

4. Lopez Sánchez M, Ballesteros Sanz MA. Intoxicación por flecaínida: a propósito de un caso. *A Med Interna*. 2005;22:451–2.
5. Lovecchio F, Berlin R, Brubacher JR, Sholar JB. Hypertonic sodium bicarbonato in an acute flecainide overdose. *Am J Emerg Med*. 1998;16:534–7.
6. Ranger S, Sheldon R, Fermini B, Nattel S. Modulation of flecainide's cardiac sodium channel blocking actions by extracellular sodium: A possible cellular mechanism for the action of sodium salts in flecainide cardiotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264:1160–7.
7. Bou-Abboud E, Nattel S. Relative roles of alkalosis and sodium ions in reversal of class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. *Circulation*. 1996;94:1955–61.
8. American Heart Association 2005 Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 10.2: Toxicology in ECC. *Circulation*. 2005;112. IV-126-IV-132.
9. Cahill SA, Gross GJ. Propafenone and its Metabolites Preferentially Inhibit IKr in Rabbit Ventricular Myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;308:59–65.
10. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Santamaría-Díaz H. Síndrome de QT largo en pediatría. *Rev Mex Pediatr*. 2008;75:121–31.

M. Cabrera Ortega<sup>a,\*</sup>, J. Gell Aboy<sup>b</sup>, E. Díaz Berto<sup>b</sup> y V. Monagas Docasal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Arritmia y Estimulación Cardíaca Cardiocentro Pediátrico «William Soler», Ciudad de la Habana, Cuba*

<sup>b</sup> *Servicio de Terapia Clínica Cardiovascular Cardiocentro Pediátrico «William Soler», Ciudad de la Habana, Cuba*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: michel@cardiows.sld.cu (M. Cabrera Ortega).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.06.013

## El fenotipo síndrome de Nijmegen: una entidad a tener en cuenta en el diagnóstico de la microcefalia

### Nijmegen breakage syndrome phenotype: a disorder to consider in the diagnosis of microcephaly

Sr. Editor:

El síndrome de Nijmegen, conocido en la literatura anglosajona como *Nijmegen breakage syndrome* (NBS), es un cuadro con herencia autosómica recesiva, de baja frecuencia entre la población que además de microcefalia grave asocia inmunodeficiencia, retraso en el desarrollo y alta susceptibilidad a la aparición de cáncer del tipo principalmente linfoproliferativo<sup>1,2</sup>.

El NBS pertenece a los denominados síndromes de inestabilidad cromosómica, entre los que se incluyen la ataxia-telangiectasia, el síndrome ATDL (*A-T like disorder*), el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la xeroderma pigmentosa. Estos síndromes, genéticamente heterogéneos, comparten entre sí trastornos en la reparación del daño cromosómico endógeno e inducido y una alta predisposición al desarrollo de cáncer.

Estudios genéticos en familias de afectados de NBS han permitido identificar el gen *NBS1*, que codifica la proteína nibrina, implicada en la vía de respuesta a roturas de doble cadena del ADN<sup>3,4</sup>. La mayoría de los pacientes afectados presentan la misma mutación, siendo homocigotos para la mutación 657del5<sup>5</sup>.

Se presenta el caso de un niño producto de una gestación sin complicaciones. No existía consanguinidad y ambos padres son de origen español. El parto fue eutócico. Al nacimiento el peso fue de 2.110 g (<3), la talla 43 cm (<3) y el perímetro cefálico 28 cm (<3). Fenotípicamente, además de la microcefalia y el retraso de crecimiento, llamaba la aten-

ción unas orejas de implantación baja, el paladar ojival y una criptorquidia bilateral.

El desarrollo psicomotor fue normal y a la edad de 6 años el cociente intelectual en la escala WISC fue de 90, con un cociente intelectual verbal de 86 y manipulativo de 92. A los 11 años de edad, y debido a la presencia de infecciones respiratorias de repetición, se solicita estudio inmunológico con los siguientes resultados IgG: 231,0 mg/dl; IgG2: 50,8 mg/dl; IgG3: 82,0 mg/dl; IgG4: 0,3 mg/dl; IgA: 194 mg/dl; IgM: 34 mg/dl; IgE: <2 mg/dl; CD3: 68%; CD4: 32%; CD8: 29%. Con los resultados del estudio inmunológico, compatible con déficit de subclases de IgG, se plantea, dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un síndrome de Nijmegen.

A esta edad el paciente prestaba un retraso pondoestatural con un peso de 17,4 kg (- 2 DE), talla de 113 cm (- 5DE) y una microcefalia importante con un perímetro cefálico de 38 cm (- 5 DE). El aspecto facial era el característico del NBS<sup>2</sup> con nariz prominente, orejas grandes y frente hundida (figs. 1 y 2). Presenta efélides en cara pero no lesiones fotosensibles. A excepción de la microcefalia, la exploración neurológica ha sido normal en todo momento y no se han vuelto a repetir estudios de neuroimagen.

Se realizó un estudio de fragilidad cromosómica inducido por radiación, en cultivos de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina. Los resultados obtenidos en los cultivos celulares del paciente fueron muy similares a los publicados en pacientes con síndrome de Nijmegen<sup>6</sup>, siendo el número de roturas cromosómicas de 3-6 veces superior al control. El estudio de la mutación 657del5 en el gen *NBS*, fue negativo.

El diagnóstico de NBS es clínico y los criterios diagnósticos<sup>2</sup> incluyen microcefalia grave, aspecto facial típico, inmunodeficiencia acompañada por infecciones recurrentes, inestabilidad cromosómica, radiosensibilidad y una alta susceptibilidad al desarrollo de cáncer linfoproliferativo. El hecho de que no se encontrara la mutación 657del5 en el gen *NBS1* no invalida el diagnóstico en absoluto. Dicha



**Figura 1** Características faciales del paciente típicas del síndrome de Nijmegen. Se observan efélides.

mutación se encuentra en el 90% de los casos de NBS que son en su mayoría de origen eslavo<sup>3</sup> y se han descrito hasta la fecha otras 7 mutaciones diferentes en el gen *NBS1*<sup>7</sup> e incluso alteraciones teloméricas<sup>8</sup>. Algunos autores proponen el término fenotipo síndrome de Nijmegen para aquellos casos en

los que no se ha identificado la mutación 657del5 en el gen *NBS1*.

Es importante conocer el síndrome, ya que su identificación puede conducir a una detección precoz de los tumores linforreticulares que suelen acompañar al síndrome y a un



**Figura 2** Características faciales del paciente típicas del síndrome de Nijmegen. Se observan efélides.

mejor manejo de la inmunodeficiencia asociada para evitar la parición de infecciones recurrentes. Por otra parte, el diagnóstico diferencial de la microcefalia es un diagnóstico complejo en el que con frecuencia no se llega a un diagnóstico etiológico<sup>9</sup>, por ello consideramos que tiene interés el conocimiento del perfil fenotípico del NBS.

Nosotros sugerimos que ante todo paciente con microcefalia no filiada se realice estudio inmunológico y que si se detecta inmunodeficiencia se realice estudio de la mutación. Si dicho estudio resulta negativo, se debería llevar a cabo estudio de radiosensibilidad.

## Bibliografía

1. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, van Munster PJ, Bakkeren JA, Taalman RD. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:557–64.
2. The International Nijmegen Breakage Syndrome. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child*. 2000;82:4000–6.
3. Saar K, Chrzanowska K, Stumm M, Jung M, Nurnbeeg G, Wienker T. The gen for the ataxia-telangiectasia variant. Nijmegen breakage syndrome, maps to a 1-cM interval on chromosome 8q21. *Am J Hum Genet*. 1997;60:605–10.
4. Matura S, Tsuchi H, Nakamura A, Kondo N, Sakamoto S, Endo S, et al. Positional cloning of the gene for Nijmegen breakage syndrome. *Nat Genet*. 1998;19:179–81.
5. Varon P, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnateyko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Waleska M, et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three slav populations. *Er J Hum Genet*. 2000;8:900–2.
6. Bürger S, Schindler D, Fehn N, Mühl B, Mahrhofer H, Flentje M, et al. Radiation-induced DNA damage and repair in peripheral blood mononuclear cells from Nijmegen breakage syndrome patients and carriers assessed by the Comet assay. *Environ Mol Mutagen*. 2006;47:260–70.
7. Fritz E, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome. En: Hisama FM, Weissman SM, Martin GM, editors. *Chromosomal instability and aging*. USA Marcel Dekker, Inc; 2003.p.311–43.
8. Berardinelli F, di Masi A, Salvatore M, Banerjee S, Myung K, De Villartay JP, et al. A case report of a patient with microcephaly, facial dysmorphism, chromosomal radiosensitivity and telomere length alterations closely resembling 'Nijmegen breakage syndrome' phenotype. *Eur J Med Genet*. 2007;50:176–87.
9. Laguna Mallada p, Alonso del Val B, Abiò Albero S, Peña Segura JL, Rabage V, Lopez Pison J. Microcefalia como motivo de consulta en un Servicio de Neuropediatría de referencia regional. *Rev neurol*. 2004;39:498–9.

M. Tomás Vila<sup>a,\*</sup>, J. Pérez Verdú<sup>b</sup>, M. Roselló Piera<sup>c</sup> y C. Orellana Alonso<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Neuropediatría, Hospital Francesc de Borja, Gandia, Valencia, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Pediatría, Hospital Francesc de Borja, Gandia, Valencia, España*

<sup>c</sup> *Departamento de Genética, Hospital Universitario La F, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tomas\\_mig@gva.es](mailto:tomas_mig@gva.es) (M. Tomás Vila).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.09.006

## Claves diagnósticas de la tricotilomanía

### Diagnostic clues in trichotillomania

*Sr. Editor:*

La tricotilomanía suele manifestarse como el hábito o deseo compulsivo de traccionar el cabello de forma repetida<sup>1,2</sup>. Esta entidad, causa relativamente común de alopecia infantil, debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial de las alopecias no cicatriciales que afecten a cuero cabelludo, cejas y pelo pubiano<sup>1</sup>. Presentamos dos casos de tricotilomanía y discutimos su diagnóstico.

Se trata de un varón de 9 años que consultó por caída de pelo de 4 años de evolución limitada al cuero cabelludo. El paciente padecía una displasia ectodérmica hipohidrotica a la que se había atribuido previamente el cuadro capilar. A la exploración se observaba un área de alopecia de 7 x 5 cm en la región fronto-parietal, con unos bordes geográficos bien definidos y zonas aisladas en su interior en las que persistían tallos pilosos de distinta longitud (fig. 1).

Ante estos hallazgos se sospechó el diagnóstico de alopecia por tricotilomanía y se incidió en la anamnesis acerca del posible antecedente de tracción capilar. La familia confirmó que el paciente se manipulaba la zona afectada. Con estos datos, sin recurrir a otras técnicas, realizamos el diag-

nóstico de alopecia por tricotilomanía e instauramos como tratamiento medidas orientadas al cambio conductual.



**Figura 1** Área de alopecia con bordes irregulares y pelos sanos cortados a distintas longitudes en su interior (caso 1).