

Hipocrecimiento severo y síndrome 2q37



Severe low growth and 2q37 syndrome

Sra. Editora:

El cromosoma 2 en anillo, fue descrito por primera vez en 1981, englobando un conjunto de características fenotípicas comunes, como talla baja, rasgos dismórficos inespecíficos y retraso psicomotor variable¹. En el 99% de los casos, la presentación es esporádica². El cromosoma 2 en anillo es una alteración cromosómica infrecuente, de la que solo se han descrito pocos casos en la literatura médica^{2,3}.

Varón de 12 meses de edad, en el que a las 22 semanas de gestación se detectó un crecimiento intrauterino (CIR) retardado simétrico. Cesárea electiva a las 35 + 6 semanas de gestación con peso de 1.750 g (-2,46 DE), longitud de 42 cm (-2,78 DE) y perímetro cefálico (PC) de 28,5 cm (-2,64 DE). En el momento del nacimiento se objetivó: hendiduras palpebrales pequeñas, epicantus, microftalmos, raíz nasal ancha, teletelia, hipotonía axial leve, aracnodactilia, espacio aumentado entre los 2 primeros dedos de ambos pies (dedo «en chancleta») y 2 manchas café con leche en región dorsal y miembro inferior derecho de tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro. Ante la sospecha de afectación del sistema nervioso central, se realizó ecografía transfontanelar que no mostró alteraciones malformativas. La ecocardiografía mostró foramen oval permeable y la ecografía abdominal, riñón derecho ectópico de localización pélvica. No se detectó citomegalovirus en sangre ni en orina. El cariotipo evidenció cromosoma 2 en anillo. Mediante hibridación genómica comparada (CGH)-array de 60.000 oligonucleótidos (KayroArray® v3.0, Agilent), se detectó delección en la región 2q37.1-2q37.3, de 6,45 Mb. Padres sanos, no consanguíneos, con cariotipo normal. Al examen físico: peso de 6,300 kg (-3,55 DE), longitud de 67 cm (-3,55 DE) y PC de 38,4 cm (-5,51 DE para la edad-talla). Actualmente, a los 12 meses de vida, se observan los mismos rasgos dismórficos presentes al nacimiento y, además, frente prominente con implantación baja del cabello, cejas arqueadas, *filtrum* largo, labio superior fino, pabellones auriculares de implantación baja y rotados, anti-hélix prominente, cuello corto, 12 manchas café con leche repartidas en miembro superior izquierdo, miembro inferior derecho y parte posterior del tronco (la de mayor tamaño 2 cm y el resto de 0,5 cm de diámetro); escroto hipoplásico con ambos testes presentes de 2 ml de volumen, y acúmulo de tejido adiposo en dorso de pies y manos (fig. 1). Leve retraso psicomotor de predominio motor con hipotonía.

El cromosoma 2 es el segundo cromosoma humano más grande, representando el 8% del material genético. La fusión en anillo se produce tras la rotura del cromosoma en las regiones teloméricas, con o sin pérdida de material genético. Las delecciones en las regiones 2q37 y 2p25 son las más frecuentemente asociadas, ya que se encuentran en los extremos distales del cromosoma. Cote et al. definieron el «síndrome en anillo» como un conjunto de manifestaciones fenotípicas, observadas en muchos pacientes con diferentes cromosomas en anillo, debido a la inestabilidad



Figura 1 Fenotipo de paciente con cromosoma 2 en anillo. Nótese las hendiduras palpebrales pequeñas, epicantus, microftalmos y raíz nasal ancha.

mitótica y al mosaicismo específico de tejido¹, pudiendo existir pérdida de material genético o no. Las manifestaciones clínicas que más frecuentemente aparecen en los pacientes con cromosoma 2 en anillo son las que siguen: retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso póndero-estatural, retraso psicomotor y rasgos dismórficos menores^{2,4}, apareciendo todas ellas en nuestro caso. Los casos, en los que existe pérdida de material genético de la región 2q37 pueden presentar, además, otras características fenotípicas como: braquidactilia, obesidad, hipotonía, rasgos dismórficos faciales como los descritos en el paciente, hiperlaxitud articular y mayor incidencia de trastorno del espectro autista. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son: anomalías cardíacas congénitas como defectos septales o ductus arterioso persistente, hipoacusia congénita, traqueomalacia, malformaciones genitourinarias, malposición de órganos y osteopenia⁵. La variabilidad fenotípica que presentan estos pacientes, sugiere la existencia de diversos factores criptogenéticos y ambientales que influyen en el desarrollo individual de la enfermedad². La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético. Existe un caso descrito con diagnóstico prenatal mediante CGH-arrays en líquido amniótico, realizado tras observar CIR y lisencefalia en la ecografía prenatal³. Descartando la presencia de mosaicismos en ambos progenitores el riesgo de recurrencia es menor del 1%. A pesar de describirse alteraciones en la fertilidad, sobre todo en varones, el 50% de su descendencia puede heredar el cromosoma en anillo, por lo que se recomienda consejo genético². Estos pacientes requieren un seguimiento multidisciplinar con evaluación periódica.

Bibliografía

1. Cote GB, Katsantoni A, Deligeorgis D. The cytogenetic and clinical implications of a ring chromosome 2. *Ann Genet.* 1981;24:231-5.
 2. López-Uriarte A, Quintero-Rivera F, de la Fuente Cortéz B, Gómez Puente V, Velazco Campos MR, Martínez de Villarreal LE. Ring 2 chromosome associated with failure to thrive, microcephaly and dysmorphic facial features. *Gene.* 2013;529:65-8.
 3. Chen CP, Lin CJ, Chang TY, Chern SR, Wu PS, Chen YT, et al. Prenatal diagnosis of ring chromosome 2 with lissencephaly and 2p25.3 and 2q37.3 microdeletions detected using array comparative genomic hybridization. *Gene.* 2013;519:164-8.
 4. Kosho T, Matsushima K, Sahashi T, Mitsui N, Fukushima Y, Sobajima H, et al. Ring syndrome involving chromosome 2 confirmed by FISH analysis using chromosome-specific subtelomeric probes. *Genet Couns.* 2005;16:65-70.
 5. Severino M, Accogli A, Gimelli G, Rossi A, Kotzeva S, di Rocco M, et al. Clínico-radiological and molecular characterization of a child with ring chromosome 2 presenting growth failure, microcephaly, kidney and brain malformations. *Mol Cytogenet.* 2015;5:8-17.
- B. Corredor-Andrés^a, M.J. Hernández-Rodríguez^a, J. Martínez-Villanueva^a, M.T. Muñoz-Calvo^{a,b,c,*} y J. Argente^{a,b,c}
- ^a Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España
^b Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
^c Centro de Investigación Biomédica Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: maitemunozcalvo@gmail.com (M.T. Muñoz-Calvo).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.09.007>

Meningoencefalitis de tronco como presentación de Behçet



Meningoencephalitis as a presentation form of Behçet

Sra. Editora:

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad de etiología desconocida, poco frecuente en pediatría. Las manifestaciones más características son las aftas orales y genitales recurrentes, asociadas a otras manifestaciones sistémicas oculares, cutáneas, neurológicas, vasculares y articulares. La afectación del sistema nervioso central puede ser la forma de presentación de manera excepcional. Presentamos el caso de una paciente de 10 años de edad, con meningoencefalitis de tronco como comienzo de esta enfermedad, con buena evolución con tratamiento inmunosupresor.

Paciente, hija de padres magrebíes consanguíneos, que consulta por fiebre de 4 días de evolución, aftas orales, cefalea y tendencia al sueño. Referían que en los últimos 18 meses había presentado episodios recurrentes, no periódicos, de 4 días de duración, de fiebre (temperatura máxima 39,5 °C) y aftas orales, que no habían sido estudiados. En la exploración física presentaba fiebre, 3 aftas en mucosa oral, letargia, rigidez nuchal y nistagmo *up-beat* sin otras alteraciones neurológicas aparentes. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma y bioquímica sanguínea sin alteraciones; velocidad de sedimentación globular 18 mm/h (N < 20), proteína C reactiva 89 mg/l (N < 15); fondo de ojo normal; punción lumbar con pleocitosis (950 leucocitos/ml) de predominio mononuclear (N < 10), leve proteinorraquia (68 mg/ml; N 15-40) y glucosa normal.

Con la sospecha diagnóstica de probable meningoencefalitis se inició tratamiento empírico con aciclovir intravenoso, pendiente de PCR para herpes 1 y 2, que posteriormente fueron negativas. Se completó estudio de etiología infecciosa

(prueba de la tuberculina, serologías VIH, *Borrelia*, listeria y lúes) y neoplásica (radiografía de tórax, fórmula manual y LDH) sin encontrar alteraciones. Se solicitó calprotectina fecal para descartar enfermedad inflamatoria intestinal que fue normal.

Durante el ingreso presentó paresia del VI par craneal derecho con persistencia de la fluctuación del nivel de conciencia que motivó la realización de TAC craneal con contraste en el que no se observaron alteraciones. Cuarenta y ocho horas más tarde se realizó resonancia magnética (RM) cerebral en la que se observó aumento de intensidad de señal T2 a nivel del tronco del encéfalo, centrada en mesencéfalo con extensión a los pedúnculos cerebrales y al puente, con realce leptomeníngeo y captación puntiforme central en la zona del pedúnculo cerebeloso derecho (fig. 1A y B). Ante la presencia de lesión cerebral de probable origen inflamatorio se completó estudio de autoinmunidad con anticuerpos antinucleares, complemento y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo negativos. Se realizó estudio genético para enfermedades autoinflamatorias hereditarias (fiebre mediterránea familiar, fiebre periódica asociada a déficit de mevalonato kinasa, síndrome TRAPS, síndrome BLAU/sarcoidosis de inicio precoz) sin detectar mutación genética asociada a la enfermedad. El estudio del HLAB51 fue negativo.

Ante la sospecha clínica y de imagen de EB se inició tratamiento empírico inmunosupresor con corticoides (inicialmente endovenosos con bolos de metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días y, posteriormente, orales a 2 mg/kg/día), colchicina (0,5 mg cada 12 h vía oral) y azatioprina (1,5 mg/kg/día vía oral).

Presentó buena respuesta al tratamiento con mejoría clínica progresiva que permitió el descenso progresivo de los corticoides hasta su suspensión. La RM cerebral de control a los 6 meses de tratamiento no mostraba alteraciones patológicas (fig. 1C). En el momento actual continúa tratamiento con azatioprina y colchicina con buena evolución.

El diagnóstico de la EB es clínico, y los criterios de clasificación existentes no están validados en la población