



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SÍNDROME DE PTERIGIÓN MÚLTIPLE
(SÍNDROME DE ESCOBAR)
REPORTE DE CASOS**

TRABAJO DE TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. JUAN FRANCISCO MONTIEL VÁSQUEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ



MÉXICO, D. F.

ABRIL DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSE REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
TUTOR

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
CLASIFICACION	2
CARACTERISTICAS CLINICAS	3
GENETICA MOLECULAR	5
REPORTE DE CASOS	7
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION

El síndrome de pterigión múltiple (síndrome de Escobar), es un síndrome que engloba múltiples malformaciones inusualmente asociadas entre sí, como son la presencia de pliegues cutáneos (pterigión) en cuello, axila, región antecubital, poplítea, intercrural e interdigital; contracturas de flexión de las articulaciones en éstas mismas regiones y anomalías faciales, genitales y esqueléticas (escoliosis, pie equino varo) ^[1].

El síndrome de pterigión múltiple fue inicialmente descrito en 1902 por Bussiere ^[2], pero los primeros casos descritos de manera completa se reconocen a Matolcsy en 1936 ^[1], quién reportó una pareja de hermanos (hombre y mujer) que presentaban pliegues cutáneos en cuello, axila, región poplítea y zonas interdigitales, así como múltiples contracturas de flexión, escoliosis y criptorquidia en el varón. En 1978, Escobar ^[2] realizó una revisión de los casos reportados hasta ese entonces y posteriormente Smith en 1982, propondrá el epónimo de síndrome de Escobar en base a ésta primera revisión ^[3].

Desde ese entonces se han reconocido varios patrones de herencia (autosómico dominante, autosómico recesivo y dominante ligado al X), así como una variabilidad en el fenotipo de éste síndrome; ya sea desde una variedad letal, en etapa fetal o neonatal, hasta la expresión de anomalías “aisladas” en familiares de pacientes afectados (en la variedad autosómica dominante o ligada al X) que habían pasado inadvertidas hasta el momento de la revisión intencionada. Debido a esto, se ha realizado una clasificación de las variaciones del síndrome de pterigión múltiple en base a su letalidad y patrón de herencia; quedando el síndrome de Escobar especificado en la variedad no letal, con herencia autosómica recesiva.

El alto índice de sospecha es importante para el diagnóstico, ya que muchos pacientes pueden ser diagnosticados únicamente como artrogriposis múltiple, diagnóstico genérico que no va a especificar el patrón de herencia y evolución de éste síndrome, elementos importantes a considerar para el consejo genético y manejo a largo plazo de éstos pacientes. También será necesaria la exploración dirigida en búsqueda de signos específicos a los familiares de los pacientes debido a la variabilidad intrafamiliar del síndrome.

En este trabajo, se describirán nueve casos con síndrome de pterigión múltiple estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría, entre los años 1980 a 2007. Se realizará una revisión de la literatura sobre los últimos avances en el conocimiento de la etiología y clasificación de éste síndrome y por último, se propone una guía para el diagnóstico y manejo integral del paciente con síndrome de pterigión múltiple dirigida al médico pediatra a cargo del paciente.

ANTECEDENTES

El síndrome de pterigión múltiple fue descrito inicialmente por Bussiere en 1902 ^[2]. Él reportó el caso de un niño hindú de 12 años de edad, cuyas características fenotípicas asemejaban mucho a los casos descritos por Matolcsy en 1936, a quién se reconoce los primeros casos, descritos ya de manera completa, de dicho síndrome ^[1]. Matolcsy reportó dos hermanos (hombre y mujer) que presentaban pliegues cutáneos en cuello, axila, región poplítea y zonas interdigitales, así como múltiples contracturas de flexión, escoliosis y criptorquidia en el niño, de 13 años de edad.

Escobar en 1978 realiza una revisión de 20 casos reportados hasta ese momento y describe un caso más, mencionando las características fenotípicas prevalentes en éstos casos ^[2]. Este reporte fue el primero en reunir la información con la que se contaba hasta ese momento con respecto al síndrome de pterigión múltiple. Posteriormente Smith en 1982, propondrá el epónimo de síndrome de Escobar, en base a ésta primera revisión ^[3].

Posteriormente en un estudio dónde se reportaron 350 pacientes con artrogriposis múltiple congénita, Hall et al. ^[4] describió en once de ellos, la presencia de múltiples pterigiones localizados en diferentes articulaciones. En siete de éstos pacientes, se reconoció una herencia autosómica recesiva y tres de ellos tuvieron la variedad letal del síndrome. También reconoció la presencia de variabilidad en el fenotipo dentro de una misma familia afectada.

Thompson et al. ^[3] y Ramer et al. ^[5] describieron entre 1986 y 1988, la evolución en las manifestaciones clínicas de pacientes con síndrome de pterigión múltiple, poniendo énfasis en el desarrollo postnatal de la escoliosis con el incremento secundario en los problemas ventilatorios, así como la presencia de hipoacusia de tipo conductivo en tres de sus pacientes.

CLASIFICACION

El síndrome de pterigión múltiple en realidad se trata de un grupo de síndromes que son caracterizados por la presencia de anomalías congénitas múltiples, como son los pliegues cutáneos (pterigiones) en cuello, codos, rodillas, principalmente; y la anquilosis de diferentes articulaciones en las cuatro extremidades (artrogriposis) ^[1]. Es decir que estos síndromes a su vez, forman parte del grupo de las artrogriposis múltiples congénitas; grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia al nacimiento de anquilosis no progresiva de múltiples articulaciones.

El diagnóstico diferencial del síndrome de pterigión múltiple se fundamenta principalmente en aquellos síndromes con presencia de pterigión en alguna articulación (síndrome de Turner, Noonan, Klippel-Feil, pterigión poplíteo) y aquellos con artrogriposis múltiple y malformaciones esqueléticas (Schwartz-Jampel, Marden-Walker, Freeman-Sheldon). El síndrome de pterigión múltiple caracterizará por la presencia de pterigión en cuello y las cuatro extremidades, artrogriposis múltiple congénita, facies característica y alteraciones esqueléticas (xifoescoliosis y pie equinvaro)

Para facilitar su estudio, los síndromes de pterigión múltiple los cuales son genética y fenotípicamente diferentes, se han agrupado en dos grandes grupos ^[1]:

- **Letales.**

Los que producen la muerte de forma prenatal.

- Síndrome de pterigión múltiple letal

- **No letales.**

Divididos según sus características clínicas y patrón de herencia.

- Síndrome de pterigión múltiple (Síndrome de Escobar)
- Síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante
- Síndrome de pterigión múltiple ligado al X
- Síndrome de pterigión múltiple variedad Aslan

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

El síndrome de pterigión múltiple (síndrome de Escobar) se caracteriza por ser un síndrome de herencia autosómica recesiva y un fenotipo variable, caracterizándose por la presencia de: ^[1]

- Pliegues cutáneos (pterigiones) en cuello, región axilar, antecubital, poplíteo, intercrural e interdigital.
- Contracturas articulares en flexión en las cuatro extremidades.
- Facies inexpresiva, ptosis palpebral (blefarofimosis), epicanto y pliegue antimongoloide, con pseudo-hipertelorismo; filtrum largo, comisuras bucales hacia abajo, con dificultad para la apertura completa de la boca; paladar alto, con o sin paladar hendido; implantación baja de pabellones auriculares y micrognatia.
- Hernia o eventración diafragmática, con o sin hipoplasia pulmonar; fusión de arcos costales.
- Hernia umbilical y/o inguinal; criptorquidia, hipospadias e hipoplasia de labios mayores.
- Fusión de cuerpos vertebrales; xifo-escoliosis; talla baja.
- Camptodactilia, sindactilia y aracnodactilia.
- Displasia de cadera; agenesia de patela; pies en dorsiflexión, pie equinvaro.

La escoliosis y los pliegues cutáneos pueden evolucionar hacia un mayor grado de deformación conforme pasa el tiempo, por lo que pueden sobrevenir mayores complicaciones locomotoras y respiratorias, principalmente en la adolescencia. Así mismo,

el diagnóstico al nacimiento podría dificultarse si los pliegues cutáneos y la escoliosis no son tan evidentes. Debido a éstas dos razones, se hace indispensable el adecuado seguimiento del paciente ^{[3][5]}.

En los estudios complementarios puede encontrarse lo siguiente:

- Electromiografía: se ha reportado tanto un patrón miopático (ondas de baja amplitud y duración; con frecuencia incrementada), así como resultados normales ^[3] []
- Prueba de conducción nerviosa: Normal ^{[3][6]}
- Concentraciones séricas de creatin-fosfoquinasa (CPK): Normales ^[3]
- Biopsia muscular: puede existir hipotrofia muscular generalizada, con patrones miopáticos heterogéneos (miotubular o centronuclear), sin fibrosis o necrosis, hallazgos compatibles con un pobre uso muscular ^{[2][4][6]}. En la microscopía electrónica se observa una estructura normal de las miofibrillas, su membrana y citoplasma; sin reportarse ningún tipo de inclusiones citoplasmáticas ^{[4][6]}
- Hipoacusia de tipo conductivo ^{[3][5]}
- Inteligencia normal ^{[1][2] [3][4][5]}
- Cariotipo normal ^{[1][2][3]}

En el síndrome de pterigión múltiple letal se reconoce una herencia autosómica recesiva, aunque también se ha descrito una ligada al cromosoma X. Se trata de pacientes fallecidos en etapa intrauterina o en los primeros días de vida extrauterina, debido a las malformaciones que lo caracterizan; éstas son retraso del crecimiento intrauterino, hidrops fetal, amnioplasia generalizada, artrogriposis con pliegues cutáneos múltiples, hipoplasia pulmonar y cardíaca, y anomalías faciales (epicanto, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia, paladar hendido). Dentro de los antecedentes prenatales, puede recabarse la presencia de polihidramnios e hipomotilidad fetal ^{[4][7][8]}.

Los síndromes de pterigión múltiple cuya herencia es autosómica dominante, la ligada al cromosoma X, y la variedad Aslan; tienen las mismas características fenotípicas que síndrome de Escobar con algunas particularidades. En el síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante se puede observar la variabilidad intrafamiliar del fenotipo. En varios reportes se describe a alguno de los padres o de los hermanos del paciente cómo “sanos” hasta el momento de la revisión intencionada, en dónde se pone de manifiesto la presencia de escoliosis leve, ptosis palpebral, pliegues interdigitales entre otras alteraciones menores ^[9].

En el caso de la variedad Aslan, probablemente de herencia autosómica recesiva, se describe además la presencia de hipoplasia de la cavidad orofaríngea, así como de las cuerdas vocales y lengua, estenosis anal, pólipos rectales y anoniquia ^{[10][11]}.

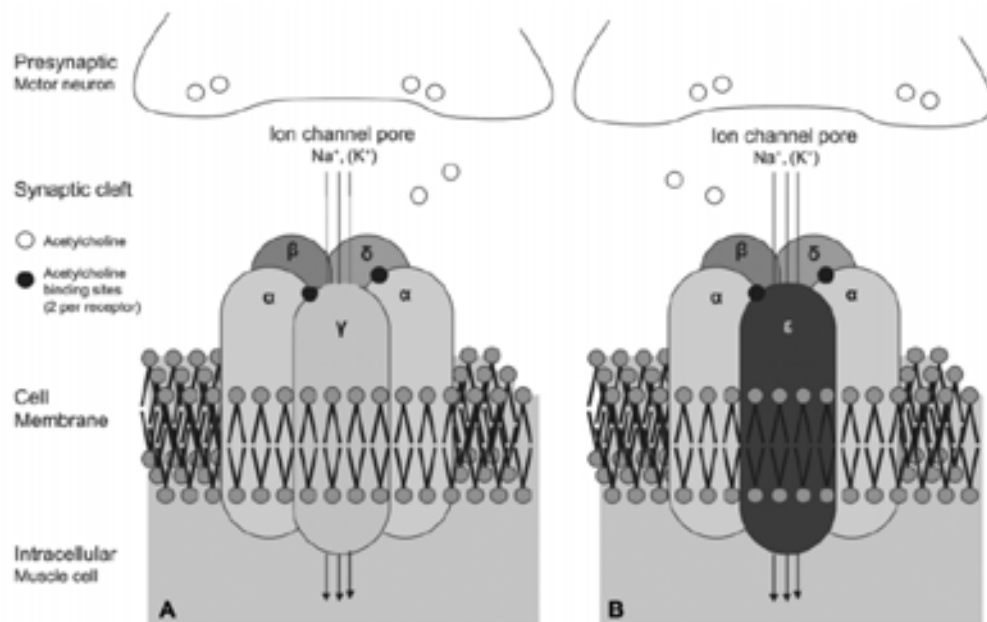
El síndrome de pterigión múltiple de herencia ligada al X, fue descrito por primera vez por Carnevale et al. en el Instituto Nacional de Pediatría ^[12]. Se describió una familia en la que siete individuos en tres generaciones presentaron síndrome de pterigión múltiple, sugiriendo una herencia ligada al X debido a la progenie de uno de los varones afectados: cuatro hijas afectadas y cuatro hijos sanos. Posteriormente se han reportado dos estudios

más con posible herencia ligada al X, uno de ellos describiendo cuatro fetos masculinos cuyas características fenotípicas asemejan al síndrome de pterigión múltiple letal, pero con posible herencia ligada al X ^[13].

GENETICA MOLECULAR

Hoffmann et al. ^[14] y Morgan et al. ^[15] demostraron en el 2006, la presencia de diferentes mutaciones en el gen que codifica para la subunidad fetal del receptor nicotínico de la acetilcolina (*CHholinergic Receptor, Nicotinic, Gamma polypeptide; CHRNG*) (2q33-q34), en pacientes con síndrome de pterigión múltiple, tanto en la variedad letal, como en la no letal (Escobar) del síndrome. Hoffmann et al. encontró ocho mutaciones en siete familias que tenían algún integrante con síndrome de Escobar. Morgan et al. encontró seis mutaciones en genes homocigotos en seis familias con síndrome de Escobar y síndrome de pterigión múltiple letal.

El gen *CHRNG* codifica para la subunidad gamma del receptor nicotínico de acetilcolina. Este receptor transmembrana, se encuentra en la parte post-sináptica de la placa neuromuscular en la célula del músculo estriado. Actúa al unirse la acetilcolina (liberada por la terminal nerviosa) con los sitios de unión del receptor, activándose así los canales de sodio que provocarán la despolarización de la membrana muscular. El receptor cuenta con cinco subunidades (2α , β , γ , δ) (Figura A), una de las cuales, la gamma (γ), será reemplazada antes de la semana 33 de gestación (en el ser humano) por la subunidad epsilon (ϵ), formando así el receptor que permanecerá durante el resto de la vida extrauterina (Figura B) ^[14].



Hoffmann et al. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:303–312.

Moessinger ^[16], ya desde 1983, permitió reconocer la importancia del receptor fetal de acetilcolina para la formación de la placa neuromuscular y la organogénesis al inhibir farmacológicamente dicho receptor en etapa intrauterina. En su estudio realizado en roedores, Moessinger reprodujo las anomalías presentes en éste síndrome al inhibir de manera farmacológica el receptor fetal de acetilcolina, demostrando así que las dichas anomalías eran consecuencia de la inmovilización prolongada del feto.

Moessinger demostró la ausencia de desarrollo muscular (amioplasia) en los roedores a los que les inyectó tubocurarina (antagonista de los receptores nicotínicos para acetilcolina) en etapa intrauterina; con la consecuente formación de anquilosis y pliegues cutáneos en las articulaciones que permanecieron inmóviles en etapa fetal. Propuso que la hipoplasia pulmonar se debe a un pobre esfuerzo respiratorio realizado *in utero* y que la presencia de polihidramnios era consecuencia de la falta de ingestión de líquido amniótico por el feto debido a un pobre esfuerzo muscular; inyectando medio de contraste en el líquido amniótico y no hallarlo a nivel intestinal una vez sacrificado el roedor. También propuso que la criptorquidia es debida a la falta de formación del *gubernaculum*, cordón muscular encargado del descenso de los testículos al escroto en la fase tardía de la gestación ^[16].

Hoffmann et al ^[14] resalta la semejanza del fenotipo entre el síndrome de Escobar y los síndromes miasténicos congénitos adquiridos, ya sea por la ingesta de fármacos de la madre durante el embarazo o la presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la madre con miastenia gravis. La diferencia es que el síndrome de Escobar no se comportará como un síndrome miasténico en la vida extrauterina, ya que el receptor fetal es diferente al postnatal y éste último funciona de manera normal. Esto se evidencia en el estudio electromiográfico realizado en los pacientes con síndrome de Escobar en el cual se observa un patrón miopático no progresivo, es decir, los potenciales de acción observados tendrán una amplitud baja aunque ésta no disminuirá progresivamente hasta agotarse, como sucede en la miastenia gravis.

Hoffmann et al ^[14] demostró la falta de expresión del receptor fetal para acetilcolina en la membrana de células embrionarias de riñón humano a las que les insertó una de las mutaciones para éste receptor. Demostró también que la expresión de éste receptor es una señal importante para el encuentro primario entre el axón y la membrana muscular al insertar esta mutación en embriones de ratón y reproducir las anomalías del síndrome de pterigión múltiple (artrogriposis, pterigiones y escoliosis). Además, Hoffmann correlacionó la severidad de las manifestaciones (fenotipo) de sus pacientes estudiados con el número y la homocigocidad de las mutaciones. Concluye que el síndrome de pterigión múltiple es una enfermedad fetal heredada que al presentar una alteración estructural en el receptor fetal para acetilcolina producirá alteraciones en la organogénesis neuromuscular.

REPORTE DE CASOS

Paciente 1

Femenino.

Periodo de estudio (edad): 20 marzo 1990 (3 meses) al 4 de Julio 1994 (4 años 7 meses).

Se trata de paciente femenino, proveniente del estado de Puebla, quién acude al Instituto Nacional de Pediatría a la edad de 3 meses para estudio por síndrome dismórfico.

Hija del primer embarazo de una madre de 19 años y padre de 20 años, aparentemente sanos, quienes niegan consanguinidad, ambos originarios del estado de Hidalgo. Se refiere embarazo normoevolutivo, con ingesta de antitusivos por infección de vías respiratorias superiores (no se especifica fármaco, ni trimestre de la gestación en que se ingirió el medicamento). Nace por vía cesárea por posición transversa, en medio particular, a las 42 semanas de gestación (SDG); 2300g al nacimiento siendo de bajo peso para su edad gestacional. Al nacimiento se refiere con “alteraciones en pies y manos”, así como “cuello en flexión”, no se refieren más datos.

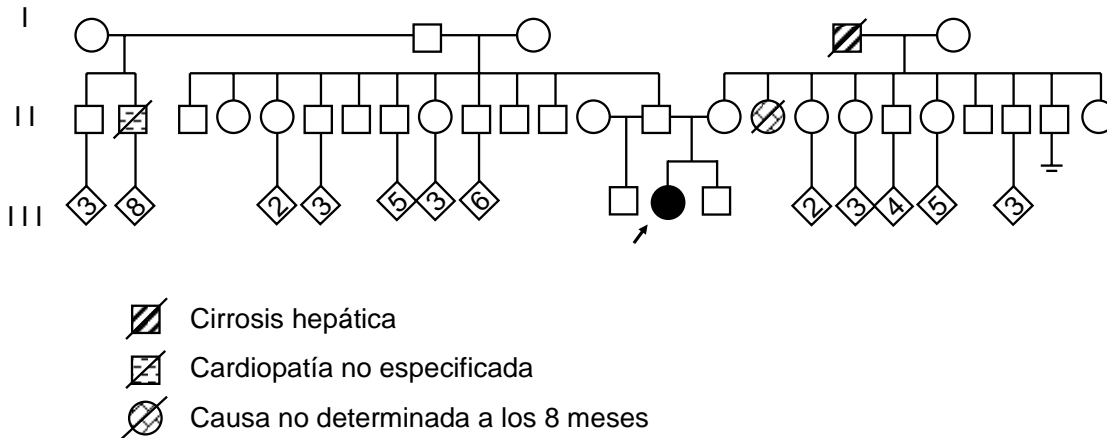
A la exploración física en su primer consulta se refiere con talla baja para su edad (51cm), implantación irregular del cabello, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales antimongoloides con ptosis palpebral; paladar ojival, retrognatía, implantación baja de pabellones auriculares. Cuello corto con pterigión lateral y limitación para los arcos de movimiento. Tórax ancho, con presencia de teletelia y escoliosis dorso-lumbar derecha. Cardiopulmonar sin compromiso. Abdomen con diástasis de rectos, resto sin alteraciones. Genitales con hipoplasia de labios mayores, pterigión intercrural. Miembros superiores con pterigión antecubital y axilar, limitación en los arcos de movimiento de hombros y codos. Manos con presencia de camptodactilia y pterigión interdigital, así como hipoplasia ungueal. Miembros inferiores con limitación para la extensión y abducción de ambas caderas, limitación para la extensión de rodillas, pterigión poplíteo, y pies en mecedora.

En la radiografía de columna se observa escoliosis dorso-lumbar derecha, sin evidencia de fusión vertebral u otras anomalías vertebrales. En radiografías de caderas y extremidades se observa luxación de ambas caderas, predominantemente la izquierda; y pie equino varo bilateral.

Se le realizó corrección de astrágalo vertical y de pie equino varo a los dos años de edad; deflexión quirúrgica de rodillas a los tres años de edad. Se programó para astragalectomía izquierda, pero ya no acudió a sus citas, se desconoce causa. Última cita en julio de 1994 a los cuatro años de edad. El desarrollo psicomotor, hasta la última consulta, se describe con funciones cognitivas normales y con limitación en la función motora debido a las múltiples contracturas articulares.

Durante el tiempo de estudio nació un hermano sano de la misma madre y padre, y otro más, sano también, producto de diferente madre.

Árbol genealógico del paciente No. 1



Paciente 2

Masculino.

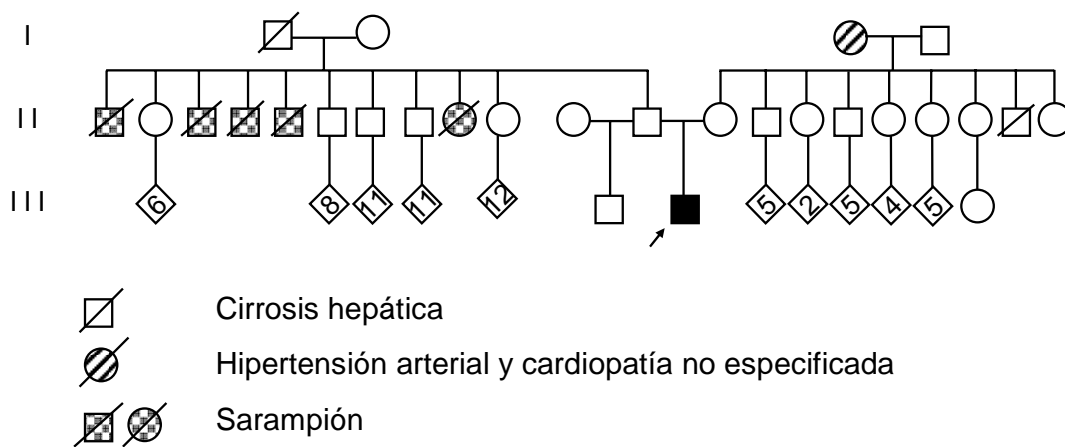
Periodo de estudio (edad): 02 diciembre 1991 (2 meses) al 23 junio 1995 (3 años 6 meses). Originario del Distrito Federal, madre de 29 años de edad y padre de 37 años, ambos sanos, no consanguíneos. Producto del primer embarazo, normoevolutivo, del cual se decide su interrupción a las 32 SDG por presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo. Nace con un peso adecuado para la edad gestacional (1675g), sin complicaciones en el periodo neonatal permaneciendo un mes hospitalizado para crecimiento y desarrollo. En este periodo no se refiere si se detectó alguna malformación músculo-esquelética.

Acude a los 2 meses de edad por síndrome dismórfico, con un peso y talla por debajo de la percentil 3 para su edad corregida por prematuridad. A la exploración física se describe un hemangioma plano en región frontal y nasal superior, fisuras antimongoloides y epicanto interno; paladar ojival y retrognatia; implantación baja de pabellones auriculares; y cuello con pterigión lateral. Tórax prominente, excavado, ruidos respiratorios y cardiacos normales. Xifosis dorso-lumbar. Abdomen sin alteraciones; hernia inguinal bilateral. Criptorquidia bilateral. Extremidades superiores con pterigión axilar y antecubital, limitación para los arcos de movimiento en hombros y codos, presencia de camptodactilia. Caderas con limitación para la abducción, posición en flexión de ambas piernas con limitación para su extensión, pterigión poplíteo; pies en mecedora y pterigión interdigital entre segundo y tercer ortejos.

En la radiografía de columna se reporta xifosis dorso-lumbar, sin fusión vertebral o hemivertebras (Figuras 1 y 4). En la radiografía de caderas se observa luxación congénita de ambas caderas (Figura 2). Se le realizó corrección de astrágalo vertical bilateral (21-04-93) y corrección de luxación congénita de cadera bilateral (12-06-92), ambas sin complicaciones. La última vez que acudió a su cita fue a la edad de tres años, se desconoce la causa por la cual ya no acudió. Recibió consejo genético por parte del servicio de Genética.

Tiene un hermano sano, hijo de otra madre. Se refiere la muerte de cinco tíos paternos, aparentemente por sarampión. No se refieren malformaciones, ni edad del fallecimiento de los tíos.

Árbol genealógico del paciente No. 2



Estudios Radiológicos del paciente No. 2



**Figura 1. Radiografía
anteroposterior de columna
vertebral**



**Figura 2. Radiografía lateral
de columna vertebral**



**Figura 3. Radiografía
anteroposterior de pelvis**

Paciente 3

Femenino.

Periodo de estudio (edad): 20 abril 1994 (2 meses) al 16 diciembre 1994 (10 meses)

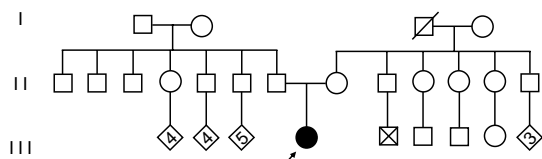
Paciente originaria del estado de Veracruz. Madre de 21 años de edad y padre de 22 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto del primer embarazo, normoevolutivo, obtenido por cesárea por posición transversa, peso al nacer de 3100g (adecuado para la edad gestacional); cursó el periodo neonatal aparentemente sin complicaciones.

Acude a los 2 meses de edad por síndrome dismórfico; se describe con talla baja (46cm), presencia de hemangioma capilar en región frontal, puente nasal aplanado y ancho, epicanto, filtrum largo, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja y con rotación posterior. Cuello corto, con pterigión lateral y limitación en los arcos de movimiento. Tórax ancho con presencia de teletelia, ruidos cardiacos y respiratorios normales. Abdomen sin alteraciones. Genitales sin alteraciones, presencia de pterigión intercrural. Miembros superiores con pterigión axilar, limitación para la extensión de los hombros, y camptodactilia, así como pulgar aducto. Miembros inferiores con limitación para la abducción de ambas caderas, pterigión poplíteo, limitación para la extensión de ambas rodillas y pie equino varo bilateral.

La radiografía de columna muestra escoliosis lumbar, y fusiones de los procesos espinosos en regiones cervical y lumbar. Dentro de los estudios de gabinete, cuenta con ultrasonido transfontanelar reportado sin alteraciones. Se realizó un estudio de velocidad de conducción nerviosa que se reporta normal en nervio mediano bilateral, en miembros inferiores no se logró realizar por aparatos de yeso; queda pendiente estudio de electromiografía.

Se colocaron aparatos de yeso para la corrección del pie equino varo bilateral, pero ya no acudió a sus consultas para retiro del yeso, se desconoce la causa. El desarrollo psicomotor, hasta los diez meses de edad, se describe con funciones cognitivas normales para su edad (fija la mirada, sonrisa social, balbuceo) y limitación en la función motora debido a las múltiples contracturas articulares. Hasta el momento de la última cita, aún no tenía hermanos.

Árbol genealógico del paciente No. 3



☒ Hemi-hipertrofia

Paciente 4

Masculino.

Periodo de estudio (edad): 30 enero 1995 (7 meses) al 07 mayo 1995 (10 meses).

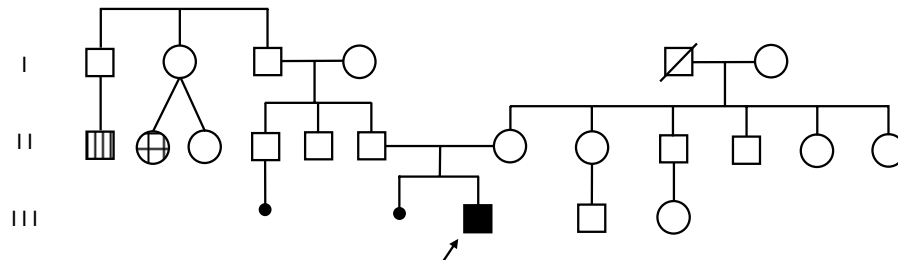
Paciente originario del estado de México, producto del segundo embarazo; padres aparentemente sanos, ambos de 19 años de edad, quienes negaron consanguinidad. En el primer embarazo se refiere aborto espontáneo, se desconoce la causa, no se realizó estudio patológico. Durante el segundo embarazo, cursó con cervicovaginitis, recibiendo tratamiento local (sin especificar tipo de fármaco empleado ni tiempo de la gestación). Se obtiene por cesárea por presentación pélvica, a las 40 SDG, con un peso de 2775g (adecuado para la edad gestacional), desconoce apgar, refiriéndose con “múltiples contracturas” desde su nacimiento, se inicia tratamiento para pie equino varo bilateral, en hospital de segundo nivel con aparatos de yeso. Acude al Instituto Nacional de Pediatría por presencia de cuadro neumónico a la edad de 7 meses, por lo que se ingresa para su tratamiento y estudio del síndrome dismórfico.

A la exploración física se refiere con talla baja (54cm), fontanela anterior amplia, facies inexpresiva y estrabismo convergente. Presenta micrognatia, paladar ojival y apertura estrecha de la boca; los pabellones auriculares son displásicos y grandes; el cuello con presencia de pterigión lateral y limitación para la rotación. En tórax, los ruidos cardiacos sin alteraciones. Abdomen con presencia de hernia umbilical; genitales con criptorquidia bilateral, ambos testículos en canal inguinal. En los miembros superiores, presenta pterigión antecubital, limitación para la extensión en codos, pterigión interdigital, camptodactilia y displasia ungueal. En miembros inferiores, se describe limitación para la abducción de ambas caderas, presencia de pterigión poplíteo, limitación para la extensión de rodillas y pie equino varo bilateral.

Dentro de los estudios de gabinete, cuenta con radiografía de tórax y columna vertebral en donde se describen costillas anchas y escoliosis derecha en región dorsal media. Cuenta también con ultrasonido transfontanelar, en donde se reporta dilatación ventricular moderada, atrofia córtico-subcortical y probable disgenesia del cuerpo caloso. Cuenta con ecocardiograma el cual reporta una comunicación interauricular de 0.5cm. La serie esófago-gastro-duodenal describe reflujo gastroesofágico moderado. Cuenta con cariotipo 46 XY.

Durante su tiempo de estudio (tres meses), presentó dos internamientos por cuadros neumónicos, manejado por el servicio de gastroenterología pediátrica por reflujo gastroesofágico y desnutrición, así como por los servicios de ortopedia y rehabilitación. Falleció en su casa, a la edad de diez meses, con diagnóstico de probable broncoaspiración, no se realizó necropsia.

Árbol genealógico del paciente No. 4



- ▤ Retraso mental e hipertrofia
- ⊕ Pbe Luxación congénita de cadera

Paciente 5

Masculino

Periodo de estudio (edad): 03 junio 1996 (1 mes) a junio 2005 (9 años).

Paciente originario de Michoacán, producto del segundo embarazo, madre de 23 años y padre de 24 años de edad, aparentemente sanos, ambos originarios de la misma comunidad, consanguinidad en la quinta generación. Durante el embarazo se refiere enfermedad exantemática no especificada, durante el primer trimestre. Nace por parto eutócico, de término (40 SDG), desconoce apgar, presenta múltiples contracturas de flexión al nacimiento.

A la exploración física, presenta talla baja, normocéfalo, ptosis palpebral, epicanto interno, telecanto, puente nasal deprimido, filtrum largo, labios delgados, paladar alto, pabellones auriculares de adecuada implantación, con rotación posterior. Cuello corto, con presencia de pterigión lateral (Figura 5). Tórax ancho y corto, ruidos cardiacos y respiratorios normales, abdomen sin alteraciones; columna con escoliosis derecha (Figura 9). Genitales con criptorquidia bilateral. Los miembros superiores presentan limitación para la extensión de hombros y codos; pterigión axilar, antecubital (Figura 7) e interdigital (Figura 6). Miembros inferiores con limitación para la extensión de las rodillas, pterigión poplíteo (Figura 8) y pie equino varo derecho.

La radiografía de columna presenta lordosis y escoliosis derecha por fusión de vértebras torácicas y hemivértebra torácica (Figuras 10-12). Ambas caderas sin evidencia de luxación (Figura 13). Ecocardiograma que reporta corazón estructuralmente sano. Velocidad de conducción del nervio mediano y tibial posterior normales. Cariotipo 46 XY.

Se realizó hidrocelectomía y orquidopexia bilateral a los cuatro meses de edad. A los dos años de edad se realizó artrodesis vertebral por escoliosis derecha. Ha presentado múltiples cuadros neumónicos (siete hasta la última consulta), manejados en el hospital general de su lugar de origen. Hace cuatro años, se le diagnosticó asma moderada persistente, la cual se ha manejado por medio de esteroides tópicos y broncodilatadores, siendo controlada por el momento.

Su desarrollo psicomotor es normal en el plano cognitivo, aunque con limitación en el aspecto motor debido a la limitación en el movimiento. Actualmente tiene dos hermanas clínicamente sanas, de 14 y 3 años de edad.

Árbol genealógico del paciente No. 5

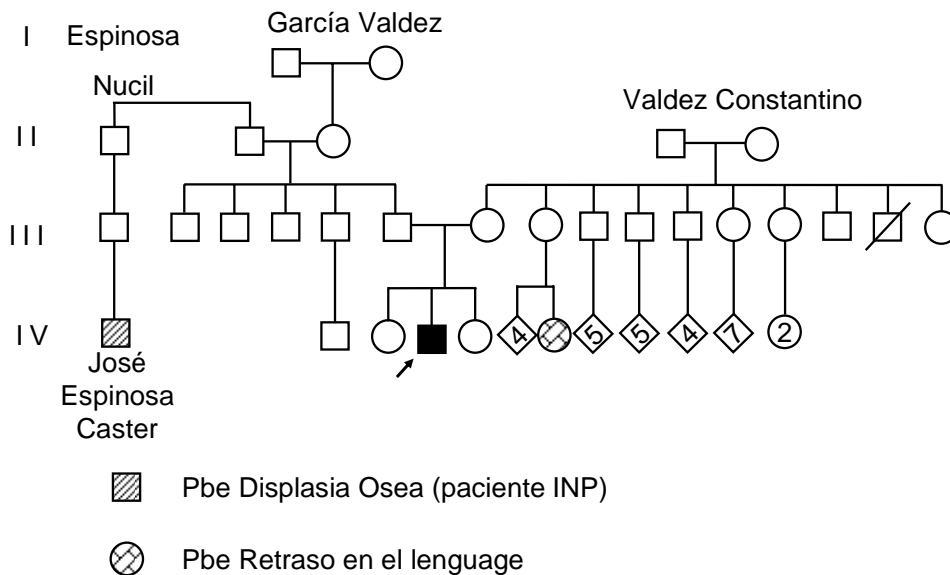




Figura 4. Escoliosis derecha

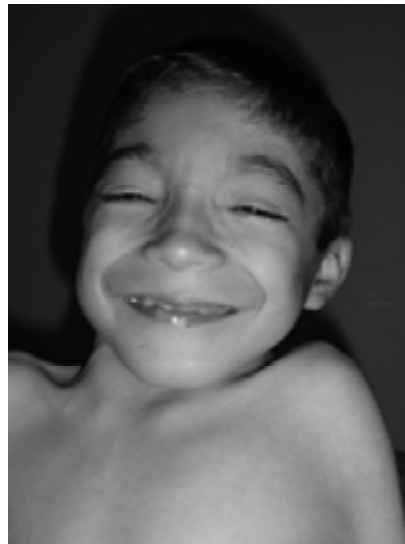


Figura 5. Facies característica y pterigión en cuello



Figura 6. Pterigión axilar y antecubital



Figura 7. Pterigión interdigital



Figura 8. Pterigión poplíteo

Estudios Radiológicos del paciente No. 5



Figura 9. Radiografía anteroposterior de columna vertebral

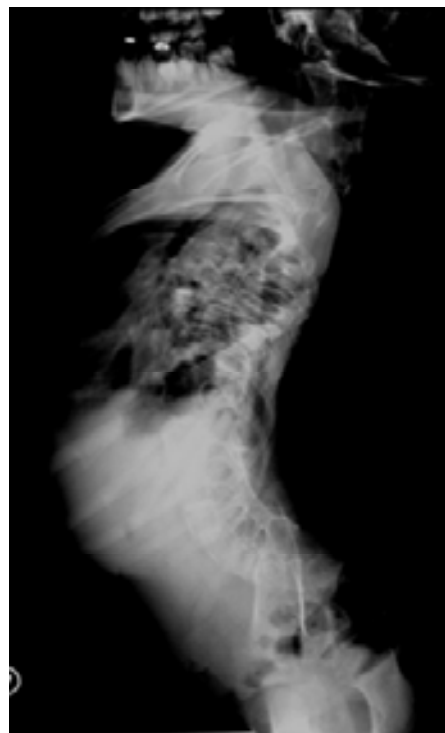


Figura 10. Radiografía lateral de columna vertebral



Figura 11. Radiografía lateral de columna lumbo-sacra



Figura 12. Radiografía anteroposterior de pelvis

Paciente 6

Masculino.

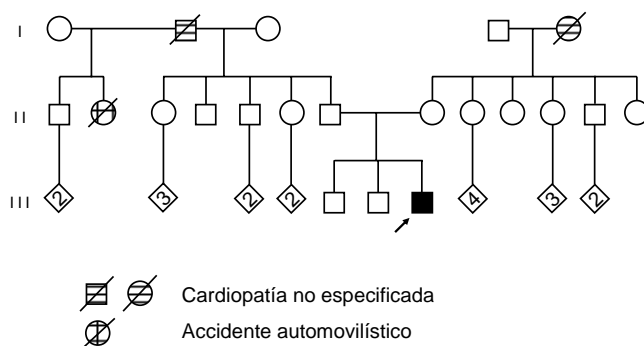
Periodo de estudio (edad): 12 noviembre 1997 (4 meses) al 05 noviembre 1998 (1 año 4 meses)

Paciente originario del Distrito Federal, madre de 35 años y padre de 23 años, sanos, no consanguíneos. Producto del tercer embarazo, cuenta con dos hermanos sanos de 12 y 17 años de edad. Durante el embarazo cursó con infección de vías urinarias y vías respiratorias superiores durante el primer trimestre, sin especificarse tratamiento. Obtenido por cesárea por producto postérmino, pesando al nacer 2750g (percentil 10), se describe con una "postura en flexión" desde el nacimiento. Sin complicaciones durante el periodo neonatal.

Acude para estudio de síndrome dismórfico, se encuentra con talla baja para su edad (55cm). Normocéfalo; frente estrecha, con hipertriosis. Facies inexpresiva; cejas abundantes, irregulares; discreta ptosis palpebral y epicanto inverso bilateral. Pabellones auriculares bien implantados, prominentes. Filtrum largo, boca pequeña, labios delgados, comisuras bucales hacia abajo, paladar ojival e íntegro, y micrognatia. Cuello corto con pterigión lateral; limitación para los arcos de movimiento. Tórax con ruidos cardiacos y respiratorios normales. Abdomen sin alteraciones. Genitales con criptorquidia bilateral. Escoliosis lumbar derecha. Miembros superiores con limitación para la extensión de los codos por pterigión antecubital y manos con pterigión interdigital. Limitación para la extensión de las rodillas, pterigión poplíteo. Pies en mecedora, talón prominente, primer orjejo sobrepuesto al segundo. Neurológicamente a su ingreso, con adecuado sostén cefálico, tono muscular normal, adecuada prensión palmar y fijación la mirada.

La radiografía de tórax y columna muestra escoliosis lumbar derecha, sin evidencia de fusiones vertebrales o hemivertebbras. Cuenta con ultrasonido renal sin alteraciones, así como velocidad de conducción nerviosa de nervio mediano y tibial posterior normales. Al año de edad, logra pronunciar bisílabos. No se logró realizar estudio audiológico, ya programado, ya que no acudió a sus citas posteriores. Se ignora la causa de la inasistencia.

Árbol genealógico del paciente No. 6



Paciente 7

Femenino.

Periodo de estudio (edad): 09 marzo 1999 (6 meses) al 01 de Junio 2005 (6 años 9 meses). Se trata de paciente proveniente del estado de Puebla, quién ingresa al Instituto Nacional de Pediatría a la edad de 6 meses para estudio de síndrome dismórfico.

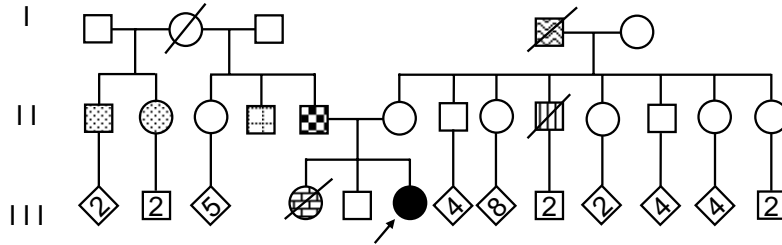
Hija del tercer embarazo de una madre de 34 años y padre de 46 años, aparentemente sanos, quienes niegan consanguinidad. Hermano mayor de 1 año de edad, aparentemente sano y un óbito al octavo mes de gestación ocurrido aparentemente posterior al caer de las escaleras. Se refiere embarazo normoevolutivo, niega ingesta de teratógenos, ultrasonido prenatal al tercer trimestre reportado como normal. Nace por cesárea iterativa, en medio particular; pesando 3300g y 44cm de talla, apgar 7/8; ameritó hospitalización durante 15 días por “dificultad respiratoria” y “edema generalizado”. Siendo egresada con diagnóstico de síndrome dismórfico (no contamos con la historia clínica al nacimiento).

A su ingreso se describe con talla baja (61cm), hipertriosis en región frontal, comisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, filtrum largo, labios delgados, paladar hendido submucoso; adecuada implantación de pabellones auriculares. Cuello corto, en hiperextensión simulando opistótonos, con limitación en los arcos de movimiento y pterigión lateral. Tórax con aumento del diámetro antero-posterior, ruidos cardiacos y respiratorios normales. Abdomen sin alteraciones. Genitales fenotípicamente femeninos, se visualiza introito y clítoris. Presencia de pterigión intercrural, caderas en semi-flexión. Hiperlordosis dorsolumbar y escoliosis dorsolumbar a la derecha. Miembros superiores con pterigión antecubital y axilar, limitación en los arcos de movimiento de hombros y codos. Manos con camptodactilia y pulgar aducto. Miembros inferiores con limitación para la extensión y abducción de ambas caderas, limitación para la extensión de rodillas, pterigión poplíteo.

En la radiografía de columna se observa escoliosis dorso-lumbar derecha (Figuras 14 y 15), se identifican únicamente cuatro vértebras lumbares y fusión de L5-S1 (Figuras 16 y 17). En radiografías de caderas y extremidades, se observa integridad de las estructuras óseas (Figuras 18 y 19), sin evidencia de luxación congénita de caderas.

No se describe ningún procedimiento quirúrgico realizado hasta la última cita a la que acudió. Ecocardiograma que reporta corazón estructuralmente sano. Última cita en junio del 2005. El desarrollo psicomotor, hasta la edad de seis años, con función del lenguaje normal para su edad, acude a primero de primaria y está aprendiendo a leer y escribir. En el aspecto motor, logra correr, subir y bajar escaleras a pesar de la limitación para los arcos de movimientos de miembros inferiores y superiores.

Árbol genealógico del paciente No. 7



- | | | | |
|--|---|--|--|
| | Óbito por caída de las escaleras | | Ceguera a los 30 años por intoxicación |
| | Finado por arma de fuego | | Gemelos homocigotos |
| | Finado por complicación de Enf. Ácido-péptica | | Gemelos heterocigotos |

Paciente 8

Masculino.

Periodo de estudio (edad): 21 de Febrero 2007 (14 años) a la fecha.

Se trata de paciente proveniente del estado de Veracruz, quién acude al Instituto Nacional de Pediatría para estudio de síndrome dismórfico.

Hijo del primer embarazo de una madre de 18 años y padre de 24 años, aparentemente sanos, quienes niegan consanguinidad aunque ambos son originarios de la misma comunidad que cuenta con una población de 500 familias. Tiene cuatro hermanos menores (dos mujeres y dos hombres) aparentemente sanos. Se refiere embarazo que cursa con amenaza de parto pretérmino al sexto mes de gestación, manejada con reposo y tratamiento médico no especificado; refiere movimientos fetales al cuarto mes de gestación, niega ingesta de teratógenos, no se realizó ultrasonido prenatal. Nace por parto eutócico en un centro de salud, a las 38 semanas de gestación, no recuerda peso, talla y apgar. No se detectó ninguna malformación al nacimiento, egresándose como recién nacido sano. Al año y medio de edad, acude al centro de salud por talla baja, detectándose soplo cardíaco y anquilosis de rodilla derecha, por lo que es referido a un hospital de segundo nivel (IMSS) en dónde se realizó “alargamiento del tendón de la rodilla derecha”, sin embargo pierde la seguridad social y no se completa su estudio hasta el momento de su ingreso a nuestra institución.

Estudios Radiológicos del paciente No. 7



Figura 13. Radiografía anteroposterior de columna

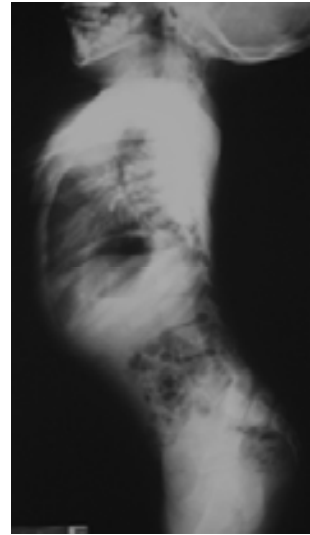


Figura 14. Radiografía lateral de columna



Figura 15. Radiografía de tórax



Figura 16. Radiografía anteroposterior de columna lumbar

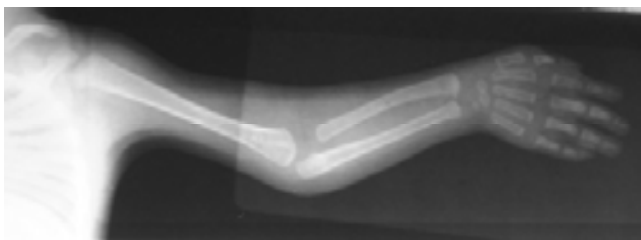


Figura 17. Radiografía anteroposterior de brazo derecho



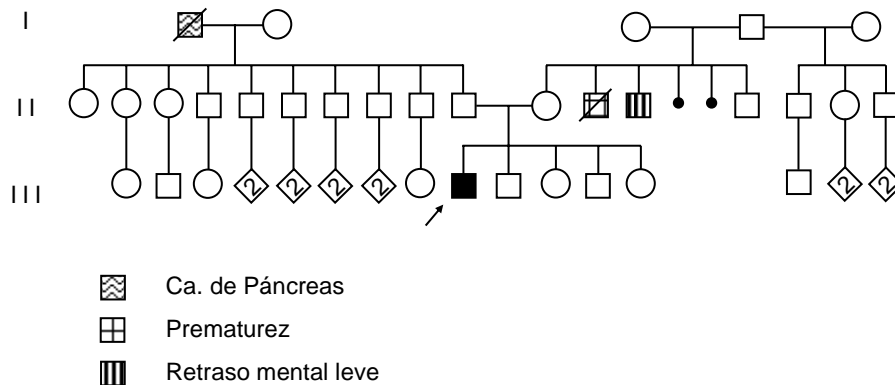
Figura 18. Radiografía lateral de pie izquierdo

A su ingreso se describe con talla baja (112cm), normocéfalo, frente estrecha, fisuras palpebrales pequeñas, puente nasal prominente, labio superior delgado e íntegro, paladar íntegro, limitación a la apertura bucal, pabellones auriculares bien implantados, retrognatia y pterigión lateral en cuello. Tórax asimétrico, precordio con soplo sistólico grado III/VI en mesocardio, campos pulmonares bien ventilados, abdomen sin alteraciones, genitales normales, aunque sin crecimiento de vello púbico, ni testicular. Extremidades superiores con pterigión axilar y antecubital, con limitación para la extensión de codos, en las manos se observa camptodactilia y pterigión interdigital. El dorso se observa con xifoescoliosis torácica de convexidad a la izquierda. En las extremidades inferiores con pterigión poplíteo, limitación para la extensión de rodillas y sindactilia.

En la radiografía de columna se observa rotoescoliosis levo convexa de columna dorsolumbar con vértice en T9 (Figuras 20 y 21). No se observa fusión vertebral o hemivertebras. La edad ósea corresponde a un niño de 11 años. El resto de las estructuras óseas se reporta sin alteraciones (Figuras 22-24).

No se describe ningún procedimiento quirúrgico realizado en nuestra institución hasta la fecha. El servicio de ortopedia lo valoró, programándolo para colocación de artrodesis de columna. Fue valorado por el servicio de neumología quién realizó gamagrama perfusorio pulmonar reportándose exclusión funcional del pulmón derecho, por lo que recomienda monitorización estrecha pre, trans y postanestésica. Tiene pendiente la valoración por el servicio de cardiología. No ha presentado infecciones de vías respiratorias recurrentes. El desarrollo psicomotor hasta la fecha es normal en el aspecto cognitivo, acude a primero de secundaria con promedio de 8.6, con limitación en las funciones motoras.

Árbol genealógico del paciente No. 8



Estudios Radiológicos del paciente No. 8

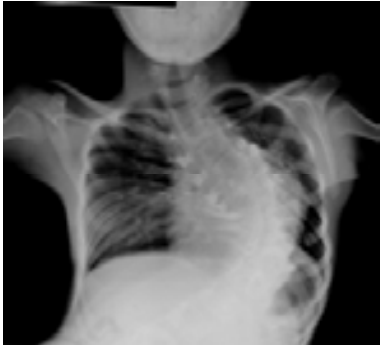


Figura 19. Radiografía anteroposterior de tórax

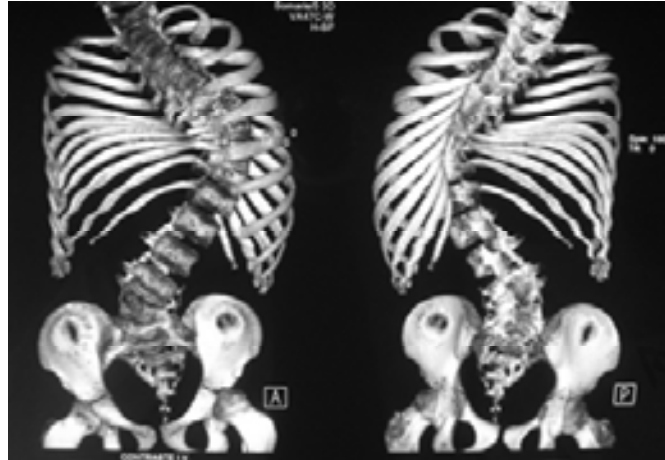


Figura 20. Reconstrucción tomográfica de columna vertebral

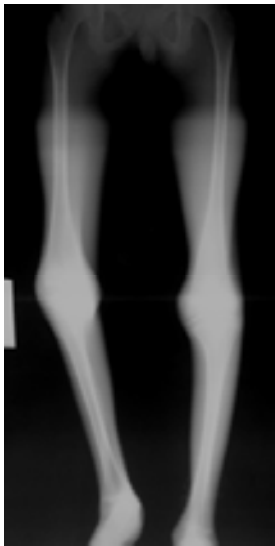


Figura 21. Radiografía anteroposterior de miembros inferiores



Figura 22. Radiografía lateral de pierna izquierda



Figura 23. Radiografía anteroposterior de brazo izquierdo

Paciente 9

Femenino.

Periodo de estudio (edad): 08 de Junio 2005 (6 meses) a la fecha (3 años 3 meses).

Se trata de paciente proveniente del distrito federal, quién ingresa al Instituto Nacional de Pediatría a la edad de 6 meses para estudio de síndrome dismórfico.

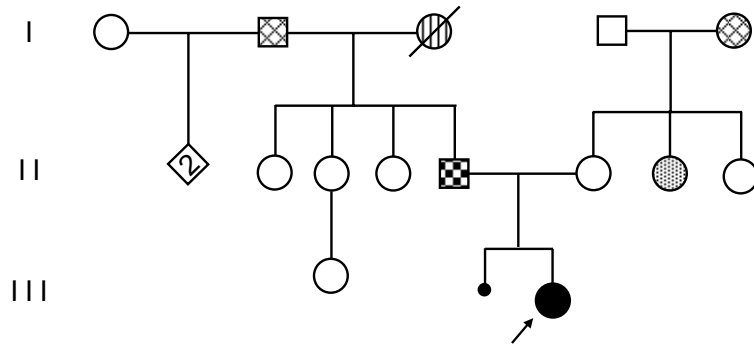
Hija del segundo embarazo de una madre de 24 años y padre de 26 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. El primer embarazo termina como aborto espontáneo a los tres meses de gestación, no se realizó estudio patológico. El segundo embarazo cursa con amenaza de parto pretérmino a los seis meses de gestación manejado con reposo. El ultrasonido prenatal a los cuatro meses reporta oligohidramnios y piernas “hiperflexionadas y entrecruzadas, con sospecha de luxación congénita de caderas”. Niega infecciones e ingesta de teratógenos. Nace a las 38 semanas por cesárea por falta de trabajo de parto; llora y respira al nacer, apgar 8/9, con peso de 2,900g (adecuado para su edad gestacional) y 47cm de talla (percentil 25). Al nacimiento se observa con anquilosis de ambas rodillas, luxación congénita de cadera y pies en mecedora por lo que se refiere a ésta institución.

A su ingreso se describe con talla en la percentil 25 (65cm), normocéfalo, con hemangioma plano en la frente, epicanto interno, puente nasal prominente, limitación para la apertura bucal, labio y paladar íntegros, micrognatia, pabellones bien implantados y pterigión lateral en cuello. El tórax es simétrico, cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, sin visceromegalias u otras alteraciones. Genitales femeninos, con marcada hipoplasia de labios mayores. Las extremidades superiores presentan limitación para la extensión de los hombros, pterigión axilar; codos con arcos de movimiento normales, manos con presencia de clinodactilia del 2º dedo. Las extremidades inferiores se observan con pterigión inguinal y poplíteo, con limitación para la extensión de ambas rodillas. La columna vertebral se observa alineada.

En la radiografía de cadera se observa luxación bilateral (Figura) y presencia de astrágalo vertical en la placa lateral de pie (Figura). No se observa desviación de la columna vertebral (Figura). Se realizó estudio de conducción nerviosa reportándose disminución en la latencia, amplitud y velocidad en los nervios, tibial, peroneo, mediano y cubital; concluyendo polineuropatía motora mixta.

Ya se le realizó corrección quirúrgica de astrágalo vertical y luxación congénita de cadera bilateral. Acude al servicio de rehabilitación de manera constante, en dónde se reporta con mejoría en las funciones motoras. El desarrollo psicomotor hasta la fecha se refiere con limitación en las funciones motoras, pero con normalidad en el área cognitiva (acude a 1º de kinder, conoce partes de su cuerpo) y controla esfínteres. Ha presentado en dos ocasiones, dos cuadros de infección de vías respiratorias inferiores y tiene el diagnóstico de asma leve, manejada con broncodilatadores por razón necesaria.

Árbol genealógico del paciente No. 9








-   Hipertensión arterial sistémica
-  Accidente vascular cerebral
-  Clinodactilia en ambas manos
-  Epilepsia



Figura 24. Facies



Figura 25. Pterigi3n en cuello



Figura 26. Pterigi3n interdigital y clinodactilia del 2º dedo

Figura 27. Pie en mecedora



Figura 28. Pterigi3n poplíteo



Figura 29. Vista posterior. Contractura en flexi3n de ambas rodillas

Estudios Radiológicos del paciente No. 9



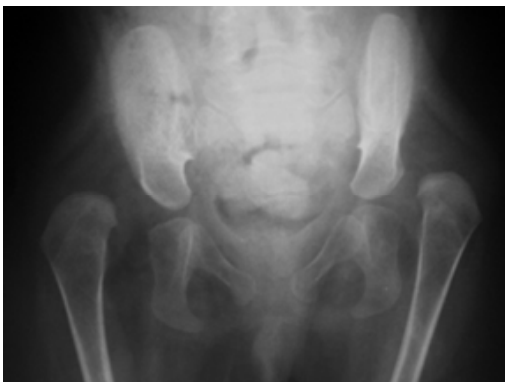
**Figura 30. Rx
AP de columna
vertebral**



**Figura 31. Rx
lateral de
columna vertebral**



**Figura 32. Rx
anteroposterior (AP) de
miembros inferiores**



**Figura 33. Rx
anteroposterior (AP) de pelvis**



**Figura 34. Rx lateral de pie
izquierdo**

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con síndrome de pterigión múltiple
Instituto Nacional de Pediatría (1980-2007).**

Características clínicas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Total
Sexo										
Femenino / Masculino	Fem.	Masc.	Fem.	Masc.	Masc.	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.	4/5
Padres y hermanos										
Madre (años)	19	29	21	19	23	35	34	18	24	24.7±6.5
Padre (años)	20	37	22	19	24	23	46	24	26	26.8±8.9
Consanguinidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/9
Hermanos (sanos / afectados / abortos)	1/0/0	1/0/0	0/0/0	0/0/1	2/0/0	2/0/0	1/0/1	4/0/0	0/0/1	11/0/3
Características al nacimiento										
Contracturas múltiples	+	ND	ND	+	ND	+	+	-	+	5/6
Pterigión múltiple	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	0/9
Peso (g)	2300	1675	3100	2775	2700	2750	3300	ND	2900	2687±503
Término (T) / Pretérmino (PT)	Término	Pretérmino	Término	Término	Término	Término	Término	Término	Término	(T) 8/9 (PT) 1/9
Peso adecuado (PAEG) o bajo (PBEG) para edad gestacional	PBEG	PAEG	PAEG	PAEG	PAEG	PAEG	PAEG	-	PAEG	PAEG 7/8 PBEG 1/8
Pterigión										
Cuello	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Axilar	+	+	+	-	+	-	+	+	+	7/9
Antecubital	+	+	-	+	+	+	+	+	-	7/9
Interdigital	+	+	-	+	+	+	-	+	-	6/9
Intercrural	+	-	+	-	-	-	+	-	+	4/9
Poplíteo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Facies										
Epicanto	-	+	+	-	+	+	-	-	+	5/9
Blefarofimosis	+	+	-	-	+	+	-	+	-	5/9
Paladar hendido	-	-	-	-	-	-	+	-	-	1/9
Micrognatia	+	+	-	+	-	+	-	-	+	5/9
Filtrum largo	-	+	+	-	+	+	+	-	-	5/9
Implantación baja de pabellones auriculares	+	+	+	-	-	-	-	-	-	3/9

(+) Presente (-) Ausente (ND) No descrito

Características clínicas de los pacientes con síndrome de pterigión múltiple
Instituto Nacional de Pediatría (1980-2007)
 (continuación)

Características clínicas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	
Genitales										
Criptorquidia	///	+	///	+	+	+	///	-	///	4/5
Hipoplasia de labios mayores	+	///	+	///	///	///	-	///	+	3/4
Hernia inguinal	-	+	-	-	-	-	-	-	-	1/9
Músculo-Esquelético										
Talla baja	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Múltiples contracturas de flexión	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9/9
Camptodactilia	+	+	+	+	-	-	+	+	-	6/9
Xifoesciosis	+	+	+	+	+	+	+	+	-	8/9
Luxación congénita de cadera	+	+	-	-	-	-	-	-	+	3/9
Pie equinovaro - mecedora	+	+	+	+	+	+	-	-	+	7/9
Neurológico										
Retraso mental	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/9
Hipoacusia	-	ND	-	-	-	ND	-	ND	ND	0/5
Cardiopulmonar										
Cardiopatía congénita	-	-	-	-	-	-	-	+	-	1/9
Neumonías de repetición	ND	ND	ND	+	+	ND	ND	-	+	3/9
Gabinete										
Anomalías vertebrales	-	-	+	-	+	-	+	-	-	3/9

(+) Presente
 (-) Ausente
 (ND) No descrito

DISCUSION Y COMENTARIOS

En la tabla 2 se refiere la frecuencia de los casos reportados en el presente trabajo reúnen las características fenotípicas y demográficas principales reportadas en la literatura (Tabla 2). No se observa ningún predominio de género encontrándose una proporción hombre: mujer de 5:4 (la reportada en la literatura es de 4:5). No se existe relación alguna con respecto a edad materna avanzada ya que el 100% de las madres tenían una edad entre los 18 y 35 años al momento del nacimiento del propósito, esto también fue válido para la edad del padre con un rango entre 19 y 37 años. Se reportaron edades similares de ambos padres en la literatura.

Con respecto a la consanguinidad de los padres, a diferencia del 21% reportado en los estudios analizados, en nuestro estudio no se encontró consanguinidad en ninguno de los padres de los pacientes; aunque dos familias eran procedentes de la misma comunidad, una de ellas endogámica.

Seis de los casos reportados pueden considerarse esporádicos ya que no se reportó ningún familiar afectado (pacientes 1,2,3,5,6 y 8). Los pacientes 4, 7 y 9 tuvieron un hermano que fue abortado, dos de manera espontánea y el otro al caer de las escaleras aparentemente. Como no se describen las características fenotípicas de los productos, se debe considerar la posibilidad de variabilidad intrafamiliar con la expresión de una variedad letal del síndrome de pterigión múltiple, aunque esto no puede asegurarse.

En lo que se refiere a las características presentes al nacimiento, la mayoría de los pacientes nacieron al término de la gestación (89%), con peso adecuado para su edad gestacional (87%). La mayoría de los pacientes se refieren con presencia de artrogriposis al nacimiento (83%) y en ninguno de ellos se hace referencia a la presencia de pterigión en alguna articulación.

La presencia de pterigión en cuello y región poplítea fue reportada en todos los casos, le siguió en frecuencia el pterigión en región axilar y antecubital en siete de nueve casos; y por último en región interdigital e intercrural en seis y cuatro casos respectivamente. La artrogriposis múltiple al momento del primer examen físico en nuestra institución fue descrita en todos los casos. También se reportó pie equinovaro o pie en mecedora en siete pacientes. Con respecto a la presencia de anomalías vertebrales, se reportó xifoescoliosis en todos los pacientes, excepto en el paciente 9; con fusión de los cuerpos vertebrales (dorsales y lumbares) en los pacientes 3,5 y 7.

La incidencia de cardiopatía congénita en los pacientes reportados es baja (11%), comparable con la reportada en la literatura (7%). Mientras que la incidencia de hipoacusia en nuestros pacientes fue nula, aunque en cuatro de ellos no se realizó estudio audiológico.

Como otras alteraciones musculoesqueléticas, la presencia de pie equinovaro o pie en mecedora, con siete paciente, fue similar a la descrita en la literatura, xifoiescoliosis en La paciente 9 fue la única que no presentó desviación de la columna, pero pudiera

Desarrollarla posteriormente ya que se describe la aparición de esta anomalía hasta los seis años [3].

La frecuencia de cardiopatía congénita en los pacientes fue de 11%, en comparación del 7% referido en la literatura. Mientras que la presencia de hipoacusia referida en la literatura del 18%, en nuestra serie fue nula aunque en cuatro de los nueve casos no se realizó estudio audiológico.

El conocimiento y comprensión en la etiología del síndrome de pterigión múltiple nos abre nuevos caminos para el manejo integral de estos pacientes. Hasta el momento se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para el receptor fetal de acetil colina que al no ser funcional impedirá una adecuada organogénesis neuromuscular y por lo tanto, una limitación para los movimientos espontáneos del feto. Estructuras específicas no se desarrollarán de una manera aislada, sino como parte de un sistema integrado en tiempo y espacio.

En realidad el fenotipo tan característico del síndrome de Escobar, parece ser consecuencia de una alteración “puntual” aunque primordial, en ese sistema integrado que engloba la embriogénesis. Esto cambia la forma de abordar al paciente con síndrome de pterigión múltiple, ya que el mantenimiento de la función se vuelve primordial para evitar que continúe el deterioro de las estructuras afectadas. Ahora el problema neuromuscular, el cual fue el origen de todo, ya no es el principal factor limitante para el adecuado funcionamiento motor, sino más bien, sus consecuencias (anquilosis y pterigiones) por lo que a este nivel en donde se debe enfocar su terapéutica.

Es de hacerse notar que casi todos los pacientes descritos en el presente estudio, presentaron pterigión en la mayoría de las regiones descritas, así como artrogriposis múltiple y xifoesciosis. Esto puede ser debido a un sesgo de selección, ya que nuestra institución es un centro de referencia a nivel nacional y probablemente los pacientes menos afectados se encuentren en centros de atención de segundo nivel únicamente con algún diagnóstico sindromático. Cabe mencionar también que el presente trabajo es una de las series más grandes descritas hasta el momento.

Tabla 2. Casos de síndrome pterigión múltiple reportados en el INP y la literatura.

Características clínicas	Carnevale et. al. (1973)	Escobar et. al. (1978)	Chen, et. al. (1980)	Stoll, et. al. (1980)	Penchaszadeh et. al. (1981)	Hall, et. al. (1982)	Thompson et. al. (1986)	Ramer, et. al. (1988)	Özkinay et. al (1997)	Total	%	% Casos INP
N =	7	19	5	2	2	7	11	2	1	56		9
Sexo												
Femenino / Masculino	5/2	9/10	2/2	2/0	0/2	3/4	6/5	2/0	1/0	31/25	55 / 45	44 / 56
Padres y hermanos												
Madre (años)	ND	25	30	41	26±9	23±5	33±5	24	31	28 ± 7		25 ± 6
Padre (años)	ND	27	34	27	28±11	28±6	41±8	39	ND	33 ± 9		27 ± 9
Consanguinidad	0/7	1/19	4/5	0/2	0/2	1/7	5/11	0/2	1/1	12	21	0
Hermanos (sanos/afectados/abortos)	4/4/0	0/1/1	6/5/0	0/2/0	9/2/1	4/7/1	20/14/0	0/2/0	3/1/5	46/38/8	51/42/7	48/39/13
Características al nacimiento												
Contracturas múltiples *	ND	1/1	3/5	ND	2/2	3/3	11/11	1/1	1/1	22/24	92	83
Pterigión múltiple *	ND	0/1	0/5	ND	1/2	3/3	3/11	1/1	0/1	8/24	33	0
Peso (g)	ND	2500	3954	2550 ±71	ND	2914±223	2787±421	3015±219	3000	2876 ± 392		2687 ± 503
Término(T) / Pretérmino(PT)	ND	1/0	1/0	2/0	2/0	7/0	11/0	2/0	1/0	27/0	100 / 0	89 / 11
Peso adecuado (PAEG) / bajo (PBEG) para edad gestacional	ND	1/0	1/0	2/0	ND	7/0	9/2	2/0	1/0	23/2	92 / 8	87 / 13
Pterigión												
Cuello	5	19	4	2	2	7	7	2	1	49	89	100
Axilar	2	10	3	2	1	6	4	2	1	31	56	77
Antecubital	1	17	3	2	1	3	3	2	1	33	60	77
Interdigital	0	14	2	2	1	4	6	1	1	31	56	66
Intercrural	0	12	3	0	1	2	2	0	0	20	36	44
Poplíteo	2	17	2	2	1	2	6	2	0	34	61	100
Facies												
Epicanto	0	13	0	1	0	2	6	0	0	21	38	55
Blefarofimosis	2	10	1	0	1	3	9	1	0	27	49	55
Paladar hendido	0	7	3	0	1	1	2	2	0	16	29	11
Micrognatia	1	11	2	0	2	4	11	1	1	33	60	55
Filtrum largo	0	13	0	1	0	0	5	0	0	18	32	55
Implantación baja de pabellones auriculares	2	12	1	0	2	1	10	0	1	29	52	33

ND - No descrito

* Sobre el total de pacientes a los que se hace referencia sobre el examen físico al nacimiento

Tabla 2. Casos de síndrome pterigión múltiple reportados en el INP y la literatura (Continuación).

Características clínicas	Carnevale et. al. (1973)	Escobar, et. al. (1978)	Chen, et. al. (1980)	Stoll, et. al. (1980)	Penchaszadeh et. al. (1981)	Hall, et. al. (1982)	Thompson et. al. (1986)	Ramer, et. al. (1988)	Özkinay et. al. (1997)	Total	%	% Casos INP
Genitales												
Criptorquidia	0/2	6/10	2/2	-	1/2	3/4	2/5	-	-	14/25	56	80
Hipoplasia de labios mayores	0/5	5/9	1/2	0/2	-	3/3	4/6	0/2	1/1	14/30	46	75
Hernia inguinal	0	5	0	0	0	1	0	0	0	6	11	11
Músculo-Esquelético												
Talla baja	5	19	4	2	2	7	10	2	1	52	94	100
Múltiples contracturas de flexión	1	15	4	2	2	7	11	2	1	44	80	100
Camptodactilia	7	16	2	0	0	5	11	1	1	43	78	66
Xifoescoliosis	1	6	2	2	1	5	9	2	1	29	53	88
Luxación congénita de cadera	0	4	0	0	0	1	2	0	0	7	13	33
Pie equinovaro - mecedora	0	11	3	2	2	7	8	1	1	35	63	77
Neurológico												
Retraso mental	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0
Hipoacusia	ND	1	ND	ND	0	2	4	4	0	11	18	0
Cardiopulmonar												
Cardiopatía congénita	1	0	0	0	0	2	1	0	0	4	7	11
Neumonías de repetición	ND	ND	ND	ND	ND	1	4	1	ND	6	11	33
Gabinete												
Anomalías vertebrales **	4	8	1	2	1	1	7	2	1	27	49	33
Casos esporádicos / familiares	0/1	1/0	1/1	0/1	2/0	4/1	4/1	0/1	1/0	12/6		6/3 ¿?

ND - No descrito

** Fusión vertebral o hemivértebras

CONCLUSIONES

Los casos reportados en éste trabajo reúnen las características fenotípicas principales que caracterizan al síndrome de pterigión múltiple. A pesar de que el patrón de herencia más común del síndrome de pterigión múltiple es el autosómico recesivo, la proporción de casos esporádicos reportados en la literatura guarda relación con los casos reportados en nuestro trabajo (seis casos de nueve). Aun así, en los otros tres casos reportados, no puede asegurarse la presencia de una variedad familiar de éste síndrome debido a la falta de estudio de los productos abortados.

Con respecto a las características fenotípicas de los pacientes reportados, se debe hacer notar que casi todos los pacientes presentaron pterigión en la mayoría de las regiones descritas, así como artrogriposis múltiple y xifoescoliosis.

Esto puede ser debido a un sesgo de selección, ya que nuestra institución es un centro de referencia a nivel nacional y probablemente los pacientes menos afectados se encuentren en centros de atención de segundo nivel con algún diagnóstico sindromático únicamente. Incluso la única paciente que no presentó xifoescoliosis al momento de la exploración (paciente 9), puede ser que desarrolle ésta alteración ósea posteriormente, ya que está descrita la aparición de ésta anomalía hasta los 6 años de edad ^[3].

El síndrome de pterigión múltiple es un grupo de síndromes cuya etiología parece reducirse a la secuencia de acinesia fetal, la cual provoca el fenotipo característico. Hasta el momento se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para el receptor fetal de acetilcolina que al no ser funcional impedirá una adecuada organogénesis neuromuscular y por lo tanto, una limitación para los movimientos espontáneos del feto.

Esto lleva a la reafirmación del concepto embriológico: “la función es una parte integral del desarrollo normal”, es decir, estructuras específicas no se desarrollarán de una manera aislada, sino como parte de un sistema integrado en tiempo y espacio. El uso y funcionamiento adecuados de alguna estructura in útero, es necesario para la continuación de su desarrollo normal; el viejo adagio “úsalo o tíralo” parece ajustarse apropiadamente al desarrollo prenatal normal.

El conocimiento y comprensión en la etiología del síndrome de pterigión múltiple nos abre nuevos caminos para el manejo integral de estos pacientes. En realidad, el fenotipo tan característico del síndrome de Escobar, parece ser consecuencia de una alteración “puntual”, aunque primordial, en ese sistema integrado que engloba la embriogénesis. Además, ésta alteración será temporal aunque sus consecuencias definitivas.

Esto cambia la forma de abordar al paciente con síndrome de pterigión múltiple, ya que el mantenimiento de la función se vuelve primordial para evitar que continúe el deterioro de las estructuras afectadas. Ahora el problema neuromuscular, el cual fue el origen de todo, ya no es el principal factor limitante para un adecuado funcionamiento, sino más bien, sus consecuencias (anquilosis y pterigiones). Por lo que entonces, la corrección quirúrgica, la rehabilitación, pero sobretudo el apoyo psicológico son indispensables para un adecuado desarrollo psicomotor de la persona.

GUIA PARA EL ESTUDIO Y MANEJO DEL PACIENTE CON SINDROME DE PTERIGIÓN MÚLTIPLE

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

	Semejanzas	Diferencias
Síndrome de Turner	Pterigión en cuello, epicanto y talla baja.	Todas las pacientes son mujeres (Cariotipo: 46 X0), puede haber cardiopatía congénita (Coartación de aorta, CIV), y malformaciones renales. No presentan artrogriposis múltiple, ni pterigiones en otras regiones.
Síndrome de Noonan	Pterigión en cuello, epicanto, pliegue antimongoloide, hipoacusia, criptorquidia y talla baja.	Cardiopatía congénita (estenosis pulmonar, CIA). No presenta artrogriposis múltiple, ni pterigiones en otras regiones.
Síndrome de Klippel-Feil	Pseudo-pterigión en cuello (trapecios), limitación para el movimiento en cuello, escoliosis.	Fusión congénita de las vértebras cervicales. No presenta artrogriposis múltiple, ni pterigiones en otras regiones.
Síndrome de pterigión poplíteo	Pterigión en región poplíteo e intercrural, labio y paladar hendido, criptorquidia e hipoplasia de labios mayores, pie equino varo.	Herencia autosómica dominante, extremidades superiores y cuello sin alteraciones, no presenta escoliosis.
Artrogriposis múltiple congénita	Artrogriposis congénita en las cuatro extremidades.	No presenta pterigión en ninguna de las articulaciones afectadas, anomalías faciales ni escoliosis.
Síndrome de Schwartz-Jampel	Artrogriposis múltiple, talla baja, blefarofimosis, cuello corto, xifoesceliosis, pie equino-varo.	La artrogriposis es progresiva (aparece en la adolescencia), secundario a una miopatía miotónica. No presenta pterigión en ninguna articulación.
Síndrome de Marden-Walker	Artrogriposis múltiple, blefarofimosis, pie equino-varo.	La artrogriposis es progresiva, secundaria a lesión del sistema nervioso central. No presenta pterigión en ninguna articulación.
Síndrome de Freeman-Sheldon	Blefarofimosis, epicanto, filtrum largo, labios fruncidos, xifoesceliosis, pie equino-varo	No presenta pterigión en ninguna articulación. No presenta artrogriposis múltiple.

INTERROGATORIO

- ANTECEDENTES FAMILIARES
 - Investigar la presencia de familiares afectados. Se debe preguntar específicamente sobre artrogriposis, pliegues cutáneos, escoliosis, anomalías faciales y pie equino varo; si es posible se deberá revisar personalmente al familiar.
 - Consanguinidad en los padres
 - Abortos previos
- ANTECEDENTES PERINATALES
 - Datos clínicos en la madre que sugieran miastenia gravis
 - Hipomotilidad fetal
 - Polihidramnios
 - Nacimiento con presentación anómala (podálica, transversa)
 - Signos presentes al nacimiento (artrogriposis, anomalías faciales, pie equino varo). Los pliegues cutáneos y la escoliosis pueden no ser evidentes al nacimiento.

EXPLORACION FISICA

Se debe buscar intencionadamente la presencia de:

- Cabeza y cuello
 - Facies inexpresiva
 - Epicanto
 - Ptosis palpebral, Blefarofimosis
 - Filtrum largo
 - Comisuras orales hacia abajo
 - Dificultad para abrir la boca (hendidura oral estrecha)
 - Paladar alto – hendido
 - Implantación baja de pabellones auriculares
 - Implantación baja de cabello
 - Cuello corto
 - Limitación en los arcos de movimiento del cuello
- Tórax
 - Clavículas largas
 - Fusión de arcos costales
 - Teletelia
 - Hernia diafragmática – eventración
- Abdomen
 - Hernia umbilical
- Genitourinario
 - Criptorquidia – hernia inguinal
 - Hipospadias
 - Labios mayores hipoplásicos

- Músculo-esquelético
 - Artrogriposis múltiple (limitación para los arcos de movimiento en las cuatro extremidades)
 - Talla baja
 - Xifoesciosis
 - Fusión vertebral
 - Displasia de cadera
 - Camptodactilia
 - Sindactilia
 - Pie equinovaro o calcáneovalgo
 - Pies en mecedora
- Tegumentario
 - Pterigión en cuello y regiones axilar, antecubital, poplítea e intercrural
- Neurológico
 - Hipomotilidad no progresiva
 - Pares craneales y reflejos osteotendinosos normales
 - Función cognitiva normal

LABORATORIO Y GABINETE

- Radiografía de columna, cadera y extremidades
- Radiografía de tórax
- Cariotipo (si es posible, estudio de genética molecular)
- Concentraciones séricas de creatin-fosfoquinasa (CPK)
- Electromiografía
- Estudio de conducción nerviosa
- Biopsia muscular
- Estudio audiológico
- Serie esofagogastroduodenal y/o pHmetría

MANEJO A LARGO PLAZO

- Las principales causas de morbilidad son la desnutrición y una mala mecánica respiratoria.
- Se debe evaluar el estado nutricional ya que se trata de pacientes con dificultad motora para la alimentación, además de estar expuestos a una posible negligencia familiar.
- Descartar enfermedad por reflujo gastroesofágico, factor agregado para una pobre ganancia ponderal e infecciones respiratorias recurrentes.
- Los problemas locomotores deben ser manejados de manera integral por los servicios de rehabilitación, ortopedia y cirugía plástica por medio de corrección quirúrgica o el empleo de aparatos ortopédicos; con el fin de ayudar a un mejor desarrollo psicomotor.
- Evaluar inicialmente la desviación de la columna vertebral, así como dar seguimiento adecuado, para una corrección quirúrgica oportuna y evitar mayores problemas motores y respiratorios.

- Mantener al corriente el esquema nacional de inmunizaciones, así como las vacunas para neumococo e influenza.
- Corrección quirúrgica de la criptorquidia.

ENTREVISTA CON LOS PADRES (CONSEJO GENETICO)

- Identificar el patrón de herencia más probable y en caso de tratarse de un patrón de herencia que se sugiera autosómico recesivo, comentar la posibilidad de recurrencia del 25%.
- Resaltar el hecho de que la función cognitiva se encuentra conservada, por lo que la relación del paciente con su familia, el equipo médico y las personas que lo rodean en su medio, es primordial.
- El apoyo psicológico al paciente y su familia debe ser la piedra fundamental del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore, MD: The Johns Hopkins University; Entry No. 265000; Last Update: 12/27/2006.
2. Escobar V, Bixler D, Gleiser S, Weaver D, Gibbs T. Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132: 609-611.
3. Thompson EM, Donnai D, Baraitser M, Hall CM, Pembrey ME, Fixsen J. Multiple pterygium syndrome: evolution of the phenotype. *J Med Genet* 1987; 24: 733-749.
4. Hall JG, Reed SD, Rosenbaum KN, Gershanik J, Chen H, Wilson KM. Limb pterygium syndromes: a review and report of eleven patients. *Am J Med Genet* 1982; 12: 377-409.
5. Ramer JC, Ladda RL, Demuth WW. Multiple pterygium syndrome: an overview. *Am J Dis Child* 1988; 142: 794-798.
6. Chen H, Chang C-H, Misra RP, et al. Multiple Pterygium Syndrome. *Am J Med Genet* 1980; 7: 91-102.
7. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore, MD: The Johns Hopkins University; Entry No. 253290; Last Update: 7/12/2006.
8. Gillin M. E, Pryse-Davies J. Pterygium syndrome. *J Med Genet* 1976; 13: 249-251.
9. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore, MD: The Johns Hopkins University; Entry No. 178110; Last Update: 12/27/2006.
10. Aslan Y, Erduran E, Kutlu N. Autosomal recessive multiple pterygium syndrome: a new variant?. *Am J Med Genet* 2000; 93: 194-197.
11. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore, MD: The Johns Hopkins University; Entry No. 605203; Last Update: 11/6/2003.
12. Carnevale A, Hernández A, Cobos L. Síndrome de pterigium familiar con probable transmisión dominante ligada al cromosoma X. *Rev Invest Clín* 1973; 25: 237-41.
13. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore, MD: The Johns Hopkins University; Entry No. 312150; Last Update: 8/29/2000.
14. Hoffmann K, Müller JS, Stricker S. Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal γ subunit. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 303-312.
15. Morgan NV, Brueton LA, Cox P. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (*CHRNA3*) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 390-395.
16. Moessinger AC. Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. *Pediatrics* 1983; 72: 857-863.
17. Chen H, Blumberg B, Immken L. The Pena-Shokeir syndrome: report of five cases and further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet*. 16: 213-224, 1983.
18. Hall JG. Analysis of Pena-Shokeir phenotype. *Am J Med Genet* 1986; 25: 99-117.
19. Taylor MR. The Pierre Robin sequence: a concise review for the practicing pediatrician. *Ped in Rev* 2000; 22 (4): 125-130.
20. Stoll C, Levy JM, Kehr P. Familial pterygium syndrome. *Clin Gen* 1980; 18: 317-20.
21. Penchaszadeh VB, Salszberg B. Multiple pterygium syndrome. *J Med Genet* 1981; 18: 451-5.
22. Özkinay FF, Özkinay C, Akin H. Multiple pterygium syndrome. *Indian J Pediatr* 1997; 64(1): 113-6.