

SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

L. Cuevas¹, J.M. Barcia Ruiz², J.A. López Soler³, V. Félix Rodríguez⁴, A. Sanchis Calvo⁵, P. Aparicio Lozano⁶, I. Arroyo Carrera⁷, A. Ayala Garcés⁸, M.C. Conde Nieto⁹, J. Egüés Jimeno¹⁰, M.M. García González¹¹, J. Rosal Roig¹², S. Vázquez García¹³, E. Zuazo Zamalloa¹⁴, J. Mendioroz¹, E. Bermejo¹ y M.L. Martínez-Frías^{1,15}.

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

²Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Margarita (Cabra) [C. de Andalucía]. ³Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez (Lorca) [Región de Murcia]. ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha].

⁵Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. ⁶Servicio de Pediatría, Hospital "General Yagüe" (Burgos) [C. de Castilla-León]. ⁷Servicio de Pediatría, Hospital General San Pedro de Alcántara (Cáceres) [C. de Extremadura].

⁸Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid].

⁹Servicio de Pediatría, Hospital General (Segovia) [C. de Castilla-León]. ¹⁰Servicio de Neonatología, Hospital Virgen del Camino (Pamplona) [C. de Navarra]. ¹¹Servicio de Pediatría, Hospital Comarcal (Figueras) [C. de Cataluña]. ¹²Servicio de Pediatría, Hospital "Verge de La Cinta" (Tortosa) [C. de Cataluña]. ¹³Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Albacete) [C. de Castilla-La Mancha].

¹⁴Servicio de Pediatría, Hospital de Zumárraga (Guipúzcoa) [País Vasco]. ¹⁵Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Since the year 2002, this Section of the *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, is dedicated to dysmorphology, cytogenetics and clinical analysis of congenital anomalies, and includes a chapter on syndromes with very low frequency. The aim of this chapter is to summarize the most important characteristics, the etiology, and the mechanisms involved in the selected syndromes.

The low frequency of these syndromes, together with their probable decreasing birth prevalence due to the impact of prenatal diagnosis, imply that pediatricians and other health professionals would have less opportunity to know their clinical characteristics. This circumstance together with the overlapping of the clinical features among some of the syndromes, make difficult to perform an early diagnosis, which is important for genetic counselling, and to provide the most suitable treatment to each patient. The syndromes included are: Aarskog, Freeman-Sheldon, Cleidocranial dysplasia, Noonan, Cardio-Facio-Cutaneous and Costello. In addition, a short summary about the differential diagnosis among Noonan, Cardio-Facio-Cutaneous and Costello syndromes is also included.

Introducción

Desde el año 2002, esta Sección del *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología*, está dedicada a la dismorfología, citogenética y análisis clínico de las anomalías congénitas, e incluye un capítulo sobre síndromes muy poco frecuentes. El objetivo de este capítulo es resumir las características más importantes, la etiología y los mecanismos implicados en los síndromes seleccionados.

La baja frecuencia de estos síndromes y el probable descenso de su prevalencia neonatal debido al impacto del diagnóstico prenatal, implica que los pediatras y otros profesio-

nales de la salud van a tener menor oportunidad de conocer sus características. Esta circunstancia junto con el solapamiento que existe entre los fenotipos de algunos de estos síndromes, hacen que sea difícil llevar a cabo un diagnóstico precoz, que es muy importante para el asesoramiento genético, y el correspondiente tratamiento óptimo para cada paciente. Los síndromes incluidos en este número del Boletín son: Aarskog, Freeman-Sheldon, displasia cleidocraneal, Noonan, Cardio-Facio-Cutáneo y Costello. Asimismo, también se incluye un breve resumen sobre el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Noonan, el Cardio-Facio-Cutáneo y el Costello.

FIGURA 1
SÍNDROME DE AARSKOG. [OMIM: 305400]

El síndrome de Aarskog, también denominado displasia faciogenital, se caracteriza por presentar estatura corta, dismorfia facial, alteraciones de manos y pies, y anomalías de genitales. Las *anomalías craneofaciales* más destacables son la línea frontal de implantación del pelo en "pico de viuda", orejas pequeñas y despegadas en su parte superior, que está ligeramente doblada, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, ptosis, puente nasal ancho, nariz pequeña con narinas antevertidas, e hipoplasia maxilar. Las *alteraciones de las extremidades* típicas son: manos cortas y anchas con braquidactilia, laxitud articular interfalángica, clinodactilia del 5º dedo de manos con pliegue único de flexión, pliegue simiesco, membrana interdigital leve, y pies pequeños y planos. El tronco es largo en relación a las extremidades, y la mayoría de los afectados presentan una estatura por debajo del percentil 3. El *defecto genital* característico es el escroto "en bufanda", y también presentan criptorquidia. Además se ha descrito hernia inguinal, y es muy típico el ombligo prominente sobre un área deprimida circundante. La mayoría de los pacientes con el síndrome de Aarskog tienen inteligencia normal o en el límite, pero algunos tienen retraso mental (leve a moderado). Ocasionalmente se observan trastornos del comportamiento y problemas de aprendizaje.

El síndrome de Aarskog tiene herencia recesiva ligada al cromosoma X, afecta a los varones (que siempre expresan la enfermedad y transmiten el gen a sus hijas, pero nunca a sus hijos), aunque las mujeres pueden presentar manifestaciones mínimas. El gen responsable es el FGD1, localizado en la región Xp11.21, y parece que mutaciones en este gen dan lugar a alteraciones en la actina del citoesqueleto, y en la organización y morfogénesis celular.

Se han publicado alrededor de 150 casos. En el ECEMC se ha diagnosticado únicamente 1 caso de Aarskog entre 2.310.551 RNV, dado que las manifestaciones del síndrome pueden ser muy elusivas al nacimiento.



Frecuencia en el ECEMC:
1 / 2.310.551 RNV
0,04 por 100.000 RNV

FIGURA 2
SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON. [OMIM: 193700]

El síndrome de Freeman-Sheldon es un trastorno genético poco frecuente que se caracteriza, principalmente, por presentar lo que se denomina "boca silbante" con microstomía y filtrum largo, camptodactilia con desviación cubital de dedos y pies equinovaros. Forma parte del grupo nosológico de artrogriposis distales (es el tipo AD2A). Las contracturas de miembros son muy similares a las de la artrogriposis distal tipo A1 (ADA1), pero el Freeman-Sheldon presenta además braquicefalia, cuello corto, y rasgos faciales típicos que incluyen, cara aplanada con pómulos prominentes, ojos hundidos con arcos supraciliares marcados, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, blefarofimosis y ptosis, nariz pequeña (alas nasales hipoplásicas y triangulares con apariencia de coloboma nasal), pliegues nasolabiales pronunciados, labios fruncidos en forma de silbido, hoyuelo en forma de H sobre la barbilla, micrognatia, hipoplasia de lengua y paladar ojival. Entre los *defectos de extremidades* se han descrito el pulgar adducto y la hipoplasia o ausencia de pliegues de flexión en manos, contracturas en tobillos, pies y dedos y calcaneovalgo. Otras anomalías que distinguen al Freeman-Sheldon son cifoescoliosis, pterigium del cuello y axilar, hernia inguinal, estrabismo, sordera, dientes apiñados, retraso del crecimiento y en algunos casos hay retraso mental. Debido a la microstomía y a la contracción de los músculos orales, estos pacientes padecen disfagia. Existe riesgo de muerte precoz por dificultad respiratoria y neumonía aspiratoria. Además, con el uso de anestésicos e inductores de la anestesia se ha descrito rigidez muscular e hipertermia maligna.

La herencia del síndrome de Freeman-Sheldon es autosómica dominante, pero hay evidencia de una forma autosómica recesiva con complicaciones neurológicas. Es importante tener en cuenta ambas posibilidades para ofrecer un adecuado asesoramiento genético. El gen responsable se localiza en la región 17p13.1. Estudios recientes apuntan como causa del Freeman-Sheldon mutaciones en el gen MYH3, que codifica para las miosinas, proteínas que constituyen las fibras musculares e intervienen en la contracción muscular.

Se han publicado alrededor de 75 casos. En el ECEMC se han registrado 3 entre 2.310.551 RNV, lo que equivale a una prevalencia mínima de 1 por cada 770.184 RNV.



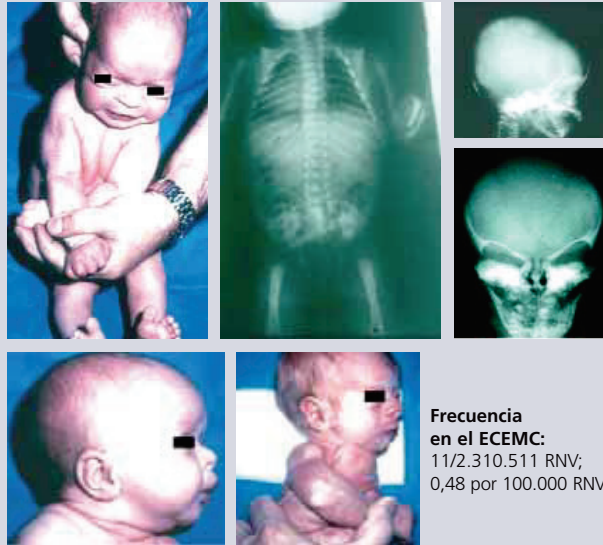
Frecuencia en el ECEMC:
3/2.310.551 RNV
0,13 por 100.000 RNV

FIGURA 3
DISPLASIA CLEIDOCRANEAL. [OMIM: 119600]

La Displasia Cleido-craneal es un trastorno poco frecuente del esqueleto y se caracteriza por déficit de osificación y del cierre de las suturas craneales, con persistencia y aumento de las fontanelas (a menudo no se llegan a cerrar), sutura metópica amplia-abierta (formando un surco entre ambos frontales), y agenesia o hipoplasia de clavículas. Presenta otras características destacables como estatura moderadamente baja, braquicefalia, hipoplasia mediofacial y anomalías de la dentición que incluyen maloclusión, retraso de la caída de los primeros dientes, dientes supernumerarios y apiñados. La agenesia o hipoplasia de clavículas dan el aspecto típico de hombros estrechos y caídos, con posibilidad de aproximar ambos hacia la línea media. También se han descrito anomalías en manos, como braquidactilia con pseudoepífisis en la base de metacarpianos, 2º metacarpiano largo, hipoplasia de falanges distales y pulgares cortos y anchos; en los pies, metatarsianos y falanges medias de los dedos 3º al 5º cortas, y las distales en forma de huso. También se asocia escoliosis, costillas cervicales, hipoplasia de la escápula, tórax estrecho en forma de cono, hipoplasia de las alas ilíacas y fallo de fusión de la sínfisis púbica. Con menor frecuencia se observa paladar ojival, fisura del paladar, sordera conductiva e infecciones recurrentes de oído, y retraso motor. El desarrollo mental es normal, aunque hay casos con retraso leve.

La displasia cleido-craneal se hereda de forma autosómica dominante. Hay casos de hermanos, hijos de padres no afectados, probablemente por mosaicismo en la línea germinal. El diagnóstico prenatal es posible mediante ecografía y estudio molecular de la mutación del gen RUNX2 (CBFA1) que codifica para el factor transcriptor específico *Osf2/Cbfa1*, regulador de la diferenciación de los osteoblastos y la morfogénesis del esqueleto, y localizado en la región 6p21. Esta mutación se identifica en el 60-70% de los individuos afectados.

En el ECEMC, hay 11 casos entre 2.310.551 RNV (1 por cada 210.050 nacidos vivos). Esta frecuencia es superior a la referida en la literatura médica (1/1.000.000), posiblemente como resultado de la buena definición clínica de los casos en el ECEMC.



Frecuencia en el ECEMC:
11/2.310.511 RNV;
0,48 por 100.000 RNV

FIGURA 4
SÍNDROME DE NOONAN. [OMIM: 163950]

Se caracteriza por presentar cariotipo normal y manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de Turner, con estatura baja, cuello corto y ensanchado con piel redundante, implantación baja de la línea posterior del pelo, tórax ancho, pectus carinatum superior y pectus excavatum inferior -dando la apariencia de mamilas bajas-, cardiopatía, criptorquidia en varones y una *aparición facial* característica (hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, ptosis, ojos prominentes con párpados gruesos, filtrum con surco profundo, picos del vermillion anchos y marcados, micrognatia y orejas de implantación baja y rotadas con hélix redundante). Los *defectos cardiacos* más frecuentes son la estenosis y/o displasia de la válvula pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica, y con menor frecuencia defectos del septo ventricular y auricular, estenosis de las ramas de la arteria pulmonar, y tetralogía de Fallot. Además presenta *alteraciones ectodérmicas*, como manchas café con leche y nevus pigmentado. Se han descrito también problemas de alimentación, cúbito valgo, linfedemas en manos y pies, alteraciones de la coagulación, anomalías oculares, sordera, hepatoesplenomegalia, hipertermia maligna, enfermedades mieloproliferativas y retraso de la edad ósea. Algunos pacientes presentan retraso mental leve. Los niveles de hormona de crecimiento suelen ser normales, y algunos casos presentan un ligero incremento de somatomedina. El tratamiento con hormona del crecimiento parece aumentar la velocidad de crecimiento, al menos durante los 3 primeros años, pero muy pocos casos logran alcanzar la estatura normal de adulto. En algunos pacientes tratados la edad ósea evoluciona desproporcionadamente. Por ello, hay quien sólo recomienda la administración de esta hormona si existe una deficiencia de la misma. El Síndrome de Noonan se hereda de forma autosómica dominante. El único gen que se ha identificado en el 50% de los afectados es el PTPN11, que se localiza en la región 12p24.1 y codifica la proteína tirosina fosfatasa no receptora *SHP-2*, cuya función es clave en diversos procesos del desarrollo, e interviene en la modulación de la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular. La frecuencia de este síndrome se estima entre 1/1.000 y 1/2.500 nacimientos, aunque está claramente infradiagnosticado en los niños recién nacidos. En el ECEMC se han registrado 4 casos entre 2.310.551 RNV.



Frecuencia en el ECEMC:
4/2.310.551 RNV
0,17 por 100.000 RNV

FIGURA 5
SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO (CFC). [OMIM: 115150]

En 1986, Reynolds describió los primeros casos del síndrome CFC, definido por las siguientes características: alteraciones craneofaciales, cardiopatía, anomalías ectodérmicas, retraso del crecimiento y deficiencia mental. Entre las *características craneofaciales* destaca la macrocefalia con frente alta y cuadrada, constricción bitemporal, orejas en rotación posterior con hélix prominente, hipoplasia de arcos supraorbitarios, ausencia o hipoplasia de cejas, ptosis, hendiduras palpebrales antimongoloides y fisura del paladar blando. Entre los *defectos cardiacos* se observa estenosis pulmonar, defectos del septo auricular y ventricular, y miocardiopatía hipertrófica. Las *anomalías ectodérmicas* más relevantes son: pelo ralo, tosco y rizado con escaso crecimiento, piel seca con placas de hiperqueratosis (especialmente en superficies extensoras de extremidades), incluso ictiosis generalizada, queratosis pilaris, dermatitis seborreica, piel laxa, acantosis nigricans, angiomas, nevus, manchas café con leche y áreas hipo e hiperpigmentadas. Presentan un importante retraso del crecimiento postnatal, retraso mental moderado o grave, con retraso del lenguaje, y algunos afectados padecen autismo. También se han descrito deformidad del tórax, hernia umbilical y hernia inguinal, alteraciones neurológicas, problemas de alimentación, disfunción gastrointestinal, y leucemia linfoblástica aguda.



Frecuencia en el ECEMC:
 1/2.310.551 RNV
 0,04 por 100.000 RNV

La herencia del síndrome Cardio-Facio-Cutáneo es autosómica dominante, siendo la mayoría de los casos esporádicos. La base molecular no se conoce todavía. No obstante, estudios recientes han identificado mutaciones en genes localizados en la región 7q34 en algunos pacientes con CFC. Tales genes son: KRAS, BRAF, MEK1 y MEK 2. Estos se relacionan con la ruta RAS-MAPK, una de las más importantes de transducción de señales celulares que controlan diferentes actividades como la proliferación, diferenciación, adhesión, migración y apoptosis celular. Aunque todavía quedan por determinar los mecanismos que los producen, los hallazgos sugieren que la activación de la ruta RAS-MAPK podría ser el mecanismo esencial común al síndrome de Noonan, CFC y al Costello.

En el ECEMC se ha diagnosticado únicamente 1 caso de CFC entre 2.310.551 RNV, lo que representa una frecuencia mínima del síndrome en nuestra población, probablemente debido a la dificultad de su diagnóstico al nacimiento, siendo muy importante por ello conocer la evolución del paciente.

FIGURA 6
SÍNDROME DE COSTELLO. [OMIM: 218040]

En 1971 Costello describió un síndrome caracterizado por estatura baja, retraso mental, rasgos faciales toscos, cardiopatía, anomalías ectodérmicas, alteraciones músculo-esqueléticas, y alto riesgo de desarrollar tumores. Las *características craneofaciales* más notables son macrocefalia relativa, cuello corto, implantación baja de las orejas, con lóbulos grandes y gruesos, hirsutismo en frente, narinas anchas, y macrostomía con labios gruesos. El *defecto cardíaco* más típico es la miocardiopatía hipertrófica. Entre las *anomalías dérmicas* se observa pelo rizado, fino y ralo, piel laxa con acantosis nigricans, con redundancia en cuello, manos y pies, hiperqueratosis en palmas y plantas con pliegues profundos, y papilomas perinasales, periorales y perianales, que pueden aparecer tardíamente. Entre las *anomalías esqueléticas* se observa deformidad del tórax, deformidad de pies, rigidez del tendón de Aquiles, falanges anchas, dedos hiperextensibles, y retraso de la edad ósea. Además se ha descrito linfedema, disfagia, reflujo gastroesofágico, peso elevado al nacimiento, retraso grave del crecimiento postnatal, déficit de hormona del crecimiento, alteraciones del metabolismo de la glucosa, retraso de la pubertad y osteoporosis. Es muy importante tener en cuenta el alto riesgo de desarrollar tumores, por lo general benignos, aunque hay casos con tumores malignos (rabdomyosarcoma, neuroblastomas y carcinoma de vejiga). Es recomendable, por tanto, hacer un seguimiento periódico mediante ecografía abdominal. Los pacientes con síndrome de Costello pueden presentar retraso mental entre moderado y grave (CI: 57 ± 12.5).



Frecuencia en el ECEMC:
 Indeterminada.
 En la literatura se han descrito de 150 a 200 casos.

Se ha considerado que la herencia del síndrome es autosómica recesiva. Sin embargo, la evidencia molecular de una mutación heterocigota del gen HRAS, localizado en la región 11p15.5, apoya la hipótesis de la herencia autosómica dominante, y el mosaïcismo gonadal en los casos de hermanos afectados y padres sanos. Este gen participa en la codificación de las proteínas 21-kD, también denominadas *proteínas p21*, que intervienen en el control del crecimiento y división celular. Las mutaciones del HRAS son muy frecuentes y se han encontrado en diferentes tipos de cáncer.

En la literatura médica se han descrito de 150 a 200 casos. En el ECEMC no se ha registrado aún ningún caso, ya que las manifestaciones más evidentes para su diagnóstico aparecen en etapas posteriores al nacimiento.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (NOONAN vs. CFC vs. COSTELLO).

Ha habido una gran controversia sobre la posibilidad de que estos tres síndromes, y más especialmente el Noonan y el CFC, fueran entidades diferentes, variantes alélicas de un síndrome, un síndrome de genes contiguos, o incluso si se trataba de fenotipos diferentes de un mismo genotipo. En la actualidad, la evidencia molecular sugiere que son tres síndromes genéticos diferentes. En la siguiente tabla se muestran algunas de las diferencias clínicas más notables entre estos síndromes.

Anomalía/alteración	SÍNDROMES		
	Noonan	CFC	Costello
Retraso mental	24-35%(leve)	94,6%(moderado-grave)	83,8%(moderado-grave)
Alteraciones Craneofaciales más típicas	Hipertelorismo, ptosis, párpados gruesos, surco filtrum profundo, picos vermillion anchos	Macrocefalia, frente alta/cuadrada, constricción bitemporal, hipoplasia de arcos supraorbitarios	Macrocefalia, cara tosca, macrostomía y labios gruesos, orejas con lóbulos prominentes
Cardiopatía	50-66%	80,4%	51,5%
Estenosis pulmonar	++	++	+
Miocardopatía hipertrófica	+	+	++
Anomalías ectodérmicas	27-35%	100%	100%
Pelo escaso y fino	-	++	+
Escaso crecimiento del pelo	-	+	-
Cejas y pestañas escasas	-	+	-
Piel seca/eczemas/ictiosis	-	+	-
Hiperqueratosis	-	++	+
Piel laxa /redundante (manos/pies)	-	+	++
Papilomas	-	-	++
Acantosis nigricans	-	+	+
Piel oscura	-	-	+
Manchas café con leche	+	+	-
Nevus pigmentado	+	+	-
Hemangiomas	-	+	-
Otros defectos			
Pectus excavatum	+	-	-
Línea posterior del pelo baja	+	-	-
Rigidez tendón de Aquiles	-	-	+
Localización génica	12p21.1	7q34	11p15.5

(++): Defecto descrito en el síndrome correspondiente muy frecuentemente.
 (+): Defecto descrito en el síndrome correspondiente de forma menos frecuente.
 (-): Defecto no descrito.