

RESÚMENES DE LOS POSTERS
presentados en la
XXXVIII Reunión Anual del ECEMC
y Curso de Actualización
sobre la Investigación de los Defectos
Congénitos

FACE2GENE: NUEVA HERRAMIENTA PARA EL GENETISTA CLÍNICO**A Martínez Carrascal**

Servicio de Pediatría. Hospital General de Requena. Valencia.

“La Genética Molecular del siglo XXI precisa Dismorfólogos de este siglo” (R. Hennekamm, 2010). Son muchas las herramientas accesibles en internet para el Genetista Molecular, como DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources), o el omnipresente OMIM de uso conjunto clínico y molecular.

No hay tantas ayudas a nivel clínico. Las primeras herramientas para el dismorfólogo fueron los tratados o libros que iniciaron la transmisión de conocimientos en la genética clínica o dismorfología (el Smith, el Gorlin, Stevenson y Hall,...). Luego aparecen las bases de datos informatizadas (London database, Possum,...), todas ellas con clasificaciones no del todo correctas y diferentes de unas a otras.

Desde el 2014 disponemos, para profesionales médicos, de una herramienta online, que ofrece - entre otras ayudas - el apoyo del sistema FDNA (Facial Dysmorphology Novel Analysis) un programa online de procesamiento computarizado de la cara del paciente (frente y perfil) (face2) mediante el análisis de puntos de diferentes zonas faciales; los computadores son muy hábiles para realizar procesos matemáticos complejos. Este grupo de trabajo intenta facilitar el diagnóstico de enfermedades raras y ofrece esta herramienta, con estándares de conformidad al HIPAA, sistema de seguridad y confidencialidad sanitaria. El comité científico está dirigido por el Dr. Hayden, editor de la revista Clinical Genetics y donde hay figuras importantes como el Dr. Baraitser, creador de la London DataBase, la Dra Judith G. Hall, que nos visitó en la reunión del ECEMC de Valencia en 1997; colaboran el Dr. Graham, el Dr. Schwartz o la Dra. Allanson.

Desde este año, tiene un contrato de colaboración con acceso exclusivo online a la London Database (esa parte es de pago). Y de forma mantenida va realizando mejoras y tiende a ser un grupo de profesionales en red con interacción global y específica en casos dudosos.

Desde el punto de vista personal, lo considero de interés, no ya por la aplicación FDNA, que por cierto requiere fotos obtenidas en buenas condiciones (frente y perfil) – que a veces es difícil en niños, sino por la clasificación de los datos clínicos basada en el H.P.O. (Human Phenotype Ontology), que es el lenguaje al que todos debemos confluir, algo así como el CIE-10 en enfermedades, ya que posibilitará la fusión de los datos clínicos con los datos genéticos en las diferentes plataformas computarizadas. Este catálogo de términos de clasificación dismorfológica ha sido recientemente traducido al español por el Dr. Pablo Lapunzina y su equipo.

La posibilidad de acceder a tus casos y a la plataforma desde tu teléfono inteligente, por ahora sólo iPhone -pero pronto también Android- , iPad y desde hace unos meses desde cualquier PC con acceso a internet, lo hace muy amigable y útil.

El programa no almacena los casos personales y los maneja con sistemas de alta seguridad, no los almacena a nivel central, son de exclusivo uso y manejo del profesional, aunque da la opción en los casos con autorización de paciente o familia de tenerlos en restringido o en abierto a la comunidad Face2Gene.

Del mismo modo que la London Database, es al fin y al cabo una herramienta, no genera un conocimiento de genética clínica tipo “ciencia infusa”, e incluso a un profesional lego puede llevarle al camino erróneo; junto con todas estas objeciones, lo considero de mucho interés, ya que obliga a organizar mediante lenguaje H.P.O., analizar los casos y facilita su estudio de forma ubicua.

Este póster será comentado por la Dra. E. Bermejo-Sánchez

RETRASO EN EL DESARROLLO Y RASGOS DISMÓRFICOS EN NIÑO DE 3 AÑOS PENDIENTE DE FILIAR

MC Valencia Soria¹, C Escribano García¹, R Izquierdo Caballero¹, R Cancho Candela¹, F Centeno Malfaz^{1,2}

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Presentamos el caso clínico de un niño de 3 años y 6 meses, en seguimiento en consulta de neuropediatría por cuadro dismórfico y retraso en el desarrollo. No hemos podido asociarlo a ningún cuadro sindrómico recogido en la literatura actual y las pruebas complementarias realizadas hasta la fecha han sido normales.

CASO CLÍNICO:

Varón de 4 meses de edad, remitido a consulta para estudio por retraso del desarrollo y rasgos dismórficos.

Antecedentes Familiares: Padres sanos, no consanguíneos. Hermano de 4 años sano. No antecedentes de alteraciones de neurodesarrollo ni ninguna otra patología de interés.

Antecedentes Personales: Embarazo controlado. **Ecografías prenatales** normales. Cesárea programada por podállica a las 37+5 SEG. Apgar 9/10. **Periodo neonatal** inmediato normal. Peso: 2.360 g (P3-10), talla: 47 cm (P10-25), perímetro craneal 32,5 cm (P10-25). En la **exploración** se objetiva dolicocefalia, con frente prominente y suturas permeables. Pabellones auriculares amplios y de implantación baja. Pies talos-varos reductibles. **A los 4 meses de vida:** Peso: 6.000 g (P9), talla: 63 cm (P23), perímetro craneal 41 cm (P7). Fenotípicamente se aprecia facies alargada con filtrum ancho, labios finos y pabellones auriculares de implantación baja. Presenta retraso motriz grueso con cierta hipotonía axial y sonrisa social inconstante.

Estudios complementarios:

Ecografía transfontanelar: Normal. **RMN cerebral:** Normal. **EEG convencional:** Normal. **Perfil metabólico básico** (perfil hepatorenal y amonio): Normal. **Cariotipo en sangre periférica:** 46,XY, normal. **MLPA de microdeleciones intersticiales frecuentes:** Normal. **CGH array 60K:** No detectan variaciones de cambio de número de copia de naturaleza no polimórfica. **Estudio genético para Síndrome de Costello** (Exón 2, gen *HRAS*): No se detectan mutaciones asociadas. **Estudio genético para Síndrome de Williams** (Exones 1, 6, 20, 33, gen de la Elastina): No deleciones ni duplicaciones asociadas.

Evolución:

En la última revisión, el paciente, con 3 años y 3 meses de edad, presenta retraso del desarrollo marcado, con ausencia completa de lenguaje oral, y rasgos autistas. Además de las características fenotípicas comentadas anteriormente, observamos manos y pies grandes, con piel sobrante en ambos. Genitales normales. A nivel cervical presenta un nevus en línea media.

COMENTARIOS:

Presentamos el caso clínico de este paciente con rasgos dismórficos y retraso del desarrollo en el que las pruebas complementarias han resultado normales, sin cuadrarnos en ningún cuadro sindrómico específico, con la finalidad de que otras personas con experiencia nos ayuden a enfocar y llegar a una adecuada orientación diagnóstica.

Este póster será comentado por el Dr. I. Arroyo Carrera

RETRASO MENTAL, OBESIDAD Y ACV: ¿SÍNDROME METABÓLICO O ALGO MÁS?**B Beseler Soto^{1,2}, Y Mañez Jiménez¹, F Calvo Rigual¹**¹Servicio de Pediatría Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.**INTRODUCCIÓN:** Presentamos una familia con retraso mental y sobrepeso sin filiar.

Caso 1: Segundo hijo de padres no consanguíneos (primer hijo: 13 años, sano). Tiene una hermana 2 años menor con retraso del desarrollo. La madre presenta retraso cognitivo leve, la abuela materna falleció a los 55 años (retraso mental y epilepsia) y el abuelo materno a los 55 años por "ataque". Gestación controlada, sin incidencias. Parto hospitalario a las 40 semanas, no reanimación, buena adaptación, con APGAR 9/10. Somatometría al nacimiento en P50: P. 3.240 g; L. 49 cm; PC. 35 cm. Ingreso a los 5 días de vida por crisis de cianosis. A partir del año, incremento de peso y longitud, situándose a partir de los 2 años en p>97 para el peso p>97 y talla en p75, con IMC 33,9%. Presenta un retraso en los hitos del desarrollo, con sedestación a los 18 meses, deambulación a los 3 años e inicio tardío de lenguaje, con retraso mixto. Actualmente emplea alrededor de 8 palabras. Estereotipias (palmeteo, aleteo, chupeteos) sin otros signos de TEA. A los 8 años presenta un episodio breve de disminución del nivel de consciencia, pérdida de tono muscular, desviación de la mirada y la comisura bucal hacia la derecha, que dura unos minutos, con recuperación completa a su estado previo. Un mes después presenta una hemiplejía aguda por ictus isquémico arterial. En ese momento estaba tomando risperidona. En el **examen físico** presenta: Peso: p>>97, Talla: p75, PC: p50-75; epicantus, puente nasal ancho con narinas antevertidas, sinofridia, labios carnosos, orejas de implantación baja con lóbulo grande, perfil facial plano, mamilas invertidas, extremidades cortas, sindactilia entre 2º y 3º dedo de ambos pies, e hipotonía generalizada.

Caso 2: Niña de 6 años, hermana del caso 1, fruto de gestación controlada y sin incidencias, con parto a término, eutócico. Curva de peso en P3-10 hasta los 4 años, actualmente en P90. Curva de talla y PC en P3 desde el nacimiento. Retraso psicomotor con sedestación a los 14 meses, deambulación a los 32 meses, sólo emplea 4-5 palabras. En las actividades de la vida diaria no es capaz de realizar ninguna con autonomía. Mantiene encopresis con enuresis ocasional. Movimientos estereotipados de las manos, con giros y palmoteos que han disminuido con la edad. Las lleva frecuentemente a la boca y las chupa, tiene actividad propositiva (tapa un bolígrafo, pasa páginas de un libro, hace torres de 3-4 cubos). **Examen físico:** Raíz nasal ancha con epicantus. Sinofridia. Orejas grandes y bajas con lóbulo grande. Labios carnosos con forma de corazón. Dientes pequeños. Clinodactilia del primer dedo de ambos pies. Botón mamario sin otros signos de desarrollo puberal. No otros hallazgos. Menor proyección de lo esperado para la edad. Cariñosa, tiene intención comunicativa.

Estudios complementarios:

Caso 1: Estudio metabólico: lactato y piruvato (en sangre y LCR), mucopolisacáridos, carnitina libre y acilcarnitinas, biotinidasa, test%CDT, amonio, ácidos orgánicos, betahidroxibutirato, acetoacetato, homocisteína y sialotransferrinas: normales. **Estudio trombofilia:** normal, salvo Dímero-D 1.099. **Estudios genéticos:** Cariotipo 46,XY normal. Estudio Prader-Willi negativo. CGH-array normal. **PEAT:** normoacusia. **Serie ósea:** normal. **Ecocardiografía:** CIA fosa oval pequeña. **RNM CEREBRAL (2008):** Braquicefalia. Dilatación de ambos CAI con estructuras nerviosas en su interior normales. **RNM CEREBRAL (2015):** lesiones secuenciales isquémicas en cerebelo y vertiente medial parasagital del lóbulo occipital derecho, con otras zonas de infarto agudo/subagudo en hemisferio cerebeloso izquierdo, protuberancia y región tálamo-capsular izquierda. Vascular normal.

Caso 2: Estudio metabólico: Ácidos orgánicos en orina, AA en sangre y orina, acilcarnitinas, MPS en orina: No se confirma error innato del metabolismo. **Estudios genéticos:** Cariotipo 46,XX normal. Gen *MECP2* (Síndrome de Rett): no mutación puntual. CGH-array: arr(1,22-X)x2, no se detectan cambios en el nº copias. **RNM CEREBRAL (2010):** resalte en sustancia blanca (áreas terminales de mielinización).

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

Se trata de una familia con retraso del desarrollo que considerábamos estático, pero con muertes prematuras. No hemos podido establecer si los accidentes vasculares del caso 1 tienen o no relación con la etiología o son secundarios a un síndrome metabólico, ni si las muertes prematuras son atribuidas a ACV (accidente cerebro-vasc.). No se han encontrado alteraciones metabólicas que asocien retraso mental y ACV.

Este póster será comentado por el Dr. I. Arroyo Carrera

SÍNDROME DE PRADER-WILLI: EXPERIENCIA EN EL PRINCIPADO DE ASTURIAS

B Mayoral González^{1,5}, C Rodríguez Delhi², MC Rodríguez³, J Fernández Aracama⁴, I Hernando Acero⁴, C Pérez Méndez¹, I Riaño Galán², T González Martínez¹

¹Hospital de Cabueñes. Gijón; ²Hospital San Agustín. Avilés; ³Hospital Valle del Nalón. Langreo; ⁴Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo; ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad genética caracterizada por una disfunción hipotalámico-hipofisaria, cuyo resultado es un fenotipo característico.

OBJETIVO: Contribuir a establecer el diagnóstico precoz, conocer la historia natural de la enfermedad y así optimizar el tratamiento adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS: Describimos los casos de SPW diagnosticados en nuestra comunidad autónoma en los últimos 15 años.

RESULTADOS: Se identificaron 7 pacientes con SPW. La tabla 1 recoge la edad al diagnóstico, el signo de sospecha clínica inicial y la evolución de los siete casos. La confirmación diagnóstica se realizó mediante estudio genético, con técnica FISH con sonda para la región 15q11-13 y estudio de genética molecular con MLPA.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES:

CASO	EDAD DCO	SEXO	SIGNO CCO	ESTUDIO GENÉTICO	EVOLUCIÓN	SOMATOMETRÍA	TRATAMIENTO
1	1 mes	mujer	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	Polifagia Riesgo de sobrepeso RPM	4 años P:14,8 Kg,+0,28DE T:90,5 cm,-1,14 DE IMC:18,07Kg/m ² ,+1,64DE VC:7,8cm/año	Estimulación precoz Rehabilitación Comienza tto con rhGH
2	2 años	hombre	Hipotonía Dismorfia facial	Microdelección paterna de la región 15q11-12	Polifagia Sobrepeso Retraso del crecimiento Apneas RPM	9 años P:39,7 Kg,+0,97DE T:136,8 cm,+0,7DE IMC:21,21kg/m ² ,+1,1DE VC:7,1 cm/año,+0,91DE	Estimulación precoz Rehabilitación rhGH:0,6 mg/día
3	1 mes	mujer	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	RPM	8 meses, 22 días P:7,14Kg,-1,32DE T:68,5 cm-0,56DE IMC:15,22kg/m ² , -1,56DE	Estimulación precoz Rehabilitación
4	17 meses	mujer	Hipotonía Trastornos de la succión-deglución	Disomía Uniparental materna	Retraso del crecimiento RPM	4 años P:18,6 Kg,-0,16DE T:103,8cm,-1,36DE IMC:17,26kg/m ² ,+1,16DE VC:9,1cm/año,+2,73DE	Estimulación precoz Rehabilitación rhGH:0,45 mg/día
5	1 mes	hombre	Hipotonía	Disomía Uniparental materna	Déficit póndero-estatural. Ductus, F oval Endotropía alternante RPM	12 meses P: 8,27Kg,-1,89 DE T:73 cm, -1,08DE PC:44,2 cm, -1,64DE IMC:15,52kg/m ² , -1,64DE	Estimulación precoz Rehabilitación
6	8 años	hombre	Hipotonía	Microdelección paterna	RPM Estrabismo Criptorquidia	24 años P: 58,4 Kg, -0,29DE Talla final (15 años): 169,4cm,-0,04DE IMC: 20,37kg/m ²	rhGH: 1,3 mg/día Testosterona Rehabilitación
7	2 meses	mujer	Hipotonía Dificultad para la succión	Microdelección de la región 15q 11-13	Dismorfia facial leve	8 meses P: 6,39Kg,-1,79DE T: 66,7 cm,-0,81DE PC:42,5cm-2,08DE IMC: 14,36kg/m ²	Estimulación precoz

CONCLUSIONES:

Se identificaron 7 pacientes con SPW. El signo clínico de sospecha al nacimiento fue la hipotonía axial marcada. La alteración genética más frecuente fue la disomía uniparental materna. El IMC se encuentra en el rango de normalidad –sobrepeso en 6 pacientes. Hay un retraso del desarrollo madurativo de predominio motor en 6 pacientes. El tratamiento con rhGH ha mejorado el desarrollo corporal y las alteraciones del comportamiento típicas del SPW.

Este póster será comentado por M.L. Martínez-Fernández

¿TRASLOCACIÓN O INSERCIÓN INTERCROMOSÓMICA? PRESENTACIÓN DE DOS CASOS CARACTERIZADOS MEDIANTE HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU

M Viejo Díaz, J Fernández Aracama, A Plasencia Amela, A Benavides, I Hernando Acero
Unidad de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN:

Se define traslocación como el intercambio entre dos cromosomas de segmentos no homólogos. Puede ser equilibrada o desequilibrada, y estar originadas a partir de una reorganización parental (heredada) o de *novο*. Las técnicas citogenéticas complementarias, junto con el estudio de los progenitores, nos han permitido caracterizar los casos presentados.

CASOS CLÍNICOS:

Caso 1: Varón que presentó al nacimiento bajo peso para la edad gestacional y múltiples malformaciones congénitas (micropene, astrágalo vertical, surco abarcando 4 dedos bilateral, cuello corto, pie derecho "en mecedora", blefarofimosis, hipertriosis, retrognatia y anquilosis).

Caso 2: Primera hija de pareja sana no consanguínea. Gestación de 41 semanas monitorizada por alto riesgo tras detección ecográfica de ligera ventriculomegalia bilateral y arteria umbilical única. Parto eutócico, test de Apgar 5/8 y fenotipo peculiar al nacimiento.

Estudios complementarios:

Caso 1: El estudio citogenético convencional reflejó un exceso de material en el cromosoma 18. Mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se confirmó la procedencia del material extra, hibridando específicamente con la sonda *painting* del cromosoma 7, al tiempo que conservaba la señal correspondiente a la región subtelomérica 18p.

Caso 2: El estudio del cariotipo reflejó un exceso de material en el cromosoma 6. El estudio mediante FISH demostró la procedencia del material extra a expensas del cromosoma 4, conservando la región subtelomérica 6p.

En ambos casos se realizó estudio citogenético de ambos progenitores, que determinó su origen *de novo*.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

Se trata de pacientes que presentan una trisomía parcial (7q y 4q, respectivamente) *de novo*. El estudio mediante FISH nos permitió caracterizar el reordenamiento cromosómico y observar conservada la región subtelomérica del cromosoma derivado.

La pregunta que nos planteamos es acerca del origen de esta alteración. En caso de tratarse de una traslocación, supondría un cambio recíproco de material entre los cromosomas implicados afectando a las regiones subteloméricas. Sin embargo, en ambos casos el cromosoma derivado mantiene intacta su estructura, a la que se incorpora el material genético procedente de otro cromosoma, poniendo en duda si la denominación de traslocación es correcta para denominarlos.

Este póster será comentado por M.L. Martínez-Fernández

SÍNDROME SMITH-MAGENIS

MC Rodríguez Pando^{1,2}, M García-Noriega Fernández¹, ML Martínez-Fernández^{2,3},
J Fernández Toral⁴

¹Servicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón, Langreo; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid; ³Laboratorio de Citogenética del ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid; ⁴Servicio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCIÓN:

El Síndrome de Smith-Magenis (OMIM 182290), clásicamente se ha estimado que tiene una frecuencia de 1 de cada 25.000 nacidos vivos, aunque esta cifra se considera infravalorada. Consiste en un cuadro que cursa con retraso mental de gravedad variable junto con una serie de anomalías congénitas que configuran en conjunto un patrón característico y reconocible de rasgos físicos de desarrollo y conducta.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares: Padres de 32 y 30 años, sanos, no consanguíneos.

Antecedentes obstétricos: Segunda gestación, con un aborto precoz de causa desconocida. Este embarazo fue bien tolerado y controlado en nuestro hospital. Cesárea a las 39⁺³ semanas.

Recién nacido de sexo masculino, con peso de 3.280 g (P44), longitud 48 cm (P10) y PC 36 cm (P80). Apgar 9/10.

Exploración al nacimiento: escafocefalia, frente prominente amplia con pelo de implantación baja en zona media, raíz nasal hundida, ojos con hendiduras palpebrales hacia arriba y afuera, retrognatia, labio superior prominente, pliegue nuchal redundante. Criptorquidia. Manos y pies toscos, pies en varo.

Estudios complementarios: Ecocardiograma bidimensional normal. Otoemisiones acústicas negativas en 3 ocasiones. Potenciales auditivos normales. Potenciales evocados visuales normales. EEG normal para la edad. Ecografía transfontanelar con ventriculomegalia a expensas de ventrículos laterales. RNM cerebral: moderada ventriculomegalia subtentorial. Cariotipo de alta resolución (ECEMC): 46,XY. Estudio molecular para descartar reordenamientos subteloméricos (ECEMC): patrón de hibridación normal. Microarrays aCGH 400K realizado al paciente y a sus padres, se detecta en el paciente una delección monoalélica de 4,3 Mb en el brazo corto del cromosoma 17 a nivel de las bandas 17p12-p11.2. Estudio molecular Síndrome de Smith-Magenis (ECEMC): Se confirma mediante técnicas de FISH la microdelección de la banda p11.2 de un cromosoma 17.

Evolución: Al alta de Neonatología se remitió al paciente a la Unidad de Atención Infantil Temprana donde permaneció hasta la escolarización. Se realizaron interconsultas a los Servicios de Oftalmología por estrabismo, Traumatología y Ortopedia por pies varos, Cirugía Infantil por criptorquidia, Neuropediatría y Genética. Durante estos años el paciente presentó retraso del desarrollo psicomotor, retraso del lenguaje, trastornos de comportamiento con conductas autoagresivas y trastorno del sueño. A los 5 años pesa 22,4 kg (P80), talla 109,9 cm (P44) y perímetro craneal de 53 cm (P88), está escolarizado con apoyos de logopeda, fisioterapia y estimulación. En tratamiento con toxina botulínica por estrabismo y utiliza zapato especial para ortesis dinámicas tipo Dafo.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

En 1986, Ann Smith, Ellen Magenis y sus colaboradores describieron un nuevo síndrome actualmente conocido por el nombre de las autoras. Su prevalencia se estima en 1/25.000 nacidos vivos, y se ha comunicado en todas las regiones geográficas y grupos étnicos. Mujeres y varones están igualmente afectados. Se trata de un síndrome genético con delecciones parciales, totales o duplicaciones de la zona crítica 17p11.2. Los pacientes con este síndrome tienen una fisonomía característica, pero no demasiado evidente al nacer, que se acentúa con la edad. Algunos signos clínicos en el RN son: hipotonía muscular, braquicefalia, labio superior evertido en forma de carpa, micrognatia, abombamiento frontal, hipoplasia mediofacial, puente nasal deprimido, hipertelorismo, sinofridia y fisuras palpebrales oblicuas ascendentes. Es común un déficit intelectual de leve a moderado, retraso significativo del habla, disminución de la sensibilidad al dolor, neuropatía periférica, trastorno del sueño característico y conductas inadaptadas. Del apoyo que reciba el niño con manejo interdisciplinar desde edad temprana dependerá su desarrollo integral. Es importante el diagnóstico para el asesoramiento genético y así conocer la probabilidad de recurrencia del síndrome y que los padres puedan comprender mejor este síndrome.

Este póster será comentado por la Dra. B. Mayoral González

MICRODELECIÓN 10p PROXIMAL: UN NUEVO SÍNDROME POR DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS

I Arroyo Carrera^{1,2}, M Solo de Zaldívar Tristanchó¹, R Martín Fernández¹, MJ García García¹, N Camarena Pavón¹, S Muñoz Pérez¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: En los últimos años, la hibridación genómica comparada ha permitido identificar la causa en un porcentaje de pacientes con alteraciones del neurodesarrollo y/o malformaciones congénitas. La delección intersticial 10p proximal es una alteración muy infrecuente, con únicamente 10 casos identificados en la literatura que incluyan la citobanda 10p11.23.

Presentamos un paciente con discapacidad intelectual, alteración conductual, dismorfia craneofacial y otras manifestaciones clínicas, con una microdelección de 1,129 Mb en 10p11.23, *de novo*. Revisamos el fenotipo común de los pacientes publicados, así como la región de solapamiento mínimo y los genes presentes en la misma.

CASO CLÍNICO: Niño de 14 años en su primera valoración en consulta de Genética. Madre 24 años al nacimiento, padre 48. Padre primo hermano de la abuela materna. Dos hijos de una hermana de la abuela materna sordomudos, con desarrollo cognitivo normal; hijo de una hermana del padre, defecto de cierre del tubo neural con paraplejía e incontinencia de esfínteres. Embarazo normal. Parto eutócico a término. Apgar 8/10. Antropometría al nacimiento adecuada para la edad gestacional. Diagnosticado al nacimiento de comunicación interventricular con evolución espontánea al cierre.

Estudios complementarios: **Cariotipo:** masculino normal. **X-frágil:** <50 copias triplete CGG. **Estudio enfermedades metabólicas congénitas**, incluyendo también ácido siálico, oligosacáridos y glucosaminoglucanos en orina: normal. **EEG:** actividad basal bilateral y simétrica con leve sobrecarga lenta de fondo sin anomalías focales o generalizadas sobreañadidas. **Resonancia cerebral:** normal. **PEATC:** hipoacusia coclear bilateral de grado moderado.

aCGH (CGX-Array, Nimblegen, resolución media de 175 Kb y de 50 Kb en regiones asociadas a patología): delección de 1,129 Mb en 10p11.23 (28750323-29879076, hg18) que incluye los genes *LOC220906*, *WAC*, *BAMBI*, *LOC100507605*, *LYZL1*, *LOC387647*, *SVIL* y *MIR604*, *de novo*.

Evolución: Retraso psicomotor con afectación muy importante del lenguaje. Acude a Atención Temprana desde los 3 años. Diagnosticado de TDAH. Alteración conductual con episodios de heteroagresividad graves, en tratamiento con paliperidona y oxcarbazepina. Escolarizado en centro de educación especial.

Fenotipo: Peso P50-75. Talla P25-50. Perímetro cefálico P50. Frente prominente, sinofridia, ojos hundidos, raíz nasal ancha, punta nasal bulbosa, labios gruesos, vermillion del labio superior evertido.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES: Todos los pacientes descritos con microdelección 10p proximal que incluye la citobanda 10p11.23 presentan un fenotipo común, con discapacidad intelectual en todos los casos, y alteración conductual y un fenotipo craneofacial característico en la mayoría (frente prominente, sinofridia, ojos hundidos, epicantus, raíz nasal ancha, punta nasal bulbosa, macrostomía, labios gruesos con vermillion del labio superior evertido, comisuras bucales con inclinación hacia abajo).

Los puntos de rotura varían entre todos los pacientes, y el tamaño de la delección va de 1 a 10,7 Mb. La región de solapamiento mínimo tiene 306 Kb e incluye sólo 2 genes, *BAMBI* y *WAC*. *BAMBI* codifica una glicoproteína de membrana que participa en la modulación de la señal de la familia de los factores de crecimiento beta, cuyos miembros tienen papeles importantes en la transmisión de señal de múltiples procesos del desarrollo. *WAC* codifica una proteína necesaria para la generación de microtúbulos independientes del centrosoma dentro del huso, y es un gen candidato para la alteración del neurodesarrollo basado en la evidencia del modelo en *Drosophila*.

Además del fenotipo referido, los pacientes descritos presentan otras manifestaciones clínicas con expresividad variable, sugiriendo que el efecto de otros genes de la región contribuye a esta variabilidad fenotípica. Así la presencia de cardiopatía en 8 de los casos de la literatura y en nuestro paciente podría estar en relación con los genes *LYZL1* y *SVIL*.

Este caso será comentado por M.L. Martínez-Fernández

SÍNDROME DE BARDET-BIELD: UTILIDAD DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE PANELES NGS PARA ESTUDIO GENÉTICO

J Fernández Aracama¹, R García Mozo², A Plasencia Amela¹, I Hernando Acero¹

¹Unidad de Genética. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

²Servicio de Pediatría Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Bardet-Bield (SBB) es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por distrofia de retina, obesidad, polidactilia postaxial, dificultad de aprendizaje, afectación renal e hipogenitalismo en varones. Es genéticamente heterogéneo, habiéndose descrito hasta la fecha 18 genes. Presentamos un caso cuya base molecular se ha identificado recurriendo a técnicas de paneles de secuenciación masiva y ha permitido un diagnóstico precoz, así como un preciso asesoramiento genético familiar.

CASO CLÍNICO:

Paciente de sexo femenino evaluada a los dos años de edad, primera y única hija de pareja no consanguínea. Durante la gestación se sospechó displasia renal y al nacimiento se apreció polidactilia postaxial de pie izquierdo. En controles sucesivos se ha constatado ecográficamente hiperecogenicidad renal con ectasia pielocalicial derecha. Paulatinamente ha ido desarrollando obesidad: a los dos años la talla se sitúa en percentil 83, el peso en 3,76 DS y el IMC en 4,13 DS. Los estudios oftalmológicos no apreciaron por el momento el desarrollo de retinopatía.

Estudios complementarios:

Estudios genéticos previos (cariotipo, test metilación y análisis de dosis para Síndrome de Prader-Willi/Angelman y estudio de mutaciones más frecuentes en gen *APKD1*) tuvieron resultados normales. Ante la sospecha clínica se solicitó un panel NGS de ciliopatías, en el que se incluyen los genes conocidos para SBB, y mediante el cual se detectaron **dos mutaciones en heterocigosis en el gen *BBS10***:

c.1677delC en el exón 2, que provoca la aparición de un codón de parada p.Y559X, mutación descrita previamente en la literatura como asociada a *BBS10*

c.T989G en el exón 2, que provoca el cambio de aminoácido p.Val330Gly, y valorada como deletérea mediante análisis *in silico*

El estudio de las mutaciones en ambos progenitores determinó la condición de portadores heterocigotos de sendos cambios.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

Las técnicas de secuenciación masiva desarrolladas en los últimos tiempos están llegando a la práctica clínica y permiten abordar el diagnóstico de entidades clínicas genéticamente heterogéneas a menor coste y mayor eficiencia que con los métodos tradicionales de secuenciación. Éstos, como otros estudios genéticos, deben ser solicitados en el contexto de una consulta de genética y la información obtenida trasladada al paciente y su familia, integrada en un proceso de asesoramiento genético.

Este póster será comentado por el Dr. P. Lapunzina Badía

SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS: EL COMPLEJO BAF

A Sanchis^{1,3}, J Bellés¹, A Caro-Llopis², B Guibert¹, A Pineda¹, M Roselló², F Martínez²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

²Unidad de Genética. Hospital Universitari i Politecní La Fe de Valencia.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: Actualmente sabemos de la implicación de la epigenética en la etiología de las enfermedades genéticas. Además de la metilación del ADN y la acetilación de las histonas, la remodelación de los nucleosomas (unidad básica de organización de las fibras de cromatina de los cromosomas), se ha relacionado con el desarrollo humano y la discapacidad intelectual (DI).

El complejo neuroespecífico del factor asociado BRG1/BRM (conocido como BAF), también llamado mammalian SWItch/sucrose nonfermentable (mSWI/SNF) like, es un complejo proteico de múltiples subunidades dependientes del ATP, que actúa como regulador de la remodelación cromatínica, activando o reprimiendo la expresión génica. Interviene en todos los procesos celulares críticos. La relación entre BAF y neurodesarrollo se ha puesto de manifiesto al identificar mutaciones en genes que codifican las múltiples subunidades BAF en pacientes con Síndrome de Coffin-Siris (SCS) y Nicolaides-Baraitser (SNB), cuyos fenotipos se solapan.

El diagnóstico de SCS se basa en criterios clínicos (tres rasgos mayores y tres menores). Los mayores son: retraso mental, hipoplasia del 5º dedo y fenotipo facial característico. Entre los menores: hipertriosis, pelo ralo, anomalías dentales, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, fallo para crecer, infecciones, defectos cardíacos, problemas digestivos, sordera y crisis convulsivas.

En 2012, las técnicas de Secuenciación Masiva (SM) demostraron mutaciones heterocigóticas en genes del complejo BAF (*SMARCB1* en 22q11.23, *SMARCA4* en 19p13.2, *SMARCE1* en 17q21.2, *ARID1A* en 1p36.11 y *ARID1B* en 6q25.3) en pacientes con SCS. Deleciones y mutaciones en *SMARCA2*, que codifica otra subunidad del complejo BAF, resultan en el SNB. Mutaciones en otros genes que intervienen en procesos de remodelación cromatínica o relacionados con el complejo BAF, se han identificado también en pacientes con DI y fenotipo clínico compatible con SCS (*PHF6*, *ADNP*, *SOX11*).

Paciente 1: Niña de 11 años. PN: 2.600 g. Hipotonía, retraso motor y mental grave. Ausencia de lenguaje. Epilepsia. Hipertriosis facial, de espalda y miembros. Implantación baja del pelo, abundante. Labio superior fino, paladar ojival. Hipoplasia del 5º dedo de manos y pies. Mancha hipocroma en párpado superior derecho. Talla actual <3DS. En el *array de CGH (180K)* se detecta una deleción de 225 kb en 6q25.3 (*Chr6:157243025-157467989*), que afecta a los exones 5 a 8 del gen *ARID1B*.

Paciente 2: Niña de 12 años. PN: 2.600 g. Retraso motor, mental y déficit de lenguaje. Infecciones repetidas. Hipertriosis facial y de miembros. Pelo abundante, clinodactilia e hipoplasia de 5º dedo. Manchas hipocromas en tórax. Miopía magna. Talla en percentil 3. *SM panel de genes relacionados con trastornos desarrollo: Mutación de novo (c.4741C>T) en el exón 18 del gen ARID1B, que genera una mutación de parada temprana en la posición 1581 de la proteína.*

COMENTARIOS: Mutaciones y deleciones en heterocigosis del gen *ARID1B*, que conducen a una haploinsuficiencia del mismo, causan el 70% de los SCS y el 0,9% de la DI no sindrómica. Mientras que las mutaciones dan diversidad fenotípica, hay individuos con deleción de *ARID1B* y genes adicionales, con el mismo fenotipo que los que tienen mutaciones, como muestran nuestras pacientes. Como el complejo BAF está compuesto por más de 25 subunidades, la presencia de otras variantes genéticas en estos componentes puede ser la causa de la variabilidad fenotípica. Sin embargo, la DI y la ausencia de lenguaje son dos rasgos constantes. Más que síndromes distintos, proponemos que los trastornos secundarios a alteraciones en los genes referidos deberían llamarse Síndromes con DI asociados al complejo BAF.

MICRODUPLICACIÓN 12p11.23: ¿SIGNIFICACIÓN CLÍNICA O CASUALIDAD?

B Gómez González, T González Martínez, EM Fernández Fernández, B Fernández Martínez, B Moreno Pavón, E Barrio Traspaderne, H Higuelmo Martínez, L Míguez Martín
Servicio de Pediatría del Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

INTRODUCCIÓN: El empleo de la tecnología CGH array para la detección de microdeleciones y microduplicaciones es una técnica de gran potencia pero no exenta de limitaciones diagnósticas y en la interpretación de resultados.

Presentamos un caso de microduplicación de 485 kb a nivel de **12p11.23**, región codificadora del gen *ARNTL2* (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 2), para la que no hemos encontrado en las bases de datos un fenotipo específico asociado.

CASO CLÍNICO: Neonato que ingresa para estudio de fenotipo peculiar. Normalidad de sus antecedentes obstétricos y perinatales. Entre sus **antecedentes familiares** destaca la presencia de CATCH 22 en un primo paterno, braquidactilia de pulgar y sindactilia distal de 2º y 3º dedo del pie en la madre y múltiples familiares en rama materna. Bocio leve sin trascendencia clínica detectado en la madre durante su adolescencia.

Exploración física: Normosómico, normocéfalo. Facies peculiar con microbléfaron y oblicuidad antimongoloide de ojos y cejas, frente prominente, línea de implantación capilar alta, raíz nasal amplia con punta de la nariz hacia abajo. Sindactilia proximal de primera falange de 2º y 3º dedo de ambos pies, y 1º con falange corta y engrosada, implantación baja de pulgares de extremidades superiores, con mínima clinodactilia del 5º dedo. Criptorquidia bilateral. Normalidad en el resto de la exploración sistemática.

Exámenes complementarios: **Estudios de imagen** (radiología simple de huesos largos, ecografías abdominal, cerebral y cardíaca, RNM cerebral): normales, con excepción de ubicación de ambos testículos en parte superior del conducto inguinal. **Estudio oftalmológico:** Coloboma coriorretiniano bilateral con afectación de nervio óptico en región inferonasal. **Evaluación auditiva:** Hipoacusia derecha leve-moderada. **Determinación de errores congénitos del metabolismo:** Hipotiroidismo subclínico. **Cariotipo de alta resolución:** Normal. **Estudio de CATCH 22:** Negativo. **Estudio CGH-array:** microdelección 12p11.23 de 485 kb. **Consejo genético preconcepcional:** no es posible aplicar la técnica CGHarray para un eventual diagnóstico prenatal, dada la inseguridad de que la microduplicación sea la causa de la patología.

Evolución: A los 3 años de vida se conocieron los resultados del estudio familiar de CGH array con presencia de idéntica microduplicación en la madre. En la actualidad tiene 5 años, y su desarrollo pondero-estatural es normal, aunque sufrió cierto retraso que hizo que se estudiase la enfermedad celiaca entre otras entidades, siendo todas las pruebas normales. Se realizó orquidolisis-orquidopexia. No recibe tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Presenta un defecto grave de la visión e hipoacusia derecha moderada. Ha iniciado escolarización con apoyo. Ha tenido una hermana con fenotipo normal.

COMENTARIOS: Las duplicaciones parciales del brazo corto del cromosoma 12 son poco frecuentes. Su expresividad fenotípica es variable. Las malformaciones asociadas más frecuentes incluyen, hernia umbilical, criptorquidia, microbléfaron, facies peculiar con frente prominente, línea de implantación capilar alta, raíz nasal amplia, narinas evertidas, mentón prominente, dismorfias auriculares, y braquidactilia entre otros. En algunos pacientes se han descrito atrofia e hipoplasia de iris.

El síndrome de Warsaw Breakage (WABS) (OMIM 613398), se produce por una mutación en homocigosis del gen *DDX11* (localizado en 12p11.21), próximo a la delección del caso presentado, y coincide con alguno de sus rasgos fenotípicos: coloboma del disco óptico, clinodactilia del 5º dedo, sindactilia de 2º y 3º dedo y sordera.

Las alteraciones del gen *PTHLH*, localizado en 12p11.22, se manifiestan como Braquidactilia E2 (BDE2) y pueden asociarse con talla baja y dificultades de aprendizaje. Su herencia es autosómica dominante con expresividad variable.

En afectaciones más extensas 12p11.21 y 12p11.22 se han descrito encondromatosis múltiple y esquizofrenia. Inicialmente interpretamos que la duplicación a nivel de 12p11.23 de nuestro caso podría justificar su fenotipo, dadas las coincidencias con los fenotipos de defectos genéticos de regiones próximas descritos. La detección de idéntica duplicación en la madre parece eliminar la significación clínica y nos retorna a la incertidumbre de la epigenética, la expresividad variable y la multifactorialidad.

TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 4q ASOCIADO A MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

B Fernández Martínez¹, E Fernández Fernández¹, S Suárez Saavedra¹, I Hernando Asero², B Gómez González¹, J González García¹, M Rodríguez Rodríguez¹, V García González¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

²Servicio de Genética. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

INTRODUCCIÓN:

La trisomía parcial 4q es una enfermedad cromosómica rara, en la que no queda bien definida la relación entre el fenotipo y las partes del segmento duplicadas.

Es frecuente su asociación con malformaciones renales y cardíacas y fenotipo peculiar (microcefalia, frente inclinada, hipertelorismo, epicanthus, fisuras palpebrales antimongoloides, puente nasal largo, cuello corto, ángulo de la boca hacia abajo y malformaciones del pabellón auricular). Comunicamos un caso con fenotipo característico, pero sin malformaciones cardíacas ni renales, y que sin embargo sí presenta malformación cerebral asociada. Fórmula cromosómica 46,XX, add(6p25) (6p25::4q28→qter).

CASO CLÍNICO:

Primera hija de padres sanos, no consanguíneos. Seguimiento durante la gestación por presentar en ecografías prenatales ventrículos cerebrales de tamaño en límite alto de la normalidad. Parto a término, Apgar 5/8/10, peso 3.225 g (P36), longitud 48 cm (P9), perímetro cefálico 33 cm (P9). Durante sus primeras horas, se aprecia dificultad para la succión y realiza un episodio de atragantamiento, lo cual motiva su ingreso en la unidad de Neonatología. A la exploración llama la atención llanto agudo, y respecto al fenotipo, hipertelorismo con puente nasal ancho, retromicrognatia, pico de viuda llamativo, pliegue nuchal prominente. Normal implantación de pabellones auriculares. Discreta hipotonía. Resto de exploración normal.

Inicialmente presenta dificultad para la succión, que mejoró progresivamente, siendo normal en el momento del alta a los 9 días de vida.

Dichos hallazgos hacen que se solicite rastreo ecográfico para descartar malformaciones asociadas y estudio genético (cariotipo de alta resolución), con los siguientes resultados:

- Interconsulta a ORL por llanto agudo: se le realiza **fibroscopia**, que resulta normal.
- **Ecografía abdominal**: sin hallazgos patológicos.
- **Ecografía cardíaca**: normal.
- **Ecografía cerebral**: leve dilatación del asta frontal del ventrículo lateral izquierdo, cuerpo calloso hipoplásico/ausente a nivel de rodete.
- **RMN cerebral**: hallazgos superponibles a la ecografía, asimetría de ventrículos frontales, siendo mayor el izquierdo. Presenta colpocefalia bilateral. Hipoplasia del cuerpo calloso, con ausencia de la parte posterior del cuerpo y del rodete.
- **Cariotipo de alta resolución**: 46,XX,add(6p25)(6p25::4q28→qter)

Se realiza **seguimiento** en la consulta hasta el momento actual (**8 meses de vida**). Sigue presentando rasgos faciales peculiares, descritos anteriormente, añadiendo además llamativa obesidad a nivel de extremidades. Desde el punto de vista neurológico, presenta desarrollo motor normalizado, con menor habilidad motriz en el hemicuerpo izquierdo, no estando seguros de que tenga una significación patológica. Respecto a las pruebas de imagen se sigue observando asimetría de los ventrículos laterales, siendo mayor el izquierdo.

COMENTARIOS:

Presentamos un nuevo caso de trisomía parcial del cromosoma 4, con algunas peculiaridades con respecto a lo publicado en la literatura: se trata de una alteración "*de novo*"; en este caso, el segmento duplicado (4q28→qter) ha migrado al brazo corto del cromosoma 6, estando éste íntegro; no presenta anomalías renales ni cardíacas asociadas y sin embargo sí presenta una malformación en el SNC, con escasa repercusión clínica hasta el momento actual. Se asocia además, con obesidad llamativa en brazos y piernas, lo que no hemos visto descrito en casos previos.

TRASTORNO DISRÁFICO OCULTO. LIPOMIELOMENINGOCELE. ¿RELACIÓN CON HIPERTIROIDISMO EN EMBARAZO TRATADO CON PROPILTIOURACILO?

A Treceño¹, RC Raynero¹, AM Nieto¹, R Martín-Crespo², H Ramírez², E Aquino¹, G Uclés¹, V Félix^{1,2}, A Pantoja¹ y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El lipomielomeningocele (LPMM) es una anomalía congénita considerada una forma de trastorno disráfico oculto (TDO); consiste en un cono medular de localización caudal y dismórfico, infiltrado por grasa, que se continúa con un lipoma subcutáneo cubierto por piel a través de un defecto de la duramadre, óseo y fascia de la región lumbosacra. La frecuencia es de 1,6 casos por 10.000 recién nacidos vivos y representa el 20-25% de todos los TDO, siendo más frecuente en mujeres. Se presenta un caso de LPMM en recién nacida de madre hipertiroides tratada con propiltiouracilo (PTU). Se discute la embriología del defecto, posible relación con teratógenos, clínica y pronóstico.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida mujer que ingresa por mamelón pediculado perianal, hoyuelo sacro y asimetría del pliegue interglúteo. Madre de 34 años, GAV 2-1-1 (un aborto espontáneo), diagnosticada de hipertiroidismo. Consanguinidad de 4º grado entre los padres. Embarazo: hipertiroidismo materno tratado con PTU. Serología y ecografías informadas como normales. Parto eutócico en la 39 semana de gestación, Apgar 9/10. **Exploración física:** somatometría normal con un peso de 3.210 g. Masa ovoidea perianal de 13x5 mm, de consistencia blanda y coloración normal. Hoyuelo en región sacra de 5x10 mm. Asimetría de glúteos con surco interglúteo desviado a la derecha. Extremidades inferiores simétricas con buena movilidad, sin deformidades. Resto normal.

Exámenes complementarios:

Análítica rutinaria normal. **Ecografía del canal vertebral:** médula anclada, cono medular hasta la unión sacrocóccigea, con un trayecto hipocogénico dentro de la grasa subcutánea, que termina en un área nodular quística de 5 mm, que corresponde a espacio subaracnoideo dilatado con un componente graso de 3 mm. Asimetría de la grasa subcutánea glútea, de mayor grosor en el lado izquierdo, en relación con lipoma subcutáneo. Lipoma subcutáneo pediculado. **RM craneoespinal:** A nivel de columna lumbosacra se observa un defecto de fusión de elementos posteriores desde el nivel S1 en relación con espina bífida. La médula termina a nivel sacro en una masa con áreas focales nodulares de señal grasa, con un trayecto fuera del canal vertebral compatible con LPMM. Este trayecto termina en fondo de saco a un milímetro de la superficie cutánea.

DISCUSIÓN:

Los TDO constituyen el 15% de todos los disrafismos, siendo el LPMM la forma más frecuente. El diagnóstico prenatal cada vez es más frecuente. La médula está anclada en el 25-50% de los casos; el pronóstico es peor si el cono medular está a nivel de S1 o más bajo.

La embriología del LPMM podría ser por una prematura disyunción focal del ectodermo neural y cutáneo durante el proceso de neurulación primaria (25-27 días de gestación). Esta disyunción permitiría la migración del mesodermo paraaxial hacia el tubo neural en desarrollo, y conduciría a una mielosquisis posterior. Los defectos asociados son: agenesia sacra (20%), anomalías anorrectales o genitourinarias (10-15%). Las alteraciones del SNC son poco frecuentes. En la mayoría, el examen neurológico inicial es normal, y al menos un 30% desarrolla alteraciones urodinámicas y motoras antes de los 18 meses.

Se conoce bien la embriopatía por Metimazol. El PTU se ha considerado un medicamento de bajo riesgo teratógeno, aunque en los estudios epidemiológicos aparece relacionado con sinus preauricular, quistes y fístulas cervicales, y alteraciones renales. En animales de experimentación se asocia con defectos de cierre del tubo neural y anomalías cardíacas, aunque se necesitan más estudios para valorar su teratogenicidad.

En nuestro caso, el desarrollo motor y las alteraciones urodinámicas determinarán el tiempo de la cirugía, que habitualmente se pospone por encima del año de edad.

Este póster será comentado por la Dra. P. Fernández Martín

FENOTIPO OPITZ G/BBB SIN CONFIRMACIÓN GENÉTICA

D Pérez Solís¹, I Riaño Galán^{1,2}, AC Rodríguez Delhi¹, AI Fernández Castro¹, B Lastra Areces¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés (Asturias). ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Opitz G/BBB es un trastorno congénito caracterizado por malformaciones de la línea media del cuerpo como hipertelorismo, hipospadias y alteraciones en laringe, tráquea o esófago que se manifiestan en forma de disfagia, disfonía o problemas respiratorios. Otras anomalías frecuentemente descritas son: frente prominente, paladar hendido, criptorquidia, escroto hipoplásico/bífido, ano imperforado o ectópico, sindactilia, defectos cardíacos congénitos, retraso en el desarrollo, defectos de línea media cerebral y malformaciones renales.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares: madre de 39 años, un aborto espontáneo y tres hijos previos sanos con otra pareja. Padre de 46 años hipertenso. No consanguíneos.

Antecedentes prenatales: amniocentesis a las 19 semanas de gestación por pliegue nucal amplio (**cariotipo 46,XY**). Cesárea electiva a las 38 semanas.

Recién nacido varón, peso 2.860 g (P21), longitud 49 cm (P36), PC 34,5 cm (P59). Afonía inicial completa, con aparición progresiva de sonidos débiles con el llanto. **Fenotipo** peculiar con *filtrum* largo, labio superior fino, retrognatia, distancia intermamilar aumentada, orejas puntiagudas con antihélix hiperplásico, escroto hipoplásico bífido, testículos palpables en canal inguinal, micropene, fosita sacrocoxígea de fondo ciego, hernia inguinal derecha. Hipotonía axial. Dificultad para alimentación oral, con semiatrágantamiento y cianosis, que obliga a alimentación mediante sonda nasogástrica durante la primera semana de vida.

Estudios complementarios:

Fibrolaringoscopia: epiglotis y aritenoides con morfología y movilidad normales, cuerdas vocales algo congestivas, con buena movilidad.

Hemograma, bioquímica general, calcio iónico y gasometría venosa: normales.

Ecografía abdominal: riñón izquierdo hipoplásico y con mala diferenciación corticomedular. Ambos testículos en canal inguinal.

Ecografía transfontanelar: sin alteraciones en ecoestructura cerebral.

Ecocardiografía: foramen oval permeable, sin otros hallazgos.

Citogenética y estudio molecular (ECEMC): cariotipo masculino normal, sin delección del gen *SNRPN* ni de la región 22q11.21. Regiones subteloméricas sin deleciones o duplicaciones.

Secuenciación gen *MID1* (Reference Laboratory): negativa.

Evolución: A los 8 meses de edad tiene un desarrollo psicomotor dentro de la normalidad, buena alimentación oral y llanto normal. Ha precisado ingresos por infección urinaria, bronquiolitis y episodio de sibilancias. A los 9 meses ingresa por fractura de fémur izquierdo. Tratamiento con testosterona tópica por micropene.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

Se presenta este caso clínico para su discusión y propuesta de nuevos estudios genéticos en torno a la región 22q11.2, como el gen *SPECC1L*.

Este póster será comentado por la Dra. P. Fernández Martín

ROMBENCEFALOSINAPSIS: ¿SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ?

M Arroyo Hernández¹, Al Fernández Castro¹, B Montes Zapico¹, RA Navarro Rivas², C Sánchez Blanco³, C González Martínez³, I Riaño Galán^{1,4}

¹Servicio de Pediatría; ²Servicio de Rehabilitación; ³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Agustín, Avilés (Asturias). ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La rombencefalosinapsis (RS) es una alteración infrecuente en el desarrollo del cerebelo, caracterizada por agenesia o hipogenesia del vermis con fusión de los hemisferios cerebelosos. Puede presentarse de forma aislada, asociada a otras malformaciones cerebrales o formando parte de un espectro sindrómico, como en el síndrome de Gómez-López-Hernández (GLH). Su etiología es desconocida, sugiriéndose causas genéticas heterogéneas.

CASO CLÍNICO: Segunda hija de padres consanguíneos (primos hermanos) con diagnóstico intraútero de hipoplasia cerebelosa (semana 23). Parto eutócico en la semana 39, con Apgar 9/10. Al nacimiento, somatometría en percentiles normales, con facies peculiar, implantación baja de pabellones auriculares, apertura palpebral ligeramente antimongoloide, cierto hipertelorismo, fontanelas muy amplias, acabalgamiento occipital e hipotonía cervicoaxial. A los **19 meses de edad** se observan placas de alopecia en regiones occipital y parietales, lo que sugiere la posibilidad de que se trate de un Síndrome de Gómez-López-Hernández (GLH) o displasia cerebelo-trigémico-dermal.

Estudios complementarios: Realizada **ecografía transfontanelar** al nacimiento (que confirma la hipoplasia cerebelosa) y **estudio genético (cariotipo 46,XX y ArrayCGH sin alteraciones)**.

A los **16 meses** se realiza **RM** que muestra fusión congénita, aparentemente completa, de ambos hemisferios cerebelosos y parcial de ambos núcleos dentados, con severa hipoplasia-ausencia de vermis cerebeloso, así como aumento del tamaño del cuarto ventrículo, compatible con rombencefalosinapsis.

Evolución: Actualmente, tiene **26 meses**. Presenta buena conexión con el medio, contacto visual y persiste la hipotonía. Presenta ataxia, con patrón de marcha en progresión, pero sin reacciones de protección y caídas frecuentes. Presenta movimientos paroxísticos nocturnos (con EEG normal) y estereotipias de la cabeza, así como trastornos del comportamiento. No ha presentado hasta el momento lesiones corneales.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

El síndrome de GLH se caracteriza por la asociación entre rombencefalosinapsis, alopecia parieto-occipital y disfunción del trigémino (siendo ésta la alteración menos frecuente). Se describe también la asociación con craneosinostosis, talla baja, hipertelorismo, hendidura palpebral antimongoloide, opacidades corneales secundarias a anestesia trigeminal, implantación baja y rotada de las orejas, hipoplasia mediofacial y turri-braquicefalia. Puede asociar también retraso cognitivo. La alteración genética subyacente es aún desconocida.

Ante la presencia de rombencefalosinapsis debe buscarse de forma activa la presencia de alopecia (ya que puede quedar oculta por el pelo). De la misma forma, ante la presencia de alopecia congénita en las zonas descritas debería descartarse una rombencefalosinapsis.

TRIGONOCEFALIA CONGÉNITA AISLADA: DOS CASOS, DOS ETIOLOGÍAS

MT González Martínez¹, B Fernández Martínez¹, B Gómez González¹, E Reimunde Seoane², J González García¹, N González Fernández¹, R. García Mozo¹, B Mayoral González^{1,3}

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Radiología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: El cierre prematuro de la sutura metópica origina un reborde prominente en el centro del hueso frontal y una restricción del crecimiento lateral del mismo. Deriva en una deformidad craneal característica conocida como trigonocefalia, e incluso en afectación supraorbitaria e hipotelorismo. La etiología, al igual que las del resto de las craneosinostosis es desconocida. Se han implicado factores hormonales, farmacológicos y genéticos. Las de origen genético pueden presentarse de forma aislada o formando parte de síndromes conocidos: Baller-Gerold, Muenke, Saethre-Chotzen, Say-Mayer y Opitz. No hemos encontrado referencias bibliográficas explícitas de su asociación con infecciones congénitas.

Su frecuencia se calcula en torno a 1/15.000, es más común en varones y se considera la segunda forma de presentación más frecuente de craneosinostosis.

En su forma más grave conlleva un estrechamiento de la región frontoparietal y una retrusión supraorbitaria, que podría asociarse con un incremento del riesgo de aparición de retraso del desarrollo.

CASO CLÍNICO 1: Recién nacida a término, primera hija de padres no consanguíneos. Embarazo y parto normal. No refieren antecedentes familiares de interés.

En su **exploración al nacimiento** destaca: Trigonocefalia franca con hipertelorismo y hundimiento fronto-temporal bilateral. No sindactilia, ni desviación de pulgares, ni estrías ungueales longitudinales. Neuroconducta y exploración neurológica normales.

Los **estudios de imagen** confirman la presencia de sinostosis de sutura metópica.

Gran parecido de la niña con su padre a la misma edad, confirmado fotográficamente.

Fue remitida e intervenida en neurocirugía. En la actualidad es una niña normal con mínima turricefalia. Recientemente ha tenido un hermano con fenotipo normal.

CASO CLÍNICO 2: Segunda hija de padres no consanguíneos. Embarazo normal, cesárea por presentación podálica.

Antecedentes de cofosis en familiares maternos de 4º grado y autismo en un familiar de 3º grado.

En su **exploración al nacimiento** destaca la antropometría, con peso y perímetro cefálico en P2. Se realiza chequeo de CMV en orina, resultando positivo, por lo que recibe tratamiento antiviral durante 6 meses. Presenta además trigonocefalia, más evidente a partir de los 15 días de vida, con cresta metópica. No sindactilia, ni desviación de pulgares, ni estrías ungueales longitudinales. Neuroconducta y exploración neurológica al nacimiento normales.

Los **estudios de imagen** confirman la presencia de sinostosis de sutura metópica.

Fue remitida e intervenida en neurocirugía, presentando en la actualidad mínima turricefalia y leve retraso en la adquisición de hitos motrices.

COMENTARIOS:

- En el caso nº 1, la ausencia de asociaciones fenotípicas y los antecedentes familiares sugieren una trigonocefalia familiar aislada.
- Existen dos tipos de trigonocefalia familiar aislada: la 1 (OMIM 190440) y la 2 (OMIM 614485). Ambas tienen una herencia autosómica dominante. La tipo 1 cursa con un ratio de transmisión a varones más elevado (1,8:1) y se han descrito casos asociados con otras malformaciones.
- La trigonocefalia 1 es causada por mutación heterocigota del gen *FGFR1* (OMIM 136350) en el cromosoma 8p. La tipo 2 es causada por la mutación en heterocigosis del gen *FREM1* (OMIM 608944), ubicado en el cromosoma 9p22.3
- La microcefalia congénita es una manifestación prevalente de la infección congénita por CMV, pero no encontramos referencias explícitas a la trigonocefalia en la bibliografía.
- El CMV contiene genes susceptibles de modificar el ciclo celular y de sintetizar moléculas capaces de interferir con la apoptosis, inducir puntos de ruptura cromosómica y de interferir con la oncogénesis y la respuesta inflamatoria e inmune. En modelos de roedores la molécula Nell-1 modula la diferenciación apoptótica de los osteoblastos y su sobre-expresión induce cierre precoz de suturas.

Este póster será comentado por la Dra. M.C. Rodríguez Pando

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ONFALOMESENTÉRICO COMO CAUSA DE ESTOMA UMBILICAL CON SECRECIONES PERSISTENTES

E Aquino¹, R Martín-Crespo¹, N Carrera², CA Quimbayo³, A Treceño¹, R Díaz¹, G Uclés¹, V Félix^{1,4}, A Pantoja¹ y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Cirugía Pediátrica. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Las secreciones umbilicales en el recién nacido son normalmente atribuidas a infección o granuloma umbilical. Es importante comprobar si tales secreciones son debidas a una subyacente anomalía congénita umbilical que pueda precisar tratamiento quirúrgico.

Presentamos un caso de fístula del conducto onfalomesentérico (COM) que se manifiesta con secreciones umbilicales persistentes que remedan a onfalitis, y un orificio anómalo a modo de estoma del que drena contenido intestinal. Se comenta la frecuencia del defecto, embriología, diagnóstico diferencial, formas de presentación y complicaciones.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido varón que ingresa desde sala de partos a las dos horas de vida por distrés respiratorio. Madre de 34 años de edad, sana, secundigesta, secundípara. No antecedentes familiares de interés. Embarazo sin complicaciones. Serología de infecciones connatales negativa y controles ecográficos normales. Parto a las 37 semanas de gestación, eutócico. Apgar 9/10. Exploración al ingreso: Peso 2.920 g. Talla 49 cm. PC 34 cm. Moderados signos de distrés sin otras alteraciones somáticas; evolución compatible con distrés transitorio. Al segundo día de vida se aprecian a nivel del ombligo secreciones amarillentas, malolientes, objetivándose un orificio anómalo a modo de estoma mucoso por el que drena cada vez más exudado y líquido intestinal. Sospecha clínica de fístula del conducto onfalomesentérico, que se confirma por estudio ecográfico y fistulografía tras canalizar el estoma e introducir un material de contraste, apreciándose la comunicación del estoma con el íleon terminal. Otros estudios analíticos y ecográficos fueron normales.

Se interviene quirúrgicamente, resecándose el conducto anómalo y realizando anastomosis ileal termino-terminal y umbilicoplastia. Curso postoperatorio normal.

Examen anatomopatológico: Persistencia del COM, revestimiento epitelial tipo intestino delgado. No se aprecia mucosa heterotópica.

DISCUSIÓN:

Las anomalías del COM son más frecuentes en varones (2,8:1). El COM aparece al comienzo de la vida embrionaria, como una larga estructura tubular que conecta el intestino medio con el saco vitelino. Regresa normalmente durante la 5ª-9ª semana del desarrollo fetal, dejando un cordón sólido que va desde el íleon al ombligo. Si la luz del COM no desaparece completamente, da origen a los distintos tipos de anomalías: fístula (entre el íleon y el ombligo), sinus, pólipo, quiste, cordón fibroso y divertículo de Meckel (en su porción más interna; variedad más frecuente que afecta al 2% de la población).

La fístula o persistencia total del COM es la variedad más rara (1:25.000 RNV), contiene mucosa ectópica en el 10-30% de los casos (gástrica, pancreática y de colon). Puede asociarse a malrotaciones y malposiciones intestinales. El diagnóstico ecográfico prenatal se ha hecho en casos aislados por herniación del intestino a través del conducto, simulando onfalocele. La persistencia del COM puede originar complicaciones graves potencialmente mortales como: herniación o prolapso, vólvulo, obstrucción intestinal, o rectorragia. En el RN, el diagnóstico diferencial lo debemos hacer con otras patologías umbilicales con secreciones: onfalitis, granuloma, persistencia de uraco, o ulceración de hernia umbilical. El tratamiento quirúrgico supone la curación definitiva.

ANOMALÍA POR REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES EN SÍNDROME DE TRANSFUSIÓN GEMELO-GEMELO Y TERAPIA CON LÁSER

A Fernández¹, E Aquino¹, A Treceño¹, R Díaz¹, R Luque², H Ramírez², O Domínguez³, G Iñigo³, A Pantoja¹
y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo

¹Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría. ²Servicio de Cirugía Pediátrica. ³Cardiología Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN: El síndrome de transfusión gemelo-gemelo (TGG) ocurre en el 10-15% de los embarazos monocoriales y, sin tratamiento, la mortalidad es del 90%. La terapia con láser de las anastomosis vasculares aumenta la supervivencia hasta el 82% (55-93%). La incidencia de anomalías por reducción de miembros en gemelos monocoriales es del 0,51%, al menos 10 veces mayor que en la población general (0,02%). Se desconoce la frecuencia de la asociación de este tipo de anomalías en gemelos monocoriales tratados con láser.

Presentamos una paciente con anomalía por reducción de miembro superior izquierdo con necrosis isquémica de dedos de la mano, en recién nacida de embarazo gemelar monocorial con transfusión gemelo-gemelo que precisó tratamiento con láser. Se comentan los posibles mecanismos patogénicos y las anomalías asociadas.

CASO CLÍNICO: Recién nacida mujer que ingresa por prematuridad de 32 semanas. Embarazo gemelar monocorial biamniótico. Segunda gemela. Madre: Secundigesta de 31 años. No consanguinidad entre los padres ni antecedentes familiares de interés. Serología de infecciones congénitas negativa. En los controles ecográficos prenatales a partir de la 20 semana de gestación, se aprecia discordancia en el crecimiento de los gemelos y posteriormente cambios compatibles con transfusión gemelo-gemelo. Retraso del crecimiento intrauterino del primer gemelo, que presenta arteria umbilical única. Se indica terapia de ablación con láser de las anastomosis vasculares, que se efectúa a las 23 semanas de gestación, aparentemente sin complicaciones. Estudios de imagen (ecografía y RMN fetal) previa y tras el tratamiento con láser aparentemente normales. Estudio citogenético prenatal normal. Parto espontáneo a las 32 semanas de gestación, eutócico. Nace segunda gemela con Apgar de 7/8. Peso: 1.560 g. Resto de los parámetros somatométricos normales. La primera gemela, nace viva; peso 1.130 g. Aspecto distrófico. Buena evolución clínica con desarrollo normal. **Exploración física:** Aspecto pletórico. Moderados signos de estrés. Fenotipo normal. Anomalía por reducción de miembro superior izquierdo, hipoplasia de brazo y más marcada de antebrazo, hipoplasia con deficiente vascularización de la mano y necrosis isquémica de vestigios de dedos. No contracturas articulares. Buena movilidad de extremidades. Resto normal.

Exploraciones complementarias: Hemograma y coagulación normales. Hemoglobina 16 g/dL. Resto de la analítica rutinaria normal. Ecografías abdominal y transfontanelar normales. Ecocardiograma: No cardiopatía estructural. Hipertensión pulmonar leve. Estudio de trombofilia normal.

Evolución: Se interviene quirúrgicamente con plastia local. En el control ecográfico a los 2 meses de vida se aprecia, como nuevo hallazgo, un divertículo en ventrículo derecho sin sintomatología cardíaca, pendiente de evolución clínica. Desarrollo físico y psicomotor al año de vida dentro de la normalidad.

DISCUSIÓN: Las anomalías por reducción de extremidades en TGG son raras. Se producen en el gemelo receptor. El diagnóstico prenatal se hace en el 60% de los casos. El mecanismo patogénico no se conoce bien: policitemia-hiperviscosidad en el gemelo receptor, aumento de los niveles de angiotensina 1, trombosis por muerte de uno de los gemelos y la terapia con láser (trombosis por daño vascular, aumento brusco del hematocrito en gemelo receptor durante el procedimiento). Se afectan más los miembros inferiores, y más frecuentemente el miembro inferior derecho. La afectación de miembros superiores (las manos) es mucho más rara, con varios casos aislados en la literatura. Pueden encontrarse otras lesiones isquémicas asociadas: a nivel cerebral, intestinal (atresia ileal), y calcificaciones hepáticas. Las anomalías cardíacas son 10 veces más frecuentes en gemelos monocoriales; en el gemelo receptor puede aparecer, además, miocardiopatía hipertrófica con obstrucción de salida del ventrículo derecho. El divertículo miocárdico de nuestro caso no está descrito como anomalía y podría relacionarse con lesión isquémica por afectación de las arterias coronarias durante el procedimiento.

Se precisa una estrecha vigilancia postnatal del gemelo receptor debido a que puede presentar nuevos fenómenos isquémicos de extremidades.

Pensamos que un registro de estas complicaciones es beneficioso para pacientes y médicos.

Este póster será comentado por la Dra. A. Sanchis Calvo