

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

M.L. Martínez-Frías^{1,2}, J. Mendioroz¹, F. López-Grondona¹, E. Bermejo¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, P. Aparicio³, M. Blanco⁴, F. Centeno⁵, L. Cuevas¹, A. Foguet⁶, J.A. López⁷, P. Plaja⁸, A. Pantoja⁹, L. Rodríguez¹, A. Rodríguez⁹, L. Valdivia¹⁰, M.S. Vázquez⁸.

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

³ Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe, Burgos [C. de Castilla y León].

⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra) [C. de Galicia].

⁵ Servicio de Pediatría, Hospital del Río Hortega. Valladolid [C. de Castilla y León].

⁶ Servicio de Pediatría, Hospital Sant Jaume de Olot (Girona) [C. de Cataluña].

⁷ Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez. Lorca (Murcia) [C. de Murcia].

⁸ Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete [C. de Castilla-La Mancha].

⁹ Servicio de Pediatría, Hospital General Básico. Motril (Granada) [C. de Andalucía].

¹⁰ Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Margarita. Córdoba [C. de Andalucía].

Summary

Title: Very few frequent syndromes

This section is based on two facts: First, that the majority of the malformation syndromes are very few frequent. Second, the progressive generalization in our country of the prenatal diagnosis with a high resolution echography performed to all women between 18-20 weeks of gestation as a Service of the National Health System, together with the possibility of voluntary interruption of gestation if fetal anomalies are detected. Thus, the impact of prenatal diagnosis is that the frequency at birth of these syndromes shows an important and progressive decreasing trend. For these reasons, in addition to the difficulty for pediatricians and geneticists or our population to diagnose these usually rare syndromes, the impact of prenatal diagnosis increases the usual difficulties that the young pediatricians and geneticists have to identify these pathologies. This increases the possibility that some affected patients can remain undiagnosed for a long time, or even never be diagnosed.

As started last year in this section of the "Boletín del ECEMC", we present other six syndromes of low frequency in our country.

Introducción

Esta sección se justifica y se basa en dos hechos: Primero, que una gran mayoría de los síndromes malformativos presentan unas frecuencias al nacimiento muy bajas. Segundo, que se ha ido generalizando la posibilidad de que las mujeres embarazadas tengan acceso a una ecografía de alta resolución (que se realiza entre las 18-20 semanas) dentro de los servicios del Sistema Nacional de Salud, junto con la posibilidad legal de interrumpir el embarazo si se detectan defectos fetales. Como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal, la frecuencia al nacimiento de los síndromes malformativos muestra un importante y progresivo descenso.

Por tanto, además de las dificultades que normalmente existen para que los pediatras y genetistas jóvenes de nuestro país puedan conocer y diagnosticar estos síndromes muy raros, al nacer menos niños afectados debido al impacto del diagnóstico prenatal, esas dificultades van a ser aún mayores. Esto puede dar lugar a que algunos pacientes tarden mucho tiempo en ser diagnosticados, o no lleguen a serlo nunca, con la consiguiente angustia familiar y ausencia de una información correcta sobre sus riesgos.

Como ya expusimos al inicio de este nuevo apartado del "Boletín del ECEMC" del año 2002, con objeto de facilitar el reconocimiento de estos síndromes malformativos raros, este año presentamos otros seis.

FIGURA 1
SÍNDROME DE ROBINOW AUTOSÓMICO RECESIVO. (CASO 51-345)

La forma recesiva del síndrome de Robinow, que es usualmente dominante, presenta las mismas características que la forma dominante, con la "cara de feto", presentando frente prominente, hipertelorismo, nariz pequeña, anomalías orofaciales, acortamiento mesomérico, e hipoplasia de genitales. La diferencia clínica con la forma dominante consiste en que en la forma recesiva se presentan múltiples anomalías vertebrales y de costillas. Se considera que puede ser muy frecuente en Turquía, de donde procedían los primeros casos descritos en parejas consanguíneas. La frecuencia se desconoce. En el ECEMC tenemos 2 casos en recién nacidos vivos (RNV), lo que da una frecuencia de 0,1 por 100.000 RNV, y aunque ésta sea la frecuencia mínima, el síndrome es realmente muy poco frecuente.

El gen se ha localizado en el cromosoma 9, concretamente en la región 9q22 (Afzal y cols. 2000. Hum Genet 106:351-354), quienes han observado mutaciones en el dominio intracelular y extracelular del gen ROR2. La naturaleza de estas mutaciones sugiere que la forma recesiva del síndrome de Robinow es causada por una pérdida de la actividad del gen ROR2. Van Bokhoven y cols. (2000; Nature Genet 25:423-426), demostraron que las mutaciones producen una parada prematura de los codones y una proteína no funcional. Mutaciones dominantes en este gen ROR2, dan lugar al tipo B de braquidactilia, por lo que se consideran alélicos.



Frecuencia
en el ECEMC:
2/1.942.617 RNV
0,10 por 100.000 RNV

FIGURA 2
SÍNDROME DE GOLTZ. (CASOS: 37-129 Y 38-1381)

El síndrome de Goltz o síndrome de hipoplasia dérmica focal es una rara dermatosis asociada a trastornos de múltiples órganos, de herencia dominante ligada al X. La mayoría de los casos descritos son mujeres, ya que para los varones homocigotos la enfermedad es letal intrauterinamente. Los rasgos más característicos son lesiones atróficas hipo o hiperpigmentadas de la dermis, de distribución lineal, bilateral y asimétrica, fundamentalmente localizadas en extremidades inferiores con, a veces, herniación de la grasa circundante. Su expresividad es variable pero los afectados suelen presentar además alteraciones óseas, sobre todo con osteopatía estriada, sindactilia del 3er y 4º dedo, ausencia de dedos centrales ("mano en pinza de langosta"), y polidactilia, defectos oculares (coloboma, microftalmía, estrabismo, ectopia lentis), microcefalia, retraso mental, papilomas alrededor de los labios y diversas anomalías cardíacas y digestivas; puede haber formas muy graves. El gen se cree que se sitúa en la región Xp22, aunque hay casos de afectados que no presentan esta mutación. Se ha sugerido también una forma autosómica que podría localizarse en el cromosoma 9, concretamente en la región 9q32.

En el ECEMC hemos identificado 2 casos en recién nacidos vivos (RNV), lo que se traduce en una frecuencia de 0,10 por 100.000 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
2/1.942.617 RNV
0,10 por 100.000 RNV

FIGURA 3
SÍNDROME DE CEFALO-POLISINDACTILIA DE GREIG. (CASOS: 68-293, 81-173 Y 81-251)

Este es uno de los diferentes síndromes considerados autosómicos dominantes que presentan cefalopolisindactilia. Los afectados tienen polisindactilia, generalmente postaxial en manos y preaxial en pies con un primer dedo ancho y con falange terminal bifida. Estos defectos se asocian en grado variable a anomalías craneofaciales que incluyen macrocefalia, abombamiento frontal, hipertelorismo y puente nasal ancho. Ocasionalmente hay agenesia del cuerpo calloso. Se ha denominado síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (SCPSG), ya que algunos casos que no presentaban polisindactilia, se consideraron diferentes y se denominaron "síndrome de Greig". En tres pacientes con SCPSG se observó que tenían una translocación que interrumpía el gen "zinc-finger" GLI3 que se ha mapeado en 7p13. Igualmente, se han detectado mutaciones puntuales del gen GLI3 en casos con este síndrome, y podría ser un síndrome de microdelección. Estos resultados se han observado así mismo en el gen y cromosoma homólogos del ratón, produciendo unas manifestaciones fenotípicas similares a las del síndrome de Greig.

Estudios moleculares recientes, han demostrado que síndromes muy diferentes desde el punto de vista clínico, como el de Pallister-Hall (SPH) y el de la polidactilia postaxial tipo A (PPA-A1), son producidos también por una mutación en el gen GLI3. Las mutaciones son:

Para el síndrome de cefalo-polisindactilia de Greig: GLI3,1486C>T.

Para el síndrome de Pallister-Hall: GLI3,2023delG.

Para la polidactilia postaxial tipo A1: localizado en 7p13, no secuenciado.

La frecuencia de aparición del SCPSG es baja. En el ECEMC tenemos tres casos registrados, lo que da una frecuencia de 0,15 por 100.000 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
3/1.942.617 RNV
0,15 por 100.000 RNV

FIGURA 4
SÍNDROME OTO-PALATO-DIGITAL TIPO I. (CASO: 79-211)

El síndrome oto-palato-digital (OPD) es un síndrome poco frecuente, que se considera debido a un gen semi-dominante ligado al cromosoma X. Este síndrome presenta diferentes afectaciones esqueléticas, sordera de transmisión por afectación de la cadena osicular, paladar hendido y leve retraso mental. La cara, que se describe como con aspecto de un "púgil", se caracteriza por tener hipertelorismo, arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal ancho, nariz y boca pequeñas y fisuras palpebrales antimongoloides. El aspecto de los pies es particularmente característico con un primer dedo ancho, incurvado lateralmente y muy separado del segundo. Se han descrito dos formas: el OPD I con manifestaciones más leves, y el OPD II que tiene unas manifestaciones mucho más graves y es letal en varones. Se supuso que ambos tipos podrían ser alélicos. Estudios de ligamiento sitúan al gen del síndrome OPD I en la región Xq27-q28. Posteriormente, y por estudios de ligamiento, se localizó la forma alélica OPD II en la región más distal Xq28. Más recientemente, en este mismo año 2003, se ha demostrado que ambos tipos, OPD I y OPD II, se producen por una serie de mutaciones funcionales en el gen que codifica la filamina A (FLNA).

La frecuencia de presentación es muy baja, puesto que sólo hemos identificado un caso en el ECEMC (0,05 por 100.000 RNV).



Frecuencia en el ECEMC:
1/1.942.617 RNV
0,05 por 100.000 RNV

FIGURA 5
SÍNDROME DE KINGSTON. (CASO: 85-275)

El síndrome de Kingston, es un síndrome autosómico dominante que tiene una expresión clínica muy variable. En general los afectados presentan coloboma de iris, aunque pueden tener otras anomalías oculares (como anoftalmía/microftalmia, glaucoma, estrabismo), labio leporino y retraso mental en grado variable de moderado a grave. También se han descrito otros hallazgos clínicos que se han considerado parte de las manifestaciones de este síndrome, entre ellas sordera neurosensorial, hematuria y alteraciones de la movilidad extraocular.

Existen muy pocos casos publicados, por lo que se considera muy raro. De hecho, en el ECEMC sólo se ha identificado un caso, lo que da una frecuencia de 1/1.942.617 RNV.

Frecuencia en el ECEMC:
1/1.942.617 RNV
0,05 por 100.000 RNV



FIGURA 6
DISPLASIA METATRÓPICA AUTOSÓMICA DOMINANTE. (CASO 29-2585)

Este síndrome constituye una rara displasia ósea parecida a la displasia de Kniest. Su nombre (que procede del griego) indica que evolutivamente se va produciendo un cambio o reversión de las proporciones del cuerpo. De hecho, al nacer el niño presenta unas extremidades cortas que podrían recordar a la acondroplasia, pero en la evolución se produce un cambio corporal que da un aspecto que evoca al síndrome de Morquio. En los niños que presentan este síndrome se observan las siguientes características: las articulaciones son prominentes, el tórax es estrecho y el coxis largo, que puede dar lugar a un apéndice caudal. Radiológicamente se aprecia estrechamiento de las metafisis y deformidades epifisarias. Las vértebras adelgazan con el tiempo y el paciente desarrolla una cifoescoliosis muy grave. Se cree que se transmite de forma autosómica recesiva, aunque parece existir también una forma dominante, por lo que se ha sugerido que los casos "recesivos" podrían ser debidos a mosaicismo gonadal. Se ha propuesto que puede haber tres tipos: el tipo 1 (forma recesiva no letal), el tipo 2 (forma dominante no letal), y el tipo 3 (forma letal que produce la muerte fetal o en el nacimiento).

En el ECEMC se ha diagnosticado sólo el caso que presentamos lo que da una frecuencia de 1/1.942.617 RNV.

Frecuencia en el ECEMC:
1/1.942.617 RNV
0,05 x 100.000 RNV



Martínez-Frías y cols. 1998. *An Esp Pediat* 49:174-176