

XXXIX RECEMC  
2016



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

**ANÁLISIS DEL EXOMA COMO HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO DE UN CASO COMPLEJO****A Barcia Ramírez<sup>1</sup>, L Armengol Dulcet<sup>2</sup>, B Rodríguez-Santiago<sup>2</sup>, J Márquez Fernández<sup>1</sup>**<sup>1</sup>UGC Pediatría. Hospital de Valme. Sevilla; <sup>2</sup>Q-Genomics S.L. Barcelona.

**INTRODUCCIÓN:** Presentamos el caso de una niña valorada en la Consulta de Genética Clínica por sordera neurosensorial bilateral desde los 9 años, con trastorno leve del aprendizaje y antecedentes familiares de sordera/ceguera/neuropatía compleja.

**CASO CLÍNICO:** **A. Familiares:** Padre de 43 años, afecto desde los 12 de hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva, pérdida de visión por degeneración del nervio óptico (18-20 años) y polineuropatía sensitivo-motora (dificultad en la marcha, trastorno del equilibrio) desde los 28-30 años. Diagnóstico clínico de síndrome de Rosenberg-Chutorian (Charcot-Marie-Tooth tipo 5, ligado a X recesivo). No otros familiares afectados. Madre de 45 años, sin antecedentes personales de interés, pero con un hermano afecto de retinosis pigmentaria sin sordera, y una prima hermana afectada de síndrome de Usher (retinosis pigmentaria y sordera) sin confirmación genética. Un solo embarazo en la pareja. **A. Personales:** Embarazo natural sin complicaciones ni antecedentes de interés. Parto a término, Apgar 10/10. Somatometría al nacimiento normal. Sin problemas de salud de interés en los primeros años. Desarrollo psicomotor normal, leves dificultades de aprendizaje en el entorno escolar, déficit de atención. Diagnóstico a los 9 años de hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, se deriva a la consulta de Genética Clínica para estudio. **Exploración física 9 años:** Peso P<sub>9</sub>, Talla P<sub>25-30</sub>, PC P<sub>40</sub>. Niña alta y delgada, cabeza normal, cara triangular, frente amplia, cejas pobladas, nariz bulbosa en la punta, ojos y boca grandes. Escoliosis leve dorso-lumbar. No otras alteraciones de interés. **Exploración neurológica normal**, no alteración de la marcha ni del equilibrio. Actitud algo infantil, lenguaje normal. Más parecida a la madre. **Estudios complementarios:** PEATC con ausencia de respuesta bilateral; RMN craneal normal, **Cariotipo** 46,XX normal. Se solicita estudio del gen *PRPS1* (responsable de CMT tipo 5) al padre, ya que en portadoras puede producir sordera, resultado normal. Tras revisar el caso, se solicita un análisis de secuenciación de exoma. **Evolución:** La niña (12 años actualmente) ha desarrollado una escoliosis cada vez más severa, se realiza RMN de columna donde, además de la escoliosis, presenta una imagen de siringomielia en la región lumbosacra, precisando intervención quirúrgica. Se sospecha origen neuropático de la escoliosis. **Exploración oftalmológica normal**, pendiente de realizar electrórretinograma. A la madre le diagnostican una retinosis pigmentaria incipiente.

**RESULTADOS DEL EXOMA Y CONCLUSIONES:** Se detectan hasta 18 variantes de mutaciones genéticas candidatas potencialmente patogénicas (variantes no halladas en la población de forma habitual, con significado clínico incierto). Tras revisarlas, hay dos que tienen interés para este caso:

-**Mutación en heterocigosis del gen *OPA1***, tipo *missense* (OMIM 605290). Mutaciones en heterocigosis de este gen producen atrofia óptica congénita, y también el síndrome OPA1 plus, en el que aparecen alteraciones visuales por atrofia óptica junto con sordera neurosensorial a partir de la 2ª década de la vida y otras manifestaciones neurológicas que pueden aparecer entre la 2ª y 3ª décadas de la vida (ataxia, miopatía, neuropatía periférica, oftalmoplejía externa progresiva, etc.). Aunque esta mutación no ha sido encontrada en las bases de datos analizadas, es muy probable que sea la causa del proceso de sordera y escoliosis que presenta la paciente, y que el diagnóstico, tanto de la niña como de su padre, sea el de **Síndrome OPA1 plus**. Está pendiente el estudio de esta mutación en progenitores.

-**Mutación en heterocigosis del gen *USH2A***, tipo *missense* (OMIM 608400). Este gen es uno de los responsables, con herencia recesiva, del síndrome de Usher tipo 2, una de las formas más frecuentes de sordera neurosensorial+retinitis pigmentosa. Se sospecha que es una de las mutaciones que pueden estar presentes en la madre y sus familiares afectados de retinitis pigmentosa +/- sordera, lo cual está también pendiente de confirmar.

Por tanto, en este caso, la realización de la secuenciación masiva del exoma, ha permitido orientar el diagnóstico sindrómico, no sólo de la paciente, sino también de sus familiares afectados de distintos procesos con clínica parecida. El exoma se perfila como una herramienta cada vez más útil para buscar el diagnóstico genético en casos clínicos con diagnóstico diferencial amplio, ya que permite hacer un primer cribado de mutaciones potencialmente patogénicas, pudiendo luego confirmar mediante secuenciación SANGER aquélla que nos parezca más concordante con la clínica del paciente.

Este póster será comentado por el Dr. Ignacio Arroyo Carrera

## RESOLUCIÓN DE UN CASO SIN DIAGNÓSTICO DE LA REUNIÓN DEL ECEMC DE 2012

**A Barcia Ramírez<sup>1</sup>, L. Acosta Gordillo<sup>1</sup>, F. Santos Simarro<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UGC Pediatría, Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

<sup>2</sup>INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital La Paz. Madrid.

**INTRODUCCIÓN:** Presentamos el caso clínico de un paciente que se discutió en la pasada XXXV Reunión Anual del ECEMC 2012, del que no pudo obtenerse un diagnóstico claro, y que en este año ha podido ser diagnosticado.

**CASO CLÍNICO:** Niño de 7 años en seguimiento desde los 2 años por retraso madurativo moderado-severo y rasgos dismórficos.

**A. Familiares:** Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin otros hijos y sin antecedentes de interés.

**A. Personales:** Embarazo natural, sin complicaciones y sin antecedentes de interés. EG 36 semanas, cesárea por podálica. Asfixia perinatal, reanimación tipo II, ingresó en Neonatología durante 10 días, con buena evolución. Peso al nacer 2.490 g (P<sub>25-50</sub>), longitud 45 cm (P<sub>25</sub>), PC 33 cm (P<sub>50-75</sub>). Asimetría facial y craneal tras el nacimiento. Criptorquidia izqda., hernia umbilical, crisis convulsiva febril a los 2 años, retraso en la dentición, caries desde temprana edad, hiperemia conjuntival y blefaritis frecuentes, bruxismo, trastorno del sueño, retraso psicomotor moderado-severo desde el nacimiento, inicio de marcha autónoma a los 30 meses, lenguaje muy escaso, conductas autolesivas con las frustraciones, no control de esfínteres ni autonomía en ningún autocuidado habitual.

**Exploración física:** PC en P<sub>10</sub>, peso en P<sub>30-50</sub> y talla en P<sub>75</sub>. Niño alto y delgado, con escasa masa muscular. Frente abombada, estrecha por implantación de pelo baja. Leve asimetría craneal. Cejas pobladas, no sinofridia. Pelo grueso. Ojos grandes, hipertelorismo. Pliegue infraorbitario, fisuras palpebrales descendentes. Raíz nasal amplia, puente nasal alto y estrecho, punta bulbosa. Filtrum estrecho. Boca grande, labios gruesos, labio inferior evertido. Sensación de macroglosia con tendencia a protrusión lingual y babeo casi constante. Dientes muy pequeños y separados. Paladar alto y ojival. Orejas normales. Soplo sistólico I-II/VI en meso. Hipertriosis en la línea central de la espalda. Genitales externos masculinos, pene de tamaño normal, sin hipospadias. No se palpa testículo izquierdo en escroto, parece estar en canal inguinal. Escoliosis dorsal. Extremidades finas, alargadas, ensanchamiento de ambas rodillas, manos y pies grandes, ensanchamiento de articulaciones interfalángicas, con piel de alrededor redundante. Tendencia a mantener el puño cerrado con pulgar incluido. Dedos de los pies con uñas incurvadas, algo hipoplásicas. Fetal pads en dedos de los pies. Fuerza y tono muscular mantenidos.

**Estudios complementarios:** Analítica general y de patologías metabólicas normales. Ecocardiografía, ecografía abdominal, estudio oftalmológico y auditivo normales. Mapa óseo (6 años): Escoliosis dorsolumbar de doble curva, leve coxa valga bilateral. Edad ósea 6 años. RMN craneal (14 meses): Discreta prominencia del espacio extraaxial con predominio frontal, que podría corresponderse con ligera atrofia cortical a ese nivel. Quiste del Septum pellucidum. RMN craneal (6 años): Alteración de señal en sustancia blanca periventricular periarterial izquierda sin efecto masa, que sugieren áreas de leucomalacia. Pruebas genéticas realizadas hasta los 6 años: Cariotipo y X frágil normales. CGH-array 60K: Deleción de 0,04 Mb en 4p11, que puede ser considerada como una variante de la normalidad.

**EVOLUCIÓN Y CONCLUSIÓN:** Ante la invitación del Dr. Santos (INGEMM) a participar en un estudio clínico y molecular de fenotipos asociados a un grupo de síndromes concretos, se revisan las características fenotípicas del paciente, que concuerdan con dichos síndromes, y se solicita el estudio molecular dirigido, dando un resultado positivo y, por tanto, aportando un diagnóstico a este paciente, después de 4 años de seguimiento.

Este póster será comentado por la Dra. Amparo Sanchis Calvo

## DELECIÓN 1p36.11p35 DE NOVO. DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO Y COMPARACIÓN CON EL SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36

**MC Carrascosa Romero, AM Correas Sánchez, B Alfaro Ponce, M Baquero Cano, AB Delgado García, M Pareja León, AB Soria Moya, A Castillo Serrano, MC Medina Monzón**

Servicio de Pediatría/Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**INTRODUCCIÓN:** Presentamos un paciente con la delección intersticial más proximal 1p36.11p35.3, de la que sólo se han referido tres pacientes en la base de datos DECIPHER y lo comparamos con el Síndrome de delección 1p36.

**CASO CLÍNICO:** Primer hijo de padres jóvenes de origen asiático; 2ª gestación tras FIV (1 aborto previo), curso normal salvo megacisterna magna confirmada por RM Cerebral fetal. Parto inducido en la semana 39<sup>+5</sup> de gestación, finalizado mediante cesárea urgente por DPC. APGAR 8/9. Periodo neonatal: ingresa para estudio por síndrome dismórfico. Peso 3.340 g (P<sub>25-50</sub>); Longitud 51 cm (P<sub>75-90</sub>); PC 35,5 cm (P<sub>75-90</sub>). **Fenotipo** caracterizado por braquicefalia y fontanela amplia 3x3 cm. Facies plana, puente nasal ancho, filtrum largo, pabellones auriculares de implantación baja y rotados, pliegue palmar único bilateral, braquidactilia/clinodactilia; micropene. Presenta hipotonía cervicoaxial y soplo cardíaco.

### Exploraciones complementarias:

- **Ecografía cerebral:** Megacisterna magna
- **Ecografía abdominal:** Asimetría de tamaños de riñones (RD 3,6 cm/RI 2,6 cm)
- **Ecocardiograma:** CIA tipo foramen oval, DAP mínimo, válvula aórtica bicúspide
- **Array-CGH:** delección en las citobandas 1p36.11p35.3 (chr:27,562,483-28,905,291) de 1.34 megabases que contiene 21 genes
- Estudio de los padres: sin delección.

### **CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36:**

- **Rasgos dismórficos:** microbraquicefalia (65%), fontanela anterior grande y con cierre tardío (77%), cejas rectas (100%), ojos hundidos (100%), epicanto (50%), raíz/puente nasal anchos (100%), hipoplasia del tercio medio facial (100%), orejas implantadas anormalmente (posteriormente rotadas/bajas) (40%), filtrum largo (100%), barbilla puntiaguda (100%).
- **Malformaciones esqueléticas** en el 40% de los pacientes e incluyen: retraso del crecimiento óseo, braquidactilia, escoliosis, anomalías en las costillas y extremidades inferiores asimétricas.
- **Neurológico:** Casi todos los pacientes sufren hipotonía congénita que dificulta la alimentación y retraso del desarrollo motor. Todos los pacientes presentan un nivel variable de déficit intelectual.
- **Otros signos** incluyen déficit del crecimiento de aparición prenatal, anomalías cerebrales estructurales, convulsiones, defectos cardíacos congénitos (43% a 71%), problemas en ojos/visión, pérdida de audición, anomalías genito-urinarias (incluyendo micropene).

### **DISCUSIÓN:**

El síndrome de delección 1p36 es el síndrome más común de microdelección subtelomérica terminal, con una incidencia de 1/5.000 nacidos vivos. Está causado por una delección parcial en heterocigosis de la parte distal del brazo corto del cromosoma 1, con puntos de ruptura que van desde 1p36.13 a 1p36.33.

Aunque el síndrome de delección 1p36 se considera clínicamente reconocible, hay una variación fenotípica significativa entre los individuos afectados. Esta variación se debe, al menos en parte, a la heterogeneidad genética que incluye delecciones terminales (50%) e intersticiales (29%) o complejas, de longitudes variables situadas a través de las 30 Mb de ADN que comprenden el cromosoma 1p36.

Se han identificado dos regiones críticas del síndrome: distal o clásica (distal al marcador D1S2870, chr1: 6,289,764–6,289,973) y proximal (chr1: 8,395,179–11,362,893). Se ha sugerido la haploinsuficiencia de diferentes genes para explicar el fenotipo de estos pacientes, entre ellos el gen *RERE* (1:8,352.403–8,826,225).

Nuestro paciente presentó muchas de las características fenotípicas más graves del síndrome de delección 1p36, pero con la delección intersticial más proximal de las 30 Mb del 1p36, por lo que resulta de máximo interés para el estudio de estos pacientes.

Este póster será comentado por el Dr. Antonio Martínez Carrascal

**MICRODELECCIÓN 12q15q21.1: A PROPÓSITO DE UN CASO**

**S Climent Alberola<sup>1,4</sup>, J Cambra Sirera<sup>2</sup>, R Margalef Canuto<sup>1</sup>, C Ruipérez Cebrián<sup>1</sup>, MD Martínez Rubio<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Ontinyent y <sup>2</sup>Hospital "Lluís Alcanyis" de Xàtiva.

<sup>3</sup>Servicio de Arrays. Unidad de Genómica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. València.

<sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

**INTRODUCCIÓN:**

La introducción de los estudios mediante HCG-array, ha llevado al descubrimiento de muchos de los nuevos síndromes de microdelección/microduplicación. La mayoría de ellos son poco frecuentes como el caso que aportamos, y a menudo se presentan con una gran variabilidad clínica.

**CASO CLÍNICO:**

Niña producto de una 3ª gestación, aborto previo, de 38 semanas. Edad materna 22 años. Embarazo controlado, diagnóstico de RCIU en el tercer trimestre. No referida ingesta de tóxicos, fumadora de 3-4cig/semana. Polivitamínicos y una dosis de Fosfomicina 1g por sospecha de infección urinaria. Serologías normales. Parto inducido por RCIU, presentación cefálica, L.A. claro, Apgar 9/10, PN 2.100 g (<P10), talla 43 cm (<P10), PC 31,5 cm (P10-25). Ingresa en Unidad Neonatal por hipoglucemia sintomática. Fluidoterapia IV inicial por mala tolerancia oral. **Evolutivamente** constantes y exploración física normales con reinstauración de L. Materna a demanda siendo alta al 5º día de vida con un peso de 2.050 g. Reingresa a los 16 días de vida por curva de peso deficiente. **Estudios analíticos** practicados dentro de la normalidad.

En el **primer mes de vida** se realiza valoración dismorfológica, apreciándose puente nasal ancho, ojos hundidos, narinas antevertidas, orejas en discreta retroposición e implantación baja, cutis marmorata. **A partir de los 8 meses** siguió estimulación precoz por retraso madurativo. Se pierde contacto con la paciente por problemas en el entorno familiar.

**Estudios complementarios:** Ecografías craneal y abdominal: normales. Serie ósea: normal.

**Cariotipo de alta resolución:** 46,XX normal.

**Cariotipo molecular.** CytoScan 750 (abril 2016): delección de 2,3 Mb en el cromosoma 12 afectando 14 genes OMIM, entre ellos *CNOT2*, *KCNMB4*, *PTPRB*, *PTPRR*, *TSPAN8* y *LGR5*. Estos genes se localizan en la región común asociada al síndrome de microdelección 12q15q21.1 por lo que se interpreta la pérdida como patológica.

**Evolución:**

A los **6 años de edad** es valorada de nuevo por problemas en el aprendizaje y trastornos de conducta. Clínicamente peso, talla y perímetro craneal en percentiles normales. Craneofacies con hipotelorismo, órbitas hundidas, paladar alto. Voz nasal. Cutis marmorata. Se practica estudio array antes mencionado. **Estudio hormonas tiroideas:** normal.

**COMENTARIOS**

En resumen, se trata de un nuevo caso de esta microdelección, con antecedentes de RCIU, curva de peso deficiente en los dos primeros años, alteración neurológica y hallazgos dismorfológicos compartidos con los otros tres casos descritos en la literatura.

La detección de pequeñas delecciones con el conocimiento de los genes implicados y sus funciones, nos llevará a una mayor comprensión de la correlación genotipo-fenotipo.

Este póster será comentado por la Dra. María Luisa Martínez Fernández

**ANIRIDIA POR DELECCIÓN EN LA REGIÓN REGULADORA DE PAX6**

**I Arroyo Carrera<sup>1,2,3</sup>, R Martín Fernández<sup>1,2</sup>, R Romero Peguero<sup>1</sup>, T Araujo García<sup>1</sup>, R Riveiro Álvarez<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

<sup>2</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

<sup>4</sup>Servicio de Genética. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**INTRODUCCIÓN:**

La aniridia (OMIM 106210) es una malformación congénita ocular con una frecuencia de 1/50.000-100.000 nacidos vivos. Se caracteriza por un grado variable de hipoplasia/agenesia del iris, puede asociar hipoplasia de la fovea y nervio óptico, nistagmus y anomalías del cuerpo ciliar. Puede afectar progresivamente la visión por la aparición de glaucoma, catarata y opacidad corneal. La causa identificada en un 90% de los pacientes es la haploinsuficiencia del gen de control del desarrollo *PAX6*, debido a mutaciones con pérdida de función; pero también hay pacientes con deleciones grandes o reordenamientos que incluyen a *PAX6*, algunos de ellos presentan el síndrome de WARG que incluye, además, a *WT1* entre otros genes.

En los últimos años se han identificado pacientes con aniridia sin mutación en *PAX6* que presentaban alteraciones en regiones reguladoras cercanas.

**CASO CLÍNICO:**

Presentamos una niña con aniridia congénita bilateral: agenesia del iris izquierdo, hipoplasia del iris derecho con mínimo rudimento inferior, hipermetropía, astigmatismo, endotropía y ambliopía del ojo derecho e hipertensión ocular. Lleva lentes cosméticas (iris artificial) + corrección óptica + oclusión del ojo izquierdo 6 horas al día + tratamiento con gotas de latanoprost. No anomalías extraoculares. No antecedentes familiares. En el estudio molecular por MLPA (Salsa MLPA Kit P219-B2 *PAX6*) de la región de interés en 11p13, se identificó una deleción que afectaba a los genes *DCDC1* (sondas exón 1 y 4) y *ELP4* (sonda exón 9), no presentando alteraciones en las sondas del gen *PAX6*. Pendiente de precisar las coordenadas genómicas de la deleción por a-CGH.

**DISCUSIÓN:**

Los avances en genómica y epigenómica han demostrado que para la expresión adecuada de un gen no sólo es necesaria la presencia de una secuencia codificante intacta, sino el funcionamiento correcto de su control regulador. Se ha identificado que ciertos genes reguladores del desarrollo con funciones pleiotrópicas, entre ellos *PAX6*, están rodeados por *cis*-elementos reguladores, altamente conservados, que se extienden a más de cientos de kilobases (kb) del lugar de comienzo de la transcripción.

Se han descrito pacientes con aniridia sin mutación en *PAX6* con alteraciones distales al mismo en elementos reguladores. Estas alteraciones son microdeleciones de diferentes tamaños que incluyen a los genes *MPPED2*, *DCDC5*, *DCDC1*, *DNAJC24*, *IMMP1L* y *ELP4*, aunque también se ha descrito un paciente con sólo una mutación puntual en uno de los elementos reguladores (SIMO) de la región en *ELP4*.

Estudios en ratón para localizar la región reguladora distal (DRR) de *Pax6* sugieren que está situada, al menos, a 125 kb distal a *Pax6*, dentro del gen *Elp4*. Revisando los 6 casos publicados con deleciones especificadas distales a *PAX6* con aniridia, el punto de rotura más distal está situado a 140 kb de *PAX6*. La publicación en 2015 de 3 casos familiares con deleción distal a *PAX6* sin aniridia y punto de rotura 191 kb distal a *PAX6*, delimita la DRR en humanos a una localización similar a la identificada en ratones, dentro de *ELP4*, región altamente conservada.

La regulación de *PAX6* puede ser todavía más compleja como demuestra el hallazgo de mutaciones en *TRIM44* en 7 casos familiares de aniridia, cuyos estudios de expresión celular demuestran la inhibición de *PAX6* por los mutantes de *TRIM44*, gen situado a 4 Mb de *PAX6*.

**CONCLUSIONES:** El estudio genético de la aniridia debe incluir también las regiones reguladoras vecinas al gen *PAX6*. Es muy importante conocer el funcionamiento de las regiones no codificantes de nuestro genoma y su actividad reguladora de la expresión, pues en ellas reside uno de los mecanismos causales de las alteraciones genéticas.

Este póster será comentado por el Dr. Salvador Martínez Pérez

## SÍNDROME GAPO CON UNA NUEVA MUTACIÓN p.Cys220Phe (c.659G>T) DEL GEN *ANTXR1*

*MC Carrascosa Romero, M Baquero Cano, B Alfaro Ponce, AB Delgado García, C Arroyo  
Herrera, AM Correas Sánchez, A Martínez Gutiérrez*

Servicio de Pediatría/Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

### INTRODUCCIÓN:

El síndrome GAPO, es un raro trastorno genético autosómico recesivo con 32 pacientes descritos hasta la fecha, y caracterizado por retraso del crecimiento con edad ósea retrasada (G), alopecia (A), pseudoanodoncia (P) y anomalías oculares (O). Está asociado a la presencia de mutaciones en el gen *ANTXR1*.

Describimos una paciente afectada con una nueva mutación.

### CASO CLÍNICO:

Niña de 5 años de origen magrebí, recientemente residente en nuestro país, que acude para estudio de Síndrome Dismórfico no filiado. Es la primera hija de padres jóvenes consanguíneos (primos hermanos), no refieren otros familiares afectados. El embarazo y parto fueron normales. Periodo neonatal: Peso de RN 1.500 g, ingresada 3 días (no aportan informe). DPM: Marcha libre al año de vida, lenguaje acorde a su edad, sin problemas intelectuales.

Exploración Física: Peso 12,7 kg (<<P3), talla 91 cm (<<<P3), PC 46 cm (<P3). Facies tosca con exoftalmos, macroglosia, raíz nasal deprimida y narinas antevertidas, labio inferior grueso y evertido. Hipoplasia de las encías con anodoncia completa. Destaca alopecia generalizada sin pelo, cejas ni pestañas. Talla baja con cráneo que, aunque con microcefalia respecto a su percentil de edad, impresiona de macrocránea respecto a su talla; fontanela anterior amplia (15x15 cm) y con craneotabes. No se objetivan otros datos de hipertensión endocraneal. Tórax excavatum con ACP normal. Abdomen globuloso con hernia umbilical, sin hepato-esplenomegalia. Neurológico: No presenta atrofia de masas musculares ni fasciculaciones. Marcha normal sin signos de afectación piramidal ni extrapiramidal. No se obtienen ROTs. Psiquismo normal. En RX se objetivan dientes deciduales y permanentes sin erupcionar. No se objetivan malformaciones vertebrales ni costales. Epífisis humerales anchas. Estudio genético: **Amplificación por PCR** de los exones codificantes, y zonas intrónicas adyacentes, del gen *ANTXR1*: variante de significado clínico incierto p.Cys220Phe (p.C220F) en la posición 659 (c.659G>T) del exón 9 del gen *ANTXR1*. Esta mutación está presente en homocigosis. Oftalmológico: Glaucoma bilateral. Estudio neurofisiológico: Potenciales evocados auditivos, visuales, EEG y EMG/VCM normales.

### CONCLUSIONES:

El gen *ANTXR1* con locus 2p13.1, tiene un tamaño aproximado de 236 Kb, y consta de 18 exones que codifican para una proteína transmembrana y un marcador endotelial tumor-específico implicado en cáncer colorrectal. Hasta la fecha se han descrito 7 mutaciones en el gen *ANTXR1* relacionadas con el desarrollo del Síndrome GAPO.

El exón 9 del gen *ANTXR1* de la paciente presenta en homocigosis el cambio nucleotídico c.659G>T, que provoca la aparición de la mutación *missense* p.Cys220Phe. Esta mutación supone el cambio del codón 220 del gen *ANTXR1* (que codifica para el aminoácido Cisteína) por un codón de Fenilalanina. Este cambio nucleotídico (c.659G>T) no ha sido descrito previamente ni como una mutación asociada al Síndrome GAPO, ni como un polimorfismo.

Esta variante p.Cys220Phe (c.659G>T) afecta a un residuo muy conservado evolutivamente y, además, el cambio de aminoácido afecta a las características físico-químicas de la proteína, por lo que muy probablemente se trata de una mutación patogénica.

Este póster será comentado por la Dra. Graciela Pi Castán

**CUTIS VERTICIS GYRATA NEONATAL**

**S Climent Alberola<sup>1,4</sup>, J Palomero Goriet<sup>1</sup>, I Belda Galiana<sup>1</sup>, M Grau Bono<sup>2</sup>, F Martínez<sup>3</sup>, A Zúñiga<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Obstetricia del Hospital General de Ontinyent. València;

<sup>3</sup>Laboratorio de Genética Molecular. Unidad de Genómica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

**INTRODUCCIÓN:**

El Cutis Verticis Gyrata (CVG) es una rara alteración del cuero cabelludo caracterizada por la presencia de circunvoluciones, pliegues y surcos que se asemejan a la superficie cerebral con distribución en el eje fronto-occipital. Los pliegues no pueden alisarse por la tracción y presión. Puede ser primaria esencial (sin otras alteraciones asociadas) y no esencial (asociada a problemas neuropsiquiátricos), o secundaria a otras patologías localizadas o sistémicas (síndrome de Turner, Noonan, trisomías 13 y 18).

La etiopatogenia es desconocida en la forma primaria esencial, en la cual se han referido factores autosómicos recesivos y dominantes implicados. En la primaria no esencial alteraciones endocrinas. En las formas secundarias dependerá del proceso de base. En el síndrome de Turner y Noonan el linfedema durante la gestación se postula como causa subyacente del CVG, la compresión uterina fijaría la piel linfadenomatosa en pliegues que persisten cuando el edema se resuelve. Se desconoce su incidencia con una prevalencia varón-hembra 5-6:1.

**CASO CLÍNICO:**

Neonato hembra nacida a término (37 semanas), tercera gestación de padres sanos, que presenta a nivel bifrontal-parietal piel redundante con pliegues y áreas lisas alopecicas, forma redondeada/ovalada, tamaño superior a 10 cm. Orejas de implantación baja y en retroposición. Parto: cesárea por CST anterior; Peso 2.785 g (P<sub>25-50</sub>); Talla 47cm (P<sub>25-50</sub>); PC 34 cm (P<sub>75</sub>); Apgar 10/10.

Embarazo: controlado, no tóxicos. En controles ecográficos de 12<sup>+6</sup> y 14 semanas de gestación se objetiva formación quística paracervical de 13x11 mm. La madre rechaza amniocentesis. En control de la semana 22<sup>+4</sup> hígroma quístico tabicado con dos dilataciones quísticas bilaterales a nivel biparietal que en posteriores controles desaparecen.

**Estudios complementarios:**

Ecografía craneal, abdominal/renal sin hallazgos patológicos.

Cariotipo convencional: 46,XX normal

Estudio Ecocardiográfico: Fosa oval permeable sin otras alteraciones estructurales.

Estudio Noonan: exones más informativos de *PTPN11* negativo. Estudio resto del gen y genes *RAS* pendiente.

Evolución: A la exploración de los 6 meses de vida presenta peso 6.330 g (P<sub>3-10</sub>), talla 63 cm (P<sub>10</sub>), PC 41 cm (-1DS≈P<sub>3-10</sub>). CVG biparietal sin cambios. Hipertelorismo relativo. Filtro amplio. Orejas de implantación baja y en retroposición. Resto exploración normal. DPM normal.

**COMENTARIOS:**

El CVG es una rara condición que si se presenta en neonatos con o sin edema periférico obliga a realizar estudios genéticos para descartar, principalmente, los síndromes de Turner y Noonan. El tratamiento es quirúrgico, si se requiere por motivos estéticos.

Este póster será comentado por la Dra. Eva Bermejo Sánchez

**INCONTINENCIA PIGMENTARIA**

**M Salamanca<sup>1</sup>, B Borrás<sup>1</sup>, S Santos<sup>2</sup>, A Fuertes<sup>2</sup>, A Sanchis<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. H. U. Dr. Peset. Valencia.

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología. H. U. Dr. Peset. Valencia.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724).  
Madrid.

**INTRODUCCIÓN:** La incontinencia pigmentaria (IP) es una entidad autosómica dominante ligada al cromosoma X (Xq28). Es una genodermatosis neurocutánea que afecta a los tejidos derivados del ectodermo causando alteraciones en la piel, pelo, uñas, dientes, ojos y sistema nervioso central, siendo letal en varones. La afectación cutánea pasa por la sucesión de 4 estadios clásicos que siguen las líneas embrionarias de Blaschko: presencia de vesículas inflamatorias perinatales (fase ampollosa); máculas verrucosas; hiperpigmentación lineal y curvilínea (a partir de los 6 meses hasta la adolescencia) y cicatrización dérmica con hipopigmentación lineal en época adulta. Otros hallazgos clínicos incluyen alopecia, hipodontia, uñas distróficas y afectación ocular con neovascularización de la retina, que predispone al desprendimiento de la misma. Ocasionalmente asocia retraso cognitivo y dificultades en el aprendizaje.

La penetrancia es alta, pero la expresividad es muy variable. De hecho, una mujer adulta afectada puede no tener hallazgos clínicos evidentes. Desde el nacimiento se produce una apoptosis selectiva de las células que expresan el cromosoma X portador de la mutación, resultando en una inactivación del cromosoma X muy sesgada en las mujeres afectas de IP.

El diagnóstico está basado en los hallazgos clínicos y moleculares. El 65% de los afectos tienen una delección de los exones 4-10 del gen *IKBKG* (*inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells kinase gamma*), el único conocido como causante de la IP, y en un 65% de los casos, la anomalía es de *novo*. Los padres pueden estar clínicamente afectados o asintomáticos, pero pueden tener un mosaicismo germinal. La IP es letal en la mayoría de los embriones masculinos. Se han descrito varones afectados con Síndrome de Klinefelter (47,XXY) o con mosaicismo somático para la delección. Las mujeres afectadas tienen un 50% de posibilidades de transmitir el alelo mutado en la concepción, pero los embriones masculinos se abortan, pudiéndose esperar un ratio al nacer de 33% mujeres afectas; 33% mujeres sanas y un 33% de varones sanos.

**CASO CLÍNICO:**

Lactante mujer de 1 mes con aparición de lesiones ampollosas persistentes desde los 7 días de vida. Madre de 34 años, secundigesta, con un aborto previo sin lesiones cutáneas.

**Estudios complementarios:**

**Ecografía cerebral** sin anomalías. **Revisión oftalmológica** sin hallazgos patológicos.

**Biopsia cutánea** informada como espongiosis eosinofílica. Vesículas intraepidérmicas con exocitosis de eosinófilos.

**Estudio genético (PCR cuantitativa):** delección de 11,7 kb en los exones 4-10 del gen *IKBKG*.

**Evolución:**

El estudio molecular materno muestra la misma alteración genética detectada en la hija. En las consultas sucesivas durante el primer año de vida se observan las distintas lesiones evolutivas características de la enfermedad. No desarrolla patología ocular ni del desarrollo psicomotor.

**COMENTARIOS/CONCLUSIONES:**

El diagnóstico molecular permite la confirmación de los hallazgos clínicos y anatomopatológicos y un consejo reproductivo adecuado. El tratamiento es sintomático.

Este póster será comentado por el Dr. Lluís Montoliu José

## SÍNDROME DE NEVUS MELANOCÍTICO GIGANTE

**B Borrás Mullor<sup>1</sup>, M Salamanca Campos<sup>1</sup>, F Benavente Villegas<sup>2</sup>, A Monrabal Bernabeu<sup>1</sup>, A Fuertes Prosper<sup>2</sup>, A Sanchis Calvo<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia;

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia;

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

**INTRODUCCIÓN:**

Los nevus melanocíticos congénitos (NMC) son lesiones tumorales presentes al nacer, inicialmente benignas, constituidas por células pigmentadas que se originan durante la ontogénesis. Se consideran hamartomas derivados de la cresta neural, producidos por mutaciones postcigóticas fundamentalmente en *NRAS*, que determinan defectos en la migración y diferenciación celular. Pueden ser únicos o múltiples. Se clasifican según su tamaño en pequeños, medianos y gigantes o de más de 20 cm (NMCG). La frecuencia de NMCG en el ECEMC es de 0,19/10.000 nacimientos. La localización más frecuente es la región posterior del tronco, seguida de las extremidades, cabeza y cuello. Un 11% de los NMC múltiples asocian anomalías del sistema nervioso central (SNC), situación tradicionalmente conocida como *melanosis neurocutánea* con alta morbi/mortalidad y con clínica manifiesta antes de los 5 años. Los pacientes con NMC múltiple tienen aumento de riesgo (2%) de desarrollar melanoma, tanto en el SNC como en la piel, en clara relación con el tamaño de las lesiones y la localización axial. La Resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio permite detectar depósitos de melanina intraparenquimatosos sin afectación meníngea, melanoma parenquimatoso o leptomeníngeo, además de otras anomalías (siringomielia, hidrocefalia, tumores, anomalías de Dandy-Walker y Arnold Chiari). Los NMCG con sólo melanosis intraparenquimatosa no suelen requerir neurocirugía y, aunque pueden desarrollar melanoma, se aconseja repetir la RM únicamente ante la presentación de signos neurológicos. La realización de una RM del SNC de rutina en niños con NMC múltiple durante los primeros 6 meses de vida (puesto que la mielinización oscurece la señal de la melanina), independiente del tamaño y localización de los mismos, es el mejor predictor de anomalías del neurodesarrollo, epilepsia o necesidad de neurocirugía. Opciones terapéuticas: Exéresis de las lesiones y expansores tisulares, auto/aloinjertos o sustitutos dérmicos. El curetaje y el láser tienen buen resultado estético, pero no eliminan todo el riesgo de melanoma.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacida (origen paquistaní, consanguinidad) con NMCG de 18x20 cm, "en camiseta", que se extiende desde el occipital a nalgas, no piloso y con numerosas lesiones satélites, sin afectación de la mucosa. **Exploración neurológica normal. Ecografía transfontanelar, de canal vertebral y abdominal normales. Cariotipo en sangre (500 bandas) 46,XX. Fondo de ojo sin alteraciones.**

**COMENTARIOS:** Por la variedad clínica que pueden asociar y el riesgo neurológico y de malignidad, hay autores que consideran al NMCG como un síndrome. El tratamiento es un tema controvertido y debe individualizarse, teniendo en cuenta el impacto estético y social que suponen las múltiples intervenciones quirúrgicas y si con éstas se elimina realmente el riesgo de desarrollar melanoma.

Este póster será comentado por el Dr. Héctor Huertas Camacho

**HIPOPLASIA CARTÍLAGO-PELO EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG****G Pi<sup>1,3</sup>, A Zúñiga<sup>2</sup>, G Muñoz<sup>1</sup>, A Maruenda<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Servicio de Pediatría H.U. La Ribera; <sup>2</sup>Servicio de Genética H.U. La Fe. Valencia; <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER 724). Madrid.

**INTRODUCCIÓN:** La Hipoplasia cartílago-pelo (HCP) u osteocondrodisplasia metafisaria tipo McKusick (OMIM 250250) es una ribosomopatía, de carácter recesivo, debida a mutaciones en el gen *RMRP* localizado en 9q13 (OMIM 157660). El espectro clínico aúna alteraciones esqueléticas y extraesqueléticas. La clave diagnóstica es la talla baja disarmónica asociada a osteocondrodisplasia metaepifisaria, pero pese a ser una displasia ósea no siempre se identifica en las radiografías, por su intensidad variable y porque la ventana temporal en la que es evidente es breve. La talla al nacer es inferior a P<sub>3</sub> y la talla final se sitúa a -4,-11DS. En menor grado hay alteraciones ectodérmicas, inmunohematológicas, gastrointestinales (enfermedad de Hirschsprung) y tumores. *RMRP* es un gen que codifica un ARN estructural no codificante, que participa en el ensamblaje de los ribosomas y en la progresión del ciclo celular.

**CASO CLÍNICO:** Historia familiar no relevante. Gestación normal de 38 semanas. Al nacer, peso y PC en P25 y longitud <P3 (-4DS). Hipoplasia de antebrazo y mano derecha. Camptodactilia bilateral. Aganglioneosis intestinal total. Talla a los 15 meses a -7DS. Serie ósea (4 meses) normal. Pelo escaso. En estudio genético hay dos hallazgos: en CGH-Array (750K) delección de 485 kb de ADN en región cromosómica 16p12.2, "de novo" y en la secuenciación del gen *RMRP*, asociado a HCP, dos mutaciones de carácter patogénico: g+151G>C de origen materno, y g+195C>T de origen paterno. Estudio de los exones del gen *RET* asociados a MEN2A, no informativo.

**COMENTARIO:** La enfermedad de Hirschsprung (HSCR, OMIM 142623) es una alteración de la neurogénesis entérica (NE) caracterizada por la ausencia de células en los ganglios intramurales de los plexos mientérico y submucoso en un segmento intestinal. La NE comprende la migración al tubo digestivo de células nerviosas originadas en la cresta neural y su correcta proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis. La NE es un proceso complejo, en el que se regulan tanto las células de la cresta neural como el ambiente intestinal. Los genes relacionados con HSCR (más de 300) incluyen *RET* (principal locus de susceptibilidad, asociado también a MEN2A), *EDNRB*, *GDNF*, *EDN3*, y genes reguladores como *BMP*, *Wnt*, *SHH*. En HSCR suelen coexistir alteraciones en varios de estos genes a la vez. Con todo, sólo el 30-50% de los casos se deben a variaciones en genes conocidos. En los pacientes con HSCR hay que definir la longitud del segmento afecto, porque hay diferencias genéticas entre las formas más frecuentes, rectosigmoideas, y las formas inusuales, aganglioneosis colónica o intestinal (AI). Además, hay que precisar si es un defecto aislado (70%), en el que el gen *RET* tiene un papel clave o si se asocia a otros defectos congénitos (20%), a alteraciones cromosómicas (12%) o a síndromes monogénicos. HCP asocia HSCR en 9% de los casos, pero lo que es más interesante, se asocia a AI. Esto y la gran afectación de talla, aún sin alteraciones radiológicas, orientó el diagnóstico hacia HCP. *RMRP* es un ARN no codificante, que forma parte del complejo ARN-RMP. Presenta una alta densidad de SNPs y de mutaciones patogénicas, lo que dificulta el diagnóstico molecular. Sólo las mutaciones en nucleótidos conservados se relacionan con patología. En este paciente *RMRP* muestra dos mutaciones de carácter patogénico: g+151G>C localizada en dominios de *RMRP* que afectan al procesamiento ARNm y g+195C>T, localizada en dominios de *RMRP* que afectan al ensamblaje ribosómico. Se desconoce cómo se integra *RMP* en la NE, pero parece claro que su alteración se asocia a HSCR, y en concreto a una forma muy específica, la AI. No hemos encontrado casos de HCP con alteraciones en extremidades, pero creemos que podría deberse a interacciones de *RMRP* con otros genes del desarrollo relacionados con ambos procesos, como *SHH* o *GDNF*. Desconocemos el papel de la alteración en 16p12.2 en el fenotipo del paciente, pero es sugestivo que alteraciones en 16p11.2 sí que asocien HSCR y que en la mayoría de los casos de HSCR se impliquen defectos en varios genes de la red.

**CONCLUSIONES:** HSCR es multifactorial, pero en el 30-50% de los casos es posible un diagnóstico molecular, por ello, se hará un despistaje cuidadoso de defectos congénitos para orientar el estudio genético, que debe incluir las mutaciones en *RET* asociadas a MEN2A. El diagnóstico molecular de HCP se debe plantear en casos con talla baja y alguna de las manifestaciones extraesqueléticas del síndrome, aún en ausencia de alteraciones radiológicas.

Este póster será comentado por la Dra. M. Carmen Carrascosa Romero

**DISPLASIA ECTODÉRMICA: SÍNDROME DE HAY-WELLS**

**FL Gallardo Hernández<sup>1,2</sup>, E Arroyo Muñoz<sup>1</sup>, M Cruz Cañete<sup>1</sup>, A Criado Molina<sup>1</sup>, ML Becerra Martínez<sup>1</sup>, M Lesmes Márquez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Línea Materno-Infantil-Pediatría. Hospital de Montilla. Córdoba; <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

**INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de Hay-Wells o AEC se caracteriza por la presencia de Anquilobléfaron filiforme adnatum, defectos en estructuras derivadas del Ectodermo (pelo, piel, uñas, dientes y glándulas exocrinas) y paladar hendido con o sin labio leporino (*Cleft*). Puede asociar estenosis de los conductos auditivos, otitis media recurrente, atresia de los conductos naso-lacrimales, hipoplasia maxilar y malar, sindactilia e hipospadias, entre otros.

**CASO CLÍNICO:**

Recién nacido varón a término, de peso adecuado a la edad gestacional, segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Al nacimiento se detecta fisura palatina en forma de "U", que se extiende desde el tercio proximal del paladar óseo y no afecta a labio ni encía, hipoplasia ungueal y mamila supernumeraria. Con el desarrollo se han hecho evidentes alteraciones dentales (ausencia de incisivos centrales y una pieza dental "bífida"), pelo hipopigmentado y ralo, de crecimiento lento, con zonas parcheadas de pelo más oscuro, tendencia a heridas que curan con dificultad y placas ecematosas en cuero cabelludo, escasa sudoración, atresia de conductos lagrimales, canales auditivos estrechos y hernia inguinal derecha.

**Estudios complementarios:**

- Cariotipo de alta resolución: 46,XY normal.
- Screening de síndrome de Hay-Wells (exones 13 y 14 del gen *TP63*): se ha detectado la presencia en heterocigosis de la variante c.1805T>C (p.Leu602Pro) en el exón 14 del gen *TP63* mediante secuenciación (variante patogénica).
- Screening de síndrome de Hay-Wells (exones 13 y 14 del gen *TP63*) en los padres: negativo.
- RM craneal, ecocardiograma y ecografía abdominal: normales.

**Evolución:**

Ha sido intervenido a los 6 meses para colocación de drenajes timpánicos bilaterales, a los 9 meses de la fisura palatina y a los 27 meses de hidrocele y hernia inguinal. El desarrollo psicomotor es acorde a su edad.

**COMENTARIOS:**

Las mutaciones en el gen *TP63*, localizado en el cromosoma 3 (locus 3q28) e implicado en el desarrollo ectodérmico, producen al menos 6 síndromes diferentes que combinan displasia ectodérmica, hendidura orofacial y malformaciones en extremidades. Existe una gran correlación genotipo-fenotipo, que depende de la localización de la mutación en *TP63*.

El síndrome de Hay-Wells está producido fundamentalmente por mutaciones de pérdida de sentido o delecciones simples localizadas en el dominio SAM y en el dominio TI del gen *TP63*. Las mutaciones de novo constituyen el 70% de los casos, siendo el 30% restante de origen familiar. El modo de herencia es autosómico dominante y tiene una frecuencia descrita en el ECEMC de 0,01 casos por 10.000 recién nacidos. Presentamos el cuarto caso de síndrome de Hay-Wells dentro de la serie del ECEMC.

Este póster será comentado por la Dra. Paloma Fernández Martín

**ONFALOCELE GIGANTE SIN OTRAS ANOMALÍAS ASOCIADAS CON BUENA EVOLUCIÓN**

*A Fernández<sup>1</sup>, RM Martín-Crespo<sup>2</sup>, N Carrera<sup>2</sup>, H Ramírez<sup>2</sup>, JC Moreno<sup>3</sup>, M González-Valcárcel<sup>1</sup>, MD Sánchez-Redondo<sup>1</sup>, AB Escobar<sup>1</sup>, A Pantoja<sup>1</sup> y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo.*

<sup>1</sup>Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica; <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

**INTRODUCCIÓN:**

El onfalocele es un defecto de la pared abdominal con protrusión de órganos abdominales, cubierto por una doble membrana de amnios y de peritoneo. La frecuencia es de un caso por cada 4.000-7.000 recién nacidos (RN) vivos, frecuencia que al compararla con la del ECEMC (0,9 por 10.000 RN) no difiere de la misma de forma estadísticamente significativa. El término onfalocele gigante (OG) se refiere a un defecto mayor de 5 cm o que contiene la mayor parte del hígado (>75%) en el saco. Se desconoce la frecuencia del onfalocele gigante. La mortalidad depende de las malformaciones congénitas asociadas y generalmente el cierre primario no es posible. Presentamos un caso de OG con buena evolución tras cierre con parche de pericardio bovino.

**CASO CLÍNICO:**

RN varón que ingresa por onfalocele gigante. Madre primigesta de 20 años sin antecedentes de interés. Padre de 25 años. No consanguinidad. No enfermedades intercurrentes. **Ecografías prenatales:** a la 13 semana, se aprecia onfalocele, sin otras anomalías asociadas. **Amniocentesis** en la semana 16 de gestación: cariotipo normal. A la 20ª semana: defecto de pared abdominal compatible con onfalocele gigante que contiene todo el hígado, asas intestinales y vejiga. A la 38ª semana mide 5,8x6,9 cm.

Parto: cesárea electiva a las 38 semanas, nace un varón de 3.000 g, Apgar 8/9, y se aprecia onfalocele gigante de 12 cm. Se interviene tras el nacimiento y debido a la imposibilidad de un cierre primario, se cierra con una doble malla de pericardio bovino. Se reinterviene a los 5 días de vida, retirándose una de las mallas, consiguiendo el cierre de la pared abdominal. Buena evolución postoperatoria. Hipertensión pulmonar transitoria. Se extuba tras 13 días de ventilación mecánica, y se descartan anomalías asociadas. Es dado de alta tras 64 días de ingreso, con una eventración abdominal pendiente de cirugía.

**DISCUSIÓN:**

El onfalocele es un defecto de la pared anterior del abdomen, que resulta de un fallo de los pliegues ectomesodérmicos laterales para fusionarse en la línea media del abdomen entre la 3ª y 4ª semana de gestación. Los OG que contienen todo el hígado son muy infrecuentes, no estando ligado su tamaño con la mortalidad fetal. Las anomalías congénitas asociadas (cardiopatías, cromosomopatías, síndromes genéticos y multiorgánicos) son menos frecuentes en OG respecto a onfaloceles de pequeño y mediano tamaño (36% vs. 55%). Entre las alteraciones prenatales más frecuentes se encuentran: ascitis, hidramnios, arteria umbilical única, escoliosis, intestino hiperecogénico y derrame pericárdico. Al nacimiento, las complicaciones del OG incluyen: hipertensión pulmonar, hipoplasia pulmonar, atelectasias, necesidad de soporte respiratorio prolongado, hernias de la pared abdominal, obstrucción intestinal y sepsis. Aunque los OG han sido considerados de mal pronóstico, se obtiene una supervivencia en más del 80% de los casos, si no hay cromosomopatías ni otras malformaciones mayores asociadas. Se debe informar a los padres de que aunque los problemas a largo plazo son frecuentes, el pronóstico y la calidad de vida son buenos, comparables a los de adultos jóvenes sanos.

Este póster será comentado por la Dra. Gloria Colli Lista

## SÍNDROME DE PRUNE BELLY EN EMBARAZO GEMELAR MONOCORIAL CON AFECTACIÓN DISCORDANTE

**G Uclés<sup>1</sup>, RC Raynero<sup>1</sup>, R Díaz<sup>1</sup>, B Moreno<sup>2</sup>, JC Moreno<sup>4</sup>, HJ Ramírez<sup>3</sup>, RM Martín-Crespo<sup>3</sup>, CA Quimbayo<sup>2</sup>, A Pantoja<sup>1</sup> y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo.**

<sup>1</sup>Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría; <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica; <sup>4</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

### INTRODUCCIÓN:

EL Síndrome de Prune Belly (SPB) se caracteriza por la triada: deficiencia de la musculatura de la pared abdominal con piel arrugada, criptorquidia bilateral y anomalías del tracto urinario. Se trata de un trastorno raro, un caso por cada 35.000-50.000 recién nacidos (RN) vivos (frecuencia que no difiere estadísticamente de la del ECEMC, 0,35/10.000 RN), casi exclusivo de varones (20:1). Solo el 4% de los SPB se dan en embarazos gemelares. Presentamos un caso de SPB en embarazo gemelar monocorial (GM) con el otro gemelo afecto de riñón en herradura. Se comenta la etiopatogenia, diagnóstico prenatal y evolución clínica.

### CASO CLÍNICO:

RN varón que ingresa por síndrome polimalformativo. Madre primigesta, de 22 años, sin antecedentes de interés. Embarazo gemelar, monocorial, biamniótico. Serología negativa. A la 13ª semana de gestación, se aprecia megavejiga en uno de los gemelos. A la 21ª semana: megavejiga, megauréter izquierdo de 16 mm y oligoamnios grave, riñones hiperecogénicos. **Cariotipo** normal. A la 28ª semana empeoramiento de los **hallazgos ecográficos**: megavejiga, megauréteres de 20 y 15 mm, riñones displásicos. Parto a la 29ª semana, cesárea, por presentación de nalgas de ambos gemelos. Nace el primer gemelo: varón, peso 1.190 g., Apgar 8/9. Segundo gemelo: varón, peso 1.215 g, mal estado general, fenotipo Potter, insuficiencia respiratoria con bradicardia extrema, abdomen distendido con deficiente musculatura de la pared abdominal y piel arrugada, nefromegalia y criptorquidia bilateral, deformidades en pies secundarias a oligoamnios; fallece a los 20 minutos de vida.

**Estudio Anatomopatológico:** hipoplasia pulmonar, megavejiga, megauréteres, riñones displásicos con abundantes quistes, criptorquidia bilateral, atresia uretral. Placenta monocorial biamniótica.

1<sup>er</sup> gemelo: buena evolución clínica, riñón en herradura.

### DISCUSIÓN:

La mayoría de los casos de SPB son esporádicos. La etiopatogenia no es bien conocida. En GM, una alteración en la división del disco embrionario (3ª semana del desarrollo) originaría una desigual distribución del mesoderma, y afectación discordante de ambos gemelos, con aparición en uno de ellos de SPB y riñón en herradura en el otro. El defecto mesodérmico lateral paraaxial (6ª-10ª semanas) produciría alteraciones en: musculatura de la pared abdominal, músculo liso del tracto urinario, yema uretral y blastema metanéfrico, abocando a displasia renal con o sin obstrucción urinaria. Las malformaciones asociadas son frecuentes: esqueléticas (45-63%), pulmonares (55%), gastrointestinales (30%) y cardíacas (10%). El diagnóstico prenatal se puede sospechar ecográficamente a la 11ª-12ª semanas de gestación. El diagnóstico diferencial se debe hacer fundamentalmente con las válvulas de uretra posterior (en SPB aparece alteración del tracto urinario superior sin engrosamiento de la pared vesical y ausencia del signo de la llave). Nuestro caso pertenece a la variante tipo I: inevitablemente fatal, con hipoplasia pulmonar, grave displasia renal y atresia uretral. En el tipo II, sin hipoplasia pulmonar pero con grave afectación del tracto urinario, la derivación y posterior reconstrucción es posible. El tipo III, sin alteración abdominal ni grave afectación renal, requiere poca cirugía reconstructiva (Clasificación de Woodard).

Este póster será comentado por el Dr. Juan Alonso Cózar Olmo

**COMPLEJO OEIS Y AGENESIA DIAFRAGMÁTICA. UNA INFRECIENTE ASOCIACIÓN**

**RC Raynero<sup>1</sup>, G Uclés<sup>1</sup>, B Moreno<sup>3</sup>, T Fuentes<sup>1</sup>, M González-Valcárcel<sup>1</sup>, AM Nieto<sup>1</sup>, JC Moreno<sup>2</sup>, N Carrera<sup>4</sup>, RM Martín-Crespo<sup>4</sup>, A Pantoja<sup>1</sup> y Grupo Periférico del ECEMC de Toledo**

<sup>1</sup>Unidad Neonatal. Servicio de Pediatría; <sup>2</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia; <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica; <sup>4</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

**INTRODUCCIÓN:**

El complejo OEIS, descrito por Carey en 1978, es una asociación de anomalías graves que incluye: onfalocele, extrofia de cloaca, ano imperforado y defectos de columna vertebral. Se trata de un trastorno muy raro con una frecuencia de un caso por cada 200.000-400.000 embarazos, siendo en el ECEMC de 0,06 por 10.000 RN, frecuencias que no son estadísticamente distintas.

Presentamos un recién nacido (RN) que reúne criterios de Complejo OEIS, asociado a agenesia de diafragma. Se comenta la etiopatogenia, diagnóstico diferencial y pronóstico.

**CASO CLÍNICO:**

RN varón que ingresa por síndrome polimalformativo. Madre de 40 años de edad, sana, primigesta, sin antecedentes de interés. Embarazo gemelar: bicorial, biamniótico. Serología negativa. En la 15ª semana de gestación se aprecia en uno de los gemelos: retraso del crecimiento intrauterino, onfalocele que contiene hígado y asas intestinales, mielomeningocele de gran tamaño, escoliosis grave, falta de visualización de la vejiga, oligoamnios y deformidad de extremidades. **Estudio citogenético prenatal:** 46,XY. Se explica a la familia el pronóstico fatal y decide continuar el embarazo. Estudio ecográfico del otro gemelo: normal. Parto a las 36 semanas de gestación, cesárea por ambos gemelos en presentación de nalgas. Nace el primer gemelo: varón, de 2.500 g con buena evolución. Segundo gemelo: polimalformado, nace deprimido, Apgar 2/3, fallece durante el traslado a Neonatología.

**Exploración al ingreso:** Peso 1.660 g. Fenotipo de secuencia de oligoamnios, onfalocele gigante roto, cifoescoliosis extrema, mielomeningocele de 12 cm de diámetro, atresia anal, ausencia de genitales externos, solo vestigios a modo de apéndices blandos, miembro superior rotado con mano en pinza en base a primer y segundo dedo, pie equinovaro izquierdo.

**Examen anatomopatológico:** hipoplasia pulmonar, agenesia de diafragma con estómago intratorácico, corazón desviado a la derecha por marcada escoliosis sin cardiopatía, onfalocele gigante roto que contiene hígado y asas intestinales, mielomeningocele lumbosacro, agenesia renal izquierda, ausencia de septo uro-rectal, gónadas intrabdominales de aspecto testicular aplásico, atresia anal, ausencia de genitales externos, bazo accesorio.

**DISCUSIÓN**

La etiopatogenia del complejo OEIS no está clara; resulta de un defecto en la blastogénesis o fallo en la migración del mesodermo, ruptura de la membrana cloacal, alteración de la formación del septo uro-rectal y somitas lumbosacros antes de la 7ª semana del desarrollo embrionario. Es más frecuente en varones y los casos son generalmente esporádicos; hay descritos casos aislados en hermanos, embarazos gemelares, y asociados a alteraciones cromosómicas (trisomía 18, 47,XXX, traslocación no balanceada entre 9q e Yq). El diagnóstico prenatal es posible ante un defecto de la pared abdominal, mielomeningocele y falta de visualización de la vejiga. Otros hallazgos secundarios: cifoescoliosis, pies equinovaros, alteraciones genitourinarias, arteria umbilical única, defectos vertebrales y renales. La resonancia magnética fetal puede ayudar a delinear estas anomalías.

El diagnóstico diferencial lo debemos hacer con el defecto del tallo de fijación y la Pentalogía de Cantrell. La asociación de agenesia total de diafragma no se ha descrito, solo defectos parciales en dos casos; en uno de ellos, asociación OEIS y Pentalogía de Cantrell, lo que sugiere en nuestro caso un defecto mesodérmico más grave, también abdominal alto.

El pronóstico es casi siempre fatal, dependiendo de la gravedad de los defectos estructurales. El riesgo de recurrencia es bajo. El diagnóstico precoz prenatal permite una valoración por un equipo multidisciplinario para un consejo genético y manejo perinatal más eficaz.

Este póster será comentado por el Dr. Antoni Foguet Vidal

**HIGROMA QUÍSTICO CERVICAL: A PROPÓSITO DE UN CASO****AB Ariza Jiménez<sup>1</sup>, FJ Caballero Mora<sup>1</sup>, B Serrano Moyano<sup>1</sup>, C Sánchez Estévez<sup>1,2</sup>, E Cruz Avilés<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real).<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.**INTRODUCCIÓN:**

El higroma quístico es una malformación congénita inespecífica de los canales linfáticos, que se puede observar en recién nacidos sanos y con trastornos de tipo genético (como en la trisomía 21 y la monosomía X).

**CASO CLÍNICO:**

Presentamos un recién nacido a término con embarazo controlado, sin factores de riesgo infecciosos y ecografías normales, en el que se observa al nacimiento una masa laterocervical derecha bilobulada, de 10 cm de diámetro, de consistencia blanda y superficie eritematosa en mitad anterior. Tiene una superficie abollonada, que aumenta de tamaño con llanto, impresionando de microquistes. La superficie cutánea está completamente íntegra.

**Estudios complementarios:**

En la **ecocardiografía** se observa una comunicación interauricular tipo ostium secundum sin repercusión, y en la **ecografía y resonancia magnética cervical** se observa una masa quística bien definida, polilobulada de 45x87x57 mm, con múltiples tabiques finos en su interior, que se extiende desde el borde inferior del lóbulo del pabellón auricular, al que desplaza y deforma, hasta el espacio retrofaríngeo, englobando la glándula parótida, la arteria carótida y la vena yugular.

El resto de exploraciones (**analítica, cariotipo, potenciales auditivos, ecografía abdominal y cerebral**) fueron normales.

**Evolución:**

Se diagnostica de malformación linfática gigante cervical (higroma quístico), y dado que no se observa compromiso de la vía aérea y que la cirugía tiene un resultado variable, con 50% de recidivas, en el servicio de cirugía de referencia deciden manejo combinado con reducción de la masa mediante Sirolimus para resección posterior del tejido remanente, con buena evolución.

**COMENTARIOS/CONCLUSIONES:**

La frecuencia del higroma quístico cervical es desconocida. No obstante, en la base de datos del ECEMC (excluyendo nuestro hospital), la frecuencia es de 0,14 por 10.000 recién nacidos. Por otra parte, el caso de nuestro hospital que presentamos, corresponde a un total de 24.785 recién nacidos, lo que supone una frecuencia de 0,40 por 10.000. Sin embargo, la diferencia con respecto a la del resto del ECEMC no es estadísticamente significativa.

En conclusión, debemos de tener en cuenta que las ecografías prenatales normales no descartan la posible aparición de higroma al nacimiento.

Asimismo, la cirugía no es la única opción terapéutica para esta entidad.

Y por último, debemos destacar la importancia del consejo genético en embarazos futuros.

Este póster será comentado por el Dr. Víctor Marugán Isabel

**SÍNDROME OPITZ GBBB TIPO II ASOCIADO A HIDROPS FETAL Y SARCOMA INDIFERENCIADO**

**M Baquero Cano, MC Carrascosa Romero, M Bengoa Caamaño, B Alfaro Ponce, AB Delgado García, MC Medina Monzón, S Buendía López, E López Ballesteros, A Martínez Gutiérrez**

Servicio de Pediatría/Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

**INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de Opitz GBBB tipo II es un desorden genéticamente heterogéneo cuya herencia puede ser AD (93% de *novo*) o ligada al cromosoma X. La mayoría de los casos AD se considera que forma parte del síndrome de delección 22q11.21. Hasta ahora se ha descrito asociado a Hidrops Fetal No Inmune (HFNI) en dos pacientes, pero no constan referencias de su asociación a sarcoma congénito.

**CASO CLÍNICO:**

Primera gestación, controlada, serología TORCH negativa; curso normal hasta objetivar hidrops fetal en semana 34, realizándose cesárea urgente. Nace mujer hidrópica y rígida por edema precisando intubación. **Exploración física:** Fenotipo difícil de identificar por hidrops severo. Se objetiva cuello y tronco cortos, mamilas separadas; frente amplia, pelo y cejas escasos, hipertelorismo, puente nasal aplanado, orejas de baja implantación y rotadas.

**Exploraciones complementarias:** Madre/hija isogrupo A+ CD-. **Metabolopatías congénitas y mucopolisacaridosis** normales. **Despistaje infeccioso** negativo. **Ecografía cerebral, abdominal y ecocardiograma** sin anomalías estructurales.

**Array-CGH:** microdelección 22q11.21q11.22, relacionada con el síndrome de Opitz GBBB tipo II.

**EVOLUCIÓN:** Presenta derrame pleural y ascitis, anemia, trombocitopenia y fallo multiorgánico (insuficiencia renal y hepática) siendo éxitus a las 21 horas de vida.

**Informe anatomopatológico/autopsia:** masas tumorales mediastínicas, periaórticas, pleurales, diafragmáticas, hiliares pulmonares y retroperitoneales correspondientes a un sarcoma indiferenciado de células redondas pequeñas azules Ewing-Like.

**Amplificación PCR:** expresión positiva de *BCOR* exón15/*CCNB3* exón 5

**CONCLUSIONES:**

El **hidrops fetal** se define como acumulación anormal de líquidos en tejidos blandos (edema) y en alguna cavidad serosa (derrame pleural, pericárdico o ascitis). Se clasifica según su etiología en inmune y no inmune (HFNI). El HFNI se define por la ausencia de anticuerpos circulantes contra los antígenos eritrocitarios; con incidencia de 1 caso/1.500 a 3.500 nacidos vivos; su frecuencia relativa ha aumentado en los últimos años (hasta el 90% de los casos de hidrops) gracias a la profilaxis contra la sensibilización Rh en países desarrollados. Las cifras de mortalidad asociada son todavía muy altas (40-50%).

De etiología heterogénea, se han descrito más de 80 entidades clínicas, pero alrededor del 20% permanecen sin filiación. Entre las causas más frecuentes de HFNI se incluyen las anomalías cromosómicas (25 a 70%) especialmente las autosomopatías (Sd de Turner y trisomía 21), y cardiopatías (20%); y en menor medida malformaciones estructurales (torácicas-MAQ, tumores, quilotórax; nefroureterales y gastrointestinales), alteraciones hematológicas, infecciones, displasias linfáticas, síndromes monogénicos (Noonan; artrogriposis múltiple congénita; distrofia miotónica, Acondroplasia, Displasia tanatofórica, Displasia camptomélica, Pterigium múltiple, etc), y enfermedades metabólicas hereditarias.

El **Sd Opitz GBBB tipo II** es un trastorno de anomalías múltiples congénitas que se caracteriza entre otras malformaciones por hipertelorismo, fisura palatina o labio leporino, hipospadias y anomalías laringo-tráqueo-esofágicas. El HFNI es una manifestación muy rara descrita en dos ocasiones previamente. El sarcoma indiferenciado de células redondas pequeñas azules Ewing-Like no se ha descrito asociado previamente a Síndrome de Opitz GBBB tipo II.

Ante HFNI resulta imprescindible la realización Array-CGH, ya que el edema facial dificulta la valoración dismorfológica de estos pacientes, por lo que podrían estar infradiagnosticados, así como ampliar el despistaje tumoral.

Este póster será comentado por la Dra. Ester Zuazo Zamalloa