

En cuanto a efectos adversos, además de la urticaria, también se ha informado sobre neutropenia moderada-leve, que no apareció en nuestra serie³.

El levamisol en España está disponible mediante el protocolo de medicación extranjera. Actualmente los medicamentos autorizados pero empleados con indicaciones diferentes a su ficha técnica, son solicitados siguiendo dicho protocolo y no requieren autorización expresa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio).

El levamisol en una opción válida de tratamiento, mal valorada en cuanto a eficacia, y olvidada en los protocolos de tratamiento del síndrome nefrótico. Por ello proponemos realizar ensayos clínicos de calidad con levamisol con periodos de tiempo más prolongados y darle el protagonismo en las guías de tratamiento que, a nuestro juicio, se merece.

Bibliografía

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13:159–65.
2. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin 18 and shifts TH1/TH2 balance. *Immunology.* 2000;100:217–24.
3. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al., all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates the levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510–8.
4. Davin JC, Merkus MP. Levamisol in steroid nephrotic syndrome of childhood: The lost paradise? *Pediatr Nephrol.* 2005;20:10–4.
5. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:283–301.
6. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalagahoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S. Efficacy of higher-dose levamisole in maintaining remission in steroid-dependant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:1363–7.

Laura García Soto, Patricia Miranda Romera,
Juan Esteban Vintimilla Andrade,
María Amelia Gómez Llorente
y Pablo de Diego Fernández*

Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pdiediego@gmail.com

(P. de Diego Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.010>
1695-4033/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Primer caso español de discapacidad intelectual sindrómica con dismorfia facial, crisis y anomalías de extremidades por mutaciones bialélicas en el gen *OTUD6B*



First Spanish case of syndromic intellectual disability with dysmorphic facies, seizures, and distal limb anomalies caused by biallelic mutations in the *OTUD6B* gene

Sr. Editor:

Mutaciones bialélicas en el gen *OTUD6B*, localizado en la región 8q21.3, han sido recientemente descritas como causales de discapacidad intelectual (DI) sindrómica en 7 familias a nivel mundial^{1,2}. Este gen codifica una enzima implicada en la desubiquitinación, proceso de retirada de la ubiquitina de las proteínas marcadas para su degradación. Las enzimas encargadas de la ubiquitinación/desubiquitinación regulan además, múltiples procesos como la señalización celular, interacciones proteína-proteína y tráfico intracelular³. Recientemente se ha relacionado la alteración de estos mecanismos con afecciones como las enfermedades autoinflamatorias⁴ y neurológicas⁵, y la desubiquitinasa *OTUD6B* codificada por este gen, con procesos de crecimiento celular y cáncer⁶.

El síndrome de DI con dismorfia facial, crisis y anomalías de las extremidades (OMIM 617452), asocia en todos los casos

descritos las características que lo definen, siendo habitualmente la DI grave. Otras manifestaciones frecuentemente presentes son el antecedente de un retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), talla baja, cardiopatía y anomalías esqueléticas y neurológicas variables (rasgos del espectro autista, ataxia, etc.). Describimos por su excepcionalidad, un nuevo caso con la mutación homocigota c.433C>T en gen *OTUD6B* presente en 3/7 familias publicadas.

Se trata de una niña de 4 años española sin antecedentes familiares, hija de padres sanos no consanguíneos. Fue remitida a consulta de genética médica a los 3 meses por rasgos particulares, microcefalia y antecedente de RCIU. La gestación cursó sin incidencias hasta la semana 20, en la que se detectó ausencia de hueso nasal y comunicación interventricular (no confirmada). Se realizó amniocentesis resultando la qF-PCR y cariotipo normales. No presentó enfermedad perinatal y la somatometría fue normal (peso: 2.745 g, p15, DE: -1,05; longitud: 48 cm, p21, DE: -0,83; PC: 33 cm, p19, DE: -0,9).

Evolutivamente se evidenció hipotonía generalizada y retraso global del desarrollo moderado. La sedestación se consiguió a los 11 meses, y en la actualidad presenta una deambulación inestable. Asocia rasgos del espectro autista y ausencia de lenguaje expresivo. Inició crisis tónico-clónicas febriles a los 8 meses siendo posteriormente afebriles. Los EEG y vídeo-EEG realizados han sido normales. No obstante, se ha iniciado tratamiento con ácido valproico con adecuado control de crisis. Acude a atención temprana y sigue revisiones por neuropediatría. La resonancia magnética cerebral mostró un aumento leve inespecífico del IV ventrículo sin otras anomalías asociadas.

Tabla 1 Características clínicas de los casos publicados

Manifestaciones clínicas	Frecuencia descrita por Santiago-Sim et al. ¹ (2017) y Straniero et al. ² (2018)	Presencia en nuestro paciente
<i>Clínica neurológica</i>		
DI	13/13	+
Crisis	13/13	+
Hipotonía	9/13	+
Retraso del lenguaje	10/13	+
Rasgos del espectro autista	3/13	+
Ataxia	2/13	—
Anomalías del SNC	6/13	+
<i>Clínica digestiva</i>		
Dificultades de alimentación	10/13	+
Estreñimiento	2/13	+
<i>Desarrollo pondoestatural</i>		
Antecedente de RCIU	8/13	+
Talla baja	9/13	+
Microcefalia	10/13	+
<i>Anomalías esqueléticas</i>		
Escoliosis progresiva	5/13	—
Anomalías digitales	12/13	+
<i>Malformaciones</i>		
Cardiopatía	5/13	—
Ptosis palpebral	1/13	+
Riñón en herradura	0/13	+
<i>Rasgos particulares</i>		
Pabellones auriculares grandes	9/13	+
Filtrum largo y plano	8/13	+
Labio superior fino	7/13	+
Cejas arqueadas	3/13	+
Fisuras palpebrales largas	5/13	+
Puente nasal prominente	5/13	+

DI: discapacidad intelectual; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino; SNC: sistema nervioso central.

Durante los primeros meses comenzó con reflujo gastroesofágico moderado, precisando tratamiento con omeprazol, y problemas de deglución. En la actualidad toma todos los alimentos triturados. No ha precisado cirugías ni alimentación por sonda nasogástrica. Asocia estreñimiento controlado con dieta.

En cuanto al desarrollo pondoestatural presenta talla baja (95 cm, p2, DE: -2,1) y microcefalia moderada (PC: 45 cm, p < 1, DE: -4,21). Durante su seguimiento se realizó despistaje de otras posibles anomalías congénitas asociadas, detectándose riñones en herradura, por lo que sigue revisiones en nefrología. La función renal es normal.

También ha sido valorada por oftalmología por ptosis izquierda con estrabismo leve asociado, detectándose miopía, por lo que porta lentes. La audición es normal. A nivel esquelético destaca un cuello corto, actitud cifótica, pies planos con talón prominente, limitación de la extensión de codos y rodillas y anomalías digitales consistentes en ensanchamiento de falanges distales, clinodactilia de quinto dedo bilateral y primer dedo ancho en manos y pies, y super-

posición de quinto dedo sobre cuarto con acortamiento de segundo dedo en ambos pies. En la [tabla 1](#) se compara la clínica de nuestra paciente con la descrita en la literatura.

Presenta rasgos particulares que han cambiado evolutivamente, como apreciamos en la [figura 1](#). Los padres firmaron un consentimiento informado para la publicación de las fotografías.

Tras su primera valoración se solicitó *arrayCGH* de 60k que fue normal. Ante la sospecha de los síndromes Nicolaides-Baraitser y de Baraitser-Winter cerebro-frontonasal, se realizaron estudios de secuenciación de genes asociados mediante técnicas de secuenciación de nueva generación, sin encontrar ninguna mutación. Finalmente se realizó exoma, que mostró la variante homocigota c.433C>T previamente descrita en *OTUD6B*¹, confirmando a los progenitores como portadores.

Como conclusiones, describimos el primer caso en España, cuya clínica solapa con la previamente descrita y amplía el fenotipo al asociar riñón en herradura y miopía.

Este nuevo caso corrobora la implicación del gen *OTUD6B* en la DI sindrómica y muestra una vez más la gran utilidad



Figura 1 Fenotipo clínico evolutivo.

del exoma para diagnosticar fenotipos complejos, recientemente descritos y de extremada baja frecuencia, que solapan con distintos síndromes clásicos y que están probablemente infradiagnosticados por su desconocimiento.

La variante coincide con la descrita en 3/7 familias publicadas, lo que sugiere que se trata de una mutación recurrente.

Debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los defectos de glicosilación, el síndrome de Nicolaides-Baraitser y el síndrome de Baraitser-Winter, y de los ya sugeridos, síndrome de Rubinstein-Taybi y síndrome de Kabuki.

Bibliografía

1. Santiago-Sim T, Burrage LC, Ebstein F, Tokita MJ, Miller M, Bi W, et al. Biallelic variants in *OTUD6B* cause an intellectual disability syndrome associated with seizures and dysmorphic features. *Am J Hum Genet.* 2017;100:676–88.
2. Straniero L, Rimoldi V, Soldà G, Bellini M, Biasucci G, Asselta R, et al. First Replication of the Involvement of *OTUD6B* in Intellectual Disability Syndrome With Seizures and Dysmorphic Features. *Front Genet.* 2018;9:464.
3. Neutzner M, Neutzner A. Enzymes of ubiquitination and deubiquitination. *Essays Biochem.* 2012;52:37–50.
4. Kone-Paut I, Lavialle SG, Galeotti C, Rossi Semerano L, Hentgen V, Savey L, et al. New data in causes of autoinflammatory diseases. *Joint Bone Spine.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.003>, pii: S1297-319X(18)30426-3.
5. Bustos F, Segarra-Fas A, Chaugule VK, Brandenburg L, Branigan E, Toth R, et al. RNF12 X-Linked Intellectual Disability mutations disrupt E3 ligase. Activity and neural differentiation. *Cell Rep.* 2018;23:1599–611.
6. Sobol A, Askonas C, Alani S, Weber MJ, Ananthanarayanan V, Osipo C, et al. Deubiquitinase OTUD6B isoforms are important regulators of growth and proliferation. *Mol Cancer Res.* 2017;15:117–27.

María José Sánchez-Soler^{a,b,*}, Ana Teresa Serrano-Antón^{a,b},
Vanesa López-González^{a,b},
María Juliana Ballesta Martínez^{a,b}
y Encarna Guillén-Navarro^{a,b}

^a Sección de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com (M.J. Sánchez-Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.03.010>
1695-4033/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).