

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

Murcia 7 y 8 de marzo 2003

ANEMIA DE FANCONI: PRESENTACIÓN CLÍNICA COMO SÍNDROME POLIMALFORMATIVO CONGÉNITO

L. Maestre¹, A. Pérez¹, L. Badía², M.A. Dasi¹, E. Callén³, J. Surrallés³ y A. Pérez Aytés¹

¹Hospital Infantil La Fe. ²Servicio de Genética Hospital La Fe. Valencia.

³Departamento de Genética. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

La anemia de Fanconi (AF), conocida también como pancitopenia de Fanconi (MIM: 227645-46-50-60) es una entidad autosómica recesiva, cuyas características clínicas más notables son: desarrollo gradual de pancitopenia, presencia de malformaciones congénitas y desarrollo de neoplasias (fundamentalmente hematológicas), sin verse afectado el desarrollo neurológico. Presentamos 3 casos de AF que se diagnosticaron a partir del cuadro polimalformativo que presentaban (tabla 1).

Casi el 70% de las AF presentan anomalías congénitas que hacen posible la sospecha diagnóstica antes de que se produzcan las alteraciones hematológicas. Las anomalías congénitas más frecuentes son: retraso del crecimiento pre y posnatal, defectos de la reducción del eje radial, anomalías oculares, malformaciones genitourinarias y gastrointestinales y alteraciones pigmentarias en la piel (hipo e hiperpigmentación, manchas "café con leche"). Ante cualquier recién nacido con anomalías en el eje radial, se debe tener presente la posibilidad de AF, sobre todo si se asocian

alteraciones oculares, genitourinarias y/o digestivas. Un test de roturas cromosómicas positivo en un paciente con cuadro clínico compatible con AF es prácticamente diagnóstico.

La AF presenta heterogeneidad genética con al menos 8 locus identificados: FANC-A (16q24.3), C (9q22.3), G (9p13), F (11p15), D2 (3p25.3), E (6p22-21), B y D1/BCRA2 (13q12.3). En la población española las mutaciones en FANC-A representar alrededor del 80% de los casos. El diagnóstico precoz permitirá: *a)* asesoramiento genético a la familia; *b)* obtener precursores hematopoyéticos en siguientes embarazos del cordón umbilical de hermano/a sanos para futuro trasplante al enfermo.

CRANEOSINOSTOSIS, PROPTOSIS OCULAR Y APÉNDICE SACROCOCCÍGEO EN UN NIÑO CON ALTERACIÓN DEL GEN *FGFR2*

P. Lapunzina, J. Molano, A. Delicado, M.L. de Torres, M.A. Mori, M. Sáenz de Pipaon e I. López Pajares

Servicio de Genética Médica, Genética Molecular y Neonatología, Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: Se presenta un paciente de 8 meses con craneosinostosis, proptosis ocular, retraso madurativo y apéndice sacrococcígeo.

Caso clínico: *Antecedentes personales:* nace de 37 semanas de edad gestacional, con un peso de nacimiento de 2.580 g. Em-

TABLA 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Mujer	Varón	Varón
Edad al diagnóstico	1 mes	1 año	27 meses
Defectos congénitos	Retraso de crecimiento prenatal y posnatal Defecto en eje radial (hipoplasia bilateral primer metacarpiano) Microftalmía Atresia anal Agenesia renal unilateral Pabellones auriculares displásicos	Retraso de crecimiento postnatal Defecto en eje radial (hipoplasia bilateral del primer metacarpiano) Riñón en herradura Onfalocoele	Retraso de crecimiento postnatal Defecto en eje radial (hipoplasia unilateral primer metacarpiano) Hipospadias Atresia esofágica Atresia anal Malformación vertebral Agenesia peroné izquierdo
Cariotipo	46,XX (normal)	46,XY (normal)	46,XY (normal)
Test de roturas cromosómicas	Positivo	Positivo	Positivo
Estudio molecular	Deleción en exón 5 en uno de los alelos del gen <i>FANC-A</i> (16q24.3)	En curso (mutación en <i>FANC-A</i>)	En curso (mutación en <i>FANC-A</i>)

barazo por FIV con donante de ovocitos por enfermedad materna dominante (distrofia miotónica). En el quinto mes de embarazo se diagnosticó placenta pequeña, flujo Doppler umbilical patológico.

Antecedentes familiares: madre de 38 años, con diagnóstico molecular y clínica de enfermedad de Steinert. Padre 47 años, aparentemente sano. Un embarazo previo de la pareja por métodos naturales, se realizó estudio preimplantacional que descartó enfermedad de Steinert, pero debido a trisomía 21 en el feto (por biopsia de corion), se interrumpió voluntariamente en semana 14.

Exploración física: craneosinostosis con plagiocefalia y occipicio prominente, sinostosis de sutura longitudinal, metópica y posterior. Frente amplia, algo asimétrica. Cara con leve asimetría, proptosis ocular, estrabismo divergente, hernia umbilical pequeña. Sindactilia cutánea entre el segundo y tercer orjejo, hasta la tercera falange. Apéndice sacrococcígeo con hueso de aproximadamente 1 x 1,5 cm. Dermatoglifos: derecha, 1V, 2V, 3U, 4V, 5V; izquierda, 1V, 2PC, 3PC gemela, 4V dibujos raros, 5V.

Exploraciones complementarias: ecografía cerebral: colpocefalia, cuerpo calloso normal. TC craneal: craneosinostosis completa. Fue intervenida quirúrgicamente a los 3 meses de vida, con craneotomía y plástica de cráneo. Se realizó estudio molecular de los genes *FGFR3*, *TWIST*, que fueron normales. En el estudio molecular del gen *FGFR2* se detectó una inserción (*in frame*) de 12 pares de bases en el exón 8.

Comentario: El fenotipo facial, si bien recuerda al síndrome de Crouzon, no es especialmente característico del mismo. La inserción de 12 pares de bases es *de novo* y no había sido comunicada previamente. Se discuten los casos similares hallados en la bibliografía.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SÍNDROME DE KLINEFELTER

J.A. López Medina¹, M. Jiménez-Casquet¹, C. Fuentes¹, J.L. Barrionuevo¹, R. Espigares¹, R. López-Jurado², M. Pérez³ y L. Ortega¹

¹Sección de Dismorfología y Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia. ³Servicio de Genética. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Introducción: El hipotiroidismo congénito se asocia a un mayor número de alteraciones cromosómicas.

Caso clínico: Varón de 14 días remitido por cribado de hipotiroidismo congénito positivo. Embarazo y parto eutócico. Antecedentes familiares sin interés. En la exploración inicial presentaba 3.800 g, talla 52,3 cm, perímetro cefálico, 37 cm, fontanela posterior mayor de 5 mm, macroglosia, llanto ronco y hernia umbilical, sin otros signos. El estudio inicial mostró TSH: 172 µU/ml (valores normales [VN], 0,26-4); FT₄, 0,6 ng/dl (VN 0,65-1,9); FT₃, 2,8 pg/ml (VN, 1,6-4,5). Gammagrafía tiroidea: tiroides sublingual. Edad ósea: normal. Valoración cardiológica: cava superior izquierda con drenaje en seno coronario sin trascendencia clínica. Se instauró LT₄ a 10 µg/kg/día. El seguimiento con tratamiento sustitutivo demostró crecimiento normal en peso, talla y perímetro cefálico, con función tiroidea normal y edad ósea retrasada un año. A los 6 años y nueve meses pre-

sentaba un peso de 30,4 kg (+ 3 DE), talla de 131,7 cm (+ 3 DE), perímetro cefálico de 54 cm (+ 1 DE), hipertricosis en dorso y mejillas, línea capilar anterior baja, cabello abundante y fuerte; pene de 2,5 cm, testes de 1,2 x 0,8 cm. Laxitud en manos. Piel redundante. Columna normal y psiquismo normal. Función gonadal: testosterona, 0,06 ng/ml, FSH, 1,1 mU/ml; LH, 0,4 mU/ml. Estradiol < 12 pmol/l. Test mental de McCarthy CI global de 94. Cariotipo: 47,XXY.

Comentario: Desde que Campbell y Price diagnosticaron en 1979 4 sujetos con síndrome de Klinefelter e hipotiroidismo congénito, se ha avanzado enormemente en el estudio de las alteraciones cromosómicas asociadas a disgenesia tiroidea. Ante rasgos dismórficos o evolución psicomotriz inadecuada debe plantearse el cariotipo como una exploración más dentro del seguimiento del hipotiroidismo congénito.

SECUENCIA ROBIN-MOEBIUS: DIFERENCIAS CON EL SÍNDROME CAREY-FINEMAN-ZITER

P.D. Iglesias¹, F. Palau², J. Gisbert³ y A. Pérez Aytés¹

¹Hospital Infantil La Fe. ²Instituto de Biomedicina (CSIC). Valencia. ³Servicio ORL. Hospital de La Ribera. Alcira. España.

En 1982, Carey, Fineman y Ziter (sCFZ, MIM: 254940), publicaron los casos de 2 hermanos con un cuadro malformativo complejo consistente en: secuencia de Moebius, secuencia de Pierre-Robin, retraso de crecimiento, hipotonía generalizada y cambios miopáticos en la electromiografía (EMG) y biopsia muscular. Posteriormente se han publicado diversos casos de sCFZ basados en la presencia de síndrome de Pierre-Robin y síndrome de Moebius en el mismo paciente. Presentamos 2 casos con esta asociación y valoramos sus diferencias con el sCFZ (tabla 1).

Discusión: Basándose en la experiencia de estos 2 casos y la revisión de la literatura médica realizada, parece existir una entidad diferente al sCFZ, denominada secuencia Robin-Moebius, que se caracterizaría por: presentación como caso esporádico, hipotonía inicial que mejora progresivamente, EMG con patrón de afectación neurogénico y defectos distales en extremidades (pies zambos, defectos en dedos). El sCFZ presenta: recurrencia en hermanos/as, evolución con persistencia de la hipotonía muscular, EMG con patrón miopático. Nuestros 2 casos representarían ejemplos de secuencia Robin-Moebius. El origen del sCFZ sería una miopatía no filiada, y en el origen del Robin-Moebius estarían probablemente implicados mecanismos disruptivos vasculares.

Agradecimiento. Esta comunicación está financiada por la Beca EVES: PS-025/2002 (Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana).

SÍNDROME DE POTOCKI-SHAFFER CON MICRODELECIÓN 11P11.2-P12. A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Galán Gómez, J.M. Carbonell Pérez, J. Sáenz Hurtado, M.C. Ledesma Alcázar y J.J. Cardesa García

Unidad de Genética y Departamento de Pediatría. Hospital Materno Infantil. SES. Facultad de Medicina. UEX. Badajoz. España.

Caso clínico: Paciente de 11 años que fue valorado a los 11 meses por rasgos dismórficos y hipoplasia del cuerpo calloso.

TABLA 1.

	Caso 1	Caso 2
Sexo	Varón	Varón
Edad actual	5 años	4 años
Defectos congénitos	Fisura palatina, microglosia, micrognatia, pies zambos, hipoplasia primer dedo mano derecha, clinodactilia segundo dedo de ambas manos	Micrognatia, fisura palatina, inclinación antimongoloide ojos, orejas bajas, clinodactilia 5º dedo
Otros hallazgos clínicos	Hipotonía generalizada, hiporreflexia Parálisis congénita, bilateral VI y VII par EMG: ausencia de respuesta en territorio del facial, bilateral; respuesta normal en musculatura esquelética de extremidades	Hipotonía, escasa actividad Parálisis congénita, bilateral VI y VII par EMG: Ausencia de respuesta en territorio del facial
Diagnóstico inicial	Compatible con sCFZ	Síndrome de Pierre-Robin Síndrome de Moebius
Neuroimagen	RM: signos de atrofia cortical	TC: discreta dilatacion ventrículos laterales
Cariotipo	46,XY (normal)	46,XY (normal)
Evolucion actual	Acude a escuela infantil especial con buen rendimiento Lleva traqueotomía y gastrostomía Se desplaza con ayuda de un andador	Actividad motora y audición normales Comprension normal Lleva traqueotomía y gastrostomía

so. No existían antecedentes familiares de interés. Producto de primer embarazo, bien tolerado y sin patología. Parto a término, eutócico cefálico. No necesitó reanimación al nacer. Peso al nacer, 3.010 g; pequeño cranela, 33 cm. Tuvo pies zambos al nacer. Período perinatal fue normal. A la exploración a los 11 meses presentaba braquicefalia, hendiduras palpebrales cortas, epicantus bilateral, raíz nasal deprimida y ancha y ojos hundidos. Las manos y los pies eran pequeños con dedos afilados, clinodactilia bilateral del meñique y micropene con hipoplasia escrotal.

Desarrollo psicomotor retrasado: comenzó a andar a los 3 años y tiene gran retraso del lenguaje. Controló esfínteres a los 7 años. Presentó una exostosis ósea en el hombro izquierdo a los 4 años. Comenzó con episodios de hiperactividad y agresividad a los 5 años. Presentó estrabismo a los 6 años. Desarrolló autoagresividad a los 8 años. Hasta los 10 años no presentó evidencia clínica de otras exostosis óseas. Fue ingresado a los 11 años por episodio de agresividad.

Exploración a los 11 años: normocefalia, hendiduras horizontales, ojos pequeños, raíz nasal ancha, tabique nasal desviado a la derecha, filtro corto, dientes cariados, micrognatia. Pabellones auriculares de implantación baja. Tumoraciones óseas en los hombros, antebrazos muñecas y rodillas.

Exploraciones complementarias: normales incluyendo bioquímica, orina y cariotipo en sangre periférica en dos ocasiones (11 meses y 5 años). El FISH y el test de metilación para Prader-Willi fueron normales. Estudio molecular para síndrome de fragilidad del cromosoma X normal EEG normal. Ecografía cerebral y RM cerebral: agenesia parcial del cuerpo calloso. Fondo de ojo normal. Radiografías de esqueleto: exostosis óseas en

húmeros, cúbitos, radios, fémures, tibias y peronés. Cariotipo en sangre (2002)(550 bandas): 46,XY,del(11)(p11.2p12).

Comentarios: presentamos un caso de síndrome de Potocki-Shaffer que es un Síndrome de genes contiguos producido por haploinsuficiencia de genes localizados en 11p11.2. Los hallazgos clínicos incluyen foramina biparietal, exostosis múltiples, rasgos dismórficos y retraso mental. Se comenta el caso y se revisa la literatura médica.

A PROPÓSITO DE 2 CASOS DE REORGANIZACIONES CROMOSÓMICAS DESEQUILIBRADAS. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

E. Gabau, M. Guitart, J.M. Belloso, M.C. Domínguez, I. Lorente y J. Artigas

Servicio de Pediatría. Unidad de Genética. Hospital de Sabadell. UDIAT. Corporación Parc Taulí. Barcelona. España.

Introducción: Se comentan 2 casos de recién nacidos con malformaciones múltiples y dismorfia, que debido al pequeño tamaño de los fragmentos implicados fue difícil su reconocimiento y las implicaciones clínicas de estas alteraciones.

Caso 1. Fórmula cromosómica: 46,XY, der(18)t(16;18)(q13.13;p11.23) mat. RN varón a término, PAEG. La madre refiere menos movimientos que en la gestación anterior. Parto vaginal normal.

Exploración al nacimiento: dismorfia facial, pabellones auriculares displásicos, mala oclusión bucal, paladar alto. Pie derecho equinovaro, pie izquierdo talus valgus. Luxación congénita de caderas bilateral. Ambigüedad sexual: hipospadias balánico, micropene y criptorquidia bilateral. Hernia inguinal bilateral. Hipotonía grave. Dificultades para la alimentación.

Los defectos asociados son: riñón izquierdo multiquistico displásico y reflujo vesicoureteral de grado II. SNC: dilatación de los ventrículos laterales en su parte occipital. Foramen oval permeable. Luxación posterior de caderas bilateral. Testículos en conducto inguinal. En la seriada ósea agenesia de segundas falanges del quinto dedo bilateral. Fondo de ojo displasia papilar ojo izquierdo. Presenta un grave retraso psicomotor al año de edad.

Caso 2. Fórmula cromosómica: 46,XY, del(17)(q21.3q23.1) de novo. RN varón, parto a las 32 semanas por RCIU y oligoamnios.

Exploración al nacimiento: P, 1.120 g (-2,5 DE); T: 38 cm (-2,5 DE); PC: 26 cm (-2,5 DE).

Dismorfia craneofacial con frente pequeña e inclinada, hendiduras palpebrales pequeñas con orientación mongoloide. Nariz extremadamente prominente, boca grande con labios finos, fisura palatina en forma de U en paladar blando, orejas de rotación posterior. Prominencia de tórax, manos y pies de gran tamaño con dedos largos que daban aspecto de aracnodactilia. Ausencia de pliegues interfalángicos de los dedos. En las exploraciones complementarias se detectan fracturas antiguas en ambos fémures de inicio prenatal. El niño no ha presentado más fracturas, pero sigue con un retraso psicomotor y pondoestatural grave.

Comentarios: *Caso 1.* La delección en 18p es una de las más frecuentes en la población con una amplia variabilidad fenotípica y que puede incluir las características clínicas que presenta nuestro paciente y agravado por la trisomía 16pter. *Caso 2.* El gen *COL1A1* se encuentra en la región deleccionada. Las mutaciones en este gen se asocian a osteogénesis imperfecta de tipos I y III, lo que explica las fracturas que presentaba. Las características clínicas del paciente se asocian a diferentes genes localizados en la misma región.

SÍNDROME DE MICRODELECCIÓN 22Q11.2 RESULTANTE DE UNA TRANSLOCACIÓN T(6;22) (Q27;Q11).

A. Delicado¹, P. Lapunzina¹, L. Guereta² e I. Lopez Pajares¹

¹Sección de Genética Médica. ²Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Introducción: La mayoría de los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 tienen una delección *submicroscópica*, que generalmente sólo se detecta mediante técnicas de hibridación *in situ* (FISH), aplicando la sonda específica para dicha región. Sin embargo, un pequeño porcentaje de estos pacientes muestran anomalías citogenéticas *visibles*, que incluyen al cromosoma 22, originando una monosomía para la región 22q11.2. Estos hallazgos son poco comunes, estimándose que su frecuencia es menor del 1%.

Caso clínico: Niña recién nacida, primera hija de padres sanos y no consanguíneos. Embarazo a término. Parto normal. Peso al nacer, 2.950 g; talla, 48 cm, y perímetro cefálico, 33 cm. Antecedentes familiares: tío materno con esquizofrenia. A las pocas horas de vida, se observó soplo cardíaco por lo que fue remitida a nuestro hospital para evaluación cardiológica.

Exploraciones complementarias: Ecocardiograma + cateterismo: canal auriculoventricular, arco aórtico derecho y pequeño conducto arterioso. Examen físico: dismorfia facial con hendiduras

palpebrales cortas, hipertelorismo, raíz nasal elevada, punta nariz bulbosa, retromicrognatia y orejas de implantación baja con hélix replegado. Analítica: niveles de calcio y recuento de linfocitos normales. Ecografía abdominal y craneal normales.

Estudios citogenéticos: El estudio citogenético convencional reveló que la paciente tenía sólo 45 cromosomas. Estaba ausente el cromosoma 22, el cual aparentemente había sido translocado al extremo distal de los brazos largos de un cromosoma 6. Se realizaron técnicas de FISH aplicando tres sondas diferentes, con los siguientes hallazgos. *Sonda painting del 22:* dos señales, una en el cromosoma 22 normal y otra señal de tamaño semejante, en el extremo distal de brazos largos del cromosoma derivado 6. *Sonda D22S75:* señal única en cromosoma 22 normal. No existía señal en el cromosoma der(6), mostrando que el punto de rotura era distal al *locus* D22S75. Así pues, se confirmó la pérdida de la región 22q11.2. *Sonda subtelomérica 6q:* dos señales, una en el cromosoma 6 normal y otra en el tercio distal de brazos largos del der(6).

En resumen, su cariotipo era: 45,XX, der (6)t (6;22)(q27;q11)-22. ish der(6)t (6;22)(q27;q11) (wcp 22 +, D22S75 -, subtel 6q +)-22. El cariotipo de la madre fue normal. No se pudo realizar cariotipo al padre de la paciente.

Comentarios: En la mayor parte de los pacientes con microdelección 22q11 asociada a anomalía cromosómica visible. Ésta es debida a translocaciones en desequilibrios. Por ello, en muchas ocasiones la monosomía 22q11.2 se asocia a duplicaciones o delecciones de otros diversos segmentos cromosómicos. Esta paciente muestra un cuadro clínico característico del síndrome de microdelección 22q11.2, sin otros hallazgos adicionales que hagan pensar en una posible monosomía 6q asociada.

SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS: A PROPÓSITO DE UN NUEVO CASO

S. Climent Alberola¹, I. Belda Galiana¹, P. Correcher Medina², I. Vitoria Miñana², A. Hervás Andrés², F. Calvo Rigual² y L. Rodríguez Martínez³

¹Hospital General D'Ontinyent. Valencia. ²Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. ³CIAC/ECEMC. Madrid. España.

Introducción: Desde la primera descripción por Smith et al en 1982 hasta la actualidad se han descrito más de 150 casos de síndrome de Smith-Magenis. Recientemente se han publicado varios artículos relacionados con malformaciones asociadas a esta entidad. El conocimiento de las características clínicas y a las nuevas técnicas de análisis cromosómico (alta resolución y FISH) permitirán ampliar el campo de diagnóstico en el retraso mental.

Caso clínico: Se presenta un nuevo caso de una niña de 7 años de edad remitida desde salud mental infantil y pediatra de zona para estudio de retraso mental, trastornos de la conducta y déficit de atención con hiperactividad.

Antecedentes personales: embarazo controlado. Segunda gestación de diferente padre biológico. Edad materna, 28 años. Fumadora de 20 cigarrillos/día. La madre no ingiere tóxicos. Tampoco refiere infecciones. Parto hospitalario, eutócico a término, cefálica. Edad gestacional, 41 semanas. Peso al nacer, 3.300 g; ta-

lla, 49 cm; perímetro craneal, 34 cm. Apgar 9/10. En el período neonatal, la niña presentó hipotonía neonatal, llanto escaso y dismorfia facial, por lo que se realizó cariotipo: 46,XX.

Desarrollo psicomotor: retraso en el área motora global. Hipotonía. Control cefálico a 6 meses. Marcha después de los 2 años. Retraso en la adquisición del lenguaje. Pronuncia bisílabos después de los 2 años. Hiperactividad. Autoagresión. Baja sensibilidad al dolor. Trastornos del sueño con despertar frecuente nocturno y fases de hipersomnia diurna.

Antecedentes familiares: padres sanos. Hermana de 16 años sana. No refiere antecedentes familiares de retraso mental.

Exploración física: peso, 16.600 g ($P < 3$); talla, 112 cm ($P < 3$); perímetro craneal, 50 cm ($P < 3$). Retraso pondoestatural desde época posnatal. Retraso psicomotor más acentuado en área del lenguaje. Carácter sociable. Voz ronca. Disminución de la sensibilidad al dolor. Craneofacias: braquicefalia con desproporción craneofacial (e hipoplasia facial medial). Cara aplanada. Sinofridia. Pelo ralo y lacio. Nariz ancha y aplanada. Epicantus. Paladar ojival. Orejas en retroposición e implatación baja. Extremidades: braquidactilia. Cicatrices residuales de autoagresión. Cardiovascular: tonos rítmicos. No soplos. Genitourinario femenino normal.

Exploraciones complementarias: RM cerebral: estructuras cerebrales normales. Serie esquelética: desproporción craneofacial con pérdida del ángulo mandibular. Densidad ósea normal, sin que se aprecien malformaciones óseas displásicas. Edad ósea: 5 años, retrasada. Audiometría normal. Bioquímica: hipercolesterolemia (colesterol total: 203; colesterol LDL: 136). Hemograma y orina normales. Revisión oftalmológica: miopía y astigmatismo. Ecocardiografía normal. Ecografía renal: ectasia grado I, riñón derecho. Cariotipo: 46,XX (bandas GTL). Estudio FISH: confirma microdelección 17p11.2 (46,XX ish17p11.2 (FL 1-)).

Conclusiones: Aunque se trata de un síndrome poco frecuente debe sospecharse en todo estudio de retraso mental. Tomaremos como referencia para el diagnóstico clínico los signos "guía" de alteraciones del comportamiento (autoagresión/baja sensibilidad al dolor) y trastornos del sueño. Se requerirá estudio y seguimiento multidisciplinario dadas las malformaciones que presenta frecuentemente.

VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA DELECCIÓN 22Q11.2

M. de Felipe¹, C. Fuentes¹, J.A. López¹, J.L. Barrionuevo², M.M. Rodríguez³, S. Roldán⁴, S. Pedrinaci⁵ y L. Ortega¹

Servicios de ¹Pediatría, ²Endocrinología y Dismorfología Infantil,

³Cardiología infantil, ⁴Neuropediatría y ⁵Genética.
HMI Virgen de las Nieves. Granada. España.

Introducción: La microdelección 22q11.2 afecta a 1/5.000 recién nacidos vivos, y está implicada en la etiología de diversas entidades clínicas, englobadas bajo el acrónimo CATCH-22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, hipoplasia tímica, paladar hendido, hipocalcemia, delección 22q11).

Material y métodos: Estudio retrospectivo de niños con sospecha diagnóstica de síndrome de Catch 22, en nuestro hospital entre 1996-2003 ($n = 18$), ocho con estudio molecular genético (EM) positivo y 10 negativo (FISH o microsatélites), con un análisis descriptivo de las anomalías asociadas.

Resultados: Presentaron anomalías cardíacas 7 de los 8 pacientes con EM positivo y cinco de los 10 negativos; alteraciones endocrinometabólicas en cinco de los positivos (3 casos hipocalcemia-hipoparatiroidismo) y dos de los negativos; hendidura palatina dos de los positivos y uno de los negativos; inmunodepresión celular dos de los positivos. En ambos grupos existían anomalías oculares, ORL, esqueléticas, neurológicas y digestivas asociadas. Encontramos un niño con fenotipo de síndrome ptosis-blefarofimosis-*epicantus*, con hipotiroidismo, hipotonía, sin cardiopatía, con EM positiva.

Discusión: Existe una gran heterogeneidad clínica en este síndrome, siendo necesaria una evaluación global tras su diagnóstico, para la detección y el tratamiento precoz de las anomalías asociadas.

Destacamos el caso de presentación fenotípica atípica hallado, ya que cada vez se aportan nuevos fenotipos no clásicos asociados a la microdelección 22q11.2, gracias al mejor conocimiento del síndrome y al avance de las técnicas citogenéticas.

MALFORMACIONES RESPIRATORIAS EN EL SÍNDROME CARDIOFACIAL

M.D. Pastor Vivero¹, M. Sánchez-Solís¹, E. Guillén Navarro², H. Alarcón Martínez¹ y M. Marco García¹

¹Unidad de Neumología Infantil. ²Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: El síndrome cardiorfacial o síndrome de Cayler asocia la facies asimétrica con el llanto a otras malformaciones, que pueden afectar a cabeza y cuello, cardiovasculares, esqueléticas, del tracto genitourinario, SNC, gastrointestinales y otras menores. Las del tracto respiratorio son poco frecuentes. Se presentan 2 casos de niños, en los que destacaban las manifestaciones respiratorias.

Casos clínicos: *Caso 1:* niño ingresado al nacimiento por dificultad respiratoria, que precisa ventilación mecánica. En la exploración física destaca la desviación de la comisura bucal hacia abajo y la derecha con el llanto y disminución del murmullo vesicular en lóbulo superior izquierdo (LSI). En la radiografía de tórax destaca enfisema del LSI con atelectasia de llingula y lóbulo inferior izquierdo (LII). Además, presentaba agenesia renal derecha, hipertrofia compensadora del riñón contralateral y dilatación grado I-II del sistema excretor izquierdo. Cariotipo 46,XY, normal. FISH 22q.11.2, normal.

Caso 2: lactante, diagnosticado de conducto arterioso permeable, remitido por llanto disfónico. En la exploración destacaba nariz ganchuda, pabellón auricular derecho displásico, desviación de la comisura bucal con el llanto hacia la derecha, soplo sistólico y estridor inspiratorio. Se practicó fibrobroncoscopia, en la que se observó membrana laríngea que afectaba al tercio anterior de las cuerdas vocales y estenosis subglótica. Cariotipo 46,XY, normal. FISH 22q.11.2, normal.

Comentario: En el síndrome cardiorfacial se deben descartar otras malformaciones asociadas, sobre todo cardiovasculares, renales y esqueléticas, sin olvidar el aparato respiratorio, donde la frecuencia de anomalías descritas es baja, probablemente porque no son investigadas.

SÍNDROME DE OPITZ

M.A. Molina Rodríguez, J. Guerrero-Fernández, M. Martínez Ruiz,
O. Gómez Bueno y R. Gracia Bouthelier

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

Varón de 8 años y medio que fue remitido para valoración de rasgos dismórficos.

Antecedentes personales: hipospadias escrotal, reflujo vesicoureteral grado V con megauréter, cardiopatía (displasia valvular pulmonar con insuficiencia pulmonar leve), laringitis frecuentes con neumonías y broncoespasmos de repetición. Fue intervenido de hipertelorismo e hipospadias. El desarrollo psicomotor ha sido normal.

Exploración física: peso, 31 kg (P₇₅); talla, 136 cm (P₇₅). Destaca hipertelorismo con puente nasal amplio e inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales. *Filtrum* largo y plano, labio superior fino y fisura en punta de la lengua (frenillo corto). Los pabellones auriculares se disponen en rotación posterior. Se palpan testículos y se observa la existencia de un pene normal con restos de hipospadias reparado.

Exploraciones complementarias: cariotipo 46,XY. No se detecta microdelección del cromosoma 22 en la región 22q11.2. El estudio molecular del gen *MID1* muestra una delección del 5pn en el exón 1. Esta mutación fue hallada en heterocigosis en la madre del niño.

Diagnóstico: síndrome de Opitz de herencia ligada al cromosoma X.

SÍNDROME QUE SIMULA INFECCIÓN INTRAUTERINA (SÍNDROME SEUDO-TORCH)

A. Sanchís¹, L. Cerveró¹, A. Bataller¹, J.L. Tortajada¹, A. Pineda¹,
V. Gómez Casals² y M.L. Martínez-Frías³

¹Servicio de Pediatría y ²Análisis Clínicos. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ³CEMCC/CIAC Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

La presencia en un recién nacido de microcefalia, calcificaciones cerebrales con o sin alteraciones hemáticas y de la función hepática, se identifica habitualmente con una infección intrauterina. Sin embargo, en algunas ocasiones, las determinaciones analíticas no demuestran dicha infección. En 1994, Reardon et al delimitaron una entidad autosómica recesiva que mimetiza una infección intrauterina, que cursa con retraso mental grave y con expresión clínica variable incluso en los casos familiares, según se asocie o no afectación hemática y hepática. Se caracteriza además porque la microcefalia y las calcificaciones cerebrales están presentes en el período neonatal inmediato. Actualmente se desconoce la causa de este trastorno y es importante tenerlo en cuenta porque como se ha comprobado, el riesgo de recurrencia en hermanos es alto, del 25% como corresponde a una enfermedad autosómica recesiva, y no el prácticamente nulo que se observa en las infecciones intrauterinas. Además, la microcefalia y las calcificaciones intracraneales suelen aparecer en el tercer trimestre de gestación, por lo que el posible diagnóstico prenatal es muy tardío.

Existe otra entidad, también autosómica recesiva, progresiva y con expresividad clínica variable, que también recuerda una in-

fección intrauterina: el síndrome de Aicardi-Goutières. Cursa también con microcefalia, crisis convulsivas y calcificaciones cerebrales, pero suele manifestarse en la lactancia, tras un período de normalidad. Analíticamente se caracteriza por una pleocitosis no infecciosa del LCR. Recientemente se ha informado de una tasa elevada de interferón alfa en el LCR de estos pacientes y se ha identificado un *locus* génico en el cromosoma 3 (3p21), por lo que se ha planteado la posibilidad de que ambas entidades puedan estar relacionadas por un origen común.

Presentamos 2 pacientes varones, hermanos y nacidos con 6 años de diferencia, hijos de una pareja joven y consanguínea, con cuadro compatible con síndrome que simula infección intrauterina. En el segundo, el análisis del LCR muestra pleocitosis no infecciosa y concentraciones muy elevadas de interferón alfa.

UN CASO DE SÍNDROME DE RAINE Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

G. Rodríguez Criado¹, A. Fernández Lorite²,
A. González Meneses¹ e I. Gómez de Terreros¹

¹Unidad de Dismorfología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Linares. España.

Introducción: Raine publicó en 1989 el caso de un feto muerto con microcefalia, exoftalmos, nariz y región facial media hipoplásica, hiperplasia de las encías, hendidura palatina, orejas de implantación baja y osteosclerosis. Otros 11 casos se han descrito desde entonces, algunos con calcificaciones cerebrales y atresia de coanas. La herencia se ha sugerido autosómica recesiva.

Caso clínico: Padres sanos no consanguíneos. Embarazo curso con hipotiroidismo tratado con 50 mg al día de Levothroid®. Hiperemesis importante. Polihidramnios.

Parto por cesarea a las 41 semanas de gestación; Apgar, 8-9; pesó al nacer 2.550 g; talla, 47 cm; perímetro craneal, 35 cm.

La niña presentó dificultades para alimentarse y crisis de hipertensión y cianosis con las tomas de alimento y nistagmo y se le diagnosticó sepsis por *Escherichia coli*.

Fue visitada a los 2 meses: peso al nacer 3.400 g; longitud, 53 cm; perímetro craneal, 35 cm. Marcada proptosis, blefarofimosis, hendiduras palpebrales antimongoloides. Orejas pequeñas y bajas. Nariz pequeña con puente aplanado, con mínima bifidez de la punta y narinas pequeñas. La boca era pequeña, con trismus discreto, labios finos y el superior corto, permitiendo ver constantemente las encías hipertróficas y abollonadas; paladar ojival. Micrognatia.

Se practicaron los estudios habituales, colesterol, metabólicos, citogenético normales.

Cardiológico: engrosamiento del septo en su parte media. Oftalmológico: máculas aplásicas, vasos coroideos transparentes. Ecografía ocular y abdominal normales. Radiografía de cráneo: esclerosis de la base del cráneo y de las mastoides. TC craneal: calcificaciones puntiformes. TC de cráneo tridimensional: hipoplasia malar, órbitas pequeñas. RM craneal: atrofia corticosubcortical, hipoplasia del vermis cerebeloso, calcificaciones cerebrales y cerebelosas.

Falleció al año de edad.

Discusión: Se efectúa una revisión de los casos publicados.

Conclusiones: Es el primer caso de síndrome de Raine publicado en España. Se trata de una forma más benigna que los casos descritos hasta ahora, posiblemente una mutación alélica del gen del síndrome de Raine.

DELECIÓN TERMINAL DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 3

B. Beseler, J.M. Paricio, L. Santos, M. Sánchez, M.J. Benlloch y M. Ferriol

Servicio de Pediatría. Hospital Marina Alta. Denia. Alicante. España.

Introducción: El síndrome de deleción del brazo corto del cromosoma 3 fue descrito a principios de los años 1980 y se define por retraso del crecimiento intrauterino, retraso del crecimiento posnatal, retraso mental y facies característica definida por frente estrecha con sutura metópica prominente, ptosis palpebral con o sin fisuras cortas, narinas antrvertidas, puente nasal deprimido y mandíbulas pequeñas. Nosotros presentamos el caso de un niño de 7 años en la actualidad.

Caso clínico: *Antecedentes perinatales:* primera gestación controlada con hiperglucemia en el séptimo mes. No exposición a tóxicos. Parto a las 40 semanas cefálico, eutócico. Apgar, 9/10. Peso al nacimiento, 2,720 g; talla, 46 cm; perímetro craneal, 32,5 cm. Presentó ictericia no inmune con cifras máximas de bilirrubina de 16,7 mg/dl. *Antecedentes familiares:* padres sanos, jóvenes y no consanguíneos. No otros antecedentes de interés. *Evolución:* ingreso a los 22 días en estado de malnutrición. Facies peculiar por encía superior hipertrófica, pabellones auriculares pequeños y displásicos por lóbulo con hendidura central y retrognatia. Hernia inguinal bilateral y hernia umbilical. Al mes de vida reingresó por estancamiento ponderal. En una exploración más detallada se apreciaba además de los hallazgos previos: narinas antevertidas, *filtrum* largo, pulgares anchos e hidrocele bilateral. Ecografía renal: dilatación de vía renal izquierda. Estudio básico metabólico normal. Test del sudor normal. Serie ósea: retraso en la aparición de los núcleos de osificación. Se realiza cariotipo informado como 46,XY. Mala evolución con varias intervenciones quirúrgicas por hernias inguinales y umbilical, reflujo gastroesofágico y hendiduras palpebrales pequeñas. Convulsiones febriles a partir de los 15 meses tratadas con ácido valproico. Retraso mental con deambulación a los 3 años, ausencia de lenguaje e inquietud motora. A los 3 años, dada la falta de diagnóstico del paciente y la mala evolución con retraso psicomotor (ausencia de deambulación y de lenguaje) se repitió el cariotipo, que informó de 46,XY, del(3)(p25- > pter), síndrome cromosómico claramente identificado y que explica la tórpida evolución del niño, el cual en el momento actual tiene 7 años y presenta un retraso mental con ausencia de lenguaje, inquietud motora, esófago de Barrett, obstrucción aérea a nivel de vías respiratorias altas y desde hace 4 meses episodios de pérdida de conciencia y tono de forma brusca que en una ocasión se ha seguido de movimientos tonicoclónicos generalizados.

Discusión: En los últimos años las publicaciones van encaminadas a intentar identificar los genes codificados en estas zonas cromosómicas que puedan ser responsables de los hallazgos fenotípicos que definen al síndrome. A este respecto se han encontrados microdeleciones que respetan la porción terminal del brazo corto de cromosoma 3. Hasta ahora la fracción más pequeña responsable del síndrome se ha identificado entre los marcadores D3S360 y D3S1304 donde se encuentran codificados los genes *CALL*, *ITPRI*, *AD7C-NTP*, *MEGAP* y Contactina 4. Las deleciones más centroméricas se asocian a cardiopatía, posiblemente por la presencia del gen de la caveolina 3. No se han descrito casos que hallan desarrollado la enfermedad de Von Hippel-Lindau incluso en aquellos casos en los que la deleción incluye el gen inhibidor que impide el desarrollo de esta enfermedad.

DELECCIONES CROMOSÓMICAS Q TERMINALES EN 2 NIÑOS CON DEFECTOS DE GENITALES EXTERNOS COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN AL NACIMIENTO

F. López-Grondona¹, L. Rodríguez¹, I. Arroyo², J. Espinosa³ y M.L. Martínez-Frías⁴

¹Sección de Genética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántar. Cáceres. ³Servicio de Pediatría. Hospital Valle del Nalón. Riaño. Asturias. ⁴Directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), y del ECEMC. Profesora Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Clásicamente, las anomalías cromosómicas se han relacionado con síndromes polimalformativos y fenotipos dismórficos. Sin embargo, con el avance de la citogenética de alta resolución y molecular, se han empezado a identificar alteraciones cromosómicas muy pequeñas, que no eran visibles con las técnicas de menor resolución en niños que no presentaban los fenotipos considerados susceptibles de tener cromosopatías. Por otro lado, al haberse ampliado el estudio citogenético a todos los niños con anomalías congénitas, independientemente de si eran polimalformados o tenían sólo defectos aislados (como se hace en el ECEMC), se han empezado a encontrar alteraciones cromosómicas muy pequeñas en niños recién nacidos con un solo defecto congénito.

Se presentan dos casos del ECEMC referidos a nuestro Laboratorio de Citogenética por presentar anomalías genitales como única manifestación al nacimiento. En un caso se trataba de una criptorquidia bilateral, y en el otro de una criptorquidia derecha e hipospadias perineal. En ambos niños se identificó una deleción terminal del brazo largo de 2 cromosomas diferentes: deleción 22q13.2 y deleción 18q 23, respectivamente. Estas deleciones se confirmaron posteriormente con estudios de FISH.

El objetivo de esta comunicación es destacar que aunque las anomalías cromosómicas, por lo general, se manifiestan con fenotipos dismórficos y síndromes polimalformativos (indicación clásica para estudio cromosómico), ésta no es una regla exacta. Hay casos, como los que presentamos, en los que existe sólo una anomalía aislada al nacimiento, y en los que el cariotipo muestra que existe una alteración cromosómica muy pequeña,

que cambia el pronóstico del niño. No hacer cariotipo de alta resolución a todos los niños que nazcan con malformaciones aisladas graves o leves, si son variadas, o se asocian con retraso del crecimiento intrauterino, va a demorar el diagnóstico hasta la aparición del retraso psicomotor, que suele comenzar a estudiarse después de los 6 meses de vida. Por otro lado, si los cariotipos en los recién nacidos se hacen de baja resolución (menos de 550 bandas) y son informados como normales, el retraso del diagnóstico puede prolongarse por años, con importantes consecuencias tanto para el niño como para la familia, ya que tampoco se habrían identificado a los padres portadores.

En los 2 casos que presentamos, se estudia la evolución y se discute la ventaja de realizar el diagnóstico precoz. Esta ventaja es evidente, ya que permitirá establecer la terapia de estimulación adecuada, descartar otras malformaciones asociadas que aún no se manifiestan al nacer y vigilar evolución.

DELECCIONES DISTALES EN EL CROMOSOMA 10

J.A. Bafalliu¹, E. Guillén Navarro², I. López¹, P. Salas¹
y F.J. Hernández Ramón³

¹Unidad de Citogenética. ²Unidad de Genética Médica y Dismorfología.
³Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: Las deleciones cromosómicas distales son la causa de un número importante de casos asociados a retraso mental, dismorfia facial y/o malformaciones. En ocasiones resulta difícil, tanto su detección como concretar con precisión la región afectada. Se presentan 2 casos de deleciones distales del cromosoma 10.

Casos clínicos: *Caso 1:* recién nacida a término, con peso de 2.440 g y longitud de 45 cm, con Apgar 5-8, que a los pocos minutos de vida inicia dificultad respiratoria. Presenta dismorfia craneofacial, incluyendo braquicefalia, pliegue nucal redundante, retrognatia, fisura de paladar duro y orejas de implantación baja; Ortolani bilateral positivo e hipotonía axial. Crisis convulsivas (sin alteraciones iónicas) y deterioro progresivo, y falleció a los 8 días de vida. Estudio anatomopatológico: comunicación interventricular (CIV), pulmones malformados e hipoplasia tímica y de suprarrenales. Cariotipo en sangre con bandas GTG muestra una deleción en el brazo corto del cromosoma 10. Se realiza hibridación *in situ* con sonda subtelomérica 10p para delimitar el punto de rotura. Se compara con los casos previamente descritos.

Caso 2: lactante de 9 meses de edad con retraso del crecimiento prenatal y posnatal, dismorfia facial, reflujo vesicoureteral grado IV izquierdo y retraso psicomotor. El cariotipo de alta resolución con bandas GTG muestra una deleción en el brazo largo del cromosoma 10. Se define el punto de rotura mediante FISH con sonda subtelomérica 10q. Se compara con los casos previamente descritos.

Discusión: Se destaca la importancia de obtener cariotipos de alta resolución para la detección de deleciones de pequeño tamaño, así como el empleo de sondas subteloméricas como herramienta para precisar los puntos de rotura.

DUPLICACIÓN 19Q13-QTER COMO CONSECUENCIA DE UNA INVERSIÓN PERICÉNTRICA DEL CROMOSOMA 19 DE ORIGEN MATERNO

I. López¹, E. Guillén Navarro², J.A. Bafalliu¹, I. Esteban³
y L. Alonso⁴

¹Unidad de Citogenética. ²Unidad de Genética Médica y Dismorfología.
³Sección de Lactantes del Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Santa María del Rosell de Cartagena. España.

Introducción: La inversión del cromosoma 19 es una anomalía cromosómica rara. Se presenta un caso con duplicación y deficiencia para el cromosoma 19, como consecuencia de una inversión de origen materno.

Caso clínico: El paciente fue remitido a los 2 meses de edad por retraso de crecimiento, dismorfia craneofacial (angioma interiliar, hipertelorismo, desviación palpebral antimongoloide, raíz nasal ancha con punta prominente, *filtrum* corto y ancho, boca en V invertida, paladar ojival, orejas displásicas y de baja implantación), comunicación interventricular, micropene y criptorquidia bilateral, clinodactilia y surco simiesco e hipotonía. En el estudio del cariotipo se detectó material extra en el brazo corto del cromosoma 19. El cariotipo de la madre reveló una inversión pericéntrica 19 (p13.3;q13.3). El niño presenta por lo tanto un cromosoma recombinante de dicha inversión, con duplicación 19q13.3-qter y deleción 19p13.3-pter. Dicha alteración se confirma con técnicas FISH, utilizando sondas teloméricas y de cromosoma completo.

Discusión: Las duplicaciones de la parte distal de la banda 19q13 se han descrito en aproximadamente 15 pacientes, pero ninguno derivado de una inversión. Los reordenamientos que afectan al cromosoma 19 pueden pasar desapercibidos debido a la dificultad que a veces supone reconocer el patrón de bandas G.

MONOSOMIA 21 COMPLETA. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS, CLÍNICOS, CITOGENÉTICOS, MOLECULARES Y ANATOMOPATOLÓGICOS

M.A. Mori¹, P. Lapunzina¹, I. Delicado¹, G. Núñez⁴, M.L. De Torres¹, F. Herrero², E. Valverde³, I. López-Pajares¹
y J.I. Rodríguez⁴

Servicios de ¹Genética Médica, ²Fisiopatología Fetal, ³Neonatología y ⁴Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Caso clínico: Se presenta un paciente con diagnóstico prenatal de retraso de crecimiento intrauterino grave y microcefalia. La funiculocentesis demostró la presencia de una monosomía total del cromosoma 21, posteriormente confirmada en otros tejidos. Mediante la aplicación de FISH se descartó la existencia de translocaciones y rearrreglos cromosómicos submicroscópicos. El análisis de microsátélites demostró que el origen parental del cromosoma presente era paterno. Al nacer (35 semanas) se observó además hipotonía, microcefalia en -7,7 DE, microftalmía bilateral, dismorfias faciales (puente nasal deprimido, orejas de implantación bajas y displásicas, agenesia del meato auditorio externo, etc.), piel redundante en el cuello, tórax estrecho, escroto plano, criptorquidia, hipospadias, micropene, camptodactilia, hipoplasia de uñas, pliegues palmares y

plantares anómalos. El paciente falleció durante el primer día de vida.

La anatomía patológica reveló una displasia de la válvula pulmonar, con hipertrofia del ventrículo derecho, ausencia de riñón derecho y riñón izquierdo multilobulado, microquistes de los conductos colectores corticales. Hiperplasia de páncreas endocrino con displasia del páncreas exocrino. El cerebro tenía una polimicrogiria y holopresencefalia semilobular. Microscópicamente los tractos piramidales eran hipoplásicos y se observaron heterotopias gliales en la corteza cerebelosa y en las meninges. En el ojo izquierdo no presentaba córnea, cámara anterior ni retina y el ojo derecho mostró una necrosis isquémica del polo anterior con fibrosis y una fusión de la esclerótica con los cuerpos ciliares. La cámara posterior mostró una retina necrótica.

Este paciente es uno de los casos mejor estudiados (ecografía prenatal, citogenética en sangre y tejidos, biología molecular y anatomía patológica) entre las escasas comunicaciones de esta infrecuente patología.

CARACTERIZACIÓN DE UNA REORGANIZACIÓN CROMOSÓMICA COMPLEJA *DE NOVO* EN UNA NIÑA CON RETRASO MADURATIVO MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR

C. Hernando^{1,2}, P. Grao², M.A. Rigola², C. Preciado², C. Soler³ y C. Fuster¹

¹Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

²Departamento de Genética. CERBA Internacional, S.A.E., Sabadell. Barcelona. ³Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Vigo. España.

Las reorganizaciones cromosómicas complejas (CCR) se definen como alteraciones estructurales que afectan a más de dos cromosomas, pudiendo tener un origen familiar o *de novo*. Presentamos un caso de CCR "aparentemente equilibrada" y *de novo*, identificada mediante la utilización conjunta de bandas G, FISH e hibridación genómica comparada de alta resolución (HR-CGH) en una niña de 12 años. Al año de edad, la paciente presentaba hiperlaxitud articular, hipotonía generalizada, y fue diagnosticada de atrofia cortical subluxación de ambos cristalinos y miopía magna bilateral. No presentaba enfermedad neurológica ni dismorfias. Actualmente presenta una aceptable evolución psicomotora, algo bradipsíquica, persistiendo la hipotonía y el escaso desarrollo muscular, sobre todo en miembros inferiores. El estudio citogenético realizado mediante bandas G evidenció la presencia de una inversión en uno de los cromosomas 7, inv(7)(p13;q32), con una aparente deleción de su parte distal, del(7)(q36) y una translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 15, t(14;15)(q11.2;q15). El cariotipo de los padres era normal. El posterior análisis mediante FISH-multicolor (24 colores) mostró que en el mismo el cromosoma 15 translocado se encontraba la banda 7q36, originando el cromosoma der(15)(15;7;14)(q15;q36;q11.2). Esta inserción fue confirmada por FISH mediante la utilización de la sonda de pintado del cromosoma 7. Así mismo, la HR-CGH no detectó ni ganancias ni pérdidas de material cromosómico. Nuestro resultado indica que las anomalías fenotípicas observadas en esta paciente pueden ser el resul-

tado de una pequeña pérdida de material cromosómico (inferior a 3 Mb) o de la modificación de la actividad de algún/algunos genes situados en las regiones cromosómicas implicadas en esta RCC.

Agradecimientos: Este trabajo se ha realizado gracias al soporte económico de la DGEIC (PB 98-0891).

DISPLASIA CRANEODIAFISARIA CON AFECTACIÓN METAFISARIA

G. Rodríguez Criado, A. González-Meneses López e I. Gómez de Terreros

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

La displasia craneodiafisaria es una enfermedad genética caracterizada por un modelado anormal de los huesos del cráneo con hipertelorismo e hiperostosis junto a una displasia fundamentalmente diafisaria de los huesos largos, incluida entre las displasias craneotubulares y compartiendo similitudes clínicas con la displasia craneometafisaria.

Caso clínico: Se presenta el caso de una niña hija de padres sanos, no consanguíneos, con una hermana mayor sana, y con un embarazo y parto normales (peso al nacer, 2.890 g; talla, 49 cm; perímetro craneal, 35 cm), en la que se detectó un aumento progresivo del perímetro craneal junto a un fallo de metro (con 6 meses, peso en el P₃, longitud de -2,2 DE y perímetro craneal de +3,5 DE), junto a una hiperostosis de los huesos del cráneo. En este momento destacaba una nariz pequeña con la raíz hundida y la base ancha, cornaje nasal y miembros. El mapa óseo mostraba una osteosclerosis marcada de los huesos largos y de la base del cráneo, con ausencia del ángulo mandibular y clavículas anchas y cortas. Las metafisis de los cúbitos y radios eran osteopénicas con la parte distal desfleada y ensanchada. Se sugirió entonces el diagnóstico de picnodisostosis, realizándose el estudio molecular del gen de la catepsina K resultó negativo, aunque continúan el estudio a otros niveles.

La deambulación se produjo a los 16 meses. Con 22 meses presentaba un habla adecuada, su peso se encontraba en el P₁₀, una talla de -2,4 DE y un perímetro craneal de +7 DE. A esta edad destacaba un aumento de la base de la nariz con una fascies característica de displasia craneodiafisaria. No obstante, presentaba una curvatura de las tibias y los peronés hacia abajo. Nunca ha presentado hepatoesplenomegalias ni esplenomegalias. Se han realizado estudios de imágenes del SNC, que muestran dilatación de ventrículos cerebrales que se encuentra en seguimiento por neurocirugía. Se han realizado también hemogramas en repetidas ocasiones, todos normales. La bioquímica sanguínea es, así mismo, normal.

Las características faciales, junto a las anomalías radiológicas, sugieren el diagnóstico de displasia craneodiafisaria. El diagnóstico diferencial de esta entidad debe realizarse con el resto de las displasias craneotubulares, en especial con la forma autosómica recesiva de la displasia craneometafisaria, donde la afectación de la cara es menos marcada, no suele haber afectación diafisaria salvo en la primera infancia, sino exclusivamente metafisaria, y no se produce el aumento del perímetro craneal,

que sí es muy característico de la displasia craneodifisaria. La evolución de los rasgos faciales ha descartado el diagnóstico de sospecha de picnodisostosis. Nuestra paciente presenta una afectación metafisaria, no sólo difisaria, con osteopenia y ensanchamiento de las metafisis, especialmente en las rodillas. En algunos casos de displasia craneodifisaria se aprecia una afectación metafisaria que puede producir una incurvación de los miembros en ocasiones pero que suele ser leve, lo cual ha llevado a algunos autores a sugerir que la displasia craneodifisaria y la craneometafisaria autosómica recesiva pudieran ser parte de un mismo espectro, diferenciándola de la displasia craneometafisaria autosómica dominante, que tiene una afectación menor de la cara.

Discusión: La principal complicación de este cuadro es la compresión de pares craneales por el crecimiento del hueso, que requiere intervención quirúrgica aunque, generalmente, con malos resultados. Se han intentado diversos tratamientos farmacológicos, con escaso éxito. Nuestra paciente no ha mostrado anomalías en la visión o la audición en las exploraciones realizadas hasta la fecha.

EMBRIOPATÍA POR METIMAZOL

A. Galera Miñarro¹, E. Guillén Navarro^{1,2}, M.A. Giménez Abadía¹, M.I. Palacios Muñoz¹ e I. Esteban Zurrón¹

¹Sección de Lactantes y ²Unidad de Genética Médica y Dismorfología.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción: La embriopatía por metimazol se ha descrito recientemente y se caracteriza por rasgos dismórficos menores, atresia de coanas y/o atresia esofágica, retraso de crecimiento y retraso psicomotor. Otras anomalías relacionadas, publicadas hasta la fecha, han sido agenesia renal bilateral, aplasia de cutis e hipotelia/atelia.

Caso clínico: Se presenta el caso de una lactante de 5 meses remitida a la consulta de genética por atresia esofágica para asesoramiento genético a los padres. *Antecedentes familiares:* primera gestación de madre de 29 años, con hipertiroidismo de 3 años de evolución. Padre: 27 años, sano. Sin consanguinidad entre ambos. No antecedentes de malformaciones en la familia. *Antecedentes personales:* embarazo controlado. Tratamiento con 45 mg de metimazol diarios durante el primer mes. Polihidramnios. Parto a las 36 semanas, eutócico. Peso al nacer, 2.080 g. Apgar: 7/9. Al nacimiento fue diagnosticada de atresia esofágica tipo I y atresia de coana izquierda. Se realizó gastrostomía a las 48 h de vida y corrección definitiva a los 3 meses. En la exploración destacaba peso y talla por debajo del P₃, perímetro craneal en el P₃₋₂₅, nariz pequeña con narinas antevertidas (narina izquierda más pequeña), leve retrognatía, paladar ojival, pabellones auriculares puntiagudos, clinodactilia quinto dedo mano izquierda e hipotonía axial. Exámenes complementarios: ecografía cerebral y renal normales; radiología de columna y extremidades superiores: normal; cariotipo: 46,XX, normal; evaluación neurológica: retraso psicomotor.

Discusión: Las anomalías de esta paciente son atribuibles a la exposición intraútero al metimazol. El reconocimiento de sus

efectos teratógenos es esencial para un adecuado asesoramiento genético y para la planificación de futuros embarazos. Recientemente, Dumic et al (*Am J Med Genet* 2002) describen un caso con fenotipo similar sin evidencia de exposición prenatal a metimazol y plantean la posibilidad de que pueda ser un síndrome genético, cuya fenocopia podría ser producida por el metimazol.

MEDICAMENTOS Y FENOCOPIAS

E. Rodríguez-Pinilla¹, G. Dequino¹, C. Mejías¹
y M.L. Martínez-Frías²

¹Sección de Teratología Clínica del ECEMC y SITTE.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

²Directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)

y del ECEMC. Profesora Departamento de Farmacología.

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Se define como Fenocopia a todo fenotipo inducido u originado por una causa ambiental que reproduce las manifestaciones clínicas propias de un fenotipo de causa genética. La expresión clínica de muchos de los medicamentos teratogénicos conocidos en la actualidad simula el cuadro clínico de uno (o varios) síndromes genéticos. Es decir, la exposición materna a un medicamento teratogénico puede provocar una fenocopia en el recién nacido.

La talidomida, la aminopterina, la warfarina, el fluconazol, el carbimazol/tiamazol, el misoprostol y las benzodiazepinas son claros ejemplos de teratógenos que "reproducen" la expresión clínica de síndromes genéticos o cromosómicos. Además de ello, hoy día sabemos que el concepto de fenocopia no es exclusivo de cuadros polimalformativos, sino que defectos congénitos de etiología multifactorial (como la espina bífida o el labio leporino) o con etiología disruptiva vascular (como la gastrosquisis) pueden igualmente ser reproducidos por la exposición a ciertos medicamentos. Para ilustrar estos ejemplos podemos citar el ácido valproico (para la espina bífida), los corticoides (para el labio leporino) y los AINE como la aspirina/ibuprofeno (para la gastrosquisis).

La importancia de conocer qué medicamentos pueden reproducir fenotípicamente un síndrome, es de una enorme trascendencia a la hora del asesoramiento genético. Tras la identificación de que el cuadro clínico es el resultado del efecto de un factor ambiental y no de una alteración genética intrínseca del individuo, existe la posibilidad de una actuación sanitaria directa. En el caso de los tratamientos farmacológicos podremos, mediante un uso racional de medicamentos, modificar "el ambiente". Esto, se traducirá en una disminución drástica del riesgo de repetición del problema, con la consiguiente prevención primaria de defectos congénitos en las futuras gestaciones.

En esta comunicación se mostrarán las manifestaciones clínicas de las diferentes fenocopias (así como la imposibilidad de distinguirlas del cuadro genético) y se comentarán las alternativas terapéuticas a los distintos teratógenos, es decir, la forma en la que se podría evitar, o disminuir, el riesgo en futuras gestaciones.

Como conclusión, queremos insistir en que ante un recién nacido con defectos congénitos (tanto si son defectos aislados

como cuadros polimalformativos o síndromes de etiología genética conocida) se han de descartar siempre, mediante una muy cuidadosa y detallada anamnesis materna, las exposiciones ambientales de potencial riesgo teratogénico.

OPCIONES PARA LA REPRODUCCIÓN EN PAREJAS PORTADORAS DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

M.C. Martínez, C. Méndez, I. Pérez-Cano, J. Landeras, M. Nicolás, M. Mollá, C. Rubio y A. Ballesteros

Clinica IVI-Murcia. España.

Introducción: Se estima que la frecuencia de anomalías cromosómicas es del 0,6% en la población general. Esta incidencia se incrementa notablemente entre varones con alteraciones en el recuento espermático, mujeres con fallo ovárico precoz (FOP) y parejas con abortos recurrentes (AR) o esterilidad de origen desconocido (EOD). El objetivo de este trabajo es presentar un análisis retrospectivo de la frecuencia y tipo de anomalías cromosómicas encontradas entre los pacientes que acuden a nuestra clínica en Murcia. Se revisan y discuten los tratamientos de reproducción más adecuados para cada grupo de portadores aportando nuestra experiencia en el diagnóstico genético preimplantatorio (DGP).

Métodos: *Pacientes:* Cariotipo de alta resolución mediante bandas GTG en 348 varones con alteraciones en el espermiograma, 103 parejas con AR, 20 mujeres con FOP y 12 EOD en el período comprendido entre mayo 1996 y diciembre de 2002. Se les ofrece asesoramiento genético a los portadores. *Tratamiento de reproducción asistida:* se aplican las técnicas de inseminación artificial con semen de banco, fecundación *in vitro* con donación de ovocitos, diagnóstico prenatal (DP) y/o DGP cuando la gametogénesis no está afectada y dependiendo del riesgo de desequilibrio cromosómico que presente la descendencia.

Resultados: Véase tabla 1.

Conclusiones: En el 5,2% de los pacientes con infertilidad pertenecientes a los grupos estudiados se observa una anomalía en el cariotipo. Entre los tratamientos que están en curso, la

selección de embriones cromosómicamente equilibrados mediante DGP se presenta como la mejor alternativa al DP, lo cual reduce notablemente la tasa de aborto y evita una gestación portadora de desequilibrios cromosómicos.

OTRA MANERA DE ENTENDER LA VIDA HUMANA: ASPECTOS ÉTICO-JURÍDICOS DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

A. Nieto Conesa

Pediatra. Centro de Salud de Fuente Álamo. Murcia. España.

La incompatibilidad de muchas malformaciones con una vida digna y de calidad plantea numerosos problemas éticos y jurídicos. La legislación queda obsoleta ante los avances biotecnológicos, siendo los principios y criterios ético-jurídicos orientadores en el tema de las malformaciones congénitas: dignidad y calidad de la vida humana, mejor interés del nacido, potencial de relación (afectiva e intelectual), autonomía de progenitores, bienestar de la familia, bienestar común, paz social y gasto social, y los derechos a la salud, identidad genética, asesoramiento genético, igualdad, libertad de creencias, procrear libremente, nacer sano y no nacer.

El debate ético se plantea ante manipulación de embriones y fetos humanos, sobre todo respecto al inicio de la vida humana (argumentos de la potencialidad, continuidad, vida futura) y del respeto a la dignidad de la persona (concepto ambiguo, de no sufrimiento, de libertad e igualdad). El modelo ético aplicable debe ser una ética civil, no religiosa, no una ética utilitarista de la felicidad-placer, sino una ética precaucional, del equilibrio, de la proporcionalidad, de lo provisorio. El ser humano no ha de vivir por vivir, sino vivir por algo y para algo, para desarrollar su pleno proyecto vital. Existe un derecho-deber de los padres a procrear un hijo sano.

El preembrion menor de 14 días no es "vida humana" (aspectos morfológicos y cognitivos, intelectuales, afectivos y de relación), pues no hay anidación, forma humana ni esbozo del SNC. En la etapa premalformativa y posmalformativa del iter biológico del niño malformado es ético el diagnóstico preim-

TABLA 1.

Opciones	Factor masculino (%)	Aborto recurrente (%)	FOP (%)	EOD (%)	Total (%)	Gestación (%)
Anomalías	15/348 (4,3)	5/103 (5,8)	4/20 (20)	2/26 (7,7)	26/497 (5,2)	
Semen/ovocitos Propios (DP)	4 (26,6)	3 (60)	–	–	7/7	3/7 (42,8)
Semen de banco	7 (46,6)	–	–	–	7/7	4/7 (57,1)
Donación de ovocitos	–	–	4 (100)	2 (100)	6/6	2/6 (33,3)
DGP	4 (1)*	2 (4)*	–	0(1)*	6/12	4/6 (66,6)

* Número de casos incluidos en el programa con diagnóstico cromosómico externo.

plantatorio, la manipulación genética con fines terapéuticos, el aborto eugenésico y la supresión del soporte vital en situaciones irreversibles o no iniciarlo ante difícil supervivencia o graves anomalías neurológicas.

La legislación y la ética deben potenciar la libre investigación científica, respetando el derecho a la objeción de conciencia del profesional, con controles legales y deontológicos, con los derechos humanos como límite infranqueable, con finalidad de servir al hombre, diferenciando entre el loable fin de evitar enfermedades y mejorar las cualidades hereditarias de la raza humana, el exhibicionismo de científicos y el mercantilismo de empresas biotecnológicas.

PACIENTE CON MANIFESTACIONES HAMARTONEOPLÁSICAS: UN DILEMA DIAGNÓSTICO

I. Arroyo Carrera, A. López Lafuente, M.J. García García,
C.E. Cimadevilla Sánchez y V. Carretero Díaz

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

Introducción: Aunque la tipificación clínica de la mayoría de los síndromes malformativos congénitos es factible en la práctica clínica, ésta plantea más dificultades en los síndromes hamartoneoplásicos, sobre todo en algunos pacientes con solapamiento de sus manifestaciones clínicas. Presentamos un paciente con hemimegalencefalia, macrocefalia posnatal, hemihipertrofia asimétrica, anomalías vasculares, hiperlaxitud y retraso psicomotor con hipotonía.

Caso clínico: Mujer, producto de primera gestación, madre, 23 años, padre, 24 años. Sin historia familiar excepto tío segundo con síndrome de Down. No consanguinidad. Líquido amniótico en cantidad normal. Edad gestacional, 30 semanas; peso, 1.490 g (P₅₀₋₇₅); talla, 40 cm (P₅₀₋₇₅); perímetro cefálico, 28,5 cm (P₅₀₋₇₅). Al nacimiento presenta *cutis marmorata* telangiectásica prácticamente generalizada, excepto cabeza, y luxación de rodilla izquierda con hiperlaxitud de la derecha (hiperextensión, 20-30°). En las primeras semanas desarrolla hemihipertrofia corporal izquierda con hemimegalencefalia confirmada en RM donde además hay alteraciones de la señal a nivel de sustancia blanca parietal izquierda que pueden estar relacionadas con trastornos de la mielinización. Retraso psicomotor con marcada afectación del tono muscular. El EEG (26 meses) muestra focalidad parietotemporal izquierda. A los 14 meses se detectó masa renal izquierda de 34 × 27 mm que se extirpa con el diagnóstico anatomopatológico de angioma capilar, ecografías renales previas normales. Evolutivamente va aumentando el sobrecrecimiento global del miembro inferior izquierdo sin hiperplasia plantar. Radiografía esqueleto normal. Cariotipo de alta resolución en sangre periférica: 46,XX. En la TC toracoabdominal (33 meses) realizada para el cribado, no se observan tumores pero se encuentra subluxación clavicular anterior izquierda.

Discusión: La sospecha diagnóstica inicial de nuestra paciente fue el síndrome de Klippel-Trénaunay ante las manifestaciones vasculares presentes al nacimiento sin macrocefalia, más la hemihipertrofia corporal con hemimegalencefalia que fue ha-

ciéndose manifiesta en las primeras semanas de vida y se hizo evidente a las 37 semanas de edad posconcepcional; el angioma renal posterior podría apoyar este diagnóstico. Otra consideración diagnóstica es el síndrome de Proteus con hemihipertrofia asimétrica y mayor sobrecrecimiento del miembro inferior izquierdo con afectación global de todos sus tejidos sin macrodactilias segmentarias, hiperplasia plantar o lipomas ni otros tumores, excepto el angioma renal, hasta el momento actual (33 meses). Existe una manifestación clínica en nuestra paciente, la hiperlaxitud (luxación congénita de rodilla + subluxación clavicular) no presente en los dos síndromes referidos y sí en el síndrome macrocefalia-*cutis marmorata* telangiectásica congénita, la no presencia de macrocefalia al nacimiento parecía descartar este síndrome, pero la aparición más tardía de la misma (> P₉₇) en un gran prematuro, junto con el resto de las manifestaciones clínicas que cumplen los criterios diagnósticos propuestos por Robertson et al (2000) sitúan a este síndrome actualmente como nuestra primera sospecha diagnóstica.

Tendremos que esperar al origen molecular para conocer si estos síndromes son entidades independientes o extremos del mismo espectro fenotípico.

SIGNIFICACIÓN DE LOS DISTINTOS GRADOS DE EXPRESIÓN DE LOS ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. DEMOSTRACIÓN DE LA IMPORTANCIA QUE TIENEN PARA UN DIAGNÓSTICO CORRECTO

M.L. Martínez-Frías¹ y M.J. Martínez Chamorro²

¹Directora del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. ECEMC. Profesora Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. ²Pediatra de Equipo de Atención Primaria de Herrera del Duque. Badajoz. España.

Dentro de los conceptos dismorfológicos actuales, se considera que existen diferentes grados de expresión de las alteraciones de la morfogénesis. Éstas pueden ser mayores (graves), leves y menores. Se consideran malformaciones mayores los errores del desarrollo que pueden tener consecuencias médicas y/o estéticas graves para el paciente. Por defectos leves se incluyen las alteraciones morfológicas que no constituyen un problema médico serio o con consecuencias estéticas para el paciente. Tanto las alteraciones mayores como leves, son siempre cualitativas; es decir, están presentes o no lo están. Por el contrario, las anomalías congénitas menores son variaciones cuantitativas y, por tanto, requieren medidas para su diagnóstico y tablas de percentiles. En muchas ocasiones, las anomalías menores son muy difíciles de distinguir de la normalidad.

La distinción de estos conceptos es de enorme importancia para el diagnóstico, ya que su desconocimiento lleva con frecuencia a no reconocer ciertos tipos de síndromes, con los consiguientes problemas para el asesoramiento genético. Esto es particularmente dramático en el caso de los síndromes autosómicos dominantes, ya que suelen mostrar una extraordinaria variación en su expresión clínica. No identificar las manifestaciones leves y menores en los padres y otros miembros de la familia tendrá consecuencias graves para futuros hijos y/o familiares.

Para ilustrar los conceptos anteriores, presentamos el caso de una madre que acudió porque tenía agenesia bilateral de lagrimales, y que había tenido dos hijos varones sanos y una hija de 2 años también con el mismo defecto. Le habían dicho que eran unas anomalías rarísimas y mucho más en madre e hija. Cuando hablamos por primera vez, por teléfono, la madre (médico), nos dijo que el defecto era aislado tanto en ella como en la niña, ya que ella lo único que tenía era una pequeña clinodactilia. Y fue esta pequeña clinodactilia la que dio la pauta para el diagnóstico. El estudio familiar permitió el diagnóstico de un síndrome autosómico dominante, el "síndrome de LADD" (Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital), que no había sido diagnosticado previamente y que, en la medida de nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe en España. En la familia se identificó la existencia de un gran número de personas afectadas en forma leve, que nadie había identificado. Se discute el diagnóstico diferencial con otros síndromes y la evaluación del riesgo de los afectados con manifestaciones leves.

Con la familia que presentamos, se muestra la utilidad de los errores leves de la morfogénesis porque: 1) son indicadores de un desarrollo prenatal anormal; 2) dan pautas para el diagnóstico de síndromes específicos; 3) dan pautas para el diagnóstico de malformaciones específicas, y 4) permiten un asesoramiento genético correcto.

TELEGENÉTICA.ORG: EL PRODUCTO LISTO PARA SU USO

EL PAPEL DE LA SOCIEDAD DE GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EN EL FORO DE DISCUSIÓN DE PACIENTES

M. del Campo, J. del Valle, P. Sancho y L. Pérez Jurado

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

El proyecto de consultas en el área de genética médica para uso de profesionales de la salud telegenética cuenta ya con un servidor activo, un portal con un diseño adecuado a la recogida de la historia clínica y el examen físico en genética, un sistema de transmisión de imágenes y archivos, y un foro de discusión de pacientes.

El portal cuenta con un sistema de registro que permite la filiación de médico usuario y la comprobación de su colegiación. La realización de la consulta se inicia por la elección de modelos de formularios clínicos de 6 categorías: dismorfología, diagnóstico prenatal, enfermedad genética, genética del cáncer, errores innatos del metabolismo y genética multifactorial. Los formularios están planteados para la realización de una historia y un examen exhaustivo y guiado por ayudas sencillas orientados a obtener la máxima información sobre el paciente, sin que el médico sea especialista. Existe la posibilidad de adjuntar fotografías y pruebas de imagen a través de un sistema seguro.

El genetista responsable de la consulta puede modificar la expresión y valoración de los datos clínicos aportados a través de la revisión de las imágenes y los datos clínicos. Tras la evaluación diagnóstica se elabora un informe de respuesta que es-

pecífica recomendaciones que, en muchos casos, incluirán la visita programada a un genetista, y en ningún caso constituirán un informe para el paciente. Tanto si el caso es especialmente interesante como si no se ha obtenido un diagnóstico de certeza, se plantea al usuario, en muchos casos él mismo, un genetista, la autorización para su inclusión en un foro de discusión. En este foro, el acceso está restringido a especialistas, para lo que pedimos la colaboración de los miembros de nuestra Sociedad, y todos los comentarios serán moderados previamente.

El portal cuenta con una página de noticias en relación con eventos relevantes en el campo de la genética clínica y unas páginas educativas cuyos objetivos primordiales son guiar al usuario para la realización adecuada de las consultas, contribuir a diseminar conocimientos básicos de genética y dismorfología y evidenciar la importancia de la genética como especialidad médica.

Adicionalmente, el portal se enlazará con el portal de recursos para enfermedades raras Orphanet, complemento necesario para proporcionar al paciente las ofertas de diagnóstico, seguimiento especializado y apoyo social de las que podrá beneficiarse.

Finalmente, Telegenética podrá ser utilizado para la difusión de proyectos de investigación, el reclutamiento de pacientes y muestras, el intercambio de conocimientos entre profesionales y el trabajo investigador en red.

CASO SIN DIAGNÓSTICO 1

AGENESIA RADIAL BILATERAL EN UN FETO DE 12 SEMANAS

B. Guillot¹, C. Lara², J. Bellver², V. Serra², M. Maravall¹ y A. Pérez

¹Ayúts Hospital Infantil La Fe, ²Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI). Valencia. España.

Primigesta de 36 años con embarazo de trillizos (tricorial triamniótico) tras tratamiento de FIV con inyección intracitoplásmica de espermatozoides y donación ovocitaria por esterilidad primaria de 12 años.

La ecografía morfológica inicial efectuada a las 12 + 4 semanas revela ausencia de anomalías detectables en dos fetos, pero en el tercero se observa ausencia bilateral de radios, con acortamiento de ambos antebrazos y desviación interna marcada de manos, que son hipoplásicas. Un control ecográfico en la semana 14 + 5 confirma estos hallazgos. La pareja opta por una interrupción selectiva de este tercer feto, la cual se realiza en otro hospital en la semana 17 (cariotipo fetal: normal). El embarazo prosigue sin otras incidencias, salvo por un retraso del crecimiento del segundo trillizo. Se realizó una cesárea en la semana 32 semana obteniéndose: primer trillizo, mujer; peso al nacer, 1.825 g; Apgar 6/9; exploración física normal. Segundo trillizo: mujer; peso al nacer, 1.150 g; Apgar 6/10; exploración física normal. Tercer trillizo: feto papiráceo en el que se observa claramente un acortamiento de ambos antebrazos; en mano derecha se pueden apreciar los 5 dedos completos, en mano izquierda no se puede apreciar bien la integridad de los dedos de la mano debido a la maceración. En la radiografía se aprecia ausencia completa, bilateral, de ambos radios; cúbitos y resto de huesos

largos se ven completos. En la mano derecha se pueden ver las falanges de los 5 dedos.

Este caso plantea el diagnóstico diferencial entre las principales entidades que cursan con defectos de reducción en eje radial: anemia de Fanconi, síndrome Holt-Oram, síndrome de aplasia radial-trombocitopenia (TAR), disostosis acrofacial, síndrome Baller-Gerold, asociación VACTER, etc. La ausencia de cualquier vestigio radial, junto a la presencia en mano derecha de un primer dedo que parece completo, irían a favor de un síndrome TAR.

CASO SIN DIAGNÓSTICO 2

FACIES DISMÓRFICA, CONTRACTURAS ARTICULARES, MÚLTIPLES ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y ENCEFALOPATÍA CRÓNICA

R. Domingo Jiménez¹, E. Guillén Navarro², C. Casas Fernández¹, A. Pucho Mira¹ y T. Rodríguez Costa¹

¹Sección de Neuropediatría. ²Unidad de Genética Médica y Dismorfología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Caso clínico: *Antecedentes familiares:* primera gestación, padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Una hermana del padre con retraso mental leve. *Antecedentes perinatales:* embarazo controlado; gestosis en último trimestre. Parto por cesárea a las 37 semanas, amniorrhexis artificial 8 h antes, líquido amniótico teñido, presentación cefálica. Apgar 8/10. El recién nacido fue ingresado en neonatología para estudio por síndrome polimalformativo. *Examen físico:* peso al nacer, 3.060 g; perímetro craneal, 34 cm; talla, 47 cm. Dismorfia craneofacial: cabello abundante y rubio, braquicefalia, facies tosca, frente alta con arcos ciliares poco marcados, angioma frontal y párpados, blefarofimosis asimétrica, telecantus, ptosis palpebral derecha, raíz nasal ancha, microrretrognatia, pabellones de implantación baja. Cuello: fistula branquial derecha. Genitales: criptorquidia y pene pequeño. Locomotor: limitación a la extensión de codos, caderas y rodillas, pulgares aductos, clinodactilia quinto dedo de ambas manos, pliegues palmares anómalos, sindactilia cutáneas 2-3 ambos pies. ORL: paladar ojival, estridor. *Evolución:* obstrucción intestinal a los 2 meses por hernia inguinal estrangulada, shock y dificultad respiratoria. Traqueostomía, por dificultades en extubación, hasta los 18 meses. Oftalmológico: miopía. Neurológico: tetraparesia espástica. Retraso psicomotor, camina con ayuda a los 5 años, dice pocas palabras y precisa escolarización en educación especial. Sin involución ni crisis epilépticas. Durante la primera infancia, cuando reía, la contracción facial recordaba al llanto. Actualmente: peso, P₁₀, talla < P₃ (pero no valorable por ser imposible extensión completa de los miembros inferiores); perímetro craneal, P₂₅. *Exploraciones complementarias:* analítica general, incluido colesterol, TORCH, mapa óseo, ecografía cerebral y renal: normales. EMG y EEG: normales. RM cerebral: hipoplasia cuerpo calloso. Cariotipo: 46,XY, normal. FISH con sondas subteloméricas de todos los cromosomas, normal.

Comentario: Se establece diagnóstico diferencial, entre otros, con síndrome de Schwartz-Jampel, urofacial y síndrome CRASH (*L1 disease*).

CASO SIN DIAGNÓSTICO 3

ICSI Y ANOMALIAS DIGITALES

M. Artigas, A. Alonso, S. Moreno, A. Valiente, L. Martínez y M.A. Ramos Arroyo

Sección de Genética. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

La reproducción asistida ha permitido tener descendencia a muchas parejas infértiles. El tratamiento de la infertilidad incluye desde la estimulación ovárica y la inseminación artificial, hasta otras técnicas más invasivas con manipulación externa del ovocito y el espermatozoide como pueden ser la FIV y la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). La ICSI se introdujo en la práctica clínica en el año 1992. Estudios recientes parecen indicar que existe un mayor riesgo de defectos congénitos y peso bajo para la edad de gestación en recién nacidos producto de la reproducción asistida. Por el momento ninguno de los estudios ha sido capaz de identificar la causa de este incremento del riesgo.

Presentamos el caso de un recién nacido con malformaciones en las extremidades. Corresponde a un primer y único embarazo de una pareja no consanguínea. Gestación obtenida mediante ICSI. De los antecedentes familiares destaca que la madre del recién nacido tuvo previamente una hija con otra pareja, que presentó hidrocefalia congénita con pencefalía y que falleció al año de vida.

El niño nació a término tras una cesárea programada. En el momento del nacimiento se observaron anomalías digitales en mano izquierda y ambos pies, sin otras malformaciones asociadas. El cariotipo del niño y sus padres es normal. A los 7 meses su desarrollo psicomotor y pondoestatural es normal.

Dado que no identificamos ninguna causa común que pueda explicar los defectos de ambos hermanos, no puede descartarse que la ICSI sea responsable de las anomalías digitales.

CASO SIN DIAGNÓSTICO 4

NIÑA CON MARCADA HIPOTONÍA, DÉFICIT DEL DESARROLLO PONDOESTADURAL PRENATAL Y POSNATAL, RETRASO PSICOMOTOR Y RASGOS DISMÓRFICOS

A. González-Meneses

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

Mujer que nació el 15-9-01 de padres jóvenes, no consanguíneos. Embarazo con diabetes gestacional que precisó insulina a los 6 meses, polihidramnios, marcado estrés nervioso por fallecimiento de un familiar. Parto normal a las 39 semanas. Peso 2.430 g (-2 DE); talla, 45 cm (-3,7 DE); perímetro craneal, 31 cm (-3 DE).

No toma bien el pecho y le dan una fórmula láctea, con lo cual a los 2 meses pesa 2.600 g (-6 DE). Por este motivo, y porque tiene tos frecuente, es ingresada en el hospital y la exploración es: estridor inspiratorio constante, hiperextensión del cuello, moco nasal abundante. Biparietal estrecho. Cara pequeña, proptosis, mínima sinofris, estrabismo convergente, pliegues subpalpebrales, doble párpado superior. Orejas bajas y rotadas. Paladar estrecho, encías abollonadas, úvula bifida. Pulgares adu-

cidos y proximales en una mano cerrada. Micrognatia. Hipotonía importante, principalmente de tronco.

Fue alimentada por sonda nasogástrica. La niña vomitaba con frecuencia.

Hemograma, bioquímica sanguínea y hepática, creatinofosforinasa, análisis de sangre y orina, EAB, TORCH, urianálisis, PEA, fondo de ojo, estudio cardiológico, EEG, cariotipo, ecografías cerebral y abdominal, normales.

PEV con latencias alargadas. Estudio gastroesofásico: reflujo y hernia deslizante del hiato; pHmetría con valores significativos. Fibrolaringoscopia y traqueoscopia: epiglotis en omega, grande y de bordes rígidos, resto normal. RM cerebral: hipoplasia de vermis cerebeloso, megacisterna magna. Mapa óseo: desproporción craneo-cara a favor de aquel, ángulos acetabulares verticalizados. La exploración ósea a los 16 meses resultó igual que al nacimiento.

Al año de edad pesa 4.850 g, mide 62,5 cm, y perímetro craneal es de 41 cm. Pelo fino, escaso de implantación alta por la frente. Frente abombada, mejor del estrabismo, manchas algo oscuras en la esclera, doble párpado superior, nariz pequeña, resto similar, tendencia al opistótonos, pulgares proximales, aunque no aductus, clinodactilia, cifosis discreta, sonriente, mejor conectada. Sin sedestación. Moco abundante nasal y por boca.

CASO SIN DIAGNÓSTICO 5

TALLA ALTA, RASGOS FACIALES DISMÓRFICOS, ANOMALÍAS SUTILES DE LAS MANOS Y RETRASO MENTAL

G. Rodríguez Criado

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

Varón que nació el 16-1-99. Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Una hermana de la madre con retraso mental, convulsiones y hendidura palatina y cariotipo normal. Embarazo de 298 días de curso normal, movimientos fetales a los 4 meses. Parto normal con dos circulares de cordón al cuello. Apgar 3-4-7. Peso, 3.580 g; talla, 52 cm; perímetro craneal, 35,5 cm. Comenzó a caminar a los 25 meses. No habla en la actualidad.

A los 3 años, el peso era +1,8 DE; talla, +2,5 DE y perímetro craneal, -1,2 DE. Prominencia de la sutura metópica que ha disminuido, frente estrecha. Estrabismo convergente, puente nasal ancho y algo prominente, orejas bajas, maxila algo protruida, micrognatia. Criptorquidia derecha. Los pulgares están proximalmente implantados, desviación cubital del índice izquierdo, camptodactilia y sindactilia muy sutil en ambas manos, clinodactilia bilateral, uñas finas y algunas cóncavas. Los dedos de los pies están mal alineados e imbricados. Moderada hipertonia de miembros con cierto equinismo. Tanto al andar como estando de pies adopta una postura de cierto acucillamiento.

Pruebas complementarias, incluyendo bioquímica sanguínea general, aminoácidos en sangre y en orina, hormonas tiroideas, EMG, velocidad de conducción nerviosa, EEG, Estudio oftalmológico (astigmatismo), PEV, cariotipo de alta resolución, ecografía abdominal y radiografía de cráneo, normales. Radiografía de manos: exploración ósea = EC con disarmonía, huesos mal modelados principalmente los metacarpianos, con desflecamiento de sus metáfisis proximales y a los 3 años aparecen pseudoepífisis en los metacarpianos 2, 3 y 4. Los pulgares son cortos y proximales y el primer metacarpiano tiene lo que parece una epífisis distal. PEA: hipoacusia leve, bilateral de origen central. La RM cerebral muestra anomalías muy sutiles: cuerpo calloso algo delgado, cisura de Silvio izquierda más grande que la derecha y vasos más gruesos y abundantes en el lóbulo de la ínsula izquierdo, megacisterna magna y tronco del encéfalo dudosamente delgado.

En noviembre de 2002 se le diagnosticó enfermedad de Perthes de la que está en tratamiento, y en marzo lo intervinieron para orquidopexia derecha.

Según informe psicopedagógico a los 3 años no controla esfinteres, la marcha es inestable y poco coordinada, hace torres de hasta 6 cubos, garabatea de forma libre, pero sus movimientos son poco precisos e independientes. Sólo dice los fonemas /a/ y /p/ y encadena "apapa", pero el lenguaje comprensivo es mucho más amplio, respondiendo a órdenes sencillas ligadas al contexto.