
SESIÓN V (de Posters):
TALLER SOBRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Coordinan: Eduardo Tizzano y Eva Bermejo

11:30-14:15.- Intervienen: Todos los ponentes invitados y médicos participantes de los distintos hospitales de la Red Clínica del ECEMC.

➤ Grupo de síndromes con identificación de los genes causales:

1. Síndrome de ATR-X (Alfa-Talasemia con retraso mental ligada a X). Comentado por: **F. López Grondona**
2. Estudio de los genes *KMT2A* y *KDM6A* en 30 casos con síndrome de Kabuki. Comentado por: **M.L. Martínez-Fernández**
3. Anquilobefaron-defectos ectodérmicos-paladar hendido: Síndrome de Rapp-Hodgkin. Comentado por: **F. López Grondona**
4. Hipoplasia Pontocerebelosa tipo 1 por mutación en *EXOSC3*. Comentado por: **E. Tizzano**

➤ Grupo de síndromes por microdelección/microduplicación:

5. Microduplicación 3q29: Un síndrome con retraso mental y obesidad. Comentado por: **S. Martínez**
6. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: A propósito de un caso. Comentado por: **C. Cobaleda**
7. Síndrome de Cri-du-chat. Comentado por: **M.L. Martínez-Fernández**
8. Síndrome de microdelección 22q11.2: Presentación de ocho casos. Comentado por: **I. Arroyo**

➤ Grupo de estudios epidemiológicos:

9. Nevus melanocítico congénito gigante y melanosis neurocutánea: Casuística de un hospital terciario en los últimos 34 años. Nuevas estrategias. Comentado por: **E. Bermejo-Sánchez**
10. Estudio poblacional de los defectos congénitos de pared abdominal. Comentado por: **M.L. Martínez-Frías**

➤ Grupo de miscelánea: síndromes y distintos tipos de defectos:

11. Amioplastia: Diagnóstico pre y postnatal. Comentado por: **E. Tizzano**
12. Bebé colodión autorresolutivo en dos generaciones. Comentado por: **S. Martínez**
13. Defecto de reducción de extremidades y cardiopatía. ¿Fenocopia de Síndrome de Holt-Oram? Comentado por: **M.L. Martínez-Frías**

14. Síndrome de Opitz/GBBB (Hipertelorismo-hipospadias). Comentado por: I.

Arroyo

15. Lipodistrofia parcial de aparición precoz. Comentado por: A. Sanchis

16. ¿Sólo aplasia de cutis congénita? Comentado por: E. Bermejo-Sánchez

➤ **Grupo de pacientes sin diagnóstico para discusión:**

17. Hemihipertrofia y manchas hiperpigmentadas. Comentado por: L. Montoliu y **todos los participantes**

18. Una niña con discromía de la piel que se asemeja al mosaicismo pigmentario.
Comentado por: L. Montoliu y **todos los participantes**

19. Diagnóstico diferencial en un niño con talla baja y rasgos dismórficos.
Comentado por: **Todos los participantes**

14:15 horas.- Clausura de las sesiones científicas.

14:30 horas.- Comida de Clausura de la Reunión del ECEMC 2014

* * * * *

XXXVII RECEMC
2014



RESÚMENES DE LOS POSTERS
presentados en la
XXXVII Reunión Anual del ECEMC

y Curso de Actualización
sobre la Investigación de los Defectos
Congénitos

SÍNDROME ATR-X (ALFA-TALASEMIA CON RETRASO MENTAL LIGADO A X)**A Barcia Ramírez¹, M Oliva Grajera¹, J Márquez Fernández¹**¹UGC Pediatría y Neonatología del Hospital Universitario de Valme. Sevilla.**INTRODUCCIÓN:**

El síndrome ATR-X (OMIM 301040) es una entidad clínica de prevalencia <1-9/1.000.000, con afectación casi exclusivamente en varones, y que se caracteriza por rasgos cráneo-faciales distintivos (90%), anomalías genitales (80%), retraso mental grave (95%), y anemia leve-moderada secundaria a alfa-talasemia (90%). Pueden asociar anomalías esqueléticas, renales o cardíacas, reflujo gastroesofágico, talla baja y/o convulsiones. Se debe a mutaciones en el gen *ATRX* (Xq13.3), que codifica la proteína ATRX de unión a la cromatina, que tiene función reguladora de la transcripción de otros genes.

CASO CLÍNICO:

Varón de 17 meses, primer hijo de padres sanos y no consanguíneos, valorado en consulta por retraso psicomotor moderado-severo y rasgos dismórficos. **A.P.:** Gestación de 38 semanas, que precisó **amniocentesis** por pliegue nucal elevado (**resultado normal**), CIR. Somatometría al nacimiento: P 2.370 g (<P3), L 46 cm (<P3), PC 30 cm (<P3). Retraso psicomotor moderado-grave desde los primeros meses de vida. Reflujo gastroesofágico resuelto. No crisis convulsivas. **Exploración física:** Microcefalia (PC<P3), occipucio plano, frente amplia y plana, pelo liso de implantación baja, raíz nasal amplia, hipertelorismo, epicanto, fisuras palpebrales rasgadas y descendentes, hipoplasia de alas nasales, narinas antevertidas, boca de carpa, labios finos, microrretrognatia, hoyuelo en barbilla, orejas de implantación baja, hélix grueso; bolsa escrotal pequeña, no hipoplásica, testículos en bolsa, no hipospadias. Fosita sacra. Escasa masa muscular, hipotonía leve generalizada. Piel fina y reticulada. Resto normal.

Estudios complementarios:

1. Analítica general aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos en orina, ecocardiograma, estudio oftalmológico, potenciales evocados auditivos y visuales y ecografía abdominal normales.
2. TAC craneal y RMN cerebral/columna: Quiste epidermoide blanco en región occipital izquierda. Cavum del Septum pellucidum. Resto normal.
3. **Cariotipo 400 bandas:** 46, XY normal. **Estudio de Prader-Willi/Angelman:** negativo. **CGH array 180 k:** Pequeñas anomalías en número de copia, menores de 1 Mb, descritas como polimorfismos.

→ **4. Presencia de cuerpos de inclusión de HbH en glóbulos rojos: Positivo.**

5. **Secuenciación del gen *ATRX*** (Dr. Gibbons et al. Unidad de Hematología Molecular del Weatherall Institute of Molecular Medicine del Hospital John Radcliffe, Oxford, RU): **Mutación 736C>T:R246C en el gen *ATRX*.** Esta mutación también se ha hallado en una de las dos copias del gen *ATRX* de la madre.

Evolución: Edad actual: 3 años. Presenta retraso psicomotor moderado-grave, con adquisición muy lenta de ítems madurativos, sin marcha autónoma aún, balbucea algunas sílabas, escaso contacto visual. No otros problemas de salud importantes hasta la fecha, salvo estreñimiento habitual. No anemia.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

1. La alfa-talasemia es un rasgo presente hasta en un 90% de los pacientes con síndrome ATRX, pero en la mayoría no se asocia a anemia llamativa, por lo que hay que sospechar el cuadro por la exploración física (muy característica en >90%), y buscar los cuerpos de inclusión de HbH, cuya presencia orienta en gran medida el diagnóstico. Entre otros, en el diagnóstico diferencial se debe considerar al síndrome de Angelman, Coffin-Lowry y/o Smith-Lemli-Opitz.
2. La mutación del gen *ATRX* presente en este paciente y su madre (736C>T:R246), se ha encontrado hasta en un 20% de los pacientes, y afecta al dominio N-terminal de la proteína, que es donde se halla el 60% de las mutaciones descritas para este gen. Se desconocen los mecanismos exactos por los que las mutaciones de esta proteína producen las alteraciones propias del síndrome, así como la relación genotipo-fenotipo, pero se sospecha que es por disminución de la expresión de varios genes diana.
3. El seguimiento de estos pacientes debe ser multidisciplinar, y su esperanza de vida no está especialmente reducida, teniendo mayor vulnerabilidad en los primeros 5 años de vida, asociada a las complicaciones de las distintas anomalías que pueden aparecer (reflujo GE, anomalías renales, etc.).

Este póster será comentado por la Dra. Fermina López Grondona

ESTUDIO DE LOS GENES *KMT2D* Y *KDM6A* EN 30 CASOS CON SÍNDROME DE KABUKI

G Pi^{1,6}, A Zúñiga², L Pedrola², A Sanchis^{3,6}, A Martínez^{4,6}, S Climent^{5,6}

¹Servicio de Pediatría y ²Laboratorio de Biología Molecular del Hospital de la Ribera. Alzira.

³Servicio de Pediatría. Hospital Dr. Peset. Valencia. ⁴Servicio de Pediatría Hospital de Requena.

⁵Servicio de Pediatría Hospital De Onteniente. ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: El síndrome de Kabuki (SK) (OMIM 147920) se caracteriza por retraso mental y unos rasgos faciales propios. Hay descritos unos 400 casos en distintos grupos de población, la mayoría esporádicos, con una frecuencia de 1/32.000. Sin criterios clínicos diagnósticos consensuados, se consideran cardinales las siguientes características: *rasgos faciales distintivos* (cejas arqueadas con cola despoblada, fisuras palpebrales grandes, orejas grandes, punta nasal deprimida, labio inferior lleno), *retraso mental* (leve-moderado), *talla baja*, *alteraciones esqueléticas* (braquidactilia, alt. vertebrales), *almohadillas fetales* en las yemas y *malformaciones viscerales* (cardíacas, renales, gastrointestinales y oculares). Tienen problemas para la alimentación, hipotonía, laxitud articular, defectos del paladar, ingurgitación mamaria e hipodoncia y ocasionalmente alteraciones endocrinas y autoinmunes. El 50-70% de casos se deben a alteraciones en el gen *KMT2D* (12q13.12) y el 6% en el gen *KDM6A* (Xp11.3). El resto de casos con un fenotipo dentro del espectro Kabuki tienen un origen desconocido. SK es uno de los más frecuentes dentro de un grupo creciente de síndromes con retraso mental causados por alteraciones en proteínas relacionadas con la metilación de histonas.

OBJETIVOS: Estudio de *KMT2D* y *KDM6A* en pacientes con SK. **Material y Métodos:** 30 pacientes con SK remitidos desde consultas españolas de dismorfología y neurología. Tras obtener ADN genómico se estudiaron todos los exones codificantes y regiones intrónicas adyacentes de los genes *KMT2D/KDM6A*. En las mutaciones no descritas se realizó un análisis *in silico* empleando los programas informáticos Polyphen2 y SIFT. **Resultados:** Se encuentran un total de 15 alteraciones genéticas, todas en el gen *KMT2D*. Dos grandes deleciones detectadas con MLPA. Dos casos con una inserción de un nucleótido y otro con una deleción que originaban cambios en la pauta de lectura de la proteína. Cuatro mutaciones *nonsense* que originaban codones de parada prematuros. Y un total de siete mutaciones *missense* con un cambio de aminoácido por otro. En las mutaciones *missense* se estudiaron los progenitores y ninguno de ellos era portador de éstas y se analizó su posible papel patogénico mediante análisis "in silico".

COMENTARIOS:

KMT2A y *KDM6A* codifican unas proteínas complejas, integradas en el grupo SET, proteínas claves del control epigenético de la regulación genética. Su alteración en línea somática se asocia a cáncer y en línea germinal a alteraciones del desarrollo, como SK. Los dominios SET son las subunidades que ejecutan la metilación de las histonas. Muchas de las variantes en SK producen proteína truncada antes de la translación del dominio SET, por lo que se postula que SK se produce por haploinsuficiencia proteica. Nosotros encontramos que todas las mutaciones *nonsense* dan lugar a proteína no funcionante. A las mutaciones *missense*, por su localización en dominios funcionantes, se les presuponen también alteraciones de la proteína. En nuestro estudio las mutaciones *nonsense* se encuentran distribuidas a lo largo de toda la región codificante, observación que coincide con lo descrito en otras series publicadas. Mientras, las mutaciones *missense* parecen localizarse principalmente en los exones de la región C-terminal de la proteína y, concretamente, en los exones 52-54 que codifican para un dominio SET. De las mutaciones encontradas, tres han sido previamente descritas, el resto son mutaciones nuevas. Este hecho se puede explicar por la gran heterogeneidad de las mutaciones descritas en las series publicadas, siendo muchas veces únicas de cada paciente, y a que no se han publicado hasta la fecha series de población española.

ANQUILOBLEFARON-DEFECTOS ECTODÉRMICOS-PALADAR HENDIDO: SÍNDROME DE RAPP-HODGKIN

A Pérez-Aranda Redondo¹, MM Blanco Muñoz¹, M. De Toro Codes², MV Esteban Marfil^{1,3}, J De La Cruz Moreno¹

¹Servicio de Neonatología y ²Servicio de Endocrinología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La displasia ectodérmica tipo Rapp-Hodgkin [OMIM 129400] está incluida dentro del síndrome anquiblefaron-defectos ectodérmicos-labio/paladar hendido (AEC). Es una entidad rara, de frecuencia y prevalencia desconocidas. El gen *TP63*, localizado en 3q28, es el único que está asociado al AEC. Los exones 13 y 14 son los más frecuentemente afectados, e incluyen al dominio *sterile alpha motif* (SAM) y al *transactivation inhibitory* (TI). Se hereda con un patrón autosómico dominante, con penetrancia reducida. Se estima que el 30% de los pacientes tiene un progenitor afecto, siendo el 70% mutaciones de novo.

Las características cardinales son **anquiblefaron filiforme adnatum** (50%): bandas de tejido que unen los párpados superior e inferior, desde muy levemente a fusión completa, con punta del lacrimal ausente; **defectos ectodérmicos**: pelo ralo, encrespado, quebradizo y áspero, de color claro, cejas y pestañas escasas, erosiones cutáneas (cerca del 100% de los RN afectados) que pueden ser desde pequeñas hasta afectar a todo el cuerpo, con posible compromiso vital por infecciones o alteraciones hidroelectrolíticas secundarias, afectación ungueal y dentaria; y **labio o paladar hendidos** (próximo al 100%) puede incluir hendidura palatina submucosa o alteraciones en la úvula. **Otras anomalías**: Alteraciones de los miembros. Hipospadias. Alteraciones faciales: hipoplasia maxilar, mandíbula pequeña, raíz nasal ancha, hipoplasia de alas nasales, filtrum corto, labios finos. Hipoacusia (90%) y retraso del lenguaje.

CASO CLÍNICO:

Recién nacido a término que presenta lesiones cutáneas extensas y rasgos dismórficos. Peso 2.980 g. Longitud 48 cm., PC 32 cm. Facies: Hendiduras palpebrales estrechas, hipoplasia de alas nasales, filtrum corto, hipoplasia de encía superior, paladar íntegro, úvula bífida, orejas de implantación baja con hélix plegados. Hipoplasia ungueal en manos y pies. Eritrodermia generalizada con lesiones con pérdida de epidermis y exudativas en zona occipital (donde presenta placa alopécica), dorsal alta, lumbar y glútea; así como en zonas de extensión de brazos y piernas, dolorosas a la palpación. Hipoplasia de labios menores.

Madre con hipoacusia y fenotipo peculiar, con hipo/anodoncia, refiere dientes cónicos en lugar de los incisivos centrales (actualmente corregidos). Hipoplasia de alas nasales y alteraciones de pelo y uñas. Hipoacusia en rama materna.

Estudios complementarios: Cultivo de lesiones cutáneas y hemocultivo: Negativos. Serologías TORCH: negativa; **Cariotipo:** normal; **PEAT:** hipoacusia de transmisión izquierda leve; **Secuenciación de los exones 13 y 14 del gen TP63**, sin alteraciones. Pendiente de continuar estudio genético.

Evolución: Las lesiones cutáneas evolucionan de manera favorable, no así las de cuero cabelludo, que evolucionan de manera tórpida, con hipotricosis y áreas de alopecia. Conjuntivitis recurrente, estenosis lacrimal bilateral, con intento fallido de recanalización. Hipo-anodoncia, ya valorada por estomatología. Desarrollo psicomotor y lenguaje normales.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

Amplio abanico de lesiones de gravedad variable. Afectación probable de los progenitores, lo cual ayuda al diagnóstico. El diagnóstico es por síndrome clínico, pudiendo detectarse mutaciones en el gen *TP63*. El manejo y tratamiento debe ser desde una óptica multidisciplinar de las distintas manifestaciones por los especialistas de área necesarios (dermatología, oftalmología, estomatología, ORL, maxilofacial...)

Este póster será comentado por la Dra. Fermina López Grondona

→ D.L.: oro-fus-digital

HIPOPLASIA PONTocerebelosa TIPO 1 POR MUTACIÓN EN *EXOSC3*

*I Cabello García¹, A Recio Linares¹, MI Sevilla Castellanos¹, A Berghezán Suárez¹,
A Pantoja Bajo¹, F López Grondona², V Félix Rodríguez^{1,3}; Grupo ECEMC Toledo*

¹Unidad Neonatal y ²Unidad de Genética. Complejo Hospitalario de Toledo. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN: La hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 (HPC 1) es un trastorno neurodegenerativo muy raro, autosómico recesivo, que afecta a la protuberancia, oliva inferior, cerebelo y médula espinal, con debilidad muscular generalizada, retraso grave del desarrollo y muerte precoz.

Presentamos un caso de HPC 1, de comienzo prenatal, por mutación en el gen *EXOSC3*. Se revisa la literatura, el diagnóstico diferencial, consejo genético y diagnóstico prenatal.

CASO CLÍNICO: Recién nacida que ingresa por microcefalia, dismorfias y artrogriposis múltiple. **Antecedentes familiares:** Madre 22 años. GAV: 3-0-2 (hija sana de 4 años y otra hija con cuadro de hipotonía y deterioro neurológico progresivo que fallece en Rumanía a los 5 meses, sin estudio). No consanguinidad.

Embarazo: Parcialmente controlado. Serología de infecciones congénitas negativa. **Ecografías prenatales:** a las 34 semanas se aprecia microcefalia, alteración del parénquima cerebral y disminución de movimientos fetales. Rechaza resonancia magnética fetal.

Parto: a las 39 semanas de gestación, espontáneo, presentación de nalgas. Apgar 6/8. Precisa reanimación y soporte respiratorio con CPAP nasal.

Exploración al ingreso: Peso: 2.460 g (P3-25); Talla: 49 cm (P50-75); PC: 32 cm (P10-25). Microcefalia relativa, facies con blefarofimosis, nariz prominente con raíz ancha, filtrum largo y labio superior fino, microrretrognatia, estrechamiento del diámetro biparietal, pabellones auriculares grandes y bajos. Imbricación de dedos con camptodactilia de terceras falanges, artrogriposis de caderas, codos y rodillas, y pies equino varos bilaterales. Ausencia de succión, hipotonía axial, escasa movilidad con rigidez e hipertonía de extremidades inferiores.

Exámenes complementarios:

Pruebas bioquímicas y metabólicas: normales. **Porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos** normal. **Cariotipo:** 46,XX normal. **Radiología:** osteopenia generalizada y displasia de caderas. **Ecografía cerebral:** confirma los hallazgos prenatales. **Ecocardiografía:** comunicación interauricular tipo ostium secundum. **Ecografía abdominal:** normal. **EEG:** alteración del trazado de base con asimetrías y actividad irritativa sin crisis clínicas. **Examen ocular:** normal. **Potenciales auditivos:** hipoacusia neurosensorial.

RM craneoespinal: atrofia cerebral, con hipoplasia de cuerpo calloso, retraso de la mielinización, disminución global del tamaño de hemisferios y vermis cerebelosos, adelgazamiento difuso de protuberancia, bulbo y médula espinal dorsal (más marcada de T2 a T10).

→ **Estudio genético** (Servicio de Genética del Hospital San Pablo de Barcelona, Dr. Tizzano): en la secuenciación del gen *EXOSC3*, se detecta en el exón 1, la mutación c.92G>C en homocigosis.

Examen anatomopatológico macroscópico: se confirman los hallazgos de la RM. Pendiente de estudio ultraestructural.

Evolución: deterioro neurológico progresivo, desmedro, insuficiencia respiratoria, fallece a los tres meses y medio de edad.

COMENTARIOS: En este caso se sospechó una HPC 1 por la presencia de HPC asociada a atrofia espinal.

En la HPC 1 hay un deterioro neurológico grave y progresivo de comienzo prenatal, con muerte en los primeros meses de vida. La etiopatogenia no es bien conocida; casos aislados se han asociado a mutaciones en *VRK1*, *RARS2* y *TSEN54*. En los últimos años se han descrito al menos 30 casos de HPC 1 con clínica neonatal (dos de ellos prenatales) asociados a mutación en *EXOSC3* (c.395A>C, c.92G>C; cromosoma 13q13.1) que regula el funcionamiento del exosoma (complejo enzimático que procesa y degrada el ARNm). Las mutaciones en *EXOSC3* alteran el metabolismo del ARNm, la síntesis proteica y conducen a muerte neuronal; el diagnóstico diferencial se plantea con otras causas de HPC: trastornos congénitos de la glicosilación (1a), causas infecciosas, defectos de cadena respiratoria y síndromes polimalformativos (Síndrome de COFS).

El diagnóstico, antes de etiología desconocida, es hoy posible para un amplio grupo de pacientes con HPC 1, pudiéndose realizar consejo y diagnóstico genético prenatal o preimplantacional a familias genéticamente caracterizadas.

Este póster será comentado por el Dr. Eduardo F. Tizzano Ferrari

→ *Caso en Praga*
6 años de la etnia Roma → descarta esta etnia

MICRODUPLICACIÓN 3q29: UN SÍNDROME CON RETRASO MENTAL Y OBESIDAD

I Arroyo Carrera^{1,2}, M Solo de Zaldívar Trisancho¹, R Martín Fernández¹, R Hernández Martín¹, P Pascual Moreno¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

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

INTRODUCCIÓN:

El estudio del genoma humano mediante array de hibridación genómica comparada ha permitido identificar regiones con microdelección y microduplicación en pacientes con retraso mental y/o malformaciones congénitas. Presentamos una niña con una microduplicación 3q29, revisamos los casos publicados y analizamos los posibles genes implicados en el fenotipo.

CASO CLÍNICO:

Mujer, producto de 1ª gestación de madre de 24 años, desconocemos datos del padre, no consanguinidad. No historia familiar excepto 2 primos maternos con déficit visual. Embarazo controlado, con I.T.U. tratada en semana 30, diagnóstico ecográfico prenatal de dilatación pelvis renal derecha y polihidramnios leve. Parto eutócico a las 37 semanas. Apgar 9/10. Peso al nacimiento en P75, longitud P50, perímetro cefálico >P97. Evolutivamente, retraso mental leve con retraso del lenguaje y necesidad de apoyo curricular con repetición de 1 curso. Valoración dismorfológica a los 7 ½ años: obesidad (peso 7 kg >P97), longitud P75-90, perímetro cefálico P97, retraso madurativo, hipertelorismo, raíz nasal ligeramente plana, pliegue palmar único transversal bilateral, pies planos.

Audición normal. Valoración oftalmológica normal. Resonancia magnética cerebral normal. aCGH (resolución media 175 Kb, 50 Kb en regiones diana): duplicación de 1,563 Mb en 3q29 que contiene 27 genes + duplicación de 0,478 Mb y significado clínico incierto en 16p12.12: arr3q29(197,254,006-198,817,455)x3, 16p12.1(21,857,845-22,336,067)x3 (hg 18). aCGH materno normal, no se identifica ninguna de las duplicaciones presentes en la hija.

DISCUSIÓN:

La microduplicación 3q29 está definida por una región común de aproximadamente 1,6 Mb flanqueada por repeticiones de bajo número de copias y originada por la recombinación homóloga no alélica en la meiosis entre ellas. Previamente se había descrito el síndrome recíproco por microdelección 3q29.

Los 17 pacientes que hemos identificado en la literatura presentan gran heterogeneidad clínica, siendo el retraso mental el hallazgo más constante (>90%). Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la obesidad, cardiopatía, anomalías musculoesqueléticas y oculares.

El retraso mental podría estar en relación con 2 genes de esta región, el *PAK2* y el *DLG1*, con función en la maduración neurosináptica, genes autosómicos homólogos de *PAK3* y *DLG3*, genes asociados a retraso mental ligado a X. *PAK2* interviene en el desarrollo dendrítico de las neuronas corticales embrionarias y *DLG1* interviene en un gran número de funciones celulares como la regulación de la proliferación, polaridad, sinaptogénesis, organización del citoesqueleto y elongación embrionaria, por lo que podría estar también implicado en otras manifestaciones clínicas como las musculoesqueléticas, y las oculares porque se expresa en cristalino y retina. Otros genes que podrían determinar el fenotipo son *TFRC* (control de la proliferación y tamaño celular), *ZDHHC19* (determina la función de lipoproteínas de membrana), *FBXO45* (implicado en desarrollo neuronal y actividad sináptica) y *BDH1* (que se expresa en la corteza cerebral en desarrollo del ratón).

La identificación de padres sin manifestaciones clínicas que también presentan la microduplicación, así como la gran variabilidad clínica entre los pacientes, hacen incluir esta microduplicación en los múltiples síndromes con microdelección/microduplicación con expresividad clínica variable y penetrancia incompleta, donde deben existir otros factores genéticos (hipótesis "two-hit") y/o ambientales que determinen tanto el umbral para la expresión como el espectro de la misma.

Resaltar la importancia que puede tener la obesidad, presente en >50% de los pacientes, en el reconocimiento clínico del síndrome.

PAK2 → Proteína R = vecin. sin y dendrit. neuron.
Este póster será comentado por el Dr. Salvador Martínez Pérez
DLG1 → Control de proliferación = metabólico.

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN. A PROPÓSITO DE UN CASO

M García Sánchez¹, A Pérez-Aranda Redondo¹, MV Esteban Marfil^{1,3}, F Alados Arboledas², J De La Cruz Moreno¹

¹Servicio de Neonatología, ²Servicio de Cardiología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es un síndrome de genes contiguos causado por delección del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). Esta puede ser "pura" *de novo* (50-60%) o asociada a traslocación no balanceada (40-45%), que a su vez puede ser *de novo* o heredada de traslocación balanceada de uno de los progenitores. Ocurre en una proporción mujer:varón de 2:1. Se caracteriza por rasgos craneofaciales típicos en la infancia que consisten en facies con apariencia de "casco de guerrero griego", microcefalia, frente alta con glabella prominente, hipertelorismo ocular, epicanto, cejas arqueadas, filtrum corto, micrognatia y orejas de implantación baja. Deficiencia de crecimiento de inicio prenatal, que persiste postnatalmente junto con bajo desarrollo muscular. La discapacidad intelectual de grado variable está presente en todos, las convulsiones ocurren entre el 50-100% de los niños. Otros hallazgos incluyen anomalías esqueléticas, cardiopatías congénitas, pérdida de audición, malformaciones del tracto urinario, y anomalías estructurales del cerebro. Los casos debidos a traslocación suelen ser más graves, por la trisomía parcial asociada.

CASO CLÍNICO:

RN de 37 semanas que ingresa por bajo peso (Peso: 1.570 g <P3; Talla: 45 cm P10-25; PC: 29,5 cm <P3) y rasgos dismórficos menores. Cesárea por CIR grave y oligoamnios. Apgar 4/8. Reanimación tipo 3. A la exploración presentaba fenotipo peculiar, aunque sin dismorfias llamativas: discreto hipertelorismo, pabellones auriculares poco formados y de implantación baja, micrognatia, dedos de las manos laxos y largos, hipotonía axial, escasa masa muscular.

Estudios complementarios: Analítica al nacimiento (hemograma, bioquímica): normal. Cribado neonatal ampliado: normal. Rx tórax: normal. Ecocardiio-doppler: CIA tipo ostium secundum amplia. Cariotipo convencional: normal. Eco cerebral: Normal. RMN cerebral: normal. EEG: normal. PEAT: Normales. CGH array (180 K): Delección en 4p16.3 de 3,459 Mb.

Evolución: Desde el nacimiento presenta muy mala curva ponderoestatural, con vómitos y rechazo de la alimentación, por lo que precisó alimentación con sonda naso-gástrica entre el quinto y séptimo mes de vida, consiguiéndose recuperación nutricional. Desde el punto de vista psicomotor, persistía la hipotonía y la pobre conexión con el medio, con sonrisa social escasa a partir del tercer mes. Inicia atención temprana y rehabilitación. En la actualidad, al año de vida, persiste hipotonía, no ha conseguido sedestación, y presenta pobre interacción con el medio. No ha presentado convulsiones.

COMENTARIOS:

En nuestro caso, el fenotipo facial poco marcado al nacimiento motivó la no sospecha del síndrome, estando centrados inicialmente en el problema nutricional y neurológico. El reconocimiento más precoz nos habría ayudado a establecer las medidas terapéuticas adecuadas, ya que las dificultades en la alimentación motivan la necesidad de sonda nasogástrica con mucha frecuencia e incluso gastrostomía hasta en el 50% de los casos. Existen además gráficas de crecimiento específicas basadas en datos recogidos de 101 niños con SWH que pueden ser útiles.

Esta ausencia de sospecha es lo que nos llevó a solicitar un CGH array previo a un estudio FISH, que hubiera sido lo inicialmente adecuado, si bien es cierto que se recomienda realizar array en los casos ya diagnosticados por FISH para determinar si la delección es pura, o está asociada a otro desbalance cromosómico, hecho que ocurre en el 40-45% de los casos.

95% convulsiones de mayor a menor

→ Si presentara convulsiones determine genéticos en el estudio
lo

Este póster será comentado por el Dr. César Cobaleda Hernández

SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT

C. Cristóbal Navas¹¹Servicio de Pediatría Hospital de Calahorra. La Rioja.**INTRODUCCIÓN:**

Niña de 3 años de edad diagnosticada de Síndrome de Cri-du-Chat tras observar al nacimiento como síntoma clave, el llanto similar al maullido de un gato.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes Personales: Cesárea (riesgo de pérdida de bienestar fetal). Recién nacida de 42 semanas de gestación (por FUR), peso al nacimiento: 2.510 g (<P3), talla: 45 cm (P3), perímetro cefálico: 31,5 cm (P3-10), perímetro torácico: 32 cm. Apgar 9/10. Tubérculo preauricular derecho, displasia cadera derecha que precisó férula de Frejka.

Antecedentes Familiares: Madre hernia discal y litotricia renal, colecistectomía, embarazada; padre sano, no hermanos.

Estudios Complementarios:

Cariotipo: compatible con S. de Cri-du-chat (**FISH**) **Fórmula cromosómica:** 46,XX, der(16)t(5;16)(p15.3;p11.2)del(5)(p15.3)r(16)(p11.2;q24) *de novo* (resolución aproximada de 550 bandas)

Ecografía de caderas: subluxación de la cadera izquierda.

Ecocardiograma: normal.

Ecografía transfontanelar: exploración normal.

Ecografía abdominal: normal

Evolución:

La niña tiene en la actualidad **3 años y 6 meses**. Es muy activa, pero desde el año de vida se comienza a objetivar un discreto retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo psicomotor: no tiene marcha autónoma, sin lenguaje intencional y no mantiene la atención en los juegos propios de la edad, con gran actividad, durmiendo pocas horas diarias. **A los 18 meses:** Peso: 8,120 kg (<P3). Talla: 76,8 cm (P3-10). PC: 43,5 cm (<P3). **Actualmente** peso y talla <P3. En tratamiento con hormona tiroidea por hipertirotropinemia. Férulas correctoras por pies planos y valgus. Recibe apoyo de logopeda, se comunica con lenguaje de signos, lo aprende junto a la familia.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

La niña presenta una translocación desequilibrada (5;16) cuyo resultado es la modificación estructural de los mismos con puntos de rotura y reunión en las bandas p15.3 y p11.2 de brazos cortos de ambos cromosomas, con pérdida de material genético correspondiente a la región 5p15.3 que justifica la clínica. El cromosoma 16 implicado presenta una estructura en anillo producida por rotura y reunión en las bandas p11 y q24 de brazo corto y largo de dicho cromosoma, con translocación de brazo corto 16p11.2 al brazo corto del cromosoma 5, produciéndose en este intercambio la delección descrita.

Fórmula del cariotipo

Este póster será comentado por D^a M^a Luisa Martínez-Fernández

SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11.2: PRESENTACIÓN DE OCHO CASOS

MM Blanco Muñoz¹, M García Sánchez¹, MV Esteban Marfil^{1,4}, JF Expósito Montes², M De Toro Codes³, ML Martínez-Fernández^{4,5}, J De la Cruz Moreno¹

¹Servicio de Neonatología, ²Servicio de Cardiología Infantil y ³Servicio de Endocrinología Infantil. UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario de Jaén. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid. ⁵ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

INTRODUCCIÓN: El síndrome de microdelección 22q11.2 es un síndrome de genes contiguos que presenta un amplio rango de malformaciones, siendo las más frecuentes: cardíacas conotruncales, velopalatinas, dificultades de aprendizaje y facies característica (ptosis y hendiduras palpebrales estrechas, epicanto, microftalmía, hipertelorismo, nariz bulbosa, boca de carpa, paladar ojival, retrognatia, orejas en copa de implantación baja, pabellones auriculares displásicos). Herencia autosómica dominante con 93% de mutaciones de novo. Incidencia: 1/3.000-4.000 nacidos vivos. Presentamos ocho casos diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años por FISH con sonda específica TUPLE1 para la región 22q11.2. Todos ellos presentaban los rasgos faciales característicos. El estudio citogenético de todos los progenitores fue normal.

CASO 1: Niña de 13 años, estudiada en neuropediatría por retraso en el lenguaje, dificultades de aprendizaje y epilepsia. Presenta talla baja, infecciones de repetición, celiaquía. **ORL:** incompetencia velopalatina. **Endocrino:** hipoparatiroidismo primario. **Locomotor:** anomalías vertebrales y en dedos de manos y pies. **SNC:** lesiones multiquísticas de sustancia blanca. **Ecocardi Doppler:** normal

CASO 2: Niño de 2 años con tetralogía de Fallot. Cursa con hipotonía, retraso en el lenguaje, asma, dermatitis atópica e infecciones de repetición. **ORL:** ausencia de úvula. Hipoacusia de transmisión bilateral. **Analítica:** Linfopenia T, con mínimo aumento de linfocitos B.

CASO 3: Recién nacido (RN) con tetralogía de Fallot. Cursa evolutivamente con infecciones de repetición, asma con elevación de IgE y retraso en el lenguaje. Invaginación intestinal.

CASO 4: RN con truncus arterioso tipo Ia. Cursa con dificultades en la alimentación, estancamiento ponderal y displasia broncopulmonar e infecciones respiratorias de repetición. **Endocrino:** hipoparatiroidismo. **Analítica:** Linfopenia T, con aumento de linfocitos B.

CASO 5: RN con pseudotruncus, anomalías faciales y polidactilia postaxial bilateral. Dificultades en la alimentación, precisando gastrostomía a los 4 meses de vida. **Endocrino:** Hipoparatiroidismo primario. **Analítica:** Linfopenia T, con aumento de linfocitos B. Retraso psicomotor: no sonrisa social ni sostén cefálico a los 4 meses.

CASO 6: RN con incompetencia velo-palatina y reflujo gastroesofágico. Hipoplasia de oris. Megauréter obstructivo derecho. Estenosis pieloureteral izquierda. Retraso psicomotor. **Ecocardi Doppler:** normal

CASO 7: Niño de 4 años y medio con comunicación interventricular. Testes en ascensor. Retraso en el lenguaje y dificultades en el aprendizaje.

CASO 8: Niño de 4 años con drenaje venoso anómalo parcial, trombopenia y dificultades en el aprendizaje.

COMENTARIOS:

- 1.-Debemos sospechar este síndrome ante el hallazgo de una combinación de las anomalías más frecuentes, ya descritas.
- 2.-El diagnóstico precoz nos permitirá actuar de manera anticipatoria ante las complicaciones evolutivas conocidas y proporcionar adecuado seguimiento al desarrollo e intervenciones educativas.
- 3.-Aunque la gran mayoría de casos son mutaciones de novo, se debe realizar estudio citogenético a los progenitores para adecuado asesoramiento.

→ 80% de sarc

IMP → estudio padres a nivel patético

Este póster será comentado por el Dr. Ignacio Arroyo Carrera

Guías clínicas = seguimiento.

NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE Y MELANOSIS NEUROCUTÁNEA. CASUÍSTICA DE UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 34 AÑOS. NUEVAS ESTRATEGIAS

A Recio¹, MD Sánchez-Redondo¹, I Cabello¹, AB Escobar¹, O García², F López³, A Pantoja¹; Grupo ECEMC Toledo

¹Unidad Neonatal. ²Servicio de Neurología Pediátrica. ³Servicio de Genética Clínica. Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo.

INTRODUCCIÓN:

El nevus melanocítico congénito (NMC) se origina por la proliferación benigna de los melanocitos de la piel, que tienden a agruparse formando nidos o tecas y que están presentes al nacimiento o aparecen en el primer año de vida. La presencia excesiva de células melanocíticas en piel y sistema nervioso central recibe el nombre de *Melanosis Neurocutánea* (MNC). Los criterios que la definen [Fox, 1964] son:

a) NMC gigantes (>20 cm en adulto, >6 cm en niño o >9 cm en cuero cabelludo) o más de 3 NMC pequeños asociados a melanosis leptomenígea o melanoma meníngeo; b) ausencia de melanoma en piel, excepto en pacientes con lesiones meníngeas benignas demostradas histológicamente; c) ausencia de melanoma meníngeo, excepto en pacientes con lesiones cutáneas benignas demostradas histológicamente. Sólo un porcentaje pequeño de pacientes con MNC presentan síntomas neurológicos; las formas más frecuentes de debut son la hidrocefalia y las crisis comiciales. El riesgo de desarrollar melanosis neurocutánea en presencia de un NMC gigante es mayor cuando la localización es en cabeza, cuello o región paravertebral, cuando existen lesiones satélite y cuanto mayor es su tamaño. La prueba de imagen de elección es la resonancia magnética (RM), que muestra lesiones en la amígdala, el cerebelo, la región pontina troncoencefálica y la médula espinal. El pronóstico es incierto, con una mortalidad muy alta en aquellos que presentan MNC sintomáticas (tres años después de iniciar síntomas neurológicos).

CASOS CLÍNICOS:

Se registran 6 casos de NMC gigante en el Hospital Virgen de la Salud entre los años 1980 y 2014 mediante la metodología caso-control del ECEMC.

De los 6 casos, 4 se localizaron en tronco y 2 en pelvis. Todos presentaron satelitosis.

Tres casos desarrollaron melanosis neurocutánea. El caso nº 3 debutó a los 7 años con crisis convulsivas, objetivándose en la prueba de imagen lesiones de melanosis localizadas en lóbulos temporales. El caso nº 4, que asociaba una variante de Dandy-Walker, presentó hidrocefalia a los 3 meses de vida requiriendo la colocación de una VDVP, a través de la cual se produjo diseminación peritoneal de la melanosis, causando su muerte a los 23 meses de edad. El caso nº 6 debutó al nacimiento con hiperreflexia y afectación de pares craneales, mostrando en RM lesiones en tálamo y tronco del encéfalo y se detectó la mutación del codón 61 del gen *NRAS* en las células melánicas.

En los 5 primeros casos se llevo a cabo cirugía de resección cutánea. Además, en uno de ellos se aplicó láser y en otro dermoabrasión.

DISCUSIÓN: La MNC se origina por mutaciones somáticas, postzigóticas y esporádicas que afectan a la proliferación y migración de las células crestoneurales entre las semanas 5ª y 21ª del desarrollo embrionario. Recientemente se ha descrito la mutación del gen *NRAS* en células de la piel y del tejido nervioso de pacientes con MNC, sin detectarse en tejidos sanos (se ha encontrado en el 70-75% de los pacientes con MNC). Dicho gen participa en la cascada intracelular *NRAS-NBRAF-MEK-pERK-MAPK*, cuya activación estimula el crecimiento de melanocitos.

La mutación de *BRAF* es frecuente en NMC pequeños y adquiridos en cuya malignización juega un papel muy importante la exposición solar.

Hasta el momento actual, la cirugía y el láser constituían el único tratamiento, sin resultados satisfactorios, y se buscan nuevas estrategias. En el año 2013, la FDA aprobó el uso de dos fármacos, el Trametinib (inhibidor de MEK) y el Dabrafenib (inhibidor de BRAF) en el tratamiento del melanoma avanzado con mutaciones de *NRAS* y *BRAF*.

→ Un artículo reciente de *Acta Neuropathologica* hace referencia al uso compasivo del inhibidor de MEK en un niño de 13 años con MNC que falleció 5 días después por progresión de la enfermedad. Pese a la brevedad del tratamiento, la autopsia reveló una menor expresión de pERK en las células melánicas. Basándonos en estos hallazgos, nuestro objetivo es aplicar este nuevo fármaco al caso nº 6, portador de la mutación *NRAS* y abrir así las puertas a nuevos horizontes.

→ Dudas sobre el caso nº 6

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

ESTUDIO POBLACIONAL DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS DE PARED ABDOMINAL

A Berghezán¹, H Ramírez², AB Escobar¹, R Martín Crespo², MD Sánchez-Redondo¹, A García Higuera¹, A Pantoja Bajo¹, Grupo ECEMC Toledo, R. Luque Mialdea²

¹Unidad Neonatal y ²Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo

OBJETIVOS: Estudiar los defectos congénitos de pared abdominal (DPA) en nuestra población, para conocer su prevalencia, los factores pre y perinatales asociados así como su manejo postnatal, comparándolos con los de otras series de similares características.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo-descriptivo de los recién nacidos vivos (RNV) con DPA habidos e intervenidos en nuestro hospital durante 7 años (enero 2006-diciembre 2012). Se incluyen como DPA la gastrosquisis (G), caracterizada por la herniación del contenido intestinal en el saco amniótico, situándose el defecto generalmente a la derecha del cordón umbilical, y onfalocelo (O) cuando el defecto umbilical se encuentra recubierto por una membrana que lo protege. Siguiendo la metodología del ECEMC, quedan excluidos los RNV de otros hospitales y los diagnosticados tras el 3º día de vida (con ello las hernias de cordón, DPA <4 cm recubierto por membrana).

Se postulan como posibles etiologías: las causas ambientales para la gastrosquisis (accidentes isquémicos, explicando su asociación a la atresia intestinal) y las causas genéticas para el onfalocelo (frecuentemente acompañado de otros defectos).

RESULTADOS: Sobre un total de 30.111 RNV se obtuvieron 13 casos con DPA durante dicho periodo: 8 gastrosquisis y 3 onfalocelos. Esto supone una prevalencia de 2,65/10.000 RNV en gastrosquisis y 0,99/10.000 del onfalocelo (frecuencia basal en el ECEMC 0,55/10.000 RN en gastrosquisis y 1,7/ 10.000 RN en el onfalocelo).

Dentro de los factores asociados, cabe destacar en las gastrosquisis una edad materna media menor (21,1 años) que en el onfalocelo (31 años). La edad paterna media se situó en 25,3 años en las gastrosquisis y 38,7 años en los onfalocelos. Sólo se registra 1 caso de consanguinidad (gastrosquisis). Se utilizó técnica de reproducción asistida (fecundación in vitro) en 1 paciente con onfalocelo. Ninguna de las madres había cursado estudios superiores.

Durante la gestación, sólo se halla como patología concomitante la infección del tracto genito-urinario. El tabaquismo (50% gastrosquisis/33,3% onfalocelo) y la cafeína (62,5% gastrosquisis/33,3% onfalocelo) constituyeron los únicos hábitos tóxicos. Entre los fármacos, cabe reseñar en las gastrosquisis la toma de hormonas (25%) y de antiepilépticos (12,5%); en los onfalocelos, de vasoconstrictores tópicos (33,3%).

Todos los RNV con onfalocelo fueron varones, frente a 3/8 en las gastrosquisis. La edad gestacional media a la que se produjo el nacimiento en las gastrosquisis fue a las 34 semanas con peso medio de 2.155,7 g, y a las 39,6 semanas con 3.249,3 g en los onfalocelos. La gastrosquisis se asoció a otras anomalías en el 50% de los casos (2 criptorquidias, 1 megauréter y 1 insuficiencia mitral y aórtica) y el onfalocelo en el 33,3% (1 hernia inguinal).

En cuanto al manejo, el diagnóstico prenatal se realizó ecográficamente a una media de 19,1 semanas en las gastrosquisis y de 14,3 semanas en el onfalocelo. En el 100% de los casos el parto fue por cesárea, programándose el 87,5% de las gastrosquisis y el 33,3% de los onfalocelos. El tratamiento quirúrgico se realizó al nacer, de forma inmediata mediante cierre primario en ambos tipos de defectos, precisando en un onfalocelo la utilización de una malla de pericardio.

CONCLUSIONES:

- Nuestra mayor prevalencia frente a la del grupo ECEMC, se explica por la existencia de una Unidad de Medicina Fetal, que propicia, además, la derivación de casos con defectos de la pared abdominal desde otros hospitales.
- En nuestro estudio, encontramos en el grupo de las gastrosquisis un predominio del sexo femenino y menor edad materna (inferior a los 25 años). La corrección quirúrgica fue por cierre primario en las primeras horas de vida. El tabaquismo y el consumo de cafeína constituyen los únicos hábitos tóxicos registrados.
- Encontramos otros defectos congénitos en el 50% de las gastrosquisis (en el ECEMC es aislada en el 91,94%) y el 33,33% de los onfalocelos (no hubo diagnóstico de cromosomopatías ni otros síndromes).
- El diagnóstico precoz, con abordaje multidisciplinar, ha propiciado un pronóstico favorable para estos defectos. No hubo defunciones en nuestra serie.

Este póster será comentado por la Dra. M^a Luisa Martínez-Frías

* para límite de confianza
** en varones hay el

se relaciona con edad
materna bajo ~ 21 ~.

No confundir gastrosquisis con onfalocelo rotos.

AMIOPLASIA: DIAGNÓSTICO PRE Y POSTNATAL

L Giner Pérez¹, M Salamanca Campos¹, S López Agulló², L Sabonet Morente³, A Sanchis Calvo^{1,4}

¹Servicio de Pediatría; ²Servicio de Anatomía Patológica; ³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCION: La artrogriposis congénita es un trastorno heterogéneo de desórdenes que se caracteriza por contracturas articulares presentes al nacimiento. La amioplasia es el subtipo específico más frecuente de artrogriposis y representa un 25-30% de todos los afectos. La prevalencia en el ECEMC es de 0,018/10.000 nacimientos. Se considera secundaria a un defecto de origen vascular, que afecta a la irrigación de las astas anteriores de la médula espinal, siendo sustituido el tejido muscular por tejido fibroso y grasa. Se asocia a disminución de los movimientos intrauterinos y distocias de presentación en el parto. Su diagnóstico es clínico siendo característica la posición de las extremidades superiores con mano de pedigüño junto a las contracturas, que en el 60-92% de los casos afectan a los 4 miembros. Es un trastorno esporádico, de origen vascular y por tanto de muy bajo riesgo de recurrencia, que no asocia retraso mental.

Presentamos dos casos que muestran el espectro pre y postnatal de la amioplasia.

CASO CLÍNICO nº 1:

Corresponde a la 1ª gestación de mujer asmática que precisó oxigenoterapia e inhalación de Salbutamol por crisis repetidas durante el embarazo. Por **ecografía prenatal** se observaron contracturas articulares en miembro superior izquierdo y pies zambos. **Amniocentesis** 46,XY. Varón nacido a las 40 semanas, con peso 2.640 g (P10), talla 47 cm (P10-25) y PC 33 cm (P10-25). Apgar 9/10. A la **exploración** presentaba actividad limitada por las contracturas, moldeamiento craneal e hiperextensión cervical. Reflejo de Moro asimétrico por hipoplasia muscular de hombro y miembro superior izquierdo con extensión del codo y ausencia de supinación. Mano de pedigüño con contractura de muñeca en flexión cubital, con pulgar en la palma. Ambos pies equino varos. Comunicación interventricular con resolución espontánea. Reflujo gastroesofágico. **Edad actual de 12 años**, desarrollo cognitivo normal, habiendo requerido yesos correctivos, fisioterapia y múltiples intervenciones quirúrgicas. Hermana menor, normal.

CASO CLÍNICO nº 2:

Corresponde a la 3ª gestación de una mujer de 37 años, con útero subsepto y síndrome antifosfolípido. En la **ecografía** de semana 20 se aprecian múltiples deformidades esqueléticas. **Amniocentesis:** 46,XY. En el **examen anatomopatológico** se aprecia intensa deformidad postural en miembros inferiores y superiores. Presenta hombros en rotación interna y con escasa masa muscular, codos en extensión y muñeca en flexión (mano de pedigüño). Pies equino varos. Dos años después y tras un aborto espontáneo, la quinta gestación se interrumpe tras diagnóstico prenatal de Síndrome de Down.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

La amioplasia sigue siendo actualmente un diagnóstico clínico, por lo que es fundamental reconocer las características clínicas que permiten distinguirla de otras artrogriposis. Pese a las graves alteraciones externas que presentan los niños afectos por esta entidad, y los largos y reiterados tratamientos que requieren, hay que destacar que el desarrollo cognitivo es normal así como la posibilidad de realizar una actividad cotidiana casi normal. Conlleva además, un bajo riesgo de recurrencia.

Este póster será comentado por el Dr. Eduardo F. Tizzano Ferrari

BEBÉ COLODIÓN AUTORRESOLUTIVO EN DOS GENERACIONES

MT González Martínez¹, E Rodríguez Díaz², V García González¹, MF García Díaz¹, B Moreno Pavón¹, M Rodríguez Rodríguez¹, S Suárez Saavedra¹

¹Servicio de Pediatría y ²Servicio de Dermatología del Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias).

INTRODUCCIÓN:

El término "bebé colodión" hace referencia a la presencia de una membrana tensa y brillante que envuelve la piel del bebé produciendo la impresión de que está "envasado al vacío". Puede ser la forma inicial de presentación de las diferentes Ictiosis Congénitas Autosómicas Recesivas (ICAR), así como de la Queratodermia Loricrina.

La mayoría de los neonatos con ICAR presentan al nacimiento el aspecto de bebé colodión. Sin embargo, tanto la expresividad clínica como la gravedad es muy variable. Los fenotipos clásicos de Ictiosis en Arlequín, Ictiosis Lamelar y Eritrodermia (no bullosa) Ictiosiforme Congénita (EIC), hoy son considerados un continuo con una base fisiopatogénica común.

Se estima que la prevalencia de ICAR en nuestro país se sitúa en torno a 16,2 por millón (IC 95%: 13,3-23). Existen siete genes conocidos asociados con ICAR: *TGM1*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *ABCA12*, *CYP4F22*, *PNPLA1* y *NIPAL4* (posteriormente denominado *ICHTHYIN*) y al menos un gen desconocido.

El llamado "bebé colodión autorresolutivo" es una variante clínica menor de ICAR caracterizada por la casi completa resolución de la ictiosis en las primeras semanas de vida, persistiendo sólo una xerosis leve o focal, o un aumento de la linealidad palmar o anhidrosis. Se ha relacionado esta resolución con la evolución de isómeros inactivos intraútero de la proteína afectada, a isómeros parcialmente activos en periodo postnatal.

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico, no siendo necesaria la biopsia cutánea.

CASO CLÍNICO:

Recién nacida, hija de padres no consanguíneos, pero cuyos abuelos procedían del mismo pueblo. El embarazo fue controlado y cursó sin incidencias. Parto prematuro en la 33ª semana de gestación. Antropometría neonatal: Peso: 1.500 g (P2). Longitud: 41 cm (P4). Perímetro cefálico: 28 cm (P2).

Exploración física al nacimiento: normal, con excepción de una membrana brillante que recubre parcheadamente la piel de la niña.

La evolución de las lesiones fue hacia eritema y posteriormente descamación y fisuras. Recibió tratamiento tópico con fomentos de suero fisiológico seguidos de parafina líquida. Resolución completa de las lesiones en torno a la tercera semana de vida. En la actualidad presenta mínima xerosis cutánea y aumento de la linealidad palmo-plantar.

La madre de la niña había presentado idéntica semiología cutánea al nacimiento, y mínima xerosis con posterioridad.

COMENTARIOS:

La ausencia de otras malformaciones asociadas junto con la presencia de membrana colodión al nacimiento limita las posibilidades diagnósticas del caso a una ICAR o una Queratodermia Loricrina.

Las características de la membrana, fina y transparente, junto con la inexistencia de ectropion y otras lesiones asociadas orienta el diagnóstico a las entidades con mejor pronóstico: EIC o una forma menor de ICAR. La resolución completa en las primeras semanas de vida conlleva el diagnóstico de la forma "Bebé Colodión Autorresolutivo".

Este subtipo se ha relacionado con la mutación en *ALOX12B* o *ALOXE3*, y con menor frecuencia en *TGM1*, pero la benignidad de esta forma de ictiosis minimiza la necesidad clínica de realizar estudio genético.

El hecho de presentarse en dos generaciones sucesivas, no referido en la literatura y más característico de un patrón de herencia autosómica dominante, tendría su explicación en que la madre (afecta) es homocigota para la mutación patógena y el padre (sano) es probablemente heterocigoto para la misma.

D.d. ICTIOSIS CONGÉNITA

Este póster será comentado por el Dr. Salvador Martínez Pérez

DEFECTO DE REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES Y CARDIOPATÍA. ¿FENOCOPIA DE SÍNDROME HOLT-ORAM?

N Bejarano Ramírez¹, I Raya Pérez¹, JF Bejarano Ramírez², D Hernández Martín¹, M Ludeña del Río¹, C López-Menchero¹, FJ Redondo Calvo³, MA García Cabezas¹

¹Servicio de Pediatría. ²Enfermería. ³Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital General. Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN: La frecuencia de cardiopatía congénita se estima en 8-10/1.000 recién nacidos. Su presentación junto a otros defectos congénitos es frecuente, lo que implica la necesidad de estudios complementarios según anomalías objetivadas.

Presentamos un varón con agenesia de eje radial y cardiopatía compleja.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares: Madre y padre 30 años. 2 hermanos mellizos, sanos. No consanguinidad.

Antecedentes obstétricos: G2A0V3.

Embarazo controlado. Serologías normales. Ecografía 3^{er} trimestre: retraso crecimiento intrauterino. Cesárea a las 38 semanas de gestación.

Recién nacido varón, de peso 2.060 g (<P10), longitud 40 cm (P10) y PC 30 cm (<P10).

Microcefalia, microftalmía de ojo derecho, hipertelorismo, raíz nasal ancha, leve retrognatia, hipoplasia de antebrazos con muñecas en flexión, agenesia de pulgares y, cardiopatía (TGV)

Estudios complementarios:

Análítica: No anemia. **Ecocardiografía:** Transposición de grandes vasos. **Ecografía abdominal:** normal. **Ecografía cerebral, RMN:** ventriculomegalia e hipoplasia de cuerpo calloso. **Serie ósea:** agenesia bilateral eje radial, incluyendo pulgares. Hipoplasia costal, 10 pares de costillas e hipoplasia de omoplato.

Interconsulta de oftalmología: Microftalmía de ojo derecho. Ptosis. Papila hipoplásica.

→ **Cariotipo:** 46 XY, del (14) (q24q31). **DELECCION 14q**

Roturas cromosómicas: negativo. **Microdelección 22q11.2:** negativo.

Estudio a los padres: Cariotipo normal.

Evolución: Precisa corrección quirúrgica de la cardiopatía en los primeros días de vida. Ventilación mecánica. Nutrición parenteral y alimentación posterior por sonda. RGE grave con necesidad de Nissen. Alimentación por gastrostomía. Ingresos por infecciones respiratorias. Soporte con VNI domiciliaria.

COMENTARIOS/CONCLUSIONES:

El síndrome de Holt-Oram (OMIM 142900) es la forma más común del síndrome corazón-mano. Se caracteriza por anomalías esqueléticas de extremidades superiores (EESS) y defectos cardíacos congénitos. La frecuencia descrita es de 1/100.000 RN.

El cuadro clínico cubre un amplio espectro de defectos de EESS, que incluyen defectos del eje radial (malformaciones del carpo, pulgares ausentes, hipoplasia de radio) y cardíacos (CIA, CIV, otros). También se describen anomalías craneofaciales, traqueales y vertebrales (escápula, clavícula, escoliosis torácica), aunque suelen ser fenocopias del síndrome.

El diagnóstico está basado en los hallazgos clínicos.

Confirmación por estudio molecular (gen *TBX5*, localizado en 12q24.1).

Nuestro paciente presenta una delección intersticial en el brazo largo del cromosoma 14. Las anomalías frecuentes descritas en la literatura para esta alteración incluyen: hipotonía, afectación del SNC sin epilepsia ni anomalías pigmentarias de la retina ni afectación de extremidades. Sin embargo, Turleau y cols. [1984] publicaron dos casos con del14q23q24, uno de ellos con fenotipo Holt-Oram. En 2005, Le Meur y col. también publicaron un caso con del14q y fenotipo Holt-Oram.

¿Es posible que exista un nuevo locus "corazón-mano" en el cromosoma 14q?

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome corazón-mano tipo 2, tipo 3, anemia de Fanconi, asociación VACTERL y Síndrome Hecht-Scott.

El tratamiento incluye un manejo multidisciplinar. El pronóstico es variable.

Este póster será comentado por la Dra. M^a Luisa Martínez-Frías

*Fenocopia = cuando un factor ambiental simula
alt. genética.*

SÍNDROME DE OPITZ/GBBB (HIPERTELORISMO-HIPOSPADIAS)

F López Grondona², I Cabello García¹, A Recio Linares¹, MI Sevilla Castellanos¹, A Pantoja Bajo¹, V Félix Rodríguez^{1,3}; Grupo ECEMC Toledo

¹Unidad Neonatal y ²Unidad de Genética. Complejo Hospitalario de Toledo. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Opitz GBBB engloba a los síndromes G, Opitz-Frías, Hipertelorismo-Hipospadias, Hipertelorismo-anomalías esofágicas e hipospadias y Síndrome Oculogenitolaríngeo. Se describen dos formas clínicamente indistinguibles: una de herencia recesiva ligada al cromosoma X (Tipo I, OMIM 300000, gen *MID1*, Xp22.2, XLOS) y otra de herencia dominante (Tipo II, OMIM 145410, gen en región 22q1.2, ADOS). Es un síndrome de anomalías de línea media que presenta: hipospadias, hipertelorismo (90%), defectos laringotraqueoesofágicos: dismotilidad esofágica, fístulas traqueoesofágicas, fisura palatina/úvula bífida; defectos cardíacos, anomalías reno-uretrales, ano imperforado, anomalías de línea media cerebral y de fosa posterior y retraso mental (38%). La expresividad intra e interfamiliar es muy variable, y la mayoría de las mujeres manifiestan casi exclusivamente hipertelorismo.

CASOS CLÍNICOS:

Se presentan dos hermanos, en los cuales el diagnóstico se planteó en el segundo hijo, ya que el primer afecto falleció al nacer por graves alteraciones que enmascararon el diagnóstico.

Antecedentes familiares: Padres de 35 y 36 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. Madre con ojos levemente separados y punta nasal con escotadura, un aborto espontáneo previo. Un sobrino de la madre, hijo de un hermano, con hipospadias balanoprepucial y sin alteraciones faciales.

Primer hijo: 2ª gestación, por ecografía en la semana 18 se detecta: oligoamnios leve, hidronefrosis bilateral, megavejiga y complejo de Dandy-Walker. Evoluciona hacia oligoamnios grave. Cesárea por podálica a las 38 semanas. PN: 3.165 g (P50); Apgar 6-8. Fallece a las 5 horas de vida, diagnóstico de Síndrome de Potter, hipospadias escrotal con meato uretral no permeable y MF de Dandy Walker. **Anatomía patológica:** confirma atresia uretral, megaureteres, megavejiga, displasia renal bilateral tipo IV, e hipoplasia pulmonar.

Caso Índice: **Antecedentes:** gestación controlada en alto riesgo. **Ecografía de la semana 17:** agenesia renal derecha y cisterna magna en límite superior de la normalidad. Nace a las 39 semanas por cesárea, PN: 3.150 g (P25-50), TN: 51 cm (P75-90), PC: 34,5 cm (P75); Apgar: 9-10. Fenotipo peculiar, hipospadias en unión tercio medio y distal, con estrechez uretral que requirió dilatación. **Cistouretrografía:** reflujo vesicoureteral grado 1 izquierdo, vejiga de capacidad normal y ausencia de residuo postmiccional. **Ecografía abdominal:** riñón derecho ectópico, pélvico, izquierdo normal. **Ecografía transfontanelar:** megacisterna magna, como variante normal. **Ecocardiografía:** válvula tricúspide displásica y DAP sin repercusión hemodinámica. **Cariotipo y deleciones subteloméricas:** normales. **Fondo de ojo y potenciales auditivos:** normales.

A los 2 años presenta: desarrollo psicomotor y pondoestatural normal, con facies peculiar: frente amplia y abombada, diámetro biparietal estrecho, hipertelorismo, ojos grandes, levemente inclinados hacia arriba y afuera, puente nasal ancho, con alas nasales pequeñas, paladar completo, úvula normal, mentón pequeño. No alteraciones de la deglución ni vocales. Tórax normal, auscultación normal. Abdomen con pequeña hernia umbilical. Genitales: hipospadias en unión de tercio medio y tercio distal del pene. Se opera de criptorquidia bilateral a los 25 meses.

Por clínica y antecedentes, se plantea el diagnóstico de Síndrome de Opitz GBBB, se solicita estudio de gen *MID1*, pendiente.

COMENTARIOS:

El gen *MID1* codifica una proteína de 667 aminoácidos, de la familia de reguladores transcripcionales, esencial en los procesos de diferenciación axial y transformación celular, al parecer en relación a unión de microtúbulos a citoesqueleto. Su forma mutada no une microtúbulos a estructuras celulares, alterando el ciclo celular y la migración celular. Se ha demostrado expresión de *MID1* entre las semanas 7 y 9 de gestación, a nivel de estructuras de cerebro posterior, metanefros, septum interventricular del corazón y pliegue anal. El gen asociado a la forma dominante aún se desconoce y estaría en la región 22q11.2.

CONCLUSIONES:

La descripción detallada de los hallazgos clínicos y la anatomía patológica debe ser la norma en todo mortinato, ya que es esencial para el diagnóstico y éste para un consejo genético. En el primer caso, la expresión extrema del hipospadias, con atresia uretral, desencadenó una secuencia de Potter, que no es un diagnóstico etiológico, sino un acúmulo de signos debido a oligoamnios. El hipospadias, si bien es un diagnóstico frecuente en forma aislada, al presentarse asociada a otras alteraciones, obliga a investigar la presencia de más anomalías concomitantes.

Este póster será comentado por el Dr. Ignacio Arroyo Carrera

Hipospadias, AF (RHR) → SEGUIMIENTO 1 MP. /

LIPODISTROFIA PARCIAL DE APARICIÓN PRECOZ

F López Grondona², V Félix Rodríguez^{1,3}, I Cabello García¹, A Recio Linares¹, AB Escobar¹, M Esteban¹, A Pantoja Bajo¹; Grupo ECEMC Toledo.

¹Unidad de Neonatal y ²Unidad de Genética. Complejo Hospitalario de Toledo. ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades raras (su prevalencia estimada en población general es menor de 1 en un millón, asumiendo que se reporta 1 de cada 4 casos), adquiridas o familiares, que se caracterizan por pérdida total o parcial del tejido graso, con alteración en su distribución, ya sea con aumento (obesidad) o falta (lipodistrofia). Son debidas a una disfunción del tejido adiposo, con acumulación ectópica de lípidos, insulino resistencia y diabetes. La extensión de la pérdida grasa determina la severidad de las complicaciones (diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, ovarios poliquísticos y acantosis nigricans). Entre las formas adquiridas, generalmente de causas poco conocidas, destaca la asociada a terapia retroviral en pacientes con HIV, que es actualmente la de mayor prevalencia. Las formas familiares se clasifican en generalizadas o parciales, siendo el síndrome de Berardinelli la forma generalizada congénita mas conocida. La forma parcial familiar dominante se caracteriza por perdida grasa en extremidades y otras regiones del cuerpo, que comienza en la infancia o adolescencia, y las alteraciones metabólicas se presentan en la edad adulta. Los genes involucrados en esta patología son los relacionados con la formación y almacenamiento de lípidos en el adipocito tales como *LMNA* (lamin A/C), *PLIN1* (perilipin1) y *CIDEA* (recesiva) y genes de diferenciación de adipocitos como *PPARG*. También puede presentarse lipodistrofia dentro de algunos síndromes genéticos, como la displasia mandibuloacral, síndrome SHORT y síndromes progeroides.

CASO CLÍNICO: Se presenta el caso de una niña, seguida desde el nacimiento por presentar al nacer deformidad importante de ambas manos y aspecto musculoso.

Antecedentes familiares: Padre sano. Madre con fibroadenomas de mama, quiste óseo mandíbula superior, tiroiditis e hipotiroidismo 2º en tratamiento. Tía materna con lipoma aislado en antebrazo izquierdo. Un hermano de 16 años sano.

Presentación clínica: La niña desarrolla a partir de los 2 años una lipomatosis en cintura escapular y cuello posterior, siendo operada a los 3 y a los 8 años de lipomas en la zona. Por presentar asimetría tenar se solicitó **RMN de mano** derecha, que mostró subluxación de 2ª articulación metacarpofalángica, con alteración de la morfología de la epífisis distal del 2º metacarpiano, vientre muscular marcado con señal de intensidad normal. **Serie ósea** normal.

Actualmente tiene 12 años y presenta facies normal, deformidad de manos, con desviación cubital en ráfaga de los 4 dedos y ensanchamiento importante de la unión metacarpofalángica sin alteración funcional. Aumento de tejido graso, de consistencia blanda, en región superior de hombros y nuca, sin acúmulos palpables, dos cicatrices. El resto del cuerpo presenta ausencia de panículo adiposo y musculatura muy marcada, que le da un aspecto hercúleo desde edad muy temprana. Hipertricosis, no alteraciones pigmentarias ni acantosis. Desarrollo pondoestatural, psicomotor y puberal inicial, normales. En los últimos meses se diagnostica tiroiditis autoinmune normofuncionante, que está en control, con seguimiento metabólico: glucosa, niveles de insulina y perfil lipídico (normales hasta el momento).

COMENTARIOS:

Se plantea el diagnóstico de Lipodistrofia Familiar Parcial, tipo 2 o Dunnigan, que es la más frecuente, causada por mutación en el gen de la Lamina A (*LMNA*). Se solicita el estudio de dicho gen, que NO detecta ninguna mutación, por lo que probablemente corresponda a un tipo menos frecuente, con mutación en *PPARG*, *PLN1* o *CIDEA*.

CONCLUSIONES:

En la revisión de los diagnósticos relacionados, no hemos encontrado ningún caso que asocie la peculiar deformidad congénita de manos presente en esta paciente. La lipodistrofia es una patología muy rara, pero en caso de diagnosticarse, lo más importante es el seguimiento metabólico para evitar complicaciones e instaurar un tratamiento apropiado, independiente de que se logre determinar la mutación genética involucrada.

Este póster será comentado por la Dra. Amparo Sanchis Calvo

¿SÓLO APLASIA DE CUTIS CONGÉNITA?

N Bejarano Ramírez¹, M Rosich del Cacho¹, JF Bejarano Ramírez², JM Garrote de Marcos¹, FJ Redondo Calvo³

¹Servicio de Pediatría. ²Enfermería. ³Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital General de Ciudad Real.

INTRODUCCIÓN: Las genodermatosis constituyen un grupo de enfermedades cuyas manifestaciones radican en la piel y sus anejos. Tienen patrón hereditario, diferenciándose así de otras dermatosis familiares (como la sarna). La presencia de una placa de alopecia cicatricial al nacimiento, que generalmente se localiza en cuero cabelludo, es la lesión que caracteriza a la aplasia de cutis congénita.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes familiares: Padre, 32 años. Sano. Madre, 32 años. Sana. No consanguinidad.

Antecedentes obstétricos: G1A0.

Embarazo controlado. No consumo de tóxicos ni fármacos. Serologías habituales: normales.

→ Retraso del crecimiento intrauterino desde la semana 34.

Parto eutócico, a las 39 semanas de gestación.

Recién nacido varón, 2.530 g (P3), longitud 43 cm (<P3) y PC 30,5 cm (P3).

→ **Fenotipo:** Placa de alopecia cicatricial de 4x5 cm en región parietal a sutura sagital. Hipoplasia de falanges distales y uñas del pie izquierdo.

Estudios complementarios:

- Hemograma, bioquímica, PCR: normal.

- Ecografía abdominal, ecocardiograma, fondo de ojo: Normal. Cariotipo: 46,XY.

- Ecografía transfontanelar: No trombosis de seno venoso. No otras alteraciones.

- Rx cráneo: Adelgazamiento de la cortical en la región lateral del hueso parietal-occipital en la zona de lesión. No parece objetivarse solución de continuidad.

Evolución:

Se realizan curas de la lesión con sulfadiazina argéntica.

Ante la sospecha de afectación ósea, se deriva a Centro con Servicio de Cirugía Pediátrica/Cirugía Plástica para continuar observación y tratamiento.

DISCUSIÓN: El síndrome de Adams Oliver (OMIM 100300) es una genodermatosis que se caracteriza por defectos congénitos que afectan al cuero cabelludo, sistema vascular y extremidades. Fue descrito en 1945 por Forrest H. Adams y CP Oliver, quienes publicaron la asociación de aplasia de cutis congénita y anomalías transversales de los miembros en tres generaciones de una familia. Se estima su frecuencia en 0,44/100.000 recién nacidos vivos. Presenta una herencia autosómica dominante con expresividad variable, aunque también se describen casos de herencia autosómica recesiva y otros esporádicos. Aunque la patogenia es desconocida, se postula un proceso disruptivo vascular como mecanismo principal.

El diagnóstico se basa en la presencia de aplasia de cutis congénita y defectos asimétricos de extremidades (ausencia o hipoplasia de falanges distales y dedos). En la literatura, se describe la presencia de anomalías vasculares (cutis marmorata telangiectásico) hasta en el 15% de los casos. Otros defectos asociados reflejados serían: dilatación y tortuosidad de venas del cuero cabelludo (12-20%), malformaciones cardíacas (15-20%), microcefalia, ventriculomegalia, atrofia de nervio óptico, mamilas supernumerarias, criptorquidia y alteraciones renales.

El tratamiento dependerá de los órganos afectados y el grado de compromiso de los mismos. Pronóstico variable según las complicaciones asociadas.

CONCLUSIÓN:

Dada la expresividad variable del síndrome de Adams-Oliver, es importante reconocer la presencia de rasgos mínimos en los pacientes que presenten aplasia de cutis congénita. La presencia de otras malformaciones asociadas condiciona el tratamiento y pronóstico. Se recomienda un manejo multidisciplinar.

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

*Exposición clínic muy variada → inter-
conf. molecular*

HEMIHIPERTROFIA Y MANCHAS HIPERPIGMENTADAS

E Zuazo Zamalloa^{1,4}, E Blarduni Cardon¹, N Pacho Beldarrain¹, S Iparragirre Rodríguez¹. P Di Franco Sío¹, B Aseginolatz Zabaleta², E Bermejo-Sánchez^{3,4}

¹Servicio de Pediatría y ²Servicio de Dermatología .Hospital de Zumárraga. Guipúzcoa.

³ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid.

INTRODUCCIÓN:

La hemihipertrofia se define como "sobrecrecimiento de una parte del cuerpo en un grado mayor al de la variación normal". Puede ser congénita o adquirida, sindrómica (*Neurofibromatosis*, *Klippel-Trenauney*, *Proteus*, *Beckwith-Wiedemann*) o aislada, total o limitada. Debe investigarse la presencia de neoplasias embrionarias (riñón, glándula suprarrenal, hígado).

La frecuencia en el ECEMC es de 0,02 por cada 1.000 RN vivos.

CASO CLÍNICO:

Niña de 2 años y medio remitida por traumatología al año de vida por una hemihipertrofia que afecta a toda la extremidad inferior derecha.

Antecedentes familiares: Padre: diabetes tipo II. Madre y hermana de 5 años sanas.

Antecedentes personales: Embarazo y parto normal. Peso natal: 3.700 g. Rasgo falciforme. Sana hasta la actualidad.

Exploración actual: Peso: P90-97. Talla: P75-90. PC: P90-97. (Percentiles similares desde el nacimiento)

Aumento global de la extremidad inferior derecha sin anomalías asociadas. (A los 29 meses: longitud del muslo derecho 3,5 cm mayor que el izquierdo, pierna y tobillo 2 cm mayores y pie derecho 2 cm más largo). Máculas hiperpigmentadas en cara interna de la extremidad inferior izquierda, área genital, lumbar, tronco. Hiperpigmentación del cuello.

Estudios complementarios:

- **Ecografía de caderas:** normal.
- **Ecografía abdominal** (seriadas cada 6 meses): normal.
- **Eco doppler** arterial y venoso de la extremidad inferior derecha: normal.
- **Estudio genético del Síndrome de Beckwith-Wiedemann:** No presenta alteraciones en la secuenciación del exón codificante del gen *CDKN1C*.
- Pendiente estudio genético de la Neurofibromatosis tipo I y exploración oftalmológica.

Evolución:

Sin incidencias salvo la hemihipertrofia.

COMENTARIOS:

Se presenta este caso clínico para discusión y planteamiento a seguir.

Este póster será comentado por el Dr. Lluís Montoliu y todos los participantes en la Reunión

→ Hemihipertrofia

eco del codo 6 m por
tumor

UNA NIÑA CON DISCROMÍA DE LA PIEL QUE SE ASEMEJA AL MOSAICISMO PIGMENTARIO

E Zuazo Zamalloa^{1,2}, J Calzada Barrena¹, A Pérez Sáez¹, M Imaz Murgiondo¹, C Zabaleta Camino¹, E Bermejo-Sánchez^{2,3}

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Zumárraga. Guipúzcoa. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER. U724). Madrid. ³ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

INTRODUCCIÓN:

Los mosaicismos pigmentarios expresan la existencia de dos líneas celulares con diferente información genética para un carácter determinado en un mismo individuo. Se manifiestan como zonas de hiper o hipopigmentación de distribución según patrones pigmentarios. Happle propuso en 1993 la clasificación actualmente utilizada de los patrones pigmentarios asociados a mosaicismos humanos, que incluye: líneas de Blaschko finas y gruesas, en "damero o tablero de ajedrez", filoide y parches sin separación en línea media. Posteriormente se agregó el patrón lateralizado. Existen casos que además desarrollan otras alteraciones, sobre todo neurológicas, oftalmológicas y óseas.

La frecuencia de manchas acrómicas en el ECEMC es de 0,06 por cada 1.000 RN vivos

CASO CLÍNICO:

Niña de 3 años y medio, remitida a consulta por manchas cutáneas más evidentes a partir del 4º mes.

Antecedentes Familiares: Padres y hermana de 8 años sanos, 2 hermanos del padre tuvieron un mechón blanco en la infancia.

Antecedentes Personales: Estatura y peso normales. Somatometría al nacimiento: Peso 3.545 g. (P50-75), Talla 51 cm. (P75) y PC 33,5 cm. (P25). Sin problemas de salud. Audición, dentición, uñas, sudoración y mandíbula normales.

Desarrollo psicomotor: Deambulación al año; no tiene problemas de relación; leve retraso en el lenguaje; buena progresión en la escuela.

Exploración (edad 3 años y 3 meses): Peso: 14,6 Kg. (P50); Talla: 95,4 cm. (P50); PC: 47 cm. (P3-10). Blefarofimosis. Discromía cutánea (incluso en pelo, cejas y pestañas), alternando zonas de hipo e hiperpigmentación. Resto de exploración normal.

Estudios complementarios:

- Estudio oftalmológico, inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias: normales.
- RNM cerebral (edad: 7 meses): normal.
- Estudio del Síndrome de Griscelli tipo 2: no se detectan mutaciones en el gen *RAB27A*

Evolución:

No ha presentado problemas salvo la discromía.

COMENTARIOS:

Se presenta este caso clínico para discusión y planteamiento a seguir.

No responder, 70% n.

Este póster será comentado por el Dr. Lluís Montoliu y todos los participantes en la Reunión

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN UN NIÑO CON TALLA BAJA Y RASGOS DISMÓRFICOS

A Barcia Ramírez

UGC Pediatría y Neonatología del Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

INTRODUCCIÓN: Se presenta el caso de un varón de 7 años, en seguimiento por talla baja y rasgos dismórficos, con diagnóstico desconocido hasta la fecha, en el que se plantean distintos síndromes dentro de su diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO: Varón de 7 años y 1 mes, remitido desde la consulta de Endocrinología para valoración por talla baja y rasgos dismórficos. **Antecedentes familiares:** Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Talla de la madre: 156 cm. Talla del padre: 162 cm. Dos hermanas de 15 y 13 años, sanas. La madre tiene 8 hermanos, de los cuales un varón recibió tratamiento con GH. Talla de los abuelos paternos y maternos no supera los 165 cm aprox. **Antecedentes personales:** Gestación natural, 38 semanas, sin antecedentes de interés; la madre fumaba 5-6 cigarrillos diarios. Peso al nacer 3.300 g (P50-75). No recuerdan longitud, refieren que lo veían pequeño respecto a las hermanas. No recuerdan PC. Ingreso hospitalario a los 3 años por hepatomegalia que supuestamente ha persistido todo este tiempo, aunque no se ha demostrado en ecografías seriadas. Encopresis y enuresis diurna y nocturna a pesar de control de esfínteres desde los 2 años y 9 meses. En seguimiento por talla baja desde los primeros meses. Velocidad de crecimiento +0,23 DS. No infecciones recurrentes, una crisis convulsiva febril. No problemas auditivos ni de visión. Desarrollo psicomotor: Normal. Dentición primaria normal. Pendiente de salir algunas piezas dentarias definitivas.

Estudios complementarios:

1. **Análítica:** Hemograma, estudio de coagulación, bioquímica general, hormonas tiroideas, transaminasas, serología hepatitis, CMV, toxoplasma y VEB, estudio de celiaquía, ANA, ANCA, GAGs en orina de 24 horas (realizadas a los 3 años): Normales. Calcio normal. Fósforo levemente aumentado (6,0 mg/dl). IGF-1, IGF-BP3, FSH, LH y Testosterona normales.

2. **Mapa óseo y edad ósea (7 años):** Celdas mastoideas poco desarrolladas o aireadas. Pectus excavatum leve. Escotadura ciática obtusa. Cuellos femorales planos. Pseudoepífisis en la base del segundo metacarpiario. Múltiples núcleos de osificación del carpo. Retraso en la maduración del carpo (edad ósea 2 años).

4. **Ecocardiografía:** Insuficiencia aórtica mínima. Resto normal.

5. **Cariotipo bandas G:** 46,XY normal.

Exploración física: Peso 22,6 kg (P45); Talla 111 cm (justo por debajo de P3; sigue su curva de crecimiento, -2,29 DS); PC 50 cm. (P10). Talla baja llamativa, sensación de acortamiento de miembros. Braquicefalia leve, frente amplia, no implantación baja del cabello, no pelo en pico de viuda. Cara triangular. Ojos con fisuras palpebrales cortas y algo descendentes, cejas rubias finas, no hiper ni hipotelorismo. Nariz con puente nasal alto, tubular, con hipoplasia de alas nasales. Mejillas llenas. Boca algo pequeña, labios algo gruesos, no evertidos, paladar alto y ojival, malposición de dientes de arcada inferior. Micrognatia leve. Orejas grandes y despegadas, con implantación normal, y escasa formación de pliegues en pabellones auriculares, helix fino. Tórax ancho, cuello normal, leve pectus excavatum. ACP: soplo sistólico II/VI en foco mitral, resto normal. Espalda normal. Abdomen: no hepato ni esplenomegalia. No hernias. Genitales externos masculinos, pene con tamaño y forma normal, escroto normal (no escroto en chal), testes en bolsa, aprox. 2-3 cc. Extremidades cortas, con aspecto de discreto linfedema (más en piernas). Leve cubitus valgo. Genu valgo bilateral, pies planos valgus. Manos y pies pequeños, braquidactilia más llamativa en manos. Dedos cortos a expensas de 3ª falange, algo afilados en la punta, excepto el pulgar que es algo ancho. Nudillos presentes al cerrar la mano. Pliegue palmar transversal bilateral. No alteraciones en la piel. No hiperlaxitud.

COMENTARIOS/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1. El paciente fue derivado desde Endocrinología con sospecha de síndrome de Noonan, aunque las características clínicas (fenotipo, exploración cardiológica) no concuerdan mucho con este síndrome, si bien podría tratarse de un cuadro Noonan-like.

2. Los hallazgos en el mapa óseo son muy inespecíficos, y no permiten enfocar el diagnóstico hacia una osteodisplasia concreta, aunque ayuda a descartar cuadros como la acrodisostosis, o el síndrome trico-rino-falángico (que por el fenotipo facial se llegó a plantear que fuera un caso leve), ya que no hay epífisis en cono, y otras características clínicas tampoco están.

X 3. Se ha planteado también la posibilidad de un síndrome de Aarskog, pero no tiene hipertelorismo ni escroto en chal.

4. Aunque la facies, la braquidactilia y la talla baja podrían ser compatibles con el pseudohipoparatiroidismo y pseudopseudohipoparatiroidismo, u osteodistrofia hereditaria de Albright, no hay macrocefalia relativa, ni osificaciones ectópicas, ni ausencia de nudillos al cerrar los puños. Aún así, no tiene realizados niveles de PTH ni de proteína Gs-alfa, que ayudarían a descartarlos por completo.

Se presenta este caso en la Reunión del ECEMC para poder hacer una valoración en conjunto con el resto de asistentes y ver si se puede orientar algo más el diagnóstico antes de pedir otras pruebas complementarias costosas pero que finalmente no aporten mucha más información.

Long. de huesos.

→ Talla G/P

alt. gen. #AS

Este póster será comentado por todos los participantes en la Reunión