

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

J. Mendioroz¹, E. Bermejo¹, S. Martínez Santana², E. De la Serna², J. Gómez-Ullate³, M. Alcaraz⁴, A. Ayala⁵, V. Felix⁶, M. García San Miguel⁷, A. Lara⁸, A. Sanchis⁹, M. Vega¹⁰, E. Mansilla¹, L. Cuevas¹, M.L. Martínez-Frías^{1,11}.

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ² Servicio de Neonatología, Hospital de Girona Dr. Trueta (Girona) [C. de Cataluña]. ³ Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) [C. de Cantabria]. ⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Castillo (Yecla) [Región de Murcia]. ⁵ Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid]. ⁶ Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha]. ⁷ Servicio de Pediatría, Hospital Madrid Montepíncipe (Boadilla del Monte) [C. de Madrid]. ⁸ Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz (Jaén) [C. de Andalucía]. ⁹ Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. ¹⁰ Servicio de Pediatría y Servicio de Ginecología, Hospital Arnau de Vilanova (Lleida) [C. de Cataluña]. ¹¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

As in previous years, six new syndromes have been selected to be included in this section, aimed to make easier the recognition of syndromes with low-frequency by paediatricians and first health care physicians, particularly those of rural areas. In this Boletín, the following syndromes are included: Megalencephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita syndrome, Van der Woude syndrome, Hay Wells syndrome, Zellweger syndrome, Jeune syndrome and Laurin-Sandrow syndrome. For each syndrome, the most important clinical characteristics, and the present knowledge on their causal factors and mechanisms involved are summarized.

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 entre los que existen en la ba-

se de datos del ECEMC, y para este Boletín son los siguientes: Síndrome de Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectática Congénita, síndrome de Van der Woude, síndrome de Hay Wells, síndrome de Zellweger, síndrome de Jeune y síndrome de Laurin-Sandrow. Se incluye un resumen de las características clínicas más importantes de cada uno, así como de los conocimientos actuales sobre los factores causales y los mecanismos implicados.

FIGURA 1

SÍNDROME DE MACROCEFALIA CUTIS MARMORATA TELANGIECTÁSICA.

El término de Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectásica Congénita (M-CMTC) fue acuñado inicialmente por Moore en el año 97, al diferenciar este cuadro clínico de otros similares como el Síndrome de Klippel-Trenaunay o el Sturge-Weber.

Como su propio nombre indica, los signos más constantes son la macrocefalia y el cutis marmorata dentro de un cuadro de sobrecrecimiento que incluye también un cierto grado de asimetría corporal y/o facial y la presencia de un hemangioma característico en el labio superior y el filtrum. Los pacientes presentan con frecuencia un elevado peso al nacimiento.

Con menor frecuencia se encuentran otras malformaciones como sindactilia entre el 2º y 3º dedo de los pies, alteraciones del tejido conectivo como hiperlaxitud articular o hiperelasticidad de la piel, o hipotonía. Ocasionalmente puede haber poli-sindactilia, dolicocefalia y alteraciones cerebrales objetivables por técnicas de imagen. Pueden presentar también retraso del desarrollo psicomotor.

Aunque este cuadro es generalmente benigno, es recomendable vigilar estrechamente aquellos casos en los que se observa una mala ganancia ponderal, puesto que algunos autores señalan que estos pacientes tienen mayor riesgo de muerte súbita por arritmias cardíacas. Además, dado que el riesgo de desarrollar neoplasias se ha estimado en un 5-6%, está justificado efectuar un seguimiento en este sentido para facilitar la detección precoz de las mismas.

La mayoría de los casos son esporádicos. Hasta la fecha no se han descrito casos de hermanos afectados y, puesto que se ha observado un incremento en la edad paterna, el patrón de herencia podría ser autosómico dominante. No obstante, parece que es ligeramente más frecuente en hombres, y el modo de herencia aún no está claro.

No hay datos sobre su frecuencia en la literatura, al haber sido reconocido como una entidad nosológica hace relativamente poco tiempo. En el ECEMC sólo hay 1 caso documentado entre 2.204.264 RNV, lo que puede ser considerado como la frecuencia mínima del síndrome en la población española.



Frecuencia en el ECEMC: 1/2.204.264 RNV 0,05 por 100.000 RNV

FIGURA 2

SÍNDROME DE VAN DER WOUDE.

El síndrome de Van der Woude, descrito inicialmente en 1845, es una entidad hereditaria rara, aunque de fácil diagnóstico en los pacientes que presentan fositas en el labio inferior, ya que son muy características. Sin embargo, puede ser difícil de reconocer cuando se manifiesta también con fisura labio-palatina. Se calcula que el 2% de los casos de fisura labio-palatina tienen el síndrome de Van der Woude.

Se han descrito otros defectos asociados, como adhesiones entre maxilar y mandíbula, ausencia de dientes, anquiloblafaron o alteraciones de extremidades, pero su frecuencia de aparición es muy baja. La inteligencia de las personas afectadas es normal.

Su herencia es autosómica dominante, con una alta penetrancia y expresividad variable. La mutación genética responsable se localizó inicialmente en la región 1q32-q41, afectando al gen que codifica el factor 6 de regulación de los interferones alfa y beta (IRF6). Alteraciones de este mismo gen dan lugar al Síndrome de Pterigium múltiple, por lo que ambos síndromes se consideran alélicos. De hecho, en este último también se pueden observar las fositas labiales. Posteriormente, se han identificado otros loci con alteraciones menos frecuentes, situados en las zonas 1p34 y 17p11.2, que también dan lugar al S. de Van der Woude, por lo que es un síndrome genéticamente heterogéneo.

La frecuencia de este síndrome varía según los autores, entre 1 de cada 35.000 y 1 de cada 100.000 RNV en la población caucásica. Hasta la fecha hay más de 900 casos publicados. En el ECEMC se han registrado 3 casos, lo que equivale a una prevalencia mínima de 1 por cada 734.754 RNV. Es un síndrome claramente infradiagnosticado; por ello, la presencia de hoyuelos labiales debe alertar sobre la posibilidad de que se trate de una expresión mínima de este síndrome.



Frecuencia en el ECEMC: 3/ 2.204.264 RNV 0,14 por 100.000 RNV

FIGURA 3
SÍNDROME DE HAY-WELLS.

El Síndrome de Hay-Wells o AEC (*acrónimo inglés de Ankyloblepharon-Ectodermal dysplasia-Cleft lip/palate*), es una displasia ectodérmica hereditaria que fue descrita por Hay y Wells en 1976.

Las manifestaciones faciales más frecuentes son anquiblefaron, fisura palatina y/o labio leporino, hipoplasia maxilar y malar, hipodoncia y displasia del esmalte dentario. El pelo es fino, quebradizo y escaso. En la piel aparecen zonas de hiperpigmentación difusa, queratosis palmar y plantar, hipo o anhidrosis, y marcada distrofia e hipoplasia ungüeal. Más raramente los pacientes pueden presentar agenesia de los puntos lacrimales dando blefaritis y fotofobia.

Tiene un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. Recientemente se ha identificado el defecto genético en la región 3q27. Las mutaciones que se producen en el gen p63, situado en esta región, se traducen en alteraciones del dominio de interacción SAM (S-adenosil-metionina) de la proteína codificada, alterando su capacidad de interacción con otras proteínas. El síndrome EEC (Ectrodactilia, displasia Ectodérmica y Fisuras Orales) y el Síndrome de Rapp-Hodgkin se producen también por alteraciones en este mismo gen, pero dando lugar a modificaciones en otra región de la misma proteína, más concretamente en su zona de unión al ADN. Así, dependiendo de las mutaciones génicas se observan fenotipos distintos, pudiendo establecerse una correlación entre genotipo y fenotipo.

Las únicas cifras que hemos encontrado en la literatura sobre la frecuencia de este síndrome corresponden a un trabajo publicado con los datos del ECEMC por Martínez-Frías y cols. [An Esp Pediatr 1996;45(1):101-4]. En el ECEMC hay registrados hasta la fecha 3 casos, lo que representa 1 caso por cada 734.754 RNV, cifra ligeramente inferior a la descrita en el citado trabajo, lo que podría estar relacionado con el mayor impacto del diagnóstico prenatal.



Frecuencia en el ECEMC: 3/ 2.204.264 RNV
0,14 por 100.000 RNV

FIGURA 4
SÍNDROME DE ZELLWEGER.

El Síndrome de Zellweger es una rara enfermedad genética, caracterizada por la reducción o ausencia de peroxisomas en las células hepáticas, renales y del SNC.

Se trata de una leucodistrofia en la que se ve afectada la formación de las capas de mielina como consecuencia del acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga, afectando al desarrollo cerebral y produciendo graves alteraciones como micropaquigiria, lencefalia y heterotopias neuronales. El fenotipo facial es muy característico, inexpressivo, con cierto grado de turricefalia, frente amplia, hipoplasia de arcos supraorbitarios, opacidad corneal, cataratas y, a veces, protrusión lingual. Además suelen tener otras alteraciones visuales, hipotonía muy marcada y hepatomegalia. Más ocasionalmente, pueden presentar retraso del crecimiento, retraso mental, epilepsia, ictericia o sangrado intestinal. Los niveles de hierro y cobre en la sangre están aumentados.

El síndrome, de herencia autosómica recesiva, puede aparecer como consecuencia de una mutación acaecida en alguno de los múltiples genes involucrados en la biosíntesis de los peroxisomas. El primer gen responsable detectado para esta enfermedad, el PXR1, localizado en el cromosoma 12p13.3, codifica una proteína de membrana peroxisómica que actúa introduciendo en estos orgánulos los enzimas necesarios para el correcto funcionamiento celular. Se ha identificado una gran heterogeneidad genética para este síndrome ya que actualmente se conocen más de 14 genes implicados en distintos niveles del funcionamiento de los peroxisomas, situados en los cromosomas 1, 2, 6, 7, 12 y 22, y que dan lugar al síndrome de Zellweger.

Esta enfermedad no tiene cura y su tratamiento es sólo paliativo. El pronóstico es malo, con una elevada tasa de mortalidad antes del sexto mes de vida debido a las complicaciones respiratorias y hepáticas.

Su prevalencia varía, según los registros, entre 1 de cada 25.000 RNV y 1 de cada 100.000 RNV. En el ECEMC se ha registrado una frecuencia que equivale a 1 caso por cada 314.895 RNV, que debe considerarse como una estimación mínima de la prevalencia del síndrome.



Frecuencia en el ECEMC: 7/2.204.264 RNV
0,32 por 100.000 RNV

FIGURA 5
SÍNDROME DE JEUNE.

También denominado *distrofia torácica asfixiante*. Es una rara condrodistrofia, en la que el desarrollo deficiente de la caja torácica, con frecuencia, produce una grave compresión externa del pulmón, dando lugar a insuficiencia respiratoria grave, y que puede conducir a la muerte durante los primeros meses de vida hasta en el 70% de los casos.

Esta displasia esquelética presenta además del tórax muy estrecho y alargado, acortamiento de miembros e importantes alteraciones pulmonares y renales. El recién nacido presenta más raramente mala absorción y alteraciones de la retina. En la radiología se aprecia tórax en campana, con diámetro antero-posterior reducido y costillas horizontalizadas de extremos irregulares, alas ilíacas cortas y en ángulo recto, acetábulo "en tridente", acortamiento de las extremidades y osificación prematura de las epífisis femorales. A partir de la adolescencia hay que vigilar los posibles fallos renales, cardíacos, hepáticos y pancreáticos.

Además, es importante establecer el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Ellis-Van-Creveld. En éste los pacientes presentan puentes dérmicos gingivales y displasia ungueal, que no se encuentran en la displasia torácica asfixiante de Jeune, la cual, en cambio, presenta con más frecuencia polidactilia en extremidades inferiores y alteraciones renales.

Tiene herencia autosómica recesiva y el gen responsable se ha situado en la banda 15q13. Sin embargo, los estudios mutacionales de dos posibles genes candidatos, el *GREM1* y el *FMN*, realizados en 4 familias afectadas, no revelaron ninguna mutación patológica.

Su prevalencia se estima en 1 de cada 100.000/130.000 RNV. En el ECEMC la frecuencia mínima es de 1 entre 244.918 RNV, muy probablemente debida a aquellos casos de difícil diagnóstico al nacimiento.



Frecuencia en el ECEMC:
9/2.204.264 RNV
0,41 por 100.000 RNV



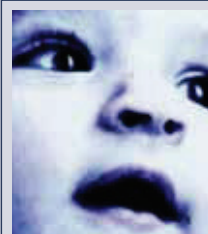
FIGURA 6
SÍNDROME DE LAURIN-SANDROW

El Síndrome de la *polidactilia en espejo de las cuatro extremidades* fue descrito por Laurin en 1964 y por Sandrow en 1970. En 1994, Martínez-Frías y cols. [J Med Genet 1994; 31:410-412], propusieron el nombre de Síndrome de Laurin-Sandrow por el que ahora se conoce.

Está caracterizado por presentar simpolidactilia en espejo en las cuatro extremidades junto a defectos nasales. Por lo general la mayor parte de los dedos están sustentados por el cúbito y el peroné que, con frecuencia, están duplicados, mientras que el radio y la tibia se encuentran ausentes. De hecho, esa era la forma de presentación de las anomalías de extremidades descritas inicialmente. Los defectos de la nariz consisten en un acortamiento de la columela y escotaduras en las alas nasales.

Se hereda de forma autosómica dominante con expresividad variable. En 1997 se localizó el gen en la banda 14q13, y aunque se ha especulado con la posibilidad de que fuese el gen *MIPOL1* el responsable de esta anomalía, todavía no existe certeza al respecto. La alteración de las manos en espejo puede tener relación también con el gen *Sonic Hedgehog*, que induce y regula la expresión del factor de crecimiento fibroblástico *FGF4* en la zona apical de la placa ectodérmica.

Hasta el momento sólo se han descrito 11 casos con este síndrome en la literatura científica. En el ECEMC hay 1 solo caso registrado, lo que representa una frecuencia mínima de 1/2.204.264 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
1/2.204.264 RNV
0,05 por 100.000 RNV

