

al TPH es determinante en la morbimortalidad posterior. La paciente no se sometió a TPH previamente por carecer de hermano idéntico, sin ampliar la búsqueda, como se hizo posteriormente a otros familiares. El desarrollo de hipertensión pulmonar, tromboembolismo recurrente y sobrecarga férrica probablemente influyó en el posterior deterioro y fallecimiento, pese a que se encontraba curada de su enfermedad de base.

La indicación de TPH en enfermedades que no conllevan un riesgo inminente para la vida hace difícil establecer el mejor momento para el mismo. En esta valoración debemos tener presente las complicaciones que el tratamiento de soporte puede ocasionar y su influencia en el tratamiento curativo posterior^{1,2}.

Bibliografía

1. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol.* 2015;90:825–30.
2. Akiyoshi K, Sekiguchi K, Okamoto T, Suenobu S, Izumi T. Cord blood transplantation in a young child with pyruvate kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2016;58:634–6.
3. Tanphaichitr VS, Suvatte V, Issaragrisil S, Mahasandana C, Veerakul G, Chongkolwatana V, et al. Successful bone marrow

transplantation in a child with red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:689–90.

4. Díez A, Gilsanz F, Martínez J, Pérez-Benavente S, Meza NW, Bautista JM. Life-threatening nonspherocytic hemolytic anemia in a patient with a null mutation in the PKLR gene and no compensatory PKM gene expression. *Blood.* 2005;106:1851–6.
5. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood.* 2009;114:2861–8.
6. Chou R, de Loughery TG. Recurrent thromboembolic disease following splenectomy for pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol.* 2001;67:197–9.

Paula Pérez-Albert*, María Guillen, Marta Prudencio, Marta Gonzalez-Vicent y Julián Sevilla

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulaperezalbert@gmail.com (P. Pérez-Albert).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.016>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Braquidactilia tipo C debida a mutación de parada en el gen *GDF5*



Brachydactyly type C due to a nonsense mutation in the *GDF5* gene

Sr. Editor:

Las braquidactilias constituyen un grupo de displasias óseas que afectan a las falanges y/o los metacarpianos/metatarsianos de manos y pies. Existen 5 tipos (A-E) y varios subtipos (A1-A4; E1-E3). La herencia es autosómica dominante con expresividad variable. Los casos de herencia recesiva son excepcionales.

La braquidactilia de tipo C (BDC) se caracteriza por un acortamiento de las falanges medias del segundo, tercer y quinto dedo, así como del primer metacarpiano, pudiendo observarse además desviación cubital del segundo dedo y polidactilia, con hipersegmentación muy característica de las falanges proximales o medias del segundo y tercer dedos. El cuarto dedo está menos afectado, siendo habitualmente el de mayor longitud¹⁻³. Las falanges en «forma de ángel» (fig. 1 A), aunque características, no son patognomónicas de la BDC, pues también acontecen en la denominada «displasia epifisaria falángica en forma de ángel». Es plausible que esta y la BDC formen parte de un espectro clínico común¹. Esta anomalía desaparece al completarse la osificación de los huesos de la mano, quedando como una braquidactilia simple¹. Otras anomalías asociadas a la BDC son: talla baja con retraso de la edad ósea, deformidad de Madelung,

displasia de caderas, pies valgos o equinovaros, hipodontia o ausencia de falanges medias en dedos de los pies^{2,3}.

Presentamos a un varón de 7 años con signos radiológicos compatibles con BDC, remitido por talla baja (-1,8 SDS). El padre mostraba polidactilia postaxial unilateral, siendo bilateral en el tío paterno. La radiografía de mano y muñeca izquierdas evidenciaba retraso en la edad ósea de 2 años y anomalías que motivaron la realización de una serie ósea. Se detectaron alteraciones en las manos (fig. 1 A) y de forma muy sutil en los pies (leve displasia epifisaria en las falanges proximales de algunos dedos). El estudio radiológico de la hermana de 6 años mostró así mismo lesiones en manos similares a las del probando, pero menos marcadas (fig. 1 B). La radiografía de la mano del padre (fig. 1 C) solo mostró un resto óseo correspondiente a la hexadactilia postaxial intervenida en la infancia.

La secuenciación del gen *GDF5* en el probando reveló un cambio de nucleótido (c.1462A>T) en heterocigosis en el exón 2, que conlleva un codón de terminación prematuro (p.Lys488*, mutación *nonsense*), dando lugar así a una proteína truncada de 14 aminoácidos menos que la silvestre (fig. 2 A). Esta mutación está presente en el padre y en la hermana del paciente, pero no en la madre sana (fig. 2 B). El pedigree se representa en la figura 2 C. Se trata de una nueva variante, probablemente patogénica y con patrón de herencia autosómico dominante.

El *growth differentiation factor 5* (*GDF5*) es un factor de crecimiento estrechamente relacionado con las proteínas morfogenéticas del hueso y perteneciente a la superfamilia de los *transforming growth factor β*, que interviene en el desarrollo embrionario del esqueleto y las articulaciones⁴. El *GDF5* es un gen *hot-spot* para

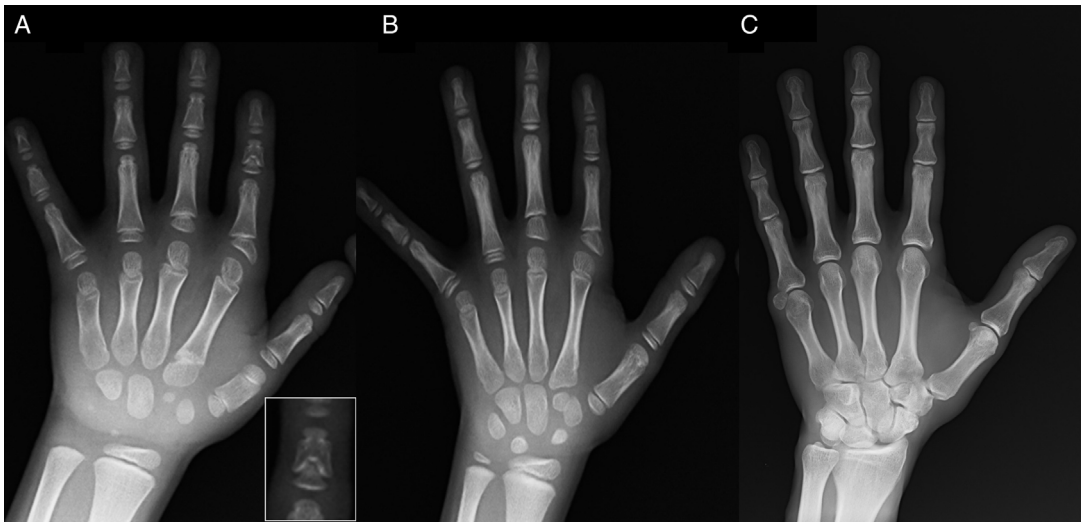


Figura 1 A) Radiografía de la mano izquierda del probando (7 años de edad cronológica y 5 años de edad ósea) con: acortamiento de un primer metacarpiano anómalo (doble epífisis, proximal y distal) y de falanges medias del segundo, tercer y quinto dedos. El segundo dedo muestra una desviación cubital y el cuarto dedo es el menos afectado, siendo el más largo de la mano izquierda. Las epífisis proximales de las falanges proximales del segundo y tercer dedos son displásicas, y llama la atención la forma de ángel de la falange media del segundo dedo (detalle en A). B). Radiografía de la mano izquierda de la hermana del probando (5 años y medio de edad cronológica, sin retraso en la edad ósea) con: acortamiento de las falanges medias del segundo, tercer y quinto dedos, sin afectación del cuarto. En este caso, el primer metacarpiano es normal. Destaca la forma triangular de la epífisis proximal de la falange proximal del segundo dedo, similar a la del hermano, y la forma trapezoidal de la del tercer dedo. Al igual que su hermano, el segundo dedo presenta desviación cubital. C) Radiografía de la mano izquierda del padre del probando, donde solo se aprecia un resto óseo correspondiente a una hexadactilia postaxial intervenida en la infancia.

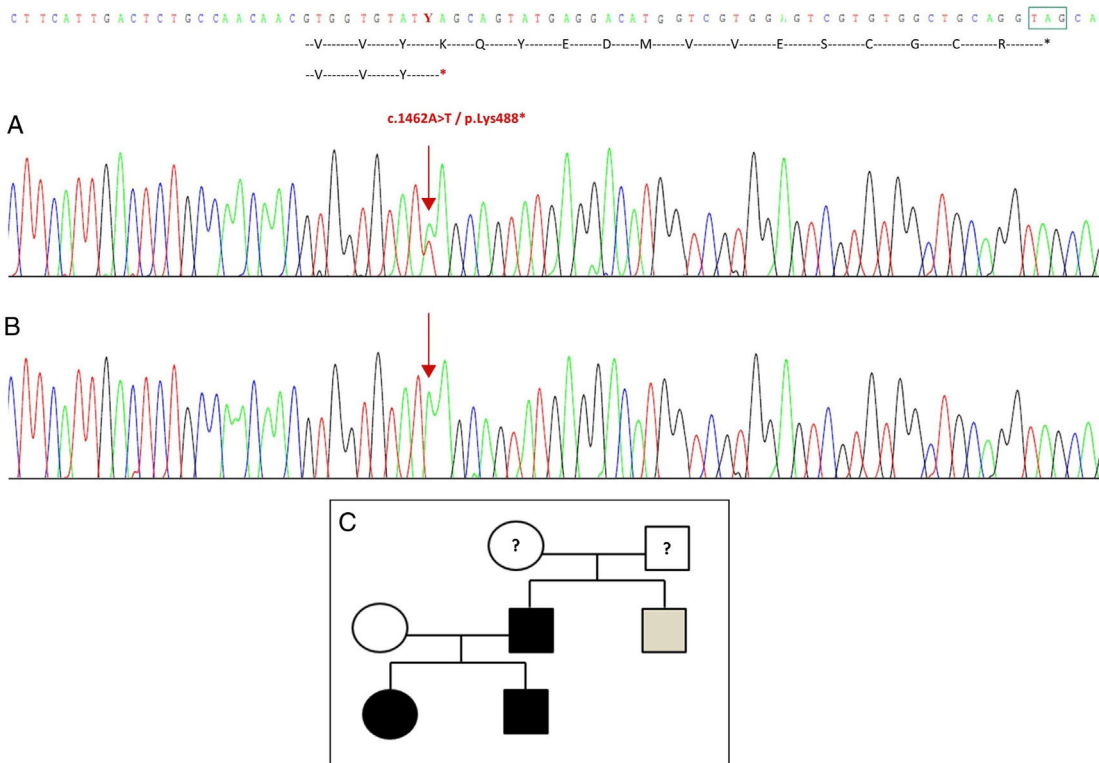


Figura 2 Mutación novel hallada en *GDF5*. A) Secuenciación del exón 2 del probando donde se observa el cambio c.1462A>T que da lugar a la aparición de un codón stop prematuro y a una proteína truncada (p.Lys488*) (se ha indicado el codón stop natural en cuadrado verde). B) Misma secuencia normal de la madre sana. C) Árbol genealógico familiar: en negro se muestra al padre y ambos hijos con mutación demostrada en *GDF5*. En blanco, la madre sana. En gris, se muestra un hermano del padre con polidactilia postaxial bilateral, probablemente afectado.

enfermedades asociadas a malformaciones esqueléticas⁵. La mayoría de las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta se asocian a enfermedades graves: condrodismplasia de Grebe (OMIM#200700), displasia acromesomélica de Hunter-Thomson (OMIM#201250) o síndrome de Du Pan (OMIM#228900). En cambio, las mutaciones en heterocigosis se asocian a displasias esqueléticas más leves: sinfalangismo proximal 1 B (OMIM#615298) y síndrome de sinostosis múltiple tipo 2 (OMIM#610017), en ambos casos con mutaciones *missense* de ganancia de función, y, con las braquidactilias A1 y A2, asociadas también con mutaciones *missense*, pero con pérdida de función⁵. La BDC está asociada a mutaciones en heterocigosis con pérdida de función, aunque también se han descrito 3 casos con un patrón recesivo⁶. La mayoría de las mutaciones asociadas a BDC se localizan en el propéptido y son de tipo *frameshift*; en cambio, las mutaciones localizadas en el dominio activo son en su mayoría *missense* y muy variables en sus manifestaciones clínicas⁴.

Nuestra familia presenta una mutación *nonsense* localizada en el dominio activo, que eliminaría los 14 últimos aminoácidos de la proteína. Es la segunda mutación *nonsense* que se describe afectando al dominio activo maduro³. La ya descrita es una mutación similar en el aminoácido anterior (p.Tyr487*/c.1461T>G) al de nuestra familia, lo que indica que ambas darían lugar a monómeros mutantes con haploinsuficiencia funcional de *GDF5* causando así la BDC.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por los proyectos PI13/00467 y PI13/01295, integrados en el plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciados por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la investigación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y por el CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Bibliografía

1. Gutiérrez-Amavizca BE, Brambila-Tapia AJ, Juárez-Vázquez CI, Holder-Espinasse M, Manouvrier-Hanu S, Escande F, et al. A

novel mutation in *CDMP1* causes brachydactyly type C with angel-shaped phalanx. A genotype-phenotype correlation in the mutational spectrum. *Eur J Med Genet.* 2012;55:611–4.

2. Uyguner ZO, Kocaoğlu M, Toksoy G, Basaran S, Kayserili H. Novel indel mutation in the *GDF5* gene is associated with brachydactyly type C in a four-generation Turkish family. *Mol Syndromol.* 2014;5:81–6.
3. Yang W, Cao L, Liu W, Jiang L, Sun M, Zhang D, et al. Novel point mutations in *GDF5* associated with two distinct limb malformations in Chinese: Brachydactyly type C and proximal symphalangism. *J Hum Genet.* 2008;53:368–74.
4. Hellmann TV, Nickel J, Muller TD. Missense mutations in *GDF-5* signaling: Molecular mechanisms behind skeletal malformation. En: Cooper DN, Chen J-M, editores. *Mutat Hum Genet Dis InTech.* 2012. p. 11–54.
5. Seemann P, Schwappacher R, Kjaer KW, Krakow D, Lehmann K, Dawson K, et al. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of *GDF5* cause symphalangism or brachydactyly type A2. *J Clin Invest.* 2005;115:2373–81.
6. Al-Qattan MM, Al-Motairi MI, Al Balwi MA. Two novel homozygous missense mutations in the *GDF5* gene cause brachydactyly type C. *Am J Med Genet A.* 2015;167:1621–6.

Lourdes Travieso-Suárez^a, Arrate Pereda^b,
Jesús Pozo-Román^{a,c,d}, Guiomar Pérez de Nanclares^b
y Jesús Argente^{a,c,d,*}

^a Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

^b Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, OSI Araba-Hospital Universitario, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

^c Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Pediatría, Madrid, España

^d CIBER Fisiopatología de la obesidad y nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.argente@uam.es (J. Argente).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.001>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Lactante con vómitos, ¿cuándo sospechar un vólvulo intestinal?



The vomiting infant: When should intestinal volvulus be suspected?

Sr. Editor:

La malrotación intestinal se presenta en 1/500 nacimientos produciendo sintomatología solo en 1/5.000; la clínica aparece el 75% de las veces en el primer mes de vida y hasta en un 90% en el primer año¹⁻⁴. La complicación más importante de la malrotación es el vólvulo intestinal, cuyo retraso diagnóstico puede conllevar graves consecuencias.

La malrotación intestinal es un factor predisponente para el vólvulo y la obstrucción intestinal en el periodo neonatal y en la infancia. Es debida a una alteración en las rotaciones que se producen durante las etapas embrionaria y fetal en el intestino. Según el momento en el que se produce la interrupción del desarrollo del intestino se clasifican los diferentes tipos de malrotación intestinal¹.

El intestino malrotado puede volverse produciendo un compromiso agudo de la vascularización regional y generando obstrucción intestinal. El vólvulo es la causa del 14% de los síndromes de intestino corto que pueden llegar a requerir un trasplante intestinal, por lo que un diagnóstico y un tratamiento precoces disminuirían su morbilidad⁵.

Se presenta una serie de 5 casos clínicos de pacientes con diagnóstico de vólvulo intestinal secundario a malrotación