

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

J. Mendioroz¹, E. Bermejo¹, F. López-Grondona¹, V. Felix Rodríguez³, L. Valdivia⁴, A. Rosa⁵, M. Blanco⁶, A. Sanchis⁷, F. Centeno⁸, M. J. Espinosa Pérez⁹, A. Ayala¹⁰, J. L. Pérez¹¹, D. Mousallem¹², E. Burón Martínez¹³, M. S. Vázquez García¹⁴, E. Rodríguez-Pinilla¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

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 Virgen de la Salud (Toledo) C. de Castilla-La-Mancha. ⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara. Puertollano (Ciudad Real). C. de Castilla-La-Mancha. ⁵ Servicio de Pediatría, Hospital Nuestra Señora de Alarcos (Ciudad Real). C. de Castilla-La-Mancha. ⁶ Servicio de Pediatría, Hospital Xeral de Vigo (Pontevedra). C. de Galicia. ⁷ Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia). C. Valenciana. ⁸ Servicio de Pediatría, Hospital Río Ortega (Valladolid). C. de Castilla-León. ⁹ Servicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón. Riaño-Langreo. P. de Asturias. ¹⁰ Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). C. de Madrid. ¹¹ Servicio de Pediatría, Hospital Civil de Basurto. Bilbao (Vizcaya). C. del País Vasco. ¹² Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal. Medina del Campo (Valladolid). C. de Castilla-León. ¹³ Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario. (Valladolid). C. de Castilla-León. ¹⁴ Servicio de Pediatría, Hospital General de Albacete. C. de Castilla-La-Mancha.

Summary

In an attempt to facilitate the knowledge of the malformation syndromes that have very few frequencies to pediatricians and first health care physicians, particularly to those of rural areas, we have selected six new syndromes. As in previous years, the syndromes are selected from the ECEMC database registry. In this Boletín we include the following syndromes: Townes-Bröcks, MMT, Smith-Lemli-Opitz, Coffin-Siris, Espleno-gonadal fusion, and Silver-Russell syndromes. For each syndrome, we described the most important clinical characteristics, and the present knowledge of their causal factors.

Introducción

Como en años anteriores, y en un esfuerzo por facilitar su reconocimiento por parte de los pediatras y médicos de atención primaria, sobre todo para los que se encuentran en zonas rurales o lejos de los hospitales de tercer nivel, mostramos otros seis síndromes malformativos poco frecuentes. Estos se han seleccionado de los que exis-

ten en la base de datos del ECEMC, y que para este Boletín son los siguientes: síndrome de Townes-Bröcks, síndrome de MMT, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Coffin-Siris, síndrome de Fusión espleno-gonadal, y síndrome de Silver-Russell. Se hace un resumen de las características clínicas más importantes de cada una, así como de los conocimientos actuales sobre los factores causales y los mecanismos potenciales.

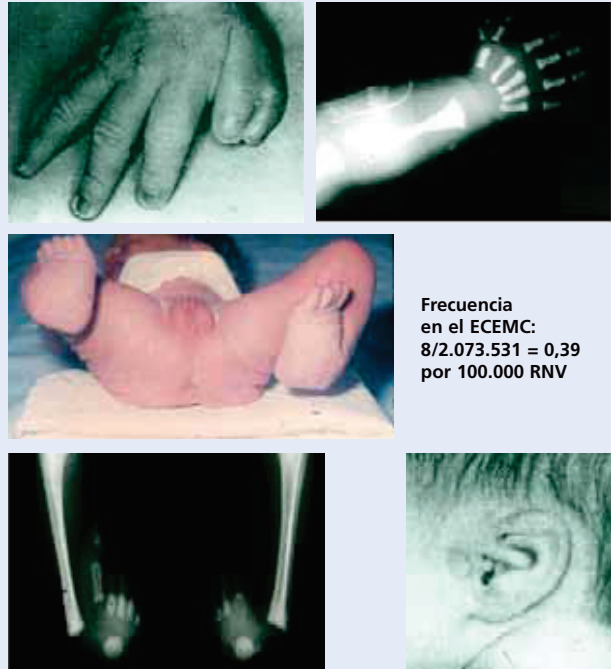
FIGURA 1
SINDROME DE TOWNES-BRÖCKS.

El síndrome de Townes-Bröcks es un síndrome autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Clínicamente se caracteriza por la presencia de defectos anales (ano imperforado o desplazado), anomalías en las manos y especialmente del pulgar (trifalángico, bifido), sordera neurosensorial y alteraciones de los pabellones auriculares. Además, puede asociarse a anomalías renales, cardíacas y a malformaciones en los pies. También aparece descrito en la literatura con el acrónimo REAR (Renal-Ear-Anal-Radial).

Actualmente se sabe que el síndrome se produce por una mutación dentro del gen SALL1 localizado en la región 16q12.1. Este gen codifica una proteína que contienen "dedos de Zinc". En ratones, la inhibición del gen homólogo sall1 da lugar a agenesia/displasia renal severa.

Se cree que la variabilidad clínica que presentan las personas afectadas se debe a un mosaïcismo somático. Por ello, para dar un asesoramiento genético adecuado actualmente se recomienda la búsqueda de mutaciones en un segundo tejido en los padres que puedan tener una mínima expresión del síndrome.

La frecuencia general de presentación se estima en 1 de cada 250.000 nacimientos pero se sabe que muchos casos no son diagnosticados correctamente. En el ECEMC tenemos 8 casos registrados lo que da una frecuencia similar de 1 por cada 259.191 nacidos vivos.



Frecuencia en el ECEMC:
8/2.073.531 = 0,39
por 100.000 RNV

FIGURA 2
SINDROME DE MMT.

Feingold describió dos familias con un síndrome caracterizado por presentar microcefalia, blefarofimosis, anomalías de las manos y pies, y atresia duodenal. Ambas familias tenían una inteligencia normal. Posteriormente, este síndrome recibió el nombre de MMT, acrónimo de Microcefalia, Mesobraquifalanga y fístula Traqueoesofágica, que constituyen la tríada clásica del síndrome.

La mayoría de los pacientes tiene microcefalia con hendiduras palpebrales estrechas y una inteligencia normal con ciertas alteraciones del aprendizaje. Las anomalías de las extremidades son generalmente braquidactilia con agenesia o hipoplasia bilateral de las falanges medias de los dos primeros dedos de las manos, y sindactilia (generalmente de los dedos 2-3 de manos y pies con clinodactilia del 5º dedo). Más raramente se observa atresia u obstrucción esofágica. También hay descritos casos con anomalías cardíacas, vertebrales e imperforación anal.

Su herencia es autosómica dominante y el gen responsable, descubierto en el año 2000, se sitúa en la región 2p23-2p24.

En la literatura hay descritos menos de veinte casos en todo el mundo. En el ECEMC se ha registrado un caso entre 2.073.531 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.073.531 RNV
0,05 por 100.000 RNV

FIGURA 3
SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ (SLO).

Es un síndrome recesivo que presenta microcefalia, retraso mental y del crecimiento, sindactilia de los dedos 2º y 3º de ambos pies y anomalías genitales. Además, los recién nacidos pueden tener graves alteraciones viscerales y, en menor medida, cardíacas, renales y cerebrales por lo que su letalidad es alta. Durante un tiempo, se creyó que existían dos formas alélicas de este síndrome denominadas tipo I y tipo II pero esto no se confirmó con los análisis bioquímicos posteriores.

En 1993, se descubrió que los pacientes con este síndrome presentaban niveles muy bajos de colesterol en plasma y tejidos (inferiores a 50mg/dl) y niveles aumentados de 7-dihidrocolesterol. Esta deficiencia de colesterol (fundamental para la formación de las membranas celulares y para la sustancia blanca cerebral) se produce por la deficiencia de la enzima 7-hidroxicolesterol reductasa.

Actualmente se han identificado dos genes responsables de este síndrome localizados en las regiones 7q32.1 y 11q12-13, que intervienen a diferentes niveles de la cascada de señales del gen Sonic Hedgehog. (Shh). Se cree que esta deficiencia en colesterol provocaría una alteración en la expresión de este gen produciendo las anomalías características. Además, la deficiencia de la 7-Hidrocolesterol reductasa tiene también efectos en los recién nacidos. Ha habido intentos de suplementar la alimentación para evitar el déficit de colesterol pero estudios recientes indican que no se produce una mejoría clínica con el tratamiento aunque si una correlación entre los niveles basales de colesterol y la posterior evolución del caso. Existe la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal basado fundamentalmente en la ecografía. Si la imagen ecográfica sugiriere un SLO y tras la amniocentesis el cariotipo es normal, se puede efectuar la medición de los niveles de esteroides en el líquido amniótico. Los aspectos moleculares del SLO, siguen siendo objeto de estudio.

La frecuencia de este síndrome en EEUU esta estimada en 1 de cada 40.000 nacidos y en Gran Bretaña en 1 de cada 60.000. En el ECEMC tenemos registrados 11 casos lo que equivale a una prevalencia de 1 por 188.503 RNV lo que podría ser debido a un infradiagnostico en las formas menos graves y a la dificultad de diagnóstico clínico en las niñas.



Frecuencia en el ECEMC:
11/2.073.531 RNV 0,53
por 100.000 RNV



FIGURA 4
SINDROME DE COFFIN-SIRIS.

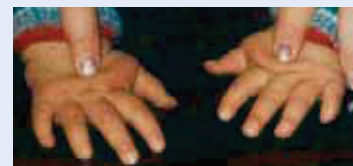
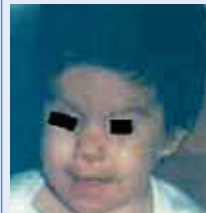
En 1970, Coffin y Siris describieron a tres niñas con cara tosca, microcefalia, hirsutismo, pelo ralo, cejas pobladas, puente nasal aplanado, nariz bulbosa y antevertida, labios finos y boca amplia, bajo peso al nacer, retraso mental y del crecimiento, e hipoplasia o ausencia de las falanges distales de los 5º dedos de las manos y de las uñas de los cuatro extremidades.

Posteriormente se observó que pueden haber otras anomalías adicionales como dificultades al tragar, infecciones, retraso de la dentición y alteraciones cardíacas, cerebrales y del comportamiento; especialmente retraso en el lenguaje, agresividad, trastornos del desarrollo generalizado y miedos poco habituales.

La causa es desconocida. La mayoría son esporádicos aunque hay descritos casos familiares.

El 85% de los afectados son mujeres lo que podría indicar una letalidad en los casos masculinos. No existe actualmente ningún test molecular o bioquímico que confirme la sospecha de Coffin-Siris. El diagnóstico se basa pues exclusivamente en los hallazgos clínicos.

La frecuencia en la población general es muy baja. En el ECEMC tenemos solo 1 caso lo que da una frecuencia de 1/2.073.531 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.073.531 RNV
(0,05 por 100.000 RNV)

**FIGURA 5
SÍNDROME DE FUSION ESPLENO-GONADAL.**

Este es un síndrome extremadamente raro que fue descrito en 1883. Se caracteriza por presentar defectos por reducción de las extremidades inferiores asociados a la fusión entre el bazo y las gónadas. Sin embargo, de los 150 casos descritos en 1999, solo 25 de ellos presentaban la malformación de las extremidades y cerca del 70% presentaban además hipoplasia mandibular. Hasta la fecha, todos los casos descritos han sido esporádicos. Se cree que puede producirse por una disrupción vascular entre la semana 5ª y 7ª.

Hay pocos datos relativos a su frecuencia ya que la fusión espleno-gonadal no suele buscarse, ni tan siquiera en los casos con reducción de extremidades inferiores. Además, en los varones que presentan esta fusión raramente se hace un diagnóstico preoperatorio correcto al confundirse la masa escrotal con un testículo supernumerario, epididimitis, tumores testiculares, hidrocele y quistes del cordón espermático. Sin embargo, es en estos casos en los que hay que tener especialmente en cuenta este diagnóstico. Sería conveniente también, de cara al pronóstico y a la evaluación del riesgo, tenerlo en cuenta a la hora de explorar a los recién nacidos con malformaciones, al menos, de reducción de extremidades.

Como hemos comentado, no hay datos sobre su frecuencia en la literatura ya que es un síndrome muy poco diagnosticado. En el ECEMC solo hay 1 caso documentado entre 2.073.531 RNV.



Frecuencia en el ECEMC: 1/2.073.531 RNV (0,05 por 100.000 RNV)

**FIGURA 6
SÍNDROME DE SILVER RUSSELL.**

Entre 1953 y 1954 Silver y Russell describieron, de forma independiente, unos niños con estatura corta, bajo peso en el momento del nacimiento, alteraciones del desarrollo sexual, hemihipertrofia del cuerpo, cara triangular con frente prominente y barbilla puntiaguda, manchas café con leche y clinodactilia del 5º dedo de ambas manos. Fue definido como "Síndrome de Silver-Russell" en 1988. Posteriormente se ha observado que en algunos casos puede haber retraso mental y del desarrollo, así como alteraciones gastrointestinales. La pubertad sin embargo suele ser normal. Un 10% presenta niveles bajos de gonadotropina en orina, hipoglucemia o alteraciones de la hormona del crecimiento.

Actualmente se considera que su etiología sigue siendo desconocida porque, aunque se ha identificado un gen en la zona 7p11.2 relacionado con este síndrome, hay casos que presentan modelos de herencia diferentes (dominante, recesiva, ligada al X, disomía uniparental tanto paterna como materna), y con distintas alteraciones cromosómicas (mosaicismo de trisomía 18, mosaicismo triploides y diploides, anillos del cromosoma 15 y traslocaciones aparentemente balanceadas), todos con fenotipo de Síndrome de Silver-Russell. Además, se han descrito alteraciones en los cromosomas 7, 8, 15, 17 y 18 pero parece que son los cromosomas 7 y el 17 los que más implicados están.

En la literatura hay descritos más de 500 casos y la frecuencia de aparición varía desde 1 en 3.000 hasta 1 en 100.000 según los trabajos. En el ECEMC tenemos registrado un solo caso entre los 2.073.531 RNV, quizás porque se realiza el cariotipo de alta resolución a todos los niños malformados, aunque también podría ser por la heterogeneidad del síndrome.



**Frecuencia en el ECEMC:
1/2.073.531 RNV
(0,05 por 100.000 RNV)**