

evidencia» de las recomendaciones publicadas, se reflejan con claridad los aspectos en los que la investigación clínica ha aportado ya pruebas que permiten hacer conclusiones válidas y, sobre todo, las áreas en las que se precisan más y mejores estudios clínicos prospectivos multicéntricos de gran tamaño.

Bibliografía

- Martinón-Torres F, Medina Villanueva A, Martí Pons O. Protocolo de ventilación no invasiva neonatal: cuidado con recomendar presiones demasiado bajas. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:577-8.
 - Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358:700-8.
 - Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP-N) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med*. 2001;27:1782-7.
 - Kamper J, Ringsted C. Early treatment of idiopathic respiratory distress syndrome using binasal continuous positive airway pressure. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:581-6.
 - Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med*. 1971;284:1333-40.
 - Morley, Colin J, Davis, Peter G. Continuous positive airway pressure: Scientific and clinical rationale. *Current Op Pediatr*. 2008;20:119-24.
 - De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (CPAP-N) in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No: CD002977. doi:10.1002/14651858.CD002977.
 - Liptsen E, Aghai ZH, Pyon KH. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: A comparison of bubble vs variable-flow devices. *J Perinatol*. 2005;25:453-8.
- F. Castillo Salinas*, D. Elorza, M.L. Franco, J. Fernández, M. Gresa, A. Gutierrez, I. López de Heredia, X. Miracle, J. Moreno y A. Losada

Grupo Respiratorio y Surfactante de la Sociedad Española de Neonatología

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felixpapa@yahoo.es (F. Castillo Salinas).

doi:10.1016/j.anpedi.2008.11.021

Síndrome de Miller-Dieker

Miller-Dieker syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Miller-Dieker es una variedad de la lisencefalia, donde el cerebro se presenta con pocas circunvoluciones o ninguna, por lo que también se conoce como «cerebro liso»¹⁻⁶.

Hay distintos grados de afección, desde formas más leves con paquigiria y persistencia de circunvoluciones hasta aquellas más graves con agiria completa¹⁻⁶.

Pueden distinguirse dos tipos anatómicos de lisencefalia. El tipo I presenta una corteza cerebral similar a la de un feto de unas 12 semanas de gestación, donde se aprecia una capa marginal más externa con pocas células, una capa celular difusa que contiene neuronas piramidales y de otro tipo características de las capas inferiores de la corteza, una zona de neuronas heterotópicas en columnas y una banda más interna de sustancia blanca. En la lisencefalia tipo II el aspecto es muy distinto, las meninges están engrosadas y adheridas a la superficie cortical y sin circunvoluciones. La corteza se presenta como acumulaciones y disposiciones circulares de neuronas, sin organización o laminación reconocible, separadas por tabiques neurogliales y vasculares⁷⁻¹⁰.

Clínicamente se distinguen, dentro de la lisencefalia tipo I, una forma aislada y otra que conforma el síndrome de Miller-Dieker. La lisencefalia tipo II se clasifica en tres cuadros distintos: síndrome de Walker-Warburg, enfermedad

muscular-ocular-cerebral y distrofia muscular congénita de Fukuyama^{1-3,6,8,10}.

Lactante seguido en la consulta desde los 3 meses por retraso psicomotor, y fenotipo peculiar, cráneo turricéfalo, micrognatia, nariz algo respingona y corta, orificios antevértidos, orejas de implantación baja. Primer hijo de padres sanos no consanguíneos. Embarazo controlado en su país de origen (Marruecos), que informan como normal. Parto sin incidencias, eutócico, vaginal. Peso al nacimiento: 2.200 g. Apgar 9/10.

A los 5 meses no consigue sostén cefálico, presenta un contacto visual defectuoso, hipotonía generalizada, tendencia a lateralización del cuello hacia la izquierda, microcefalia. Sin crisis convulsivas detectadas clínicamente, se aprecia en el electroencefalograma (EEG) alteraciones graves del trazado de base con amplitud alta y frecuencia rápida. A partir de los 6 meses comienza a presentar espasmos epilépticos compatibles con síndrome de West; en el EEG se aprecia hipsarritmia hipervoltada de difícil control clínico y electroencefalográfico, tratado con corticoides, así como diversos fármacos antiepilepticos. En la actualidad está controlado parcialmente con ácido valproico, vigabatrina y topiramato.

Al año de vida el sostén cefálico es nulo, con alteración cognitiva muy importante, con desconexión prácticamente absoluta del medio, hipertonía llamativa de músculos extensores paravertebrales con tendencia al opistótonos, e hipotonía de las cuatro extremidades.

En las pruebas de neuroimagen (resonancia magnética craneal realizada a los 6 meses de edad), se aprecia una ausencia prácticamente completa de giros y surcos en los lóbulos occipitales y parietales, alternando con

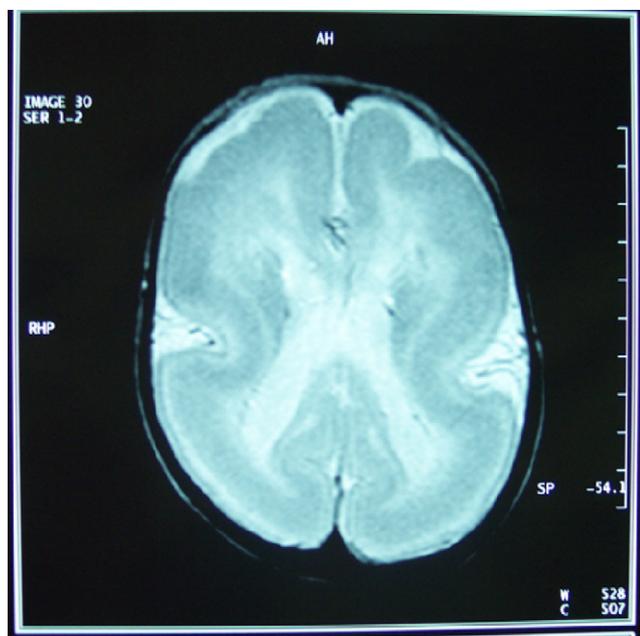


Figura 1 Resonancia magnética cerebral, corte axial T2, donde se aprecia córtex liso, engrosado, con una capa fina de sustancia blanca, ventrículos discretamente dilatados e hipogenesia del cuerpo calloso, con ausencia de esplenio y rostrum.

formación parcial de giros y surcos en los lóbulos temporales y frontales (paquigiria). Se evidencia un cuerpo calloso parcialmente formado, con ausencia de esplenio y rostrum (fig. 1).

Se buscan malformaciones asociadas y se aprecia una comunicación intrerauricular en el ecocardiograma; el resto del estudio (fondo de ojo, ecografía abdominal-renal) es normal.

Se solicitó el cariotipo al laboratorio de citogenética del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) donde se realizó el estudio cromosómico con bandas G de alta resolución (***) en linfocitos de sangre periférica. Este estudio puso de manifiesto que el número y la estructura de los cromosomas eran aparentemente normales. Ante la sospecha clínica de síndrome de Miller-Dieker, se aplicaron técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) con la sonda específica para dicho síndrome, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.3) [locus LIS1 (Cytocell)], para descartar una microdelección de dicha región. El resultado mostró una microdelección en uno de los cromosomas del par 17 (fig. 2).

Cariotipo y FISH de los padres resultaron normales, por lo tanto la alteración en el niño se había producido de novo.

La lisencefalia se divide en tipo I y II; asimismo la lisencefalia tipo I se divide en una forma aislada y el síndrome de Miller-Dieker¹⁻⁶. Clínicamente la lisencefalia tipo I se caracteriza por una microcefalia que no está presente al nacimiento, y que aparece durante los primeros meses. Suele haber aplanamiento bitemporal y mandíbula pequeña. Es característico que presente escasos movimientos, junto con una hipotonía general, que posteriormente evoluciona a una hipertonia con espasticidad, generalmente, durante el primer año de vida^{1,2,6-8}. Asimismo, a partir de los 6-7 meses suelen aparecer espasmos infantiles

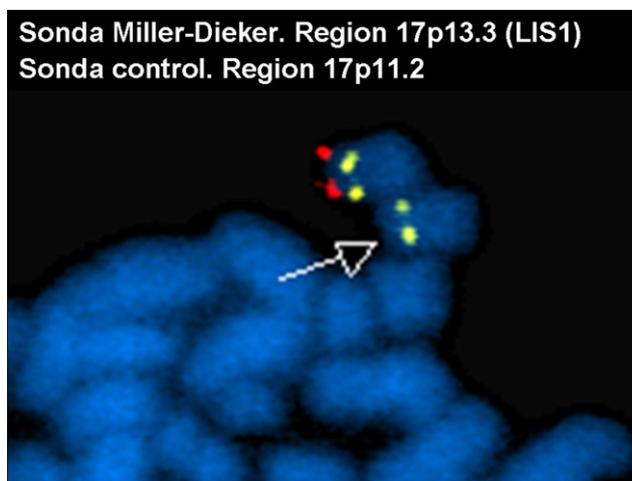


Figura 2 FISH con la sonda específica para la región 17p13.3 (locus LIS1) (rojo) y con la sonda control específica para la región 17p11.2 (amarillo). En la imagen se ve un cromosoma 17 con las dos señales (cromosoma normal) y otro cromosoma 17, con una sola señal (amarillo), lo que indica que ha perdido la región 17p13.3 que se marca en rojo. La flecha indica el cromosoma deleciónado.

característicos de un síndrome de West que luego evoluciona a síndrome de Lennox-Gastaut. El EEG suele ser anormal; hasta en un 75% de los casos se presenta con actividad rápida de amplitud alta, así como períodos de complejos de ondas agudas y lentas, entremezclados con períodos de depresión de voltaje^{2,10-13}.

Cursan en su mayoría (salvo algún caso con paquigiria leve) con alteración neurocognitiva muy importante.

Las pruebas de neuroimagen nos ayudan a definir la extensión de la lesión, así como a obtener datos acerca de la lesión genética probable que fundamenta la lisencefalia tipo I. Se ha visto más relación con afección de campos posteriores si la alteración genética está relacionada con el cromosoma 17, mientras que suele afectar más a campos anteriores en los casos ligados al cromosoma X. Aparte de las alteraciones de las circunvoluciones suele apreciarse colpocefalia, con la dilatación ventricular propia, así como hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, y falta de desarrollo de las cisuras calcarinas^{4,8,9}.

El síndrome de Miller-Dieker se diferencia de la forma más clásica o aislada de lisencefalia por una expresión fenotípica más compleja. Los pacientes presentan rasgos dismórficos que además del hundimiento bitemporal y mandíbula pequeña, que también se puede observar en la lisencefalia aislada, se aprecia nariz corta con orificios antevertidos, filtrum largo, labio superior sobresaliente con borde fino y sin relieve. Otros datos característicos del síndrome de Miller-Dieker son malformaciones cardíacas, renales, digitales y alteraciones de la vascularización retiniana^{1-8,10}.

La etiología está relacionada principalmente con defectos genéticos. En la mayoría de los pacientes (hasta un 90%) se produce una delección del cromosoma 17, subbanda p13.3, donde se localiza el gen *Lis1*, que codifica una proteína G, que desempeñaría un papel clave en el desarrollo del telencéfalo, afectando a las corrientes de migración neuroblásticas, aunque no a la glía. Además de dicha delección, también se ha observado un cromosoma 17 en

anillo, así como afección del cromosoma 2 y el X^{5,7,14-19}. La minoría de los casos, no relacionados claramente con el cromosoma 17, pueden tener causas infecciosas (citomegalovirus) o vasculares entre la décima y la décimosexta semana de gestación.

Es importante, una vez confirmado el diagnóstico, descartar translocaciones balanceadas en alguno de los progenitores, ya que el riesgo de recurrencias aumenta considerablemente. Asimismo, es importante un diagnóstico precoz mediante biopsia corial, teniendo en cuenta la posibilidad de mosaicismo germinal.

Agradecimientos

Agradecimiento especial por la inestimable ayuda, sin la que no hubiéramos podido llegar a un diagnóstico definitivo, al ECCEM.

Bibliografía

- Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev.* 1991;13:1-8.
- Sebire G, Goutiers F, Tardieu M, et al. Extensive macrogyri or no visible gyri: distinct clinical, electroencephalographic, and genetic features according to imaging patterns. *Neurology.* 1995;45:1105-11.
- Verloes A, Elmelech M, Gonzalez M, et al. Genetic and clinical aspects of Lissencephaly. *Rev Neurol (Paris).* 2007;81:77-86.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics.* 1996;27:59-63.
- Fogli A, Guerrini R, Moro F, et al. Intracellular levels of the LIS1 protein correlate with clinical and neuroradiological findings in patients with classical lissencephaly. *Ann Neurol.* 1999;45:154-61.
- Vaquero Madrid J, Gómez Martín H, Rincón Rodería P, Alonso Luengo O. Síndrome de Miller-Dieker: aportación de un caso con estudio ecográfico cerebral. *Rev Neurol.* 2000;30:48-50.
- Wynshaw-Boris A. Lissencephaly and LIS 1: insights into the molecular mechanisms of neuronal migration and development. *Clin Genet.* 2007;72:296-304.
- Volpe J. Proliferación, emigración, organización y mielinización neuronales. *Neurología del recién nacido.* McGraw-Hill Press; 2003. p. 48-105.
- Barkovich AJ, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1992;30:139-46.
- Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development. *Neuropediatrics.* 1995;26:132-47.
- De Rijk-van Anandel JF, Arts WF, De Weerd AW. EEG and evoked potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type I. *Neuropediatrics.* 1992;23:4-9.
- Mori K, Hashimoto T, Tayama M, et al. Serial EEG and sleep polygraphic studies on lissencephaly (agyria-pachygyria). *Brain Dev.* 1994;16:365-73.
- Hodgkins PR, Kriss A, Boyd S, et al. A study of EEG, electroretinogram, visual evoked potential, and eye movements in classical lissencephaly. *Dev Med Clin Neurol.* 2000;42:48-52.
- Ledbetter SA, Kuwano A, Dobyns WB, Ledbetter DH. Microdeletions of chromosome 17p13 as a cause of isolated lissencephaly. *Am J Hum Genet.* 1992;50:182-9.
- Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, et al. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;48:584-94.
- Lenzini E, D'Ottavio A. Prenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome by ultrasound and molecular cytogenetic analysis. *Genetic.* 2007;72:487-9.
- Isumi H, Takasima S, Kakita A, et al. Expression of the LIS-gene product in brain anomalies with a migration disorder. *Pediatr Neurol.* 1997;16:42-4.
- Elias RC, Galera MF. Deletion of 17p13 and LIS1 gene mutation in isolated lissencephaly sequence. *Pediatr Neurol.* 2006;35:42-6.
- Pato Pato A, Ansedo A, Vadillo Olmo FJ. Síndrome de Miller-Dieker expresión parcial por traslocación cromosómica. *Rev Neurol.* 2003;37:98.

G. Iglesias Escalera^{a,*}, M.L. Carrasco Marina^a,
F. Martín del Valle^a, N. Martínez Guardia^b, L. Rodríguez^c y
M.L. Martínez-Fernández^c

^aNeurología Infantil, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^cEstudio colaborativo Español de Enfermedades Congénitas (ECCEM)

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gemaiglesias@hotmail.com
(G. Iglesias Escalera).

doi:10.1016/j.anpedi.2008.11.003

Síndrome de Horner congénito

Congenital Horner syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Horner está causado por la interrupción de la vía simpática en cualquier parte de su recorrido desde el sistema nervioso central hasta el globo ocular y sus anexos. Se caracteriza por la presencia de miosis, ptosis palpebral, anhidrosis facial y, en los casos congénitos, heterocromía de iris¹⁻³.

Puede estar presente al nacimiento o adquirirse posteriormente a cualquier edad³. La mayoría de los casos congénitos tienen una etiología benigna^{3,4} y muchos son idiopáticos⁵. No obstante, todos los sujetos afectados requieren evaluación, ya que este síndrome puede ser el primer (y a veces el único) signo de una enfermedad subyacente grave⁵.

A continuación se describe el caso de un varón de 2,5 meses de edad al que en una evaluación rutinaria se le apreció anisocoria que desaparecía con la iluminación, con miosis normorreactiva derecha, ligera ptosis derecha, heterocromía de iris (iris derecho azul e iris izquierdo verde) y anhidrosis facial del mismo lado.