

## REPORTE DE CASOS

**El síndrome de masa - reporte de una familia**

\*Herreros M.B. de, Ascurra M

Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS)  
Universidad Nacional de Asunción. (UNA)**RESUMEN**

El síndrome de Masa, Síndrome de Bianchine-Lewis, Síndrome de Gareis- Masson, Síndrome de retardo mental ligado al X y pulgar incluido, retardo mental con pulgar en aducción o retardo mental con pulgar incluido congénito, Síndrome de CRASH; es una forma de retardo mental raro, de etiología recesiva ligada al X. Los criterios mayores de diagnóstico son: retardo mental, afasia, marcha arrastrando los pies y aducción de los pulgares, de donde viene su nombre por las siglas en inglés (Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted thumbs- MASA). El gen mutado es L1CAM que codifica la Molécula de Adhesión Celular L1, y mapea en Xq28. Este gen es el mismo de la hidrocefalia ligada al X y de la Paraplejía Espástica Complicada tipo 1. La mayoría de los pacientes son varones, sin embargo existen familias con mujeres afectadas, pero en general las mujeres portadoras son asintomáticas. La variabilidad clínica inter e intra familiar de los afectados es amplia. Reportamos el caso de un paciente del sexo masculino de 10 meses de edad, producto del primer embarazo de una pareja joven, no consanguínea, que consulta por retraso del desarrollo sicomotor y aducción de ambos pulgares. En la Tomografía computarizada del cráneo se observa: ventrículos laterales muy agrandados y disgenesia del cuerpo calloso. Su estudio cromosómico es normal. Se trata de una familia en la cual dos hermanos de la madre y un hermano de la abuela materna también están afectados por retardo mental, pulgares en aducción y marcha arrastrada. En estos pacientes no se realizó el estudio cromosómico y no tenían diagnóstico hasta este momento. En este trabajo se resalta la importancia del diagnóstico certero de patologías genéticas en países subdesarrollados a través del conocimiento de las manifestaciones clínicas de las patologías, aunque no dispongamos de medios de diagnóstico más avanzados. En esta familia el diagnóstico recién fue realizado en el propósito y por lo tanto la misma no pudo beneficiarse de un correcto asesoramiento genético.

**Palabras claves:** retardo mental ligado al X, síndrome, pulgares en aducción.

**The masa syndrome- a case report family****ABSTRACT**

The MASA syndrome, Bianchine Lewis Syndrome, Gareis Masson Syndrome, Mental Retardation and adducted thumbs syndrome, Mental Retardation with adducted thumbs, Mental Retardation with congenital adducted thumbs or CRASH syndrome, is a rare form of X linked mental retardation. The main features are: mental retardation, aphasia, shuffling gait, adducted thumbs and its name comes from the first letters of these characteristics (MASA). The locus is Xq28 and the mutated gene is L1 CAM, which encodes for the neural cell adhesion molecule 1. This is the same gene of the X-Linked Hydrocephalus Spectrum and the Complicated Cerebral Palsy type 1. The majority of the patients are men although there are families with affected girls but, in general, female carriers are asymptomatic. There is a wide intra and inter clinical variety of the affected patients. Here we report the case of a 10-month old boy that was the first child of young, apparently healthy, non-consanguineous parents. He consulted with us because of psychomotor retardation and adducted thumbs. The CAT scan of the brain showed enlarged lateral ventricles and dysgenesis of the corpus callosum. The high-resolution chromosomal analysis was normal. Two maternal uncles and one brother of the maternal grandmother also had mental retardation, adducted thumbs and shuffling gait. These patients did not have either chromosomal analysis or diagnosis until now. In this paper, we highlight the importance of the accurate diagnosis of genetic syndromes, even in countries with few and not very advanced genetic analysis. Our patient was the first member of the family diagnosed and therefore the have not received the benefits of Genetic Counselling until now.

**Keywords:** X-bound mental retardation, syndrome, adducted thumbs

\* Correspondencia: [genetica@iics.una.py](mailto:genetica@iics.una.py)

## INTRODUCCION

El retardo mental (RM) ligado al X se divide en sindrómico y no específico. Han sido identificados aproximadamente 130 retardos mentales ligados al X, 25 locus mapeados y clonados y otros 55 mapeados pero no clonados. De los síndromes de RM ligado al X, algunos son muy bien conocidos y estudiados, como el X Frágil o síndrome de Martín Bell, que es la causa más común de retardo mental hereditario y otros síndromes son solo representados por una sola familia (Ej, Arena y síndrome de Mono Amino Oxidasa- A) Además, han sido mapeadas unas 75 familias con retraso mental ligado al X no sindrómico y 7 genes causantes identificados. Estos genes están comprometidos en las funciones del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

La prevalencia de los retardos mentales ligados al X ha sido estimada en 1.8/1000 varones con una frecuencia de portadores de 2.4/1000 mujeres.<sup>2</sup>

El síndrome de Masa, Síndrome de Bianchine-Lewis, Síndrome de Gareis- Mason, Síndrome de retardo mental ligado al X y pulgar incluido, Retardo mental con pulgar incluido congénito, Síndrome de CRASH, es una forma de retardo mental raro de etiología recesiva ligada al X.<sup>3</sup> Bickers y Adams describieron en 1949 la hidrocefalia con estenosis acueductal ligada al X y luego en 1974 Bianchine y Lewis delinearon el síndrome de Masa<sup>4</sup>. Los criterios mayores de diagnóstico son: retardo mental, afasia, marcha arrastrando los pies y aducción de los pulgares, de donde viene su nombre por las siglas en inglés. (Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted thumbs-MASA)<sup>3,7</sup>. Los pulgares en aducción se deben a la ausencia de los músculos *extensor pollicis longus* o *brevis*<sup>7</sup>.

El gen mutado es L1CAM que codifica la Molécula de Adhesión Celular L1, y mapea en Xq28, este gen es el mismo de la hidrocefalia ligada al X y de la Paraplejía Espástica Complicada tipo 1<sup>3,5</sup>. La mayoría de los pacientes son varones, pero existen familias con mujeres afectadas, aunque en general las mujeres portadoras son asintomáticas. Existe una gran variabilidad clínica intra e inter familiar de los afectados<sup>3-5,8</sup>.

El desarrollo sicomotor va de normal a severamente retrasado, se observa espasticidad de miembros inferiores, lo que produce una marcha arrastrando los pies y

reflejos tendinosos aumentados en miembros inferiores. También se observa microcefalia y anomalías del lenguaje, a veces severas hasta llegar a la afasia. La estatura es baja, se pueden ver lordosis o cifosis de columna, pies planos o cavos. Han sido identificadas solo 25 familias con 125 miembros afectados con hidrocefalia ligada al X y han sido reportados unos 100 casos de Síndrome de MASA, el 100% de los mismos con retardo mental y el 90% con aducción de los pulgares<sup>5</sup>. Otras anomalías del sistema nervioso central como agenesia del cuerpo caloso, son comúnmente reportadas en el síndrome de MASA y en la hidrocefalia ligada al X. Es muy importante la historia familiar para realizar el diagnóstico certero, en ambos síndromes<sup>5</sup> Se puede realizar el diagnóstico prenatal por ecografía de los ventrículos agrandados (aunque la hidrocefalia puede ser postnatal o no producirse nunca) y la presencia de aducción de los pulgares, sobre todo en los casos familiares<sup>4,5</sup>.

## REPORTE DE LOS CASOS

**CASO 1:** Paciente del sexo masculino de 10 meses de edad, que consulta por retraso del desarrollo sicomotor y pulgares en aducción. El niño es el producto del primer embarazo de una pareja joven, no consanguínea.

**Antecedentes familiares:** 2 hermanos de la madre y un hermano de la abuela materna también tienen retraso mental, pulgares en aducción y marcha arrastrada. No hay antecedentes patológicos, ni de ingestión de medicamentos durante el embarazo. Prenatal: la madre refiere movimientos normales. Nace en un parto normal a término. Al nacer: peso: 2250grs. perc. <p3, talla: 50cm. perc.50, circunferencia cefálica, CC:33cm. perc. -2DS. Llanto espontáneo al nacer, no necesitó O2 ni incubadora, no tuvo convulsiones ni ictericia. Alimentación: pecho materno, succión normal. Sostén cefálico a los 7 meses, en el momento de la primera consulta no se sienta, ni tiene lenguaje. Al examen físico: talla: 72cm perc.10, circunferencia cefálica, CC: 47cm. perc. 75. Ojos grandes y de forma almendrada hipertelorismo, frente amplia, cejas marcadas, boca abierta, protrusión lingual. Asimetría de cráneo. Puente nasal ancho, nariz corta de punta ancha.

**Abdomen:** No visceromegalia. Ruidos cardiacos normales. Genitales: pene normal, testículos en ascensor. Pliegues palmares bilaterales, equivalentes. Pulgares en aducción. Hipertonía de miembros inferiores, hipotonía de tronco. Reflejos tendinosos aumentados en miembros inferiores.

**ESTUDIOS:** Tomografía computarizada (TAC) de cráneo simple: ventrículos laterales agrandados, disgenesia de cuerpo calloso. Estudio cromosómico de Alta resolución: 46,XY normal. TSH: normal. Fenil Alanina en sangre: normal. Diagnóstico clínico: Síndrome de Masa. La madre de caso 1 tiene inteligencia normal, no tiene los pulgares en aducción, ni marcha arrastrada. Tiene hipertelorismo, ojos grandes y almendrados, nariz corta y de punta ancha y frente amplia, muy parecida a casos 1 y 3.

**CASO 2:** Paciente de sexo masculino, de 33 años de edad, hermano de la madre de caso 1. El paciente tiene retraso mental (no evaluado), nunca asistió a la escuela, tiene ambos pulgares en aducción, marcha arrastrando los pies (paraplejía espástica) y reflejos tendinosos de miembros inferiores aumentados. Su desarrollo sicomotor fue muy retrasado; sostén cefálico: 2 años, sedestación: 2 años, marcha: 4 años, lenguaje: 4 años. Actualmente habla bien. Talla: 1,74cm perc. 50-75, circunferencia cefálica, CC: 57cm. perc. 75. Pulgares en aducción, nariz de base y punta anchas, ojos grandes, hipertelorismo, exotropía derecha, cejas marcadas. Asimetría de cráneo.

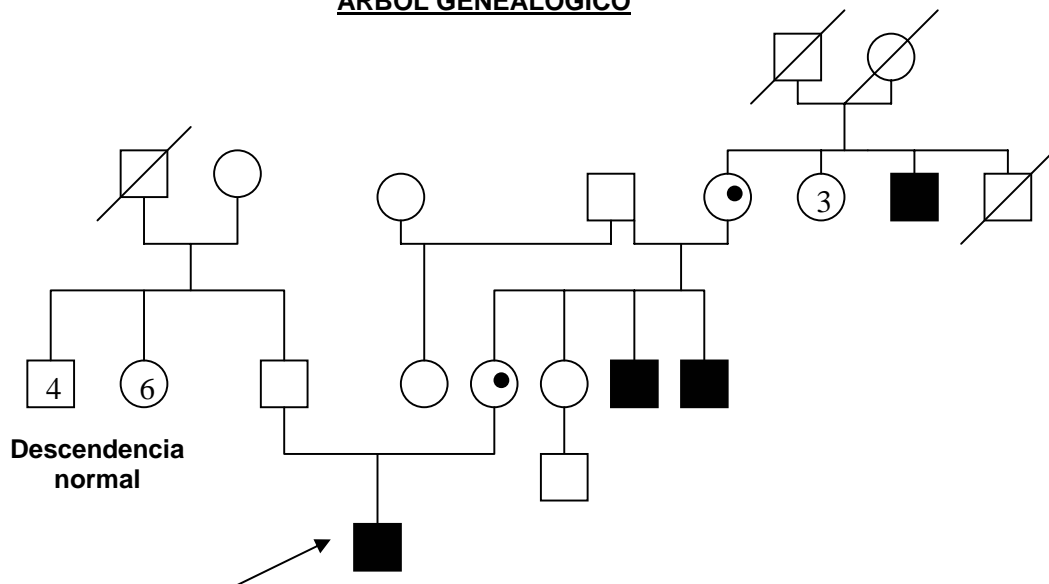
De carácter alegre y sonrisa fácil. No tiene estudios auxiliares de diagnóstico.

**CASO 3:** Paciente de sexo masculino de 28 años de edad, también hermano de la madre de caso 1. El paciente tiene retraso mental (no evaluado), nunca asistió a la escuela, tiene ambos pulgares en aducción, marcha arrastrando los pies (paraplejía espástica) y reflejos tendinosos de miembros inferiores aumentados. Su desarrollo sicomotor fue retrasado; sostén cefálico: 6-8m + -, sedestación: 1 año, marcha: 6 años, lenguaje: 4 años. Actualmente habla poco, pero bien, responde con palabras sueltas.

Talla: 1,66 cm. Perc. 10-25, circunferencia cefálica, CC: 61cm. perc.>+2DS. Nariz de base y punta anchas, ojos grandes, hipertelorismo, exotropía izquierda, cejas marcadas, frente amplia, asimetría de cráneo, muy parecido a caso 1. Pulgares en aducción. De carácter alegre y sonrisa fácil. No tiene estudios auxiliares de diagnóstico.

**CASO 4:** Paciente de sexo masculino de 56 años de edad, con retraso mental, no evaluado. Hermano de la abuela materna de caso 1. Tiene ambos pulgares incluidos y camina arrastrando los pies. El examen físico no fue realizado. No tiene estudios auxiliares de diagnóstico.

**ÁRBOL GENEALÓGICO**



## DISCUSION

El síndrome de MASA es un desorden genético ligado al X, en el cual los varones sufren de retardo mental, pulgares en aducción y marcha arrastrada. Se reportan estos cuatro miembros de una familia, los cuatro pacientes tienen características clínicas similares a las descritas por Bianchine y Lewis y luego por otros autores<sup>4</sup>. En esta familia el diagnóstico recién se realizó en el cuarto miembro afectado, de la tercera generación, por tanto la misma no pudo beneficiarse de un correcto y pronto asesoramiento genético. La base de datos de retardos mentales ligados al X (XLMR) desarrollada por Arena y Lubs en 1991 ha sido actualizada para incluir ahora todos los retrasos mentales ligados al X e incluye actualmente 123 síndromes, 59 familias con retraso mental ligado al X no específico y 60 familias del estudio Miami/Greenwood<sup>9</sup>.

El asesoramiento genético familiar solo puede realizarse cuando se tiene un diagnóstico de certeza. El diagnóstico de la mutación L1CAM es difícil, ya que las mutaciones son diversas y pueden no ser detectadas, además aun no se puede descartar la posibilidad de que exista un segundo locus en Xq28<sup>3</sup>. Se puede hacer el diagnóstico prenatal de la hidrocefalia por ecografía, si esta está presente. Antes de tener un diagnóstico de certeza se debe realizar el diagnóstico diferencial con otros síndromes con los pulgares en aducción como; síndrome de Pulgares incluidos y Pie bot, Freeman Sheldon, Síndrome de Pterygium múltiple, Aracnodactilia contractural congénita, Síndromes de campodactilia de Tel Hashomer, y Guadalajara, Síndrome de pulgar en aducción de Christian, Síndrome de Michels, Síndrome de Peter plus y Paraplejia espástica complicada ligada al X<sup>5,10,11</sup>. Es de destacar que en nuestro país como en otros países del tercer mundo, existen trabas importantes para el diagnóstico, manejo y tratamiento de los niños con problemas genéticos ya que, además de los problemas socio-económicos, no disponemos de muchos estudios especializados.

Eso hace que sea muy importante el conocimiento de las características clínicas de las patologías genéticas, así como también tener muy presente la historia familiar (árbol genealógico) para poder realizar un diagnóstico de certeza y un asesoramiento genético correcto y oportuno.

## REFERENCIAS

- 1- Hamel BC, Poppelaars FA. Sex-linked mental retardation. *Ned-Tijdschr-Geneskd.* 2000; 144(36):1713-6.
- 2- Stevenson RE, Splitting and lumping in the nosology of XLMR. *Am-J-Med-Genet.* 2000; 97(3): 174-82.
- 3- McKusick VA, On line Mendelian inheritance in man. USA: The Johns Hopkins University Press. 2004.
- 4- Jones K, Lyon S, Recognizable Patterns of human malformation. 5<sup>th</sup> ed. USA: W.B. Saunders Company, 1997; p. 188-9.
- 5- Rimoin DL, Connor J, Pyeritz M, Reed E, Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Churchill Livingstone 1997; p.2157-8.
- 6- Buyse ML. Birth defects encyclopedia. USA: Center for Birth Defects Information Services, Inc. Blackwell Scientific Publications. 1990; p.1795-6.
- 7- Oxford Medical Databases. Oxford University Press. Electronic Publishing 1996.
- 8- Rietschel M, Friedl W, Uhlhaas S, Neugebauer M, Heimann D and Zerres K. MASA Syndrome clinical variability and linkage analysis. *American Journal of Medical Genetics.* 1991;41:10-4.
- 9- Cabezas DA, Arena JF, Stevenson RE, Schwartz C, Goldberg S, Morales A, et al. XLMR database. *Am-J-Med-Genet.* 1999 Jul 30;85(3):202-5.
- 10- Dundar M, Kurtoglu S, Elmas B, Demiryilmaz F, Candemir Z, Ozkul Y, and Durak AC. A case with adducted thumb and club foot syndrome. *Clinical Dysmorphology* 2001;10:291-3.
- 11- Claes S, Devriendt K, Van Goethem G, Roelen L, Meireleire J, Raeymaekers P, Cassiman JJ, Fryns JP. Novel syndromic form of X-linked complicated spastic paraplegia. *Am-J-Med-Genet.* 2000 Sep 4;94(1):1-4.