a la escasez de indicaciones para la misma. En el caso que se presenta, en el que el antecedente de dos fetos sugiere herencia autosómica recesiva, la biopsia renal era una alternativa diagnóstica a plantear ya que el oligoamnios secundario a DTR aparece con frecuencia después de las 20 semanas de gestación. Sin embargo, las referencias bibliográficas sobre la aplicación concreta de esta técnica para los estudios de la enfermedad renal fetal son escasas. El material obtenido parece ser suficiente para establecer un diagnóstico certero a las 20 semanas aunque, probablemente, esto estará en función de la entidad que se estudie. En todo caso, el riesgo de aborto asociado (2-5%) parece asumible cuando se trata, como el caso que se presenta, de entidades con alto riesgo de recurrencia.

DISPLASIA OCULO-AURICULO-VERTEBRAL. APORTACIÓN DEL ESTUDIO AUTÓPSICO

N. Toran¹, T. Vendrell², M.A. Mas¹, A. Plaja² y E. Sarret²

¹Departamento de Anatomía Patológica. ²Unidad de Genética. Hospital Vall d'Hebron.

Se presenta el estudio de un feto con diagnóstico ecográfico prenatal de malformación cerebral por holoprosencefalia asociada a fisura labial y palatina.

El estudio del cariotipo en líquido amniótico excluyó una anomalía cromosómica como causa etiológica de estas malformaciones.

La exploración del fenotipo fetal mostró graves anomalías faciales con raíz nasal amplia, distorsión de la estructura nasal por fisura labial derecha completa, fisura palatina, microftalmía derecha, pabellones auriculares de implantación baja y malformados con microtia (grado II izquierdo/III derecho) y microrrotrognatia.

El estudio autopsico permitió confirmar las malformaciones observadas en la ecografía y valorar su gravedad. Los hallazgos fueron: arriencefalia con quiste hemorrágico interhemisférico; microftalmía derecha; displasia de pabellones auriculares con agenesia del conducto auditivo externo; defecto etmoidal con continuidad entre encéfalo y paladar blando; fisura labial derecha y palatina completa; agenesia de la fosa nasal derecha y atresia de coana izquierda; hipoplasia de arteria umbilical derecha; arteria subclavia derecha retroesofágica; dilatación de pelvis renal derecha.

En el estudio radiológico del feto se apreciaron hemivértebras cervicales y dorsales, así como fusiones costales.

Las características descritas orientaron el diagnóstico dentro del grupo o espectro malformativo oculoauriculovertebral. En el diagnóstico diferencial se consideraron otros diagnósticos, en especial asociaciones CHARGE y VACTER.

Queremos destacar la importancia de la aportación del estudio anatomopatológico en un feto con malformaciones múltiples, que en nuestro caso fue imprescindible para establecer un diagnóstico específico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL RÁPIDO DE LAS ANEUPLOIDÍAS MÁS FRECUENTES MEDIANTE QF-PCR. VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO

M. Ejarque¹, M.P. Cañadas¹, P. Lewin², S. Szpiro-Tapiés²,
E. Lloveras¹, A. Plaja¹, M. Adinolfi³ y V. Cirigliano¹

¹General Lab S.A. Barcelona, España. ²Laboratoire Pasteur-Cerba, Paris, France. ³Galton Laboratory. University College London, Reino Unido.

En los últimos años, se ha demostrado la utilidad de los marcadores polimórficos STR (Small Tandem Repeat), amplificados mediante PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR), para la detección prenatal rápida de aneuploidías de los cromosomas X, Y, 21, 13 y 18. Este estudio evalúa el valor diagnóstico de tres nuevos marcadores autosómicos y dos ligados al cromosoma X no utilizados en anteriores ensayos QF-PCR. Estas secuencias son complementadas con STR altamente polimórficos para desarrollar un protocolo de cribado prenatal rápido de aneuploidías aplicable en líquido amniótico no cultivado, biopsias de corion y sangre fetal.

La validación del protocolo se realizó mediante su aplicación en muestras de líquido amniótico con diferentes aneuploidías y 100 controles normales previamente diagnosticadas por análisis citogenético tradicional. Se identificaron correctamente 27 muestras con trisomía 21, 4 trisomías 13, 4 trisomías 18, 5 47,XXY y 6 casos 47,XYY. En el curso de este estudio también se han identificado 15 muestras de fetos con síndrome de Turner, sin observar resultados equívocos ni falsos negativos. En todos los controles, se ha identificado el número de copias de los cromosomas analizados sin falsos positivos. El ensayo ha demostrado ser altamente informativo, reproducible y muy fiable. Permite el diagnóstico prenatal de las aneuploidías más frecuentes en tan sólo 8 h desde la amniocentesis.

DESARROLLO DE UN PORTAL INTERACTIVO DE SERVICIOS GENÉTICOS ONLINE: TELEGENÉTICA

M. del Campo Casanelles y L.A. Pérez Jurado

Unidad de Genética. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona.

El rápido avance de la tecnología molecular aplicable al diagnóstico y tratamiento de enfermedades ha condicionado un desarrollo desproporcionado de la genética respecto a otras especialidades médicas. Por otro lado, debido a la difusión en los medios de comunicación y la reciente educación sanitaria de la población, existe una demanda cada vez mayor de atención médica especializada relacionada con la genética, tanto por parte de personas sanas como de pacientes. Finalmente, asistimos a un importante desarrollo de la red telemática que facilita el intercambio de información, la cual puede y debe aplicarse al objetivo de conseguir mejoras en la asistencia sanitaria y en la investigación biomédica.

En respuesta a esta realidad, desde la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona se ha iniciado el desarrollo de un portal interactivo de consulta e información en los diversos aspectos de la genética médica, en español. Los objetivos concretos del proyecto son:

1. Contribuir a la mejora asistencial de los pacientes con enfermedades genéticas y síndromes polimalformativos y sus familias.

2. Aportar apoyo especializado a médicos y otros profesionales de la salud, así como a pacientes y sus familias en todas las áreas de genética médica.

3. Contribuir a la educación y difusión de los conocimientos y avances en genética.

4. Reforzar y expandir la comunidad interdisciplinaria de organizaciones dedicadas al apoyo de grupos de enfermos con enfermedades genéticas y sus familias.

5. Colaborar al reconocimiento de la importancia de los servicios clínicos en genética y al reconocimiento de ésta como especialidad médica en nuestro país.

Para cumplir estos objetivos, los servicios y funciones concretas que deben desarrollarse serán:

1. Atención a consultas relacionadas con el diagnóstico, indicación e interpretación de pruebas complementarias, tratamiento y consejo genético de pacientes concretos.

2. Desarrollo de un foro de intercambio de información sobre conocimientos teóricos y prácticos de genética, de discusión de pacientes entre profesionales, de difusión y coordinación de proyectos de investigación en curso dentro y fuera del país, etc.

3. Elaboración de páginas informativas sobre enfermedades concretas, revisiones, material gráfico, y otros recursos educativos en genética.

4. Páginas de conexión (*links*) con otros portales/páginas de Internet de contenidos relacionados con la genética, incluyendo bases de datos, recursos educativos, foros de discusión, asociaciones de apoyo a pacientes y familias, etc.

Este proyecto se somete a valoración ante esta Sección de Genética Clínica y Dismorfología de la AEP (al igual que ante el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona y otras sociedades científicas nacionales) para su acreditación formal como web médica.

ACTIVIDAD DE UNA UNIDAD DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

E. Gabau, N. Baena, M. Guitart y Agrupación Clínica de Diagnóstico Prenatal

Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Barcelona.

Introducción: Los avances tecnológicos permiten nuevos métodos diagnósticos y de tratamiento, incrementando el papel del genetista clínico que se convierte en un vínculo entre los científicos que hacen la tecnología y los pacientes que se pueden beneficiar de ésta.

La disponibilidad del diagnóstico prenatal da opciones a las parejas que de otra manera no podían tener como es la preparación para recibir un hijo con un problema malformativo o la terminación de una gestación de un feto gravemente afectado. Las parejas con alto riesgo de tener hijos con enfermedades graves que impedía su reproducción, ahora el diagnóstico prenatal les permite optar por un embarazo.

La información obtenida con el diagnóstico prenatal puede ser importante para el obstetra en el manejo de la gestación y del parto, también lo es para el pediatra, neonatólogo y genetista en la atención inmediata del neonato.

Presentamos la memoria de la actividad del 1998, dado que es necesario disponer de los datos posnatales como indicadores fiables en la evaluación de la calidad del diagnóstico prenatal.

Resultados: Se realizaron 2.357 ecografías de segundo trimestre (18-22 semanas de gestación) y se diagnosticaron 100 casos de defectos congénitos (4,2%). Siendo los defectos renales 38 casos (38%) y los cardiovasculares 23 casos (23%) los más

frecuentes. Se procesaron un total de 512 técnicas invasivas, 471 amniocentesis y 41 biopsias de corion. La indicación más frecuente fue la edad materna y en segundo lugar el triple cribado patológico. La pérdida fetal global como aplicación de la técnica ha sido del 0,8%. Se ha detectado una cromosomopatía en 10 casos (1,9%). Síndrome de Down: 5 casos; síndrome de Patau: 2 casos; síndrome de Klinefelter: 1 caso; triploidía 1 caso; cromosoma marcador: 1 caso. Se han realizado 63 estudios necrópsicos.

Las causas por la que se realizó una IVE (28 casos) fueron mayoritariamente: cromosomopatías 8 casos (28,6%), DTN: 5 casos (17,9%), cardiopatías: 5 casos (17,9%). En un 81% de los óbitos fetales (25 casos) se pudo establecer la causa de la muerte. Se realizaron en 59 muestras de tejido cartilaginoso y placenta estudio citogenético, lo que permitió detectar un caso de triploidía y una trisomía 8 en mosaico que el estudio prenatal había sido normal. En el 40,5% de los casos se pudo obtener el cariotipo de los óbitos fetales.

El estudio ecocardiográfico fetal se indicó en 53 gestantes, la indicación más común fue la arteria umbilical única 16 casos (39,3%), siendo en todos ellos el estudio normal. En todos los casos de malformación cardíaca se llegó a un diagnóstico de cardiopatía. Se realizaron un total de 23 resonancias magnéticas fetales, confirmándose el diagnóstico ecográfico en todos.

Comentarios: 1. La sensibilidad obtenida ha sido del 74% y la especificidad del 99%. 2. Como consecuencia de la implementación del programa de DP del Instituto Catalán de la Salud se ha incrementado en un 98% el número de gestantes en que se realiza una ecografía de alta resolución en las semanas 18-22 (2.357), diagnosticándose prenatalmente (por ecografía y citogenética) 107 casos que corresponde a un 4,5%. Respecto al año anterior se ha incrementado en un 11,2% el número de técnicas invasivas. 3. Derivado de la mejora de la calidad del diagnóstico prenatal se ha observado un incremento de los análisis anatomopatológicos de las pérdidas gestacionales (35%) y la práctica de resonancia magnética fetal. 4. La detección prenatal de los casos ha producido una reducción de la morbimortalidad infantil en un 63%, dato obtenido gracias al Registro de Defectos Congénitos del Vallés y que puede proporcionar un instrumento de utilidad para la planificación sanitaria en el campo de la obstetricia y pediatría del área.

CASO SIN DIAGNÓSTICO

I. Arroyo Carrera¹ y A. López Lafuente²

¹Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ²Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Fecha de nacimiento 10-11-96. Remitida a nuestro hospital a los 34 meses de vida.

Antecedentes personales: mujer, producto de segunda gestación de padres no consanguíneos, madre 26 años, padre 33. Embarazo normal. Parto hospitalario, inducido, ventosa, una circular de cordón apretada. Apgar 1' = 4. 5' = 9. Edad gestacional 41 semanas. Peso al nacimiento 3.070 g (P₂₅₋₅₀). Talla 50 cm (P₅₀₋₇₅). Perímetro cefálico 34 cm (P₅₀).

Historia familiar: bisabuelo rama materna agenesia brazo izquierdo. Prima segunda rama materna anomalía de Poland. Dos hermanos, tíos de esta paciente previa, con "uno de los brazos pequeño".

Fenotipo: facies tosca con implantación baja de pelo fino y escaso, sinofridia, raíz nasal plana, orejas de duende, despegadas, alas nasales anchas con orificios ligeramente antevertidos, *filtrum* plano, labios gruesos, pliegue palmar único bilateral, uñas hiperconvexas, angioma plano (3 × 3 cm) en región lumbosacra, hirsutismo, lesiones de eccema atópico generalizadas.

Evolución: intervenida estenosis hipertrófica de píloro al 1 1/2 mes de vida. Clínica de reflujo gastroesofágico severa comprobado por pH-metría y tránsito con repercusión respiratoria y en curva de crecimiento, sin respuesta al tratamiento médico; se realizó funduplicatura de Nissen + gastrostomía a los 2 meses. Mantuvo dificultades de alimentación oral con cierre de la gastrostomía a los 3 años. Dermatitis atópica grave generalizada, con mala respuesta a todos los tratamientos dermatológicos. Foramen oval permeable sin repercusión hemodinámica que evolucionó espontáneamente al cierre en el segundo año de vida. Retraso psicomotor moderado con mejoría en el último año (sonrisa social, 4 meses; sedestación, 12 meses; bipedestación, 18 meses; deambulación, 24 meses; bisílabos, 2 años; con-

trol de esfínteres, 3 1/2 años; buena comprensión a los 4 años, mantiene lenguaje sólo con bisílabos). Antropometría a los 4 años: peso, 13,4 kg (P₃₋₁₀). Talla, 91,2 cm (< P₃). Perímetro cefálico 47,7 cm (P₃₋₁₀).

Pruebas complementarias: cariotipo: 46,XX. Estudios metabólicos normales (función hepática, metabolismo fosfocálcico, hormonas tiroideas, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, ácidos grasos libres en plasma, sialotransferinas séricas, glucosaminoglucanos y oligosacáridos en orina, estudio enfermedades lisosomales en fibroblastos cutáneos). Inmunoglobulinas normales. Radiografía esqueleto normal. EEG normal. Estudio oftalmológico normal. Potenciales evocados visuales normales. Ecografía abdominal normal. TC cerebral (16 meses): normal, se observa una zona de mayor hipodensidad de localización periatral que puede estar en relación con el proceso fisiológico de la mielinización. RM cerebral (34 meses): normal excepto retraso de mielinización en el área de los centros semiovais y en menor medida corona radiata que afecta a las fibras en "U". RM cerebral (4 años): normal.

Sospecha diagnóstica: ?