

- Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2003;21:353–421.
3. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatric Emergency Care.* 2007;23:716–8.
 4. El-Naggar AE, Abdalla MS, El-Sebaey AS, Badawy SM. Clinical findings and cholinesterase levels in children of organophosphates and carbamates poisoning. *Eur J Pediatr.* 2008;8 [Epub ahead of print].
 5. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics.* 1988;81:121–6.
 6. Reigart JR, Roberts JR. Pesticides in children. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:1185–98.
 7. O'Malley M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisoning. *Lancet.* 1997;349:1161–6.
 8. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. *Pediatr Emerg Care.* 1999;15:102–3.
 9. Verhulst L, Waggie M, Reynolds L, Argent A. Presentation and outcome of severe anticholinesterase insecticide poisoning. *Arch. Dis. Child.* 2002;86:352–5.
 10. Holstege CP, Baer AB. Insecticides. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:17–23.

E. Oñate*, E. Rezola, U. Hernandez y J.A. Muñoz

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Servicio de Pediatría, Hospital Donostia, San Sebastián, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eide99@hotmail.com (E. Oñate).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.05.021

Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford como causa de talla baja

Hutchinson-Gilford-progeria syndrome as a cause of short stature

Sr. Editor:

El HGPS (*Hutchinson-Gilford progeria syndrome* 'síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford') es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante, con una incidencia estimada de 1:4 millones de nacidos vivos¹, y descrita por Jonathan Hutchinson en 1886². En 1904, Hastings Gilford³ acuñó el término progeria, derivado del griego pro = temprano y geras = viejo.

En la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas son evidentes después del primer año, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 2,9 años⁴. La apariencia al nacer es normal; la disminución importante del crecimiento ocurre durante el primer año. Presentan dismorfismo craneofacial con ojos prominentes, nariz gan chuda, labios delgados, dentición anormal, micrognatia, orejas prominentes con ausencia de lóbulos auriculares, alopecia, venas craneanas prominentes, pérdida de grasa subcutánea, rigidez articular, cambios óseos y cambios cutáneos, que son aparentes durante el segundo al tercer año de vida. La muerte suele ocurrir en la adolescencia, secundaria a complicaciones cardiovasculares. En 2003, Ericksson et al⁵ identificaron mutaciones en el gen *lamina A* en 20 de 23 pacientes con HGPS. De Sandre-Giovannoli et al⁶ identificaron mutaciones en el mismo gen en 2 pacientes.

Se presenta un paciente masculino de 2 años de edad, de raza mestiza y procedencia urbana, enviado a endocrinología pediátrica por talla baja, alopecia y piel seca.

Producto de un segundo embarazo complicado por amenaza de aborto en el primer trimestre y polihidramnios sin alteraciones morfológicas fetales en el segundo trimestre. El parto fue por cesárea a las 39 semanas de edad gestacional. El peso y la talla al nacer eran de 3.400 g y

52 cm, respectivamente. La puntuación en el test de Apgar fue de 7/7 y el examen físico resultó normal.

A los pocos días de nacido se observó piel acartonada, seca, con lesiones en el tronco y las extremidades y, a partir de los 2 meses, retraso de crecimiento (peso y talla) e hipotonía leve.

En el examen físico a los 2 años se observaron las siguientes características: peso de 8 kg (<3%), talla de 77 cm (<3%) y un índice de masa corporal inferior al 3%. Las características craneofaciales eran cabeza desproporcionada, micrognatia, venas del cuero cabelludo prominentes, alopecia generalizada, ojos prominentes, pestañas y cejas escasas, punta de nariz picuda y esculpida, labios finos, orejas prominentes, ausencia de lóbulos auriculares, voz aguda, retraso en la dentición. El tórax era piriforme; la exploración mostró ruidos cardíacos rítmicos sin soplos y buena entrada de aire en ambos campos pulmonares. La piel era delgada, tirante, seca, arrugada, con lesiones hiperpigmentadas y tenía pérdida de grasa subcutánea. Las extremidades eran delgadas con postura de montar a caballo y rigidez articular (fig. 1). El examen neurológico y de desarrollo psicomotor resultaron normales. La progresión del fenotipo es evidente en la figura 2. En los estudios de laboratorio, se realizó una biopsia de piel con evidencia de esclerodermia. El resto de los estudios fueron normales (biopsia del duodeno, endoscopia digestiva, perfil tiroideo, electrolitos séricos, pruebas de función renal, cariotipo, ecocardiograma, ecografía abdominal, radiografía de tórax, glucemia y carpograma). Se llegó al diagnóstico clínico de progeria de Hutchinson-Gilford. Se realizó confirmación molecular al hallar una mutación definida como c.1824 C>T (p. Gly608Gly) en el exón 11 del gen *LMNA*.

El HGPS pertenece a un grupo de trastornos asociados a mutaciones en el gen *LMNA* o «laminopatías», entre los que se incluyen distrofia muscular de Emery-Dreyfuss, miocardiopatía dilatada, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B, distrofia muscular de cintura tipo 1B y lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan.

De acuerdo con nuestro conocimiento, éste es el primer colombiano reportado en la literatura médica con HGPS. Los estudios moleculares detectaron la mutación encontrada

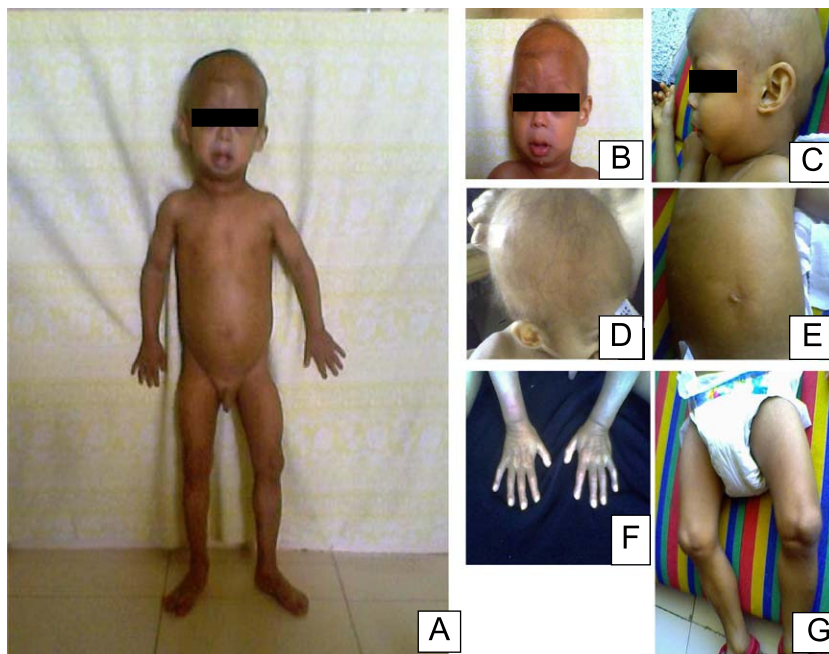


Figura 1 Fenotipo a los 2 años de edad. A) Talla baja a los 24 meses de edad. B, C y D) Alopecia y vasculatura craneana prominentes, ausencia de lóbulos auriculares. E) Piel esclerótica. F) Dedos en palillo de tambor. G) Rodillas prominentes.



Figura 2 Progresión del fenotipo. A) 2 meses. B) 4 meses. C) 9 meses. D) 15 meses. E) 24 meses. F) 29 meses.

con más frecuencia en los pacientes con HGPS, un cambio de C>T en el nucleótido 1824 (p. Gly608Gly) en el exón 11 del gen *LMNA*, que activa un sitio de empalme críptico, lo que se traduce en la producción de una proteína que suprime 50 aminoácidos cerca del carboxi-terminal (progerina). Esta

proteína anormal es farnesilada y permanece unida a la membrana nuclear interna, distorsionándola e interrumpiendo su función. El descubrimiento del mecanismo molecular ha permitido el uso experimental de drogas que inhiben la enzima farnesiltransferasa en el tratamiento del

HGPS con resultados prometedores en modelos animales. Nuestro paciente será incluido en un ensayo clínico con utilización de inhibidores de la farnesiltransferasa.

Se ha demostrado que la progerina se acumula en células humanas al envejecer⁷. Las preguntas que nos hacemos ahora son: ¿cuánto nos enseñará la genética de la progeria de Hutchinson-Gilford acerca del mecanismo del envejecimiento normal? ¿Son los inhibidores de la farnesiltransferasa la fuente de la eterna juventud?

Bibliografía

1. Pollex RL, Hegele RA. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clin Genet*. 2004;66:375-81.
2. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet*. 1886;1:923.
3. Gilford H. Ateleiosis and progeria: Continuous youth and premature old age. *Brit Med J*. 1904;2:914-8.
4. Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Review of the phenotype. *Am J Med Genet*. 2006;140:2603-24.

doi:10.1016/j.anpedi.2009.05.017

5. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003;423:293-8.
6. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science*. 2003;300:2055.
7. Rodriguez S, Coppède F, Sagelius H, Erikson M. Increased expression of the Hutchinson-Gilford Progeria syndrome truncated lamin A transcript during cell aging. *Eur J Hum Genet*. 2009 [Epub ahead of print].

R.M. Zambrano^{a,*}, R. Baquero Rodríguez^b y L. Martínez Ariza^b

^a*McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, EE. UU.*

^b*División de Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rzambra1@jhmi.edu (R.M. Zambrano).

Evolución perinatal de los niños nacidos por fecundación in vitro

Perinatal progress of children born after in vitro fertilisation

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el editorial¹ y los 2 trabajos de revisión^{2,3} publicados en *Anales de Pediatría*. El seguimiento de los niños nacidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) no ha sido hasta ahora objeto de publicaciones científicas en España, donde la fecundación in vitro (FIV) lleva 25 años implantada.

Procedemos de un centro pionero en reproducción asistida y en el que los recién nacidos tras FIV o ICSI (*intra cytoplasmic sperm injection* 'inyección intracitoplásmica de espermatozoides') representan alrededor de un 10% del total. Nos parece interesante aportar datos propios.

En el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2001 analizamos los resultados perinatales de las gestaciones y los recién nacidos de FIV e ICSI que finalizaron en nuestro centro y los comparamos con el total de las gestaciones. En total comparamos 529 gestaciones de TRA (el 28% de FIV, el 65% de ICSI y el 7% fue una combinación de ambas técnicas) con 4.277 gestaciones control. La incidencia de gemelos en las TRA fue del 38% y de trillizos del 4%. La tasa de parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación fue elevada en gestaciones múltiples: un 11,6% en gemelos y un 9% en trillizos. Al analizar sólo los fetos únicos, la tasa de parto prematuro fue más elevada en los embarazos de TRA: un 12,3% nació antes de las 37 semanas, mientras que sólo lo hizo un 9% del grupo control. La mortalidad también se reveló más elevada en las

gestaciones de TRA: la mortalidad fetal fue de 8,4 por cada 1.000 en TRA y de 4,9 por cada 100 en el grupo control, y la mortalidad neonatal fue de 7,6 por cada 1.000 en TRA y de 0,73 por cada 1.000 en el grupo control.

Los datos de nuestra población de recién nacidos por FIV o por ICSI están en línea con los trabajos comentados y con los de la mayoría de las series publicadas hasta la fecha²⁻⁴.

En otro período de 5 años analizamos un total de 364 gestaciones gemelares y se comparó la evolución de las gestaciones obtenidas por FIV o por ICSI (n: 231) con las gestaciones espontáneas (GE) (n: 133). Los resultados se describen en la [tabla 1](#). A pesar de la mayor frecuencia de monocorionicidad en las GE, la evolución perinatal fue peor en las gestaciones por FIV o por ICSI, con una incidencia de prematuridad extrema (menos de 28 semanas) 4 veces más elevada en éstas que en las GE, y una mayor, aunque no estadísticamente significativa, mortalidad fetal y neonatal.

Los resultados en nuestra serie de gemelos contrastan con los de la mayoría de las publicaciones, que muestran una evolución perinatal igual o incluso mejor en los gemelos de TRA que en GE, atribuida a la menor frecuencia de monocorionicidad en las primeras⁵.

Las TRA contribuyen a mantener elevadas tasas de gestación múltiple, prematuridad y bajo peso, y éstas son las más claras consecuencias negativas de las TRA sobre la salud de los niños. Los esfuerzos de los grupos europeos de reproducción asistida para reducir el «iatrogénico» embarazo múltiple están dando resultado⁶. En la [figura 1](#) mostramos los datos procedentes de nuestro servicio de Medicina Reproductiva. Las gestaciones triples, en que la elevada incidencia durante la década de 1990 dio pie a que se acuñara el término de «epidemia», ven prácticamente reducida su incidencia en los últimos años a la de la gestación espontánea, gracias a los avances conseguidos por los biólogos (transferencia selectiva de 2 embriones, pautas