



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON EL
SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ O CON
ROMBENCÉFALOSINAPSIS**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. DIMELZA LISETT SUÁREZ PÉREZ

TUTOR:
DR. CAMILO VILLARROEL CORTÉS



CIUDAD DE MEXICO.

2018



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.

**CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES MEXICANOS CON EL
SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ O CON
ROMBENCÉFALOSINAPSIS**



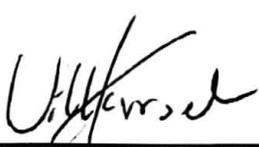
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MEDICA**



**DR. CAMILO ERNESTO VILLARROEL CORTÉS
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS	4
II. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
1. ANTECEDENTES	7
1.1 INTRODUCCIÓN	7
1.2 ETIOLOGÍA	8
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	9
1.4 DIAGNÓSTICO Y MANEJO	12
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN	13
4. OBJETIVO	14
4.1 OBJETIVO GENERAL	14
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
5. MATERIAL Y MÉTODO	14
5.1 TIPO DE ESTUDIO	14
5.2 UNIVERSO DE ESTUDIO	14
5.3 VARIABLES	15
6. TAMAÑO DE MUESTRA	18
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
8. RESULTADOS	19
8.1 PRESENTACIÓN DE LOS CASOS	25
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	33
10. CONCLUSIONES	41
11. BIBLIOGRAFÍA	43
12. ANEXOS	46

I. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, los Dres. Ino y Ada, por todo su amor, enseñanzas y apoyo incondicional. A mis hermanas, tía y mimá, gracias. Camaradas, lo hemos logrado una vez más.

Al Dr. Hernán Cristerna, me inspira infinito.

A la Dra. Victoria del Castillo por la oportunidad de integrarme a esta hermosa familia del Instituto Nacional de Pediatría. A las Dras. Bertha Molina, Sara Frías, Patricia Pérez y Dr. Miguel Ángel Alcántara por enseñarme tanto y hacer que me sintiera siempre parte del equipo.

Al Dr. Camilo Villarroel por su apoyo en la realización de esta tesis y enseñanza práctica y significativa durante toda la residencia. También a las Dras. Esther Lieberman, Emiy Yokoyama y Ariadna González por enseñarme tantas cosas, académicas y otras no tan académicas.

A la gran familia de investigadores del Departamento de Genética Humana y médicos del INP de los que he aprendido muchísimo de la práctica médica, de laboratorio y de la vida en general. Gracias por la paciencia.

A mis compañeros y ex compañeros residentes que hicieron que el viaje fuera más ameno y divertido. Gracias por compartir conmigo. A mis amigos, con quienes siempre conté en momentos buenos y no tan buenos.

A todos los pacientes y sus familias, sin ellos nada de esto es posible. Especialmente agradezco a los pacientes y familiares que ayudaron a que esta tesis pudiera tomar forma y concluirse.

A Dios y el universo.

II. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. El síndrome Gómez-López-Hernández (SGLH), también conocido como displasia cerebelo-trigémico-dérmica, es un síndrome neurocutáneo que se caracteriza por la triada clásica de rombencéfalosinapsis (RES), alopecia biparietal y anestesia trigemina. Se ha propuesto que su espectro fenotípico además puede incluir retraso psicomotor, alteraciones neuropsiquiátricas, dismorfias craneofaciales, talla baja y movimientos anormales. Se han publicado alrededor de 39 casos en la literatura mundial, por lo que se considera un síndrome raro cuya frecuencia es desconocida. La RES, es una malformación caracterizada por fusión dorsal de los hemisferios cerebelares, agenesia o hipogenesia del vermis, con fusión de los núcleos dentados y de los pedúnculos del cerebelo. La RES no sindromática y el SGLH pudieran ser manifestaciones de una misma entidad, ya que se ha propuesto que tienen un origen embrionario común. Sin embargo, la etiología del SGLH y la RES es desconocida y aún no ha sido posible determinar un patrón de herencia específico y por lo tanto se desconoce si existe riesgo de recurrencia para la familia o el paciente.

Planteamiento del problema. El SGLH es una enfermedad rara, de etiología y patrón de herencia desconocidos, así como espectro variable de presentación. Falta caracterizar a detalle el espectro fenotípico de este síndrome, sobre todo en nuestra población, y establecer si la RES aislada es su manifestación más leve.

Justificación. Con este trabajo se busca difundir la existencia del SGLH y ampliar el fenotipo descrito para el mismo, tanto en la población mexicana como a nivel mundial, así como establecer el espectro de manifestaciones clínicas de la RES y su probable relación con el SGLH. Además buscamos poder establecer o apoyar un probable patrón de herencia, con el fin de orientar el uso de estrategias moleculares para identificar su gen responsable.

Objetivo general. Realizar la caracterización fenotípica, radiológica, neuropsiquiátrica, de antecedentes hereditarios y de comorbilidades de los pacientes diagnosticados con el SGLH o con RES en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo del año 2000 al 2017.

Metodología. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se documentaron las características fenotípicas, radiológicas, neuropsiquiátricas, antecedentes hereditarios y comorbilidades de los pacientes diagnosticados con el SGLH o RES en el Instituto Nacional de Pediatría.

Resultados. Se incluyeron en el análisis 4 pacientes con sospecha de SGLH y 1 paciente con RES. Tres pacientes con diagnóstico de sospecha de SGLH fueron del sexo femenino y 1 del sexo masculino, el paciente con diagnóstico de RES era del sexo femenino. Se documentó un caso con consanguinidad positiva. De las características craneofaciales, el 75% (3/4) de los casos presentó alguna de las siguientes características: alopecia, ausencia de reflejo corneal con anestesia trigeminal, queratitis intersticial. El 50% (2/4) de los pacientes presentó pabellones auriculares de

implantación baja, braquicefalia o turricefalia, plagiocefalia o estrabismo. El 25% (1/4) de los pacientes presentó hipoplasia medio facial y craneosinostosis. De las características neuropsiquiátricas la más frecuentemente encontrada en esta serie es el retraso en el neurodesarrollo (100%). El 75% (3/4) presentó hipertonía. El 50% (2/4) de los pacientes presentó discapacidad intelectual, ataxia y conductas autolesivas. La presencia de movimientos estereotipados de cabeza e hipotonía fueron notados solo en el 25% (1/4) de los pacientes. La rombencéfalosinapsis solo se encontró en 2 de los 4 casos con sospecha de SGLH que se reportan, uno de los pacientes presentó atrofia de pedúnculos cerebelosos y vermis, y en un caso no se describieron alteraciones en el cerebelo, pero si agenesia/hipoplasia de nervios trigéminos. Las comorbilidades más frecuentes fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteraciones electroencefalográficas en el 75% (3/4) de los casos, e hipoacusia en el 50% (2/4) de los casos.

Discusión y conclusiones. Al igual que a nivel mundial, el SGLH es una entidad muy rara en nuestra población, y probablemente esté en un rango de prevalencia de 1 en 500,000. Su etiología es desconocida y no puede descartarse la posibilidad de heterogeneidad genética en la etiología del SGLH y tampoco puede descartarse que el SGLH se trate de un evento esporádico disruptivo. La secuenciación de exoma completo (WES) posiblemente pueda establecer la causa genética específica. La RES aparentemente aislada también es muy poco frecuente, y pudiera tratarse de una expresión mínima del SGLH, por lo que ante este hallazgo deben buscarse más datos clínicos o imagenológicos del síndrome. Esta tesis confirma a la agenesia/hipoplasia de nervios trigéminos como parte del síndrome, y este hallazgo se puede añadir al criterio mayor de anestesia trigeminal. Las alteraciones del tono muscular (tanto hipotonía como hipertonía), hipoacusia y enfermedad por reflujo gastroesofágico, destacaron por su frecuencia y probable impacto en la calidad de vida de los afectados. Los pacientes con SGLH se benefician del diagnóstico temprano y seguimiento integral; todos los pacientes presentados se beneficiaron en grado variable de las terapias de rehabilitación física y del lenguaje. El SGLH y otras entidades genéticas raras que impactan en la salud y calidad de vida de los pacientes y sus familias, merecen difusión entre los profesionales de la salud con el fin último de beneficiar al paciente y su familia de atención médica especializada.

1. ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCIÓN

El síndrome Gómez-López-Hernández (SGLH), también conocido como displasia cerebelo-trigémino-dérmica, es un síndrome neurocutáneo que se caracteriza por la triada clásica de rombencéfalosinapsis (RES), alopecia biparietal y anestesia trigeminal ^(1,2). Se ha propuesto que su espectro fenotípico además puede incluir retraso psicomotor, alteraciones neuropsiquiátricas, dismorfias craneofaciales, talla baja y movimientos anormales, datos que han sido encontrados en la mayor parte de pacientes con este síndrome ⁽³⁻⁶⁾.

El SGLH fue descrito por primera vez en 1979 en una niña de origen caucásico por Gómez y en 1982 en México por López-Hernández, quien diagnosticó y dio seguimiento a dos niñas por más de ocho años en nuestro Instituto ^(2,7,8). Desde ese momento, se han publicado alrededor de 39 casos en la literatura mundial, por lo que se considera un síndrome raro cuya frecuencia es desconocida ⁽³⁾. Cuatro de estos casos son mexicanos o con ascendencia mexicana y uno de estos fue también diagnosticado en nuestro Instituto por Zaldívar-Pascua y colaboradores en 2011 ^(2,9). Aunque se han reportado más casos masculinos, la severidad del síndrome no es mayor en un sexo que en otro ⁽⁵⁾.

La RES, es una malformación caracterizada por fusión dorsal de los hemisferios cerebelares, agenesia o hipogenesia del vermis, con fusión de los núcleos dentados y de los pedúnculos del cerebelo ⁽⁷⁾. Sener en el año 2000 calculó la frecuencia de la RES en aproximadamente 0.13% en una serie de 3000 pacientes pediátricos ⁽¹⁰⁾. Se ha sugerido que la RES probablemente sea causada por alteración de genes que regulan la formación de la placa del techo y la línea media cerebelar primordial en la unión con el mesencéfalo y la primera rombómera ⁽¹¹⁾.

Existen pocas series de pacientes estudiados con esta malformación. Pasquier y colaboradores en 2009 reportaron las anomalías neuropatológicas de 40 casos fetales, determinando que la RES no suele presentarse como malformación única, sino

sindrónica, acompañándose principalmente de ventriculomegalia, heterotopias, fusión de colículos, atresia de acueducto o tercer ventrículo, lo que resulta en fusión de tálamos, agenesia del cuerpo caloso, holoprosencefalia lobar y defectos del tubo neural ^(11,12). Se debe destacar que de los 40 casos fetales reportados uno presentaba datos característicos del SGLH, 2 tenían el antecedente de consanguinidad, hubo recurrencia en la hermandad en una familia y la prevalencia fue discretamente mayor en el sexo femenino (23 casos contra 17 masculinos).

La RES no sindromática y el SGLH pudieran ser manifestaciones de una misma entidad, ya que se ha propuesto que ambas se originarían por el arresto en el desarrollo de las vesículas ectodérmicas de donde se desarrollan el cerebelo, nervio trigémino y células epidérmicas craneales ⁽¹³⁾.

1.2 ETIOLOGÍA

La etiología del SGLH es desconocida, no ha sido posible determinar un patrón de herencia específico, pues se han reportado solo cuatro casos en los que existe el antecedente de consanguinidad, lo cual pudiera orientar a una herencia autosómica recesiva, y de manera interesante tres de estos casos fueron reportados en pacientes de dos provincias diferentes de Brasil ^(3,14). El tercero y cuarto casos son de India y Estambul ^(1,15). No se ha reportado recurrencia del SGLH en hermanos, pero sí de RES en una familia ⁽¹¹⁾.

En pocos casos se han realizado estudios citogenéticos (cariotipo y cariotipo de alta resolución) y/o moleculares (microarreglos cromosómicos), sin encontrarse anomalías que puedan explicar la presencia del síndrome, por lo que el uso de secuenciación de exoma completo (WES, por sus siglas en inglés: Whole Exome Sequencing) estaría indicado en estos pacientes ^(7,13,15,16). Hasta el momento no existen genes candidatos, ni modelos animales que expliquen totalmente la peculiar asociación de anomalías observadas en SGLH. Mannan y colaboradores en 2004 reportaron un modelo murino que presenta cierta homología con el SGLH, dicho modelo presenta una mutación homocigota del gen que codifica para la fosfatasa ácida lisosomal (*Acp2*),

esta mutación causa disminución del volumen y disrupción de la citoarquitectura cerebelar así como adelgazamiento de folículos capilares, mostrándose clínicamente como ataxia y retraso en la aparición del pelo ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el homólogo humano de este gen (*ACP2*) fue secuenciado en 2 pacientes con SGLH sin encontrar variantes patogénicas en el mismo ⁽¹⁴⁾.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del SGLH son variadas y con consecuencias importantes para el paciente y su familia (**Tabla 1**). La triada clásica descrita originalmente no está presente en todos los casos, sin embargo la presencia de RES y alopecia simétrica en región parietal son constantes, por lo que hay acuerdo en considerar estas dos características como necesarias aunque no suficientes para establecer el diagnóstico ^(5,9,18). La anestesia trigeminal a pesar de formar parte de la triada clásica, tiene una prevalencia relativamente baja (**Tabla 1**), y cuando está presente es de grado variable ⁽¹²⁾. La alopecia bilateral característica en el SGLH abarca las regiones parietales, temporales y en ocasiones occipitales del cráneo, y debe considerarse como diagnóstico diferencial de alopecia congénita focal y alopecia triangular temporal ^(19,20).

Tabla 1. Frecuencia de las características craneofaciales, neuropsiquiátricas y del sistema nervioso central de los pacientes reportados en la literatura con SGLH.

Características	%
Craneofaciales:	
- Alopecia	100
- Pabellones de implantación baja	92
- Braquicefalia o turricefalia	85
- Hipoplasia media facial	84
- Estrabismo	77
- Plagiocefalia	71
- Hipertelorismo	71
- Queratitis intersticial u opacidad corneal	71
- Ausencia de reflejo corneal	63
- Anestesia trigeminal	61
- Craneosinostosis lambdoidea	47
Neuropsiquiátricas:	
- Retraso global del desarrollo	97
- Movimientos estereotipados o sacudidas cefálicas	81
- Hipotonía	74
- Discapacidad intelectual	74
- Ataxia	73
Sistema nervioso central:	
- RES	100
- Ventriculomegalia / hidrocefalia	70
- Hipoplasia cerebelar	41
Otras:	
- Talla normal al nacimiento	80
- Talla baja	69
- Hipoplasia de labios mayores (mujeres)	56

Adaptado de De Mattos y colaboradores 2014 con los datos recabados por Choudhary y colaboradores 2017; se incluye el caso de Zacharia y colaboradores 2018, Galvez y colaboradores 2018 y Kobayashi y colaboradores 2015. (3,15,23).

Dentro de las dismorfias craneofaciales del SGLH se han descrito macrocefalia, turricefalia, braquicefalia, plagiocefalia, hipertelorismo, hipoplasia mediofacial, y pabellones auriculares de implantación baja. Dentro de las alteraciones oculares se incluyen estrabismo, queratitis o úlceras corneales secundarias a traumatismo o autolesión ocular por la anestesia trigeminal. Otras manifestaciones físicas sistémicas son talla baja postnatal e hipoplasia de labios mayores en niñas ^(2,7).

De las manifestaciones motoras, la ataxia de origen cerebeloso es la manifestación más común ⁽¹⁸⁾, sin embargo se han reportado movimientos estereotipados de

extremidades (movimientos coreoatetósicos) y cabeza (movimientos repetitivos circulares o lineales tipo “sí” o “no”) de forma más o menos constante en este síndrome, así como hipotonía ^(2,12,24).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son variadas en el SGLH. El dato más constante es el retraso global del neurodesarrollo, reportado en el 96% de los pacientes, y aunque la discapacidad intelectual también es habitual (70%), hay casos con inteligencia normal ⁽³⁾. En los casos en los que se ha determinado el coeficiente intelectual (CI), este varía de 52 a 112 puntos ^(15,18,19). Solamente uno de los cinco casos reportados de edad igual o mayor a 20 años tenía un empleo supervisado; no se han reportado casos con una vida totalmente independiente o con descendencia ^(4,5,14,22,25).

Erzin y colaboradores reportaron el caso de un paciente con características clínicas y de imagen del SGLH asociado a esquizofrenia, por lo que propusieron que el cerebelo puede tener un rol en la génesis de la esquizofrenia, sin embargo al ser la única descripción, probablemente no se trate de la causa primaria ⁽²⁵⁾. La tendencia a conductas autolesivas, sobre todo en las áreas de anestesia trigeminal, llega a condicionar ulceración corneal y conjuntival ^(2,4,13). No se ha podido demostrar correlación entre la severidad de la RES y las manifestaciones neuropsiquiátricas descritas ⁽²⁾.

La RES es el principal hallazgo en el estudio de imagen, sin embargo, esta es una manifestación que rara vez se presenta sola, y un dato que lleva a su búsqueda es la ventriculomegalia de ventrículos laterales, con o sin compromiso de tercer y cuarto ventrículos o hidrocefalia, presente en más de la mitad de los pacientes con RES ⁽¹¹⁾.

La RES puede observarse también en los ultrasonidos prenatales y su hallazgo obliga a la búsqueda de datos clínicos compatibles con el SGLH al nacimiento, ya que la alopecia no es visible por ultrasonido ⁽¹¹⁾.

1.4 DIAGNÓSTICO Y MANEJO

Debido a que no se ha identificado la causa molecular del síndrome, el diagnóstico es clínico y radiológico. Rush y colaboradores en 2013 propusieron criterios diagnósticos del SGLH. Los criterios obligados serían: RES y alopecia. La anestesia trigeminal adicionada a los dos datos anteriores daría el diagnóstico definitivo. Como criterios craneofaciales mayores: braquicefalia o turricefalia, hipoplasia medio facial. Criterios craneofaciales menores: estrabismo, telecanto, plagiocefalia, craneosinostosis lambdaidea. Criterios neurológicos: retraso psicomotor, ataxia, hipotonía, discapacidad intelectual, movimientos estereotipados de cabeza. Si no se presenta la triada clásica, el diagnóstico de SGLH puede hacerse con la presencia de RES más alopecia y un criterio craneofacial mayor. La presencia de alopecia y anestesia trigeminal sin imagen cerebral hace el diagnóstico de probable SGLH; mientras que la suma de alopecia y un criterio craneofacial mayor o alopecia y dos criterios craneofaciales menores hacen diagnóstico de posible SGLH ⁽⁹⁾.

En cuanto al diagnóstico de la RES, este se puede hacer por medio de estudios de neuroimagen donde se cumplan los siguientes criterios diagnósticos: fusión dorsal de hemisferios cerebelosos, agenesia o hipogenesia severa del vermis cerebeloso y fusión de núcleo dentado y de pedúnculos cerebelares superiores ⁽¹²⁾.

El tratamiento del SGLH es sintomático, se ha reportado mejoría del desarrollo psicomotor, conducta autolesiva, ansiedad y agitación psicomotora con terapias de rehabilitación y el uso de risperidona. Para el manejo de úlceras corneales se ha tenido éxito con el uso de lubricantes oculares y cámaras húmedas. No en todos los casos ha sido necesaria la corrección quirúrgica de la craneosinostosis. ⁽²⁾. Otro punto importante a considerar es el uso de anestesia para procedimientos quirúrgicos o sedación para la realización de estudios de imagen, ya que la discapacidad intelectual, alteraciones de conducta, hipotonía e incluso las dismorfias como la hipoplasia mediofacial pueden condicionar una vía aérea de difícil acceso ⁽²⁶⁾.

En cuanto al asesoramiento genético, hay reportados 4 casos de SGLH donde se ha

documentado consanguinidad, lo que pudiera orientar a una herencia autosómica recesiva con riesgo de recurrencia de 25% para la pareja; sin embargo no se ha reportado recurrencia en la hermandad, lo que hace poco probable este tipo de herencia. Por lo anterior también se ha planteado que pueda tratarse de una entidad malformativa esporádica o bien de una entidad monogénica por mutación autosómica dominante *de novo* ^(1,3,15).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SGLH es una enfermedad rara, de etiología desconocida y espectro variable de presentación. Sus manifestaciones clínicas más importantes son RES, alopecia biparietal y anestesia trigeminal, las cuales pueden llevar a discapacidad intelectual y visual en los afectados. Falta caracterizar a detalle el espectro fenotípico de este síndrome, sobre todo en nuestra población, y establecer si la RES aislada es su manifestación más leve. La herencia de esta entidad tampoco ha sido dilucidada y el limitado número de casos reportados en la literatura mundial, hace que sea un diagnóstico poco sospechado.

3. JUSTIFICACIÓN

El SGLH es una entidad rara y de la cual se desconocen aspectos como su etiología o forma de herencia y a pesar de su baja frecuencia tiene manifestaciones y consecuencias clínicas que impactan de manera importante en el individuo afectado y en su familia. Con este trabajo se busca difundir la existencia del SGLH y ampliar el fenotipo descrito para el mismo, tanto en la población mexicana como a nivel mundial, así como establecer el espectro de manifestaciones clínicas de la RES y su probable relación con el SGLH. Además buscamos describir las características familiares de los afectados con el fin de poder establecer o apoyar un probable patrón de herencia, con el fin de orientar el uso de estrategias moleculares como la secuenciación de exoma completo para identificar su gen responsable.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la caracterización fenotípica, radiológica, neuropsiquiátrica, de antecedentes hereditarios y de comorbilidades de los pacientes diagnosticados con el SGLH o con RES en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo del año 2000 al 2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Mediante la revisión de expedientes de los pacientes diagnosticados con el SGLH o con RES en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 2000-2017:

- Describir antecedentes de consanguinidad, endogamia, edad de padres a la concepción, contacto con teratógenos y condiciones patológicas de los familiares de primer grado de los pacientes.
- Describir el fenotipo incluyendo somatometría, características craneofaciales, dermatológicas, oculares y otras dismorfias menores.
- Describir resultado de resonancia magnética cerebral en todos los casos y resultado de tomografía de cráneo en casos con craneosinosis.
- Describir las evaluaciones Neurológica y Psiquiátrica de los afectados.
- Describir otras comorbilidades que afecten la vida o función.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, en el que se documentaron las características mencionadas.

5.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

- **Criterios de inclusión:** todos aquellos expedientes de pacientes con sospecha clínica o radiológica de SGLH o RES que hayan acudido a consulta al Departamento de Genética Humana en el periodo comprendido entre los años 2000-2017.
- **Criterios de exclusión:** aquellos expedientes de pacientes con sospecha clínica

o radiológica de SGLH o RES y que el diagnóstico haya sido descartado o cambiado o aquellos cuyo abordaje diagnóstico esté incompleto.

5.3 VARIABLES

Se incluyeron las siguientes variables en el estudio:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Abordaje diagnóstico	Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a. Procedimiento ordenado por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión.	Nominal	1= Completo 2= Incompleto
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Puede reflejar la potencial limitación para la vida de una enfermedad congénita.	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Importante para determinar influencia de esta característica en la aparición o gravedad de la enfermedad.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Talla	Estatura de una persona. Longitud cráneo-suelo.	Intervalo Nominal	Centímetros 1= Baja para la edad y género 2= Normal para la edad y género 3= Alta para la edad y género

Herencia	Fenómeno familiar donde los rasgos biológicos aparentan transmitirse de una generación a otra.	Nominal	1= Mendeliana 2= Multifactorial 3= Cromosómica 4= Esporádico
Herencia mendeliana	Herencia de genes que siguen las leyes de segregación e independencia postuladas por Gregorio Mendel. También llamada herencia monogénica.	Nominal	1= Autosómica Dominante 2= Autosómica Recesiva 3= Ligada al X dominante 4= Ligada al X recesiva
Familiar de primer grado	Cualquier familiar con el que se comparte la mitad de la información genética.	Nominal	1= Padres 2= Hermanos
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Nominal	1= Si 2= No
Síndrome	Grupo de síntomas y signos que ocurren juntos y caracterizan una misma enfermedad.	Nominal	1= Si 2= No
Alopecia	Ausencia o caída del pelo en las zonas que normalmente lo poseen.	Nominal	1= Presente 1.1= Biparietal/temporal 1.2= temporal/occipital 2= Ausente
Implantación de pabellones auriculares	Inserción del pabellón auricular con respecto a una línea horizontal imaginaria trazada del canto interno del ojo, que se extiende hasta la parte posterior del pabellón auricular.	Normal	1= Normal 2= Baja
Forma de la cabeza	Apariencia del cráneo con respecto a la longitud biparietal y glabella-opistocráneo. Se calcula con el índice cefálico o de manera subjetiva. Índice cefálico: longitud biparietal ÷ longitud	Nominal, intervalo	1= Normocéfalo, índice cefálico 76-80.9% 2= Braquicéfalo, índice cefálico >81%

	glabella-occipucio.		3= Dolicocéfalo: índice cefálico >76%
Hipoplasia medio facial	Posición posterior o acortamiento vertical de región infraorbitaria y regiones perialares; aumento de la concavidad de la cara o ángulo nasolabial reducido.	Nominal, ordinal	1= Presente 1.1= Leve 1.2= Moderada 1.3= Severa 2= Ausente
Estrabismo	Desviación de la línea visual normal de uno de los ojos, o de los dos, de forma que los ejes visuales no tienen la misma dirección.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Anestesia trigeminal	Ausencia de sensibilidad en el territorio de inervación del nervio trigémino.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Opacidad corneal	Pérdida de transparencia de la córnea.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Craneosinostosis	Cierre precoz de una o más suturas craneales.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Rombencéfalo	Malformación del cerebelo caracterizada por fusión dorsal de los hemisferios cerebelares, agenesia o hipogenesia del vermis, con fusión de los núcleos dentados y de los pedúnculos del cerebelo.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Ventriculomegalia	Exceso de líquido cefalorraquídeo en los ventrículos laterales.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hidrocefalia	Ventriculomegalia con aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo, asociado a aumento de la presión intracraneana y circunferencia cefálica.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Retraso global del desarrollo	Retraso en dos o más de las áreas del desarrollo de un niño, dentro de las que se encuentran: motricidad fina y gruesa; lenguaje y habla; funciones cognitivas; desarrollo personal y social y actividades de la vida diaria.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Discapacidad intelectual	Discapacidad fija caracterizada por limitaciones significativas tanto en el	Intervalo	1= Leve: CI 50-70 2= Moderada: CI 40-

	funcionamiento intelectual como en conducta adaptativa. Según el coeficiente intelectual, se divide en leve, moderada y severa.		50 3= Severa: CI 20-40 4= Profunda: CI <20
Movimientos estereotipados	Comportamiento motor repetitivo, que suele parecer impulsivo y no es funcional.	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipotonía	Disminución de la tensión/resistencia muscular a movimientos pasivos.		1= Presente 2= Ausente
Ataxia	Trastorno de coordinación de los movimientos.		1= Presente 2= Ausente
Hipoplasia de labios mayores	Disminución del tamaño de labios mayores.		1= Presente 2= Ausente

6. TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron todos los expedientes del periodo mencionado, sin muestreo.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó únicamente estadística descriptiva.

- Para las variables nominales se calculó la frecuencia absoluta dentro de la población de estudio.
- Para las variables cuantitativas se describió el rango y la media.

8. RESULTADOS

Se realizó búsqueda en los archivos de consulta del Departamento de Genética Humana correspondientes al periodo transcurrido entre los años 2000 a 2017 de pacientes cuya sospecha diagnóstica fuera el SGLH o bien tuvieran diagnóstico de RES. Se encontraron 5 pacientes con sospecha de SGLH y 1 con diagnóstico de RES. Ante la baja detección de casos, se amplió la búsqueda de pacientes al archivo de Resonancia Magnética del Departamento de Radiología Clínica correspondientes al periodo 2014-2017, encontrando un caso adicional de RES. Se eliminó a uno de los pacientes con sospecha de SGLH, puesto que la sospecha se sustentaba solo en la alopecia temporoparietal e hipoplasia medifacial, sin RES y sin anestesia trigeminal y además tenía otros datos clínicos sugestivos de facomatosis pigmentovascular IIb. También se excluyó a uno de los pacientes con RES ya que no tenía seguimiento en el Departamento de Genética Humana y no se encontraron datos de contacto en el expediente. En total se incluyeron en el análisis 4 pacientes con sospecha de SGLH y 1 paciente con RES.

Tres pacientes con diagnóstico de sospecha de SGLH fueron del sexo femenino y 1 del sexo masculino, el paciente con diagnóstico de RES era del sexo femenino. El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 8 meses hasta 8 años con 11 meses, en promedio 4 años con 11 meses. El tiempo promedio transcurrido entre el inicio del abordaje y el diagnóstico de sospecha de SGLH fue de 38 meses (3 años 11 meses), con un rango entre 0 y 105 meses (8 años 9 meses). Es importante notar que solo en uno de los casos hubo antecedente de consanguinidad.

De los 4 casos con sospecha diagnóstica de SGLH, uno fue diagnosticado por el Servicio de Neurología Pediátrica (25%) y cuatro por el Departamento de Genética Humana (75%). Previo a la sospecha diagnóstica de SGLH por estos dos servicios, ninguna otra especialidad sugirió el diagnóstico. El caso que fue diagnosticado por Neurología, fue publicado en 2011 por Zaldívar-Pascua y

colaboradores.

En la **tabla 2** se muestran las características craneofaciales, neuropsiquiátricas, imagenológicas, citogenéticas y otras características clínicas de los pacientes captados en el estudio y se comparan con las características previamente reportadas en la literatura mundial. En la columna de los casos reportados previamente, ya se incluyen las características del caso de Zaldívar-Pascua 2011, que en esta serie está identificado como el Caso 1 (GHF). En la columna de concentración de serie de casos de esta tesis, se excluye del cálculo al caso 5, ya que en la valoración del fenotipo que tuvo por el servicio de Genética, solo se encontró estrabismo y plagiocefalia, y no presentó ningún otro dato fenotípico ocular o cutáneo sugestivo del SGLH, con lo cual se consideró que presenta RES aparentemente aislada.

Tabla 2. Características craneofaciales, neuropsiquiátricas, imagenológicas, citogenéticas y otras características clínicas de los pacientes captados en el estudio y los casos reportados previamente.

	Caso 1 (GHF)	Caso 2 (GRM)	Caso 3 (PPM)	Caso 4 (RGD)	Caso 5 (PDAV)	Esta serie de casos (%)*	Casos reportados previamente (%)
Características	Si/No/ Específica						
Craneofaciales:							
- Alopecia	Si	Si	No	Si	No	75%	100%
- Pabellones de implantación baja	Si	No	Si	No	No	50%	91%
- Braquicefalia o turricefalia	No	Si	No	Si	No	50%	85%
- Hipoplasia media facial	No	No	Si	No	No	25%	84%
- Estrabismo	Si	No	No	Si	Si	50%	77%
- Plagiocefalia	Si	No	No	Si	Si	50%	71%
- Hipertelorismo	No	No	No	No	No	0%	71%
- Queratitis intersticial u opacidad corneal	Si	Si	Si	No	No	75%	71%
- Ausencia de reflejo corneal	Si	Si	Si	No	No	75%	63%
- Anestesia trigeminal	Si	Si	Si	No	No	75%	61%
- Craneosinostosis lambdaidea	No	No	Si (parieto-occipital)	No	No	25%	47%
Neuropsiquiátricas:							
- Retraso global del desarrollo	Si	Si	Si	Si	Si	100%	96%
- Movimientos estereotipados, sacudidas cefálicas / conducta autolesiva	No/ Autolesión	No / No	No/ Autolesión	Si / No	No / No	25% / 50%	80%
- Hipotonía	Hipertonía	Hipertonía	Hipertonía	Si	Si	25%	74%
- Ataxia	No	No	Si	Si	No	50%	73%
- Discapacidad intelectual	Si	No	Si	No	Si	50%	72%
Sistema nervioso central:							
- RES	Si	No	No	Si	Si	50%	100%
- Ventriculomegalia / hidrocefalia	Si	No	No	Si	No	50%	68%
- Hipoplasia cerebelar	Si	No	Si	No	No	50%	41%
Otras:							
- Talla normal al nacimiento	Si	Si	Si	Si	Si	100%	79%
- Talla baja	Si	No	No	No	No	25%	67%
- Hipoplasia de labios mayores (mujeres)	No	No	No	N/A	No	0%	55%
Estudio citogenético	46,XX [15] metafases con 450 bandas de resolución.	Sin estudio citogenético.	46,XX [15] metafases con 650 bandas de resolución. FISH 17p11.2 normal.	46,XY, fra(16)(q22) [15] metafases con 450-500 bandas de resolución.	46,XX [15] metafases con 400-500 bandas de resolución.		

Adaptado de: De Mattos y colaboradores 2014. * Se excluye el caso número 5 del cálculo, ya que se trata de RES aparentemente aislada.

De las características craneofaciales, el 75% (3/4) de los casos presentó alguna de las siguientes características: alopecia, ausencia de reflejo corneal con anestesia trigeminal, queratitis intersticial. El 50% (2/4) de los pacientes presentó pabellones auriculares de implantación baja, braquicefalia o turricefalia, plagiocefalia o estrabismo. El 25% (1/4) de los pacientes presentó hipoplasia

medio facial y craneosinostosis. La sutura involucrada en el caso de craneosinostosis fue la sutura parieto-occipital. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentó hipertelorismo.

De las características neuropsiquiátricas la más frecuentemente encontrada en esta serie es el retraso en el neurodesarrollo (100%). El 50% (2/4) de los pacientes presentó discapacidad intelectual, ataxia y conductas autolesivas. En dos de los casos (caso 2, caso 4) aunque se presentó retraso global del neurodesarrollo este fue recuperado y su capacidad intelectual final fue normal. La presencia de movimientos estereotipados de cabeza fueron notados solo en el 25% (1/4) de los pacientes. La presencia de hipotonía también fue baja: 25% (1/4) y contrariamente 75% (3/4) presentaron hipertonía. En el caso de RES se encontró retraso global del neurodesarrollo, discapacidad intelectual e hipotonía como hallazgos neuropsiquiátricos.

En cuanto a la talla, todos los pacientes tuvieron talla normal al nacimiento, posteriormente solo uno de los pacientes con SGLH tuvo talla baja. El desarrollo puberal no pudo ser evaluado por la edad de los pacientes. Ninguna de las pacientes presentó hipoplasia de labios mayores.

Con respecto a los estudios paraclínicos, 4 de 5 pacientes tuvieron algún estudio citogenético (cariotipo o FISH), en todos los casos fueron reportados normales.

En la **tabla 3** se muestran las características descritas en la resonancia magnética cerebral para los pacientes de esta serie. La rombencéfalosinapsis solo se encontró en 2 de los 4 casos con sospecha de SGLH que se reportan, uno de los pacientes presentó atrofia de pedúnculos cerebelosos y vermis, y en un caso no se describieron alteraciones en el cerebelo, pero si agenesia/hipoplasia de nervios trigéminos (caso 2). En 50% (2/4) de los casos con SGLH se encontró ventriculomegalia/hidrocefalia. No se encontró que los pacientes compartieran otras alteraciones cerebrales. En el caso de RES (Caso 5), se encontró además

heterotopias en banda insular bilateral, displasia cortical periopercular bilateral e hipoplasia del cuerpo calloso.

Tabla 3. Hallazgos en la resonancia magnética

	Caso 1 (GHF)	Caso 2 (GRM)	Caso 3 (PPM)	Caso 4 (RGD)	Caso 5 (PDAV)
Cerebelo	Rombencéfalo-sinapsis	Normal	Aspecto atrófico de pedúnculos cerebelosos y vermis	Rombencéfalo sinapsis	Rombecéfalosinapsis en grado leve
Otras características	Ventriculomegalia supratentorial, gliosis periventricular, cuerpo calloso atrófico, colpocefalia.	Lesiones hiperintensas en sustancia blanca superficial y profunda, a descartar hamartomas, pérdida de volumen cerebral a descartar atrofia subcortical. Hipoplasia del nervio trigémino en su porción cisternal y agenesia del izquierdo.	Estenosis de conductos auditivo interno tipo I sin visualización de nervios vestibulo cocleares, trayecto anormal de nervios faciales en el hueso temporal por un conducto paralelo separado del conducto auditivo interno.	Agenesia del septum pellicidum, ventriculomegalia supratentorial discreta.	Heterotopias en banda insular bilateral, displasia cortical periopercular bilateral, hipoplasia del cuerpo calloso.

En la **tabla 4** se describen las comorbilidades asociadas a los pacientes de esta serie. Las comorbilidades más frecuentes fueron enfermedad por reflujo gastroesofágico en el 75% (3/4) de los casos, e hipoacusia en el 50% (2/4) de los casos. Dos casos presentaron desnutrición en grado variable (Caso 1 y 4). Tres pacientes presentaron alteraciones electroencefalográficas, dos de ellos con registro de paroxismos; sin embargo solo uno de los pacientes presentó crisis convulsivas sintomáticas. El resto de las comorbilidades no fueron compartidas entre los pacientes. El caso de RES no presentó comorbilidades clínicas significativas, únicamente cuenta con electroencefalograma (EEG) que reporta lentificación generalizada de base para la edad de la paciente.

Tabla 4. Comorbilidades de los pacientes.

Caso 1 (GHF)	Caso 2 (GRM)	Caso 3 (PPM)	Caso 4 (RGD)	Caso 5 (PDAV)
-EEG con lentificación de actividad de base, sin paroxismos. -Hipoacusia media izquierda -Reflujo gastroesofágico. -Displasia de cadera. -Desnutrición crónica.	-Dacriostenosis -Reflujo gastroesofágico. -Lengua pequeña -Potenciales Evocados Visuales: severa dispersión temporal del componente cortical en ojo izquierdo.	-EEG con lentificación generalizada, con actividad epileptiforme en región temporal izquierda, difunde a regiones frontal y temporal bilateral. -Hipoacusia profunda bilateral -Reflujo gastroesofágico -Neutropenia benigna -Hernia inguinal derecha. -Crisis convulsivas -SEGD con pb malrotación intestinal	-EEG: lentificación en regiones posteriores con actividad epileptiforme aislada en región central derecha. -Desnutrición leve. -Alergia a la proteína de leche de vaca. -Pie plano flexible -Rinitis alérgica leve/moderada intermitente.	-EEG: lentificación generalizada por la presencia de brotes de ondas lentas y algunas ondas agudas frontales y centrales, actividad de base lenta para la edad. -Timidez y dificultad para relacionarse con sus pares.

En la **tabla 5** se enlistan todas las especialidades médicas involucradas en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Todos los pacientes se beneficiaron con terapia de rehabilitación física, con mejoría en grado variable. Actualmente se tiene seguimiento constante en el Instituto de 3 de los 5 pacientes captados (Casos 3-5).

Tabla 5. Especialidades médicas involucradas en el cuidado y seguimiento de los pacientes.

	Caso 1 (GHF)	Caso 2 (GRM)	Caso 3 (PPM)	Caso 4 (RGD)	Caso 5 (PDAV)
Especialidades:	Cardiología Cirugía pediátrica Gastronutrición Genética Neurología Neurocirugía Oftalmología Ortopedia Rehabilitación	Dermatología Foniatría Gastronutrición Genética Neurología Oftalmología Psiquiatría Rehabilitación	Audiología Cardiología Cirugía pediátrica Dermatología Gastronutrición Genética Hematología Neurología Neurocirugía Oftalmología Rehabilitación	Audiología Cardiología Dermatología Endocrinología Estomatología Gastronutrición Genética Neurología Neurocirugía Oftalmología Otorrinolaringología Ortopedia Psicología Rehabilitación	Foniatría Genética Neurología Oftalmología Psiquiatría Rehabilitación

A continuación se describe en detalle cada caso de esta serie. En el **Anexo 1** se presenta un ejemplo de las hojas de captación utilizadas para recabar los datos del expediente de los pacientes.

8.1 PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

CASO 1 (GHF)

Femenino de 7 años 11 meses de edad, producto del primer embarazo de madre de 20 años y padre de 22 años de edad al momento de la gestación, referidos como sanos, no consanguíneos, originarios de la Ciudad de México (**Anexo 2a**). En ultrasonido prenatal del tercer trimestre se detectó hidrocefalia, por lo que se decide vía de nacimiento abdominal a las 37 semanas de gestación. Somatometría al nacimiento: peso 3,155gr (percentil 25-50), talla 50cm (percentil 50-75), perímetro cefálico 46cm (percentil 90), Apgar 8/9.

Desarrollo psicomotor: pinza gruesa 3 meses, sonrisa social 5m, transferencia de objetos 5 meses, fija la mirada 7m, sostén cefálico 11m, bipedestación 1a10m, marcha 3 años 2 meses con base amplia de sustentación. A los 2 años presenta lenguaje solo a nivel de monosílabos, actualmente se comunica con palabras aisladas y señalando objetos, coopera para vestirse y desvestirse, come sola. Buena interacción social.

Al nacimiento presenta hidrocefalia leve que no requirió manejo quirúrgico. Por succión débil desde el nacimiento y enfermedad por reflujo gastroesofágico con desnutrición secundaria, se realiza gastrostomía y funduplicatura a los 2 meses. Desde los primeros meses de vida presenta irritabilidad y conductas autolesivas (rascado de ojos, golpes en la cara) que mejoran con tratamiento con risperidona desde los 7 meses. A la edad de 1 año fue operada de quiste dermoide supratemporal derecho. Electroencefalograma a los 7 meses con lentificación de actividad de base, sin fenómenos paroxísticos. Potenciales evocados auditivos a

los 12 meses con hipoacusia media a tonos altos izquierda. Potenciales evocados visuales a los 12 meses con dispersión temporal de respuesta en ojo izquierdo, alteración grado I por prolongación de latencia de componente cortical en ojo derecho y respuesta binocular. Cariotipo en bandas GTG reportado normal (46,XX en 15 metafases con 450 bandas de resolución).

Se sospecha de SGLH desde la edad de 1 año y 8 meses por la asociación de alopecia biparietal y anestesia trigeminal, por lo que se realiza resonancia magnética cerebral corroborándose la presencia de RES, además de ventriculomegalia, gliosis periventricular y cuerpo calloso atrófico.

A la exploración física, peso y talla por debajo del percentil 3, perímetro cefálico en percentil 90, oxicefalia/plagiocefalia, alopecia biparietal, frente prominente, estrabismo, leucomas corneales bilaterales centrales de 4mm, anestesia trigeminal con reflejo corneal ausente, puente nasal deprimido con la punta de la nariz bulbosa, pabellones auriculares de implantación limítrofe y rotación posterior, extremidades hipotróficas con cuadriparesia espástica, hiperreflexia, luxación de cadera izquierda.

Perdió seguimiento en el Instituto desde los 2 años 5 meses de edad, actualmente lleva seguimiento médico multidisciplinario en otra institución de salud pública. A los 4 años requirió aplicación de toxina botulínica para disminuir sialorrea, misma que se ha repetido en 4 ocasiones, con buena respuesta y sin complicaciones. A los 6 años de edad se retiró sonda de gastrostomía por mejoría de la mecánica de deglución y se cerró la fístula cutánea mediante cirugía. Por hernia paraesofágica secundaria a la funduplicatura realizada a los 2 meses, requirió plastía de hiato y esófago a los 6 años 5 meses de edad. La madre tuvo dos embarazos más con otra pareja, el segundo embarazo fue un óbito masculino a los 7 meses de gestación, sin malformaciones visibles. El tercer embarazo fue un producto femenino con cardiopatía compleja, finada a los 23 días de vida; se realizó FISH 22q11.2 al tercer producto y cariotipo a ambos padres, reportados normales.

Recibe terapia de rehabilitación física, sin embargo tiene mal apego. Este caso fue publicado en 2011 por el Dr. Zaldívar-Pascua y colaboradores.

CASO 2 (GRM)

Femenino de 3 años 9 meses de edad, producto del tercer embarazo de madre de 32 años y padre de 29 años al momento de la gestación, padres y hermanos referidos como sanos, no consanguíneos, originarios de la Ciudad de México y sin otros antecedentes de importancia (**Anexo 2b**). Tabaquismo y etilismo ocasional en el primer trimestre de gestación, amenaza de aborto a los 4 meses y amenaza de parto pretérmino a los 7 meses, en ambas ocasiones requirió manejo médico intrahospitalario; ultrasonidos normales. Obtenida de 37 semanas de gestación por cesárea iterativa; somatometría al nacimiento: peso 2955gr (percentil 10-25), talla 49cm (percentil 25-50), Apgar 9/9.

Presentó retraso en adquisición de hitos del desarrollo, recuperados a la edad de 2 años. A los 2 años era capaz de correr, subir y bajar escaleras, ayudar al vestido, realiza frases de 2 palabras. A decir de los padres notaron mejoría del desarrollo y lenguaje con plan de rehabilitación y estimulación del lenguaje.

A los dos meses acudió a valoración por úlcera corneal izquierda y dacriostenosis; por riesgo de perforación inminente requirió tratamiento quirúrgico con membrana amniótica e injerto queratolímbico. A la exploración oftalmológica se percatan de hipoestesia corneal bilateral congénita y ausencia de parpadeo.

Se sospecha de SGLH a los 8 meses de edad por presentar anestesia trigeminal y alopecia temporo-parietal bilateral de forma triangular, por lo que se realizó resonancia magnética cerebral en la que se observan lesiones hiperintensas en sustancia blanca superficial y profunda, a descartar hamartomas; pérdida de volumen cerebral a descartar atrofia subcortical; hipoplasia del nervio trigémino derecho en su porción cisternal y agenesia del izquierdo. Potenciales evocados visuales a la edad de 1 año 11 meses con alteración del ojo izquierdo por severa

dispersión temporal del componente cortical. No cuenta con estudio citogenético.

Durante su evolución, a los 2 años desarrolló úlcera corneal en el ojo derecho, recibiendo tratamiento conservador con antibióticos, antiinflamatorio no esteroideo, lubricantes oculares y lente de contacto hidrofílico en ambos ojos. A los 2 años 10 meses, se nota epitelopatía puntiforme superficial en ojo derecho y rechazo del injerto corneal del ojo izquierdo. A los 3 años requirió de injerto queratolímbico en ojo derecho.

A la exploración física presentó peso, talla y perímetro cefálico en percentil 50, braquicefalia con occipital aplanado, implantación capilar alta, zonas de alopecia bitemporal de forma triangular con múltiples folículos con pelos pequeños, resto del cabello delgado, frente prominente, hipoestesia corneal bilateral, sin parpadeo ni lagrimeo, boca y lengua pequeñas, clinodactilia del quinto dedo bilateral y cuadriparesia espástica leve.

Perdió seguimiento en el Instituto desde los 3 años 7 meses de edad, se desconoce estado de salud actual.

CASO 3 (PPM)

Femenino de 12 años 2 meses de edad. Es producto del primer embarazo de madre de 27 años y padre de 31 años de edad al momento del embarazo, referidos como sanos, originarios de Puebla y consanguíneos (abuelo materno del padre y tatarabuelo paterno de la madre eran hermanos; aparentemente también el bisabuelo paterno del padre y tatarabuelo materno de la madre eran hermanos) (**Anexo 2c**). Hubo intento de interrupción del embarazo en la semana tres con misoprostol por vía oral y con infusión hierba de zoapatle. Nació de término por parto eutócico; somatometría al nacimiento: peso 3,200gr (percentil 25), talla 52cm (percentil 75-90), Apgar 8/9.

Desde el nacimiento presentó retraso de los hitos del desarrollo, con mejoría

discreta luego de rehabilitación física y equinoterapia. A la edad de 11 años 7 meses logra marcha independiente, recibe ayuda para autocuidado (baño, vestido), se comunica a nivel de monosílabos, señas y sonidos guturales. No está escolarizada.

Desde el nacimiento presentó succión débil. Al mes de vida los padres se percataron de opacidad corneal progresiva bilateral, con predominio de córnea de ojo izquierdo, así como ausencia de parpadeo, por lo que recibió atención médica en Hospital de Nuestra Señora de la Luz, a los 3 meses requirió tratamiento quirúrgico con colgajo conjuntival bilateral. Se refirió a nuestro Instituto para atención integral. Desde el año de edad se notaron conductas autolesivas (tallado de ojos) y heterolesivas (le pega a la madre y a otras personas), así como rabietas que mejoraron con administración de risperidona. Tiene una tomografía de cráneo extra-INP donde se aprecia craneosinostosis de sutura parieto-occipital derecha que no requirió manejo quirúrgico. A los 3 años comenzó con crisis convulsivas parciales complejas, controladas con ácido valproico. A los 3 años 2 meses fue valorada por cardiología por aumento de la intensidad del segundo ruido cardíaco, diagnosticado como soplo inocente, y con ecocardiografía normal. A los 3 años 8 meses por medio de potenciales evocados somatosensoriales se detectó hipoacusia bilateral. Por neutropenia e infecciones de vías aéreas recurrentes fue manejada con factor de transferencia, diagnosticada como neutropenia benigna por hematología a los 4 años.

Se sospechó de SGLH a los 6 años 10 meses de edad por alteración de la sensibilidad facial con úlceras corneales bilaterales y retraso psicomotor, se realizó resonancia magnética cerebral en la que se encontró estenosis de conductos auditivos internos tipo I sin visualización de nervios vestíbulo cocleares, trayecto anormal de nervios faciales en el hueso temporal por un conducto paralelo separado del conducto auditivo interno; aspecto atrófico del puente, mesencéfalo, pedúnculos cerebelosos y vermis cerebeloso. Cuenta con cariotipo reportado 46,XX [15] metafases con 650 bandas de resolución, femenino normal.

Por las alteraciones de conducta tuvo sospecha de síndrome de Smith Magenis, sin embargo se realizó FISH para la región 17p11.2 que se reportó normal.

A la exploración física tuvo peso por debajo de la percentila 3, talla en percentilas 10-25, perímetro cefálico por debajo de la percentila 3, microcefalia, implantación anterior del cabello alta en regiones bitemporales, sin zonas de alopecia, cejas anchas, opacidades corneales bilaterales, nistagmus vertical, hipoplasia medio facial, hernia inguinal derecha, extremidades inferiores hipotróficas y marcha atáxica.

A la fecha, tiene seguimiento regular en el Instituto. Aún presenta conductas auto y heterolesivas. No ha presentado menarca, tiene Tanner púbico I y mamario II.

CASO 4 (RGD)

Masculino de 8 años 10 meses de edad, producto del sexto embarazo de madre de 34 años y padre de 41 años al momento de la gestación, referidos como sanos, no consanguíneos, originarios de la Ciudad de México y sin otros antecedentes de importancia (**Anexo 2d**). El embarazo tuvo seguimiento en tercer nivel (Instituto Nacional de Perinatología) desde el 6to mes por diagnóstico de hidrocefalia por USG prenatal. Nació por cesárea a las 39 semanas de gestación por preeclampsia severa materna: peso 2900gr (percentil 10), talla 50cm (percentil 10-50), Apgar 8/9.

La adquisición de hitos del desarrollo iniciales fue retrasada, pero posteriormente con recuperación tanto en el área motora como en el área del lenguaje; la coordinación motora mejoró con terapia de rehabilitación. Es independiente para autocuidado en casa, entiende y sigue órdenes, es capaz de entablar conversación con sus pares. Aunque cuenta con valoración de coeficiente intelectual normal para la edad, se encuentra escolarizado en Centro de Atención Múltiple (CAM) por elección de la familia, tiene lectoescritura, hace operaciones matemáticas simples, sin dificultad para el aprendizaje.

Al nacimiento permaneció internado por 19 días para vigilancia de hidrocefalia congénita. En este periodo presentó síndrome de maladaptación pulmonar. Acudió referido de institución de nacimiento para valoración por neurocirugía por diagnóstico de base, pero no ameritó manejo quirúrgico. A partir de los 6 meses de edad la madre notó movimientos estereotipados de cabeza (“no-no”). Desde los 2 años ha presentado eventos intermitentes de rinitis alérgica y alergia a la proteína de leche de vaca. Presentó al menos en 5 ocasiones traumatismo craneoencefálico leve por caída desde su propia altura, que ameritó visita al departamento de urgencias del Instituto. A los 8 años requirió inserción de rectos laterales en ambos ojos para corrección de estrabismo. Se realizó diagnóstico de síndrome de Asperger desde los 8 años de edad.

Se sospecha de SGLH por asociación de alopecia biparietal congénita y resonancia magnética a los 8 años 11 meses de edad con reporte de RES. Se solicitó estudio de parpadeo para valoración de sensibilidad trigeminal que se reportó normal. Cuenta con cariotipo en bandas G reportado como 46,XY, fra(16)(q22) [15] metafases con 450-500 bandas de resolución.

A la exploración física presenta peso bajo (percentil <3), talla en percentil 3, macrocefalia relativa con perímetro cefálico en la percentila 25, turricefalia, alopecia biparietal triangular, la forma de la cara es cuadrada con mentón pequeño, frente recta, amplia, estrechamiento bifrontal, cejas escasas y dispersas en tercio externo, fisuras palpebrales ligeramente oblicuas hacia abajo, puente nasal alto, labios delgados, mal oclusión dental, cavidad oral con paladar alto, dentición mixta, pabellones bien implantados con rama descendente del hélix hipoplásica, nevos en cara y cuello, pezones hipoplásicos.

Tiene seguimiento regular en el Instituto, y por el diagnóstico de síndrome de Asperger, también en Centro Integral de Salud Mental de la Ciudad de México (CISAME).

CASO 5 (PDAV)

Femenino de 7 años 10 meses, producto del primer embarazo de madre de 26 años y padre de 28 años al momento de la gestación, ambos padres y hermana menor referidos como sanos, no consanguíneos ni endogámicos, sin otros antecedentes de importancia (**Anexo 2f**). Cursó embarazo sin complicaciones que se resolvió por parto eutócico de 38 semanas de gestación; somatometría al nacimiento: peso 3,000gr (percentil 10-25), talla no referida, Apgar 9.

El desarrollo psicomotor fue adecuado en el área motora, sin embargo desde los 4 años 4 meses se detectó dificultad para la marcha y para correr, que mejoró con terapia de rehabilitación, sin embargo persistiendo con cierta dificultad. Es independiente para autocuidado. Salud Mental determinó que presenta retraso global del neurodesarrollo leve-moderado, sin determinación de coeficiente intelectual. Está escolarizada en segundo de primaria con apoyo de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Educación Regular (USAER), conoce números del 1 al 10 y vocales, lee por sílabas.

Desde el año de edad la madre detectó estrabismo, posteriormente debilidad al subir escaleras, caídas frecuentes y limitación de lenguaje. Recibió inicialmente tratamiento conservador de estrabismo, con lentes aéreos y ejercicios de oclusión en la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, y a los 4 años 2 meses de edad fue operada para corrección. Por el retraso psicomotor se refirió a INP, inicialmente fue valorada por neurología detectando además hipotonía, por lo que se le solicitó resonancia magnética cerebral que se reportó con heterotopias en banda insular bilateral, displasia cortical periopercular bilateral, hipoplasia del cuerpo calloso y rombencefalosinapsis leve. Cuenta con EEG a los 4 años 4 meses que reporta lentificación generalizada por la presencia de brotes de ondas lentas y algunas ondas agudas frontales y centrales, actividad de base lenta para la edad.

Se sospechó de SGLH a la edad de 6 años 5 meses por presencia de rombencéfalosinapsis, sin embargo, no presenta alopecia bitemporal ni alteración de la sensibilidad en zonas del nervio trigémino. Cuenta con cariotipo en bandas G reportado como 46,XX [15] metafases con 400-500 bandas de resolución, normal.

A la exploración física, presentó peso y talla en centilas poblacionales, perímetro cefálico con microcefalia relativa con respecto a la talla al encontrarse la primera en percentila 5 y la talla en percentilas 10-25. Normocéfala, cabello delgado en regiones temporales, sin zonas de alopecia, cejas anchas, puente nasal alto, labios gruesos, ligera retrognatia, tono y fuerza de extremidades conservada, torpeza motora, marcha con base de sustentación amplia.

Tiene seguimiento regular en el Instituto. Es tímida para relacionarse con sus pares, pero a decir de la madre ha mejorado la habilidad para socializar.

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La asociación europea Orphanet, fundada en Francia en 1997 por el Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica (INSERM), define una enfermedad rara como aquella cuya prevalencia es menor a 5 por cada 10,000 habitantes. El SGLH (nº Orphanet 1532, OMIM #601853) cumple con esta definición al tener una prevalencia desconocida, con solamente 39 casos reportados en la literatura mundial ⁽²⁷⁾. Debido al escaso número de casos, y al desconocimiento de su causa, el espectro de manifestaciones clínicas de esta entidad no ha sido del todo descrito y delimitado.

A pesar de la rareza de este síndrome, cabe destacar que en el periodo de 17 años que abarcó este estudio, se encontraron 4 casos que tuvieron seguimiento en nuestro Instituto. A manera de comparación, en el mismo periodo de tiempo se encontró solamente un caso de Fibrodisplasia Ossificans Progresiva (OMIM # 135100), entidad genética con fenotipo muy evidente y cuya frecuencia mundial

estimada en OMIM es de 1 por cada 2,000,000 de habitantes. En base a esta comparación, estimamos que la frecuencia del SGLH debe ser superior a 1 en 2,000,000 y quizá en un rango aproximado de 1 en 500,000.

En la población estudiada se detectó que existe una frecuencia más alta en el sexo femenino, a diferencia de lo reportado en la literatura mundial, donde el mayor número de casos es del sexo masculino ⁽⁵⁾; no se observó alguna probable relación entre la severidad del cuadro y el sexo de los pacientes. El caso de RES incluido en esta tesis fue del sexo femenino, el caso de RES que fue excluido por no tener completo el abordaje, fue del sexo masculino. Por lo anterior, a pesar de las diferencias en sexo reportadas por Sukhudyán para el SGLH y por Pasquier y colaboradores, para la RES, apoyamos que ambas entidades pueden presentarse independientemente del sexo del paciente.

Solo uno de los casos presentados en esta tesis tuvo antecedente de consanguinidad, en ningún caso se presentó endogamia ni recurrencia en la hermandad. Por la edad de los pacientes estudiados, no se pudo observar descendencia; pero tampoco se ha reportado en la literatura casos de individuos con SGLH que la hayan tenido. Lo anterior apoya que el SGLH se trate de una entidad esporádica o una patología de herencia autosómica dominante *de novo*, sin embargo no hay datos suficientes para poder sostener esta afirmación de forma contundente. No obstante, debido al antecedente de consanguinidad en 4 casos reportados en la literatura y un caso en el presente trabajo, tampoco puede descartarse completamente que se trate de una entidad autosómica recesiva. Pero también es de notar que debido a la frecuencia tan baja de este síndrome, si la etiología fuera autosómica recesiva, el número de casos reportados con consanguinidad o endogamia debería ser mayoritario.

En 4 de los 5 casos reportados en esta serie se obtuvo cariotipo en bandas G reportado normal, lo que concuerda con otros casos publicados anteriormente que cuentan con este estudio. En uno de los pacientes se reportó un sitio frágil en el

brazo largo del cromosoma 16 [46,XY,fra(16)(q22)], este sitio frágil es sensible a distamicina A y consta de un repetido de AT >2000 veces en pacientes; pero no se han observado genes o patologías asociadas a esta región ⁽²⁸⁾. Por sospecha de Smith Magenis (OMIM # 182290) en un caso se realizó FISH 17p11.2, el cual se reportó normal (**Tabla 2**). En solo un caso reportado en la literatura se realizó estudio de microarreglos de hibridación genómica comparativa (array-CGH por sus siglas en inglés), el cual también tuvo un resultado normal ⁽¹⁶⁾.

El SGLH es una patología de etiología aún desconocida, con posible heterogeneidad genética, ya que aún no se ha localizado un gen o región cromosómica candidata responsable del desarrollo de esta enfermedad. Por tal motivo estos pacientes son candidatos a secuenciación de exoma y aCGH ⁽²⁹⁾. Tal fue el caso del descubrimiento de los genes causales del síndrome de Baraitser-Winter, también conocido como síndrome cerebrofrontofacial (OMIM #243310, #614583), una entidad genética con alrededor de 50 casos reportados en la literatura, y que se caracteriza por la presencia de características craneofaciales distintivas, colobomas oculares y defectos de migración neuronal. En 2013, Rivière y colaboradores realizaron secuenciación de exoma completo (WES) en tres tríos de padres-probando, encontrando dos genes causales: *ACTB* y *ACTG1* que codifican para actina beta y actina gamma 1 respectivamente. Alrededor de 80% de los casos de este síndrome presentan mutación en dichos genes ⁽³⁰⁾. Desgraciadamente, en nuestra institución no se cuenta con este recurso y pocas veces el nivel socioeconómico de nuestros pacientes permite que puedan costear dichos estudios.

En cuanto a las características craneofaciales, la que más levantó sospecha de SGLH fue la alopecia biparietal, en esta serie de casos se observó en 3 de 4 (75%) pacientes con SGLH, por lo que existe diferencia con respecto a lo previamente reportado en la literatura, pues se refiere que el 100% de los pacientes presentan alopecia (**Tabla 2**). De la misma manera, características como la implantación baja de pabellones auriculares, braqui-turricefalia,

plagiocefalia, craneosinostosis, hipoplasia media facial y estrabismo, fueron encontradas con una prevalencia menor en la población estudiada en esta tesis. Es importante destacar que ninguno de los pacientes presentó hipertelorismo, característica presente en 71% de los casos reportados en la literatura (**tabla 1**). En el caso presentado de RES, se observó estrabismo y plagiocefalia, dichas características son calificadas como criterios menores por Rush y colaboradores y no son lo suficientemente robustas para poder reclasificar el diagnóstico de la paciente de RES aislada a SGLH. Cabe destacar que en esta paciente se encontró cabello delgado en regiones temporales y pudiera considerarse que, como en otras entidades genéticas, esto pueda ser parte del espectro de manifestaciones capilares del síndrome. Como un ejemplo de ello, en el síndrome Tricorrinofalángico (OMIM # 190350, # 150230, # 190351), puede observarse que las manifestaciones capilares abarcan desde alopecia hasta cabello escaso, delgado o despigmentado con crecimiento lento ⁽³¹⁾.

De las características neuropsiquiátricas, la más prevalente fue el retraso global del neurodesarrollo, presente en el 100% de los casos, lo que coincide con lo reportado en la literatura (**Tabla 1**), donde el 97% la presentó. En los casos estudiados en esta tesis, todos los pacientes se beneficiaron en grado variable de las terapias de rehabilitación. La presencia de discapacidad intelectual se encontró en 3 de los 5 casos, 2 tuvieron intelecto conservado, incluso en uno de los pacientes (Caso 4) se realizó determinación de coeficiente intelectual, con un resultado de 82 +/- 10 puntos, considerado normal para la edad. Lo anterior concuerda con la literatura, donde se observa que solo el 74% de los casos tuvieron discapacidad intelectual. La presencia de hipotonía, ataxia, y movimientos estereotipados cefálicos fueron encontrados en menor prevalencia con respecto a lo previamente reportado. Es importante señalar que en nuestra serie de casos la presencia de hipertonía y espasticidad fue más prevalente que la hipotonía; sin embargo, todos los pacientes tuvieron alteración del tono muscular por lo que podría considerarse “alteración del tono muscular” como un criterio clínico en los paciente con SGLH. La paciente con RES aislada, presentó además hipotonía y

discapacidad intelectual leve atribuida a las malformaciones cerebrales concomitantes a la RES explicadas más abajo en este texto. Aparentemente no existe relación entre los antecedentes prenatales y perinatales y estudios de imagen cerebral, con el tono muscular y la discapacidad intelectual de los pacientes.

Acerca de los hallazgos encontrados en la resonancia magnética cerebral, la RES en pacientes con diagnóstico de sospecha de SGLH se observó en solo 2 casos, en un caso se observó atrofia de pedúnculos cerebelosos y en uno no se observaron alteraciones a nivel de cerebelo, pero si hipoplasia/aplasia de nervios trigéminos (**Tabla 3**). Según los criterios diagnósticos propuestos por Rush y colaboradores, la RES en conjunto con alopecia biparietal son los datos cardinales del SGLH, sin embargo, la peculiar asociación de anestesia trigeminal con alopecia biparietal del Caso 2 fue lo que hizo que catalogara como un caso posible de SGLH. Choudrhi y colaboradores en 2014 reportaron el caso de una niña con SGLH en la que se encontró además agenesia de nervios trigéminos, y sugirieron que este hallazgo en la resonancia magnética pudiera agilizar el diagnóstico de SGLH ⁽³²⁾. Además, según lo propuesto por Tan y colaboradores en 2005 la RES y el SGLH pudieran ser parte de una misma entidad ya que el desarrollo del cerebelo, nervios trigéminos y células epidérmicas craneales tienen un mismo origen embrionario a partir de las vesículas ectodérmicas. Debido a lo anterior, en esta tesis se considera que el caso 2 se trata de un posible caso de SGLH, y que el hallazgo de hipogenesia/agenesia de nervios trigéminos puede indicar que la alteración del V par en el SGLH sería tanto funcional como anatómica y por tanto, podría ser incluida como criterio diagnóstico para la sospecha de SGLH.

En esta serie, todos los casos con RES presentaron alguna otra alteración encefálica detectada mediante resonancia magnética (**Tabla 3**). Dentro de las malformaciones que acompañan a la RES previamente descritas por Pasquier y colaboradores, en los pacientes estudiados se encontró: ventriculomegalia, heterotopias, agenesia/hipoplasia del cuerpo calloso. Otras alteraciones

cerebrales en los pacientes de esta serie, que no han sido reportadas en casos previos son: probables hamartomas en sustancia blanca, atrofia cortical, estenosis de conductos auditivos internos y agenesia del septum pellucidum. La atrofia cortical suele ser un dato inespecífico, sin embargo, la agenesia del septum pellucidum es una anomalía del desarrollo encefálico que puede presentarse aislada o con otras malformaciones cerebrales que involucren la línea media como holoprosencefalia, displasia septo-óptica o agenesia del cuerpo calloso ⁽³³⁾; ninguna de estas encontradas en el paciente. También es importante señalar que dos casos presentados tuvieron diagnóstico prenatal de hidrocefalia, hallazgo que obliga a realizar un estudio de neuroimagen al nacimiento para delimitar en extenso las malformaciones cerebrales acompañantes en los pacientes. En esta serie, se evidenció alteración de EEG en 4 de 5 pacientes, pero solamente uno de ellos presentó crisis convulsivas sintomáticas. Por todo lo anterior, es claro que los pacientes con sospecha de SGLH requieren evaluación y seguimiento por parte de neurología y neurocirugía para instauración de terapia anticonvulsiva y manejo de hidrocefalia en caso necesario.

En cuanto a otras comorbilidades detectadas en los pacientes de esta serie, la más severa y que puede requerir atención de urgencia es la úlcera corneal. Cabe recordar que la etiología de las úlceras corneales en el SGLH es debido a la falta de sensibilidad en la rama oftálmica del nervio trigémino, la ausencia de reflejo corneal y conductas autolesivas que presentan los pacientes. En uno de los casos la paciente requirió injerto urgente de membrana amniótica por riesgo inminente de perforación ocular. Por lo anterior, ante la sospecha clínica de SGLH, recomendamos se realice anamnesis profunda de la sintomatología del paciente para detectar rascado ocular, autolesiones oculares o antecedente de úlcera corneal epitelizada, además de inspección oftalmológica con lámpara de hendidura para descartar patología aguda que requiera atención inmediata.

Otra comorbilidad encontrada en 3 de los 5 pacientes (60%) de esta serie fue el reflujo gastroesofágico, patología frecuente en pediatría con potenciales

complicaciones a largo plazo como pobre ganancia ponderal, irritabilidad, anemia, ahogamiento, trastornos del sueño, dolor abdominal, erosión dental, disfagia, apnea y síntomas respiratorios como aspiración, neumonía recurrente, estridor crónico o sibilancias ⁽³⁴⁾. Es importante señalar que la hipotonía, presente en 74% de los casos reportados en la literatura, es un factor de riesgo para padecer complicaciones respiratorias de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las alteraciones del tono muscular en los pacientes también actuarían como factor de riesgo para complicaciones en procedimientos diagnósticos como manometría esofágica y endoscopia, procedimientos que requieren sedación o anestesia en pacientes pediátricos ⁽²⁶⁾.

La hipoacusia fue encontrada en 2 de los 5 pacientes, y si está presente puede repercutir directamente en su desarrollo psicomotor, específicamente en el área del lenguaje. Por esta razón consideramos mandatorio el realizar tamiz auditivo al nacimiento y evaluación audiológica con potenciales evocados ante la sospecha de SGLH. Por otro lado, en esta serie se demostró que todos los pacientes tuvieron mejoría de habilidades motoras, del lenguaje y sociabilidad con ayuda de terapia de rehabilitación física y del lenguaje. También es importante realizar test de coeficiente intelectual a los pacientes para orientación escolar.

Hasta el momento se desconoce la evolución a largo plazo de los pacientes con SGLH, solamente se han publicado cinco casos en edad adulta; ninguno de ellos era totalmente independiente para actividades cotidianas y uno de ellos está confinado a silla de ruedas por paraplejia espástica con contracturas de flexión ^(14,25). En general los pacientes han presentado mejoría del desarrollo psicomotor con la terapia de rehabilitación, dos de nuestros pacientes incluso mostraron recuperación total del desarrollo psicomotor esperado para la edad. Los casos 2, 4 y 5 están escolarizados, los casos 2 y 4 presentan capacidad intelectual normal, sin embargo, el paciente 4 acude a CAM por preferencia de la familia. La paciente del caso 5 acude a escuela primaria regular con USAER, aunque tiene problemas del aprendizaje. Finalmente, la edad de los casos detectados es prepuberal, pero

no se espera alteración en su desarrollo sexual secundario, ya que en la literatura no se han reportado este tipo de alteraciones, aunque como se mencionó no hay ningún reporte de fertilidad o descendencia de algún afectado.

10. CONCLUSIONES

- Al igual que a nivel mundial, el SGLH es una entidad muy rara en nuestra población, y probablemente esté en un rango de prevalencia de 1 en 500,000. Su etiología es desconocida y la secuenciación de exoma completo (WES) posiblemente pueda establecer la causa genética específica.
- No puede descartarse la posibilidad de heterogeneidad genética en la etiología del SGLH y tampoco puede descartarse que el SGLH se trate de un evento esporádico disruptivo. Conocer la etiología de este síndrome traería importantes beneficios, tales como establecer un diagnóstico certero, definir el modo de herencia y los riesgos de recurrencia para los padres y para los pacientes, y en su caso, realizar diagnóstico prenatal.
- La RES aparentemente aislada también es muy poco frecuente, y pudiera tratarse de una expresión mínima del SGLH, por lo que ante este hallazgo deben buscarse más datos clínicos o imagenológicos del síndrome. La RES al igual que el SGLH habitualmente es esporádica, pero existe un reporte de recurrencia familiar, lo que apoya una probable etiología monogénica o multifactorial en algunos casos.
- La diferencia en la frecuencia de las características craneofaciales, neuropsiquiátricas y neuroanatómicas encontradas entre los pacientes de esta tesis y los reportados en la literatura pudieran deberse al poco número de pacientes estudiados, o a que el síndrome tiene un espectro clínico más amplio del que se describe actualmente.
- Esta tesis confirma a la agenesia/hipoplasia de nervios trigéminos como parte del síndrome, y este hallazgo se puede añadir al criterio mayor de anestesia trigeminal. El adelgazamiento capilar en regiones temporoparietales también puede añadirse al espectro de manifestaciones ectodérmicas del síndrome.
- Las alteraciones del tono muscular (tanto hipotonía como hipertonia), hipoacusia y enfermedad por reflujo gastroesofágico, destacaron por su frecuencia y probable impacto en la calidad de vida de los afectados, por lo que consideramos que han sido subestimados previamente. El reflujo gastroesofágico y la hipotonía representan riesgo de complicaciones para la

vía aérea ante el uso de sedación o anestesia, aunque en esta serie afortunadamente no se reportaron.

- La complicación que más impacta en la salud de los pacientes es la anestesia trigeminal y ausencia de reflejo corneal, las cuales en conjunto con las conductas autolesivas pueden condicionar opacidad corneal, e incluso riesgo de perforación y pérdida del globo ocular.
- Los pacientes con SGLH se benefician del diagnóstico temprano y seguimiento integral por los especialistas correspondientes. Se recomienda que los pacientes tengan seguimiento por las especialidades de genética, neurología, neurocirugía, psiquiatría, oftalmología, gastroenterología, audiología, foniatría, y rehabilitación. Cabe destacar que todos los pacientes presentados se beneficiaron en grado variable de las terapias de rehabilitación física y del lenguaje.
- No se tienen datos suficientes para establecer completamente el pronóstico de la enfermedad, sin embargo, parece ser bueno para la vida a mediano y largo plazo, bueno para el desarrollo puberal y reservado para la función.
- El SGLH y otras entidades genéticas raras que impactan en la salud y calidad de vida de los pacientes y sus familias, merecen difusión entre los profesionales de la salud con el fin último de beneficiar al paciente y su familia de atención médica especializada.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Saricam MH, Tekin B, Unver O, Ekinci G, Ergun T. Gómez-López-Hernández Syndrome: A Rare Cause of Bilateral Nonscarring Alopecia. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(6):e251–4.
2. Zaldivar-Pascua G, Dávila-Gutiérrez G, Fernández-Álvarez H. Informe de un caso interesante Síndrome de Gómez-López-Hernández (displasia cerebelo-trigémico- dérmica). Informe de un caso. *Acta Pediátrica México*. 2011;32(5):292–6.
3. De Mattos VF, Graziadio C, Machado Rosa RF, Lenhardt R, Alves RPM, Trevisan P, et al. Gómez-lópez-hernández syndrome in a child born to consanguineous parents: New evidence for an autosomal-recessive pattern of inheritance? *Ped Neurol*. 2014;50(6):612–5.
4. Poretti A, Bartholdi D, Gobara S, Alber FD, Boltshauser E. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: An easily missed diagnosis. *Eur J Med Genet*. 2008;51(3):197–208.
5. Sukhudyán B, Jaladyán V, Melikyan G, Schlump JU, Boltshauser E, Poretti A. Gómez-López-Hernández syndrome: Reappraisal of the diagnostic criteria. *Eur J Paed*. 2010;169(12):1523–8.
6. Tully HM, Dempsey JC, Ishak GE, Adam MP, Curry CJR, Sanchez-Lara P, et al. Beyond Gómez-López-Hernández syndrome: Recurring phenotypic themes in rhombencephalosynapsis. *Am J Med Gent Part A*. 2012;158 A(10):2393–406.
7. Bowdin S, Phelan E, Watson R, McCreery K, Reardon W. Rhombencephalosynapsis presenting antenatally with ventriculomegaly/hydrocephalus in a likely case of Gomez-Lopez-Hernandez syndrome. *Clin Dysmorphol* [Internet]. 2007;16(1):21–5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2006621963>
8. López-Hernández A. Craniosynostosis, Ataxia, Trigeminal Anaesthesia and Parietal Alopecia with Pons-Vermis Fusion Anomaly (Atresia of the Fourth Ventricle). Report of two Cases. *Neuropediatrics*. 1982;13:99–102.
9. Rush ET, Adam MP, Clark RD, Curry C, Hartmann JE, Dobyns WB, et al. Four new patients with Gomez-Lopez-Hernandez syndrome and proposed diagnostic criteria. *Am J Med Gent Part A*. 2013;161(2):320–6.
10. Sener RN. Unusual MRI findings in rhombencephalosynapsis. *Comput Med Imaging Graph*. 2000;24(4):277–82.
11. Pasquier L, Marcorelles P, Loget P, Pelluard F, Carles D, Perez MJ, et al. Rhombencephalosynapsis and related anomalies: A neuropathological study of 40 fetal cases. *Acta Neuropathol*. 2009;117(2):185–200.
12. Toelle SP, Yalcinkaya C, Kocer N, Deonna T, Overweg-Plandsoen WCG, Bast T, et al. Rhombencephalosynapsis: Clinical findings and neuroimaging in 9 children. *Neuropediatrics*. 2002;33(4):209–14.
13. Tan TY, McGillivray G, Goergen SK, White SM. Prenatal magnetic resonance imaging in Gomez-Lopez-Hernandez syndrome and review of the literature. *Am J Med Gent*. 2005;138 A(4):369–73.
14. Gomy I, Heck B, Santos AC, Figueiredo MSL, Martinelli CE, Nogueira MPC,

- et al. Two new Brazilian patients with Gómez-López-Hernández syndrome: Reviewing the expanded phenotype with molecular insights. *Am J Med Gent Part A*. 2008;146(5):649–57.
15. Choudhary A, Minocha P, Sitaraman S. Gomez-Lopez-Hernández syndrome: First reported case from the Indian subcon-tinent. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2017;6(1):58–60. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/6/1/6_2016.01074/_article
 16. Schell-Apacik CC, Cohen M, Vojta S, Ertl-Wagner B, Klopocki E, Heinrich U, et al. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome (cerebello-trigeminal-dermal dysplasia): Description of an additional case and review of the literature. *Eur J Paed*. 2008;167(1):123–6.
 17. Mannan AU, Roussa E, Kraus C, Rickmann M, Maenner J, Nayernia K, et al. Mutation in the gene encoding lysosomal acid phosphatase (Acp2) causes cerebellum and skin malformation in mouse. *Neurogenet*. 2004;5(4):229–38.
 18. Poretti A, Alber FD, Bürki S, Toelle SP, Boltshauser E. Cognitive outcome in children with rhombencephalosynapsis. *Eur J Paed Neurol*. 2009;13(1):28–33.
 19. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, Moreno N. Gomez-Lopez-Hernandez Syndrome: Two New Cases and Review of the Literature. *Ped Neurol Neurol*. 2009;40(1):58–62.
 20. Purvis DJ, Ramirez A, Roberts N, Harper JI. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: Another consideration in focal congenital alopecia [8]. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):196–8.
 21. Gálvez V. C, Huete I, Hernández M. Hidrocefalia Congénita: Síndrome de Gómez-López-Hernández, un síndrome subdiagnosticado. Caso clínico. *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2018;89(1):92–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000100092&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 22. Kobayashi Y, Kawashima H, Magara S, Akasaka N, Tohyama J. Gómez-López-Hernández syndrome in a Japanese patient: A case report. *Brain Dev*. 2015;37(3):356–8.
 23. Zacharia B, Sherule T, Subramaniam D, Purushothaman R. Sporadic Association of Legg–Calve–Perthes Disease with Rare Phakomatoses—Gomez—Lopez—Hernandez Syndrome. *IJS Short Reports*. 2017;2:58–62.
 24. Whetsell W, Saigal G, Godinho S. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome. *Ped Radiol*. 2006;36(6):552–4.
 25. Erzin G, Sücüllü Karadag Y, Sozmen Ciliz D, Yirun O, Cingi M, Cigdem Aydemir M, et al. Gómez-López-Hernández Syndrome: A Case With Schizophrenia. *Biol Psych*. 2016;80(4):e25–7.
 26. Abdallah C. Anaesthesia and orphan disease: anaesthesia for Gomez-Lopez-Hernandez syndrome. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2014;32:207–20. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003643-201308000-00009>
 27. Rath A, Janmaat S. List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order [Internet]. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. 2018.

Available from:
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf

28. Debacker K, Kooy RF. Fragile sites and human disease. *Hum Mol Gen.* 2007;16:150–8.
29. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: Single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med.* 2015;17(6):444–51.
30. Rivière J, Bon BWM Van, Hoischen A, Stanislav S, Roak BJO, Gilissen C, et al. De novo mutations in the actin genes ACTB and ACTG1 cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet.* 2013;44:440-S2.
31. Maas S, Shaw A, Bikker H, Hennekam R. Trichorhinophalangeal Syndrome. *GeneReviews.* 2017.
32. Choudhri AF, Patel RM, Wilroy RS, Pivnick EK, Whitehead MT. Trigeminal nerve agenesis with absence of foramina rotunda in Gómez-López-Hernández syndrome. *Am J Med Gent Part A.* 2015;167A:238–42.
33. García-Arreza A, García-Díaz L, Fajardo M, Carreto P, Antiñolo G. Isolated absence of septum pellucidum: Prenatal diagnosis and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(2):130–2.
34. Rybak A, Pesce M, Thapar N, Borrelli O. Gastro-esophageal reflux in children. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1–17.

12. ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE CAPTACIÓN DE PACIENTES.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE: _____ EXP: _____
FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____
EDAD AL INICIO DEL ABORDAJE: _____
PADRE O TUTOR: _____ TEL: _____
DIRECCIÓN: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

LUGAR DE ORIGEN: _____ ENDOGAMIA: _____
CONSANGUINIDAD: _____
ÁRBOL GENEALÓGICO: _____

■

CLAVE:

ANTECEDENTES PERINATALES:

GESTA: _____ ABORTOS: _____
EDAD Y SALUD MATERNA A LA CONCEPCIÓN: _____
EDAD Y SALUD PATERNA A LA CONCEPCIÓN: _____
CONTROL PRENATAL: _____
ENFERMEDADES MATERNAS O TERATÓGENOS DURANTE GESTACIÓN: _____
RESOLUCIÓN DE LA GESTACIÓN: _____
SOMATOMETRÍA AL NACIMIENTO: _____
COMPLICACIONES AL NACIMIENTO: _____

DESARROLLO PSICOMOTOR Y ESCOLARIDAD:

MENARCA:

PROBLEMAS CONDUCTUALES:

EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA:

PESO: _____ TALLA: _____ PERÍMETRO CEFÁLICO: _____

CABEZA Y CARA:

- MORFOLOGÍA CEFÁLICA: _____
- IMPLANTACIÓN CAPILAR: _____
- FRENTE: _____
- CEJAS Y OJOS: _____
- NARIZ: _____
- FILTRUM, LABIOS Y CAVIDAD ORAL: _____
- PABELLONES AURICULARES: _____
- FORMA DE LA CARA Y CARACTERÍSTICAS MEDIOFACIALES: _____

CUELLO:

TÓRAX:

ABDOMEN:

GENITALES:

DORSO:

EXTREMIDADES SUPERIORES:

EXTREMIDADES INFERIORES:

PIEL Y ANEXOS:

TONO, MARCHA Y MOVIMIENTOS ANORMALES:

VALORACIÓN Y MANEJO POR

ESPECIALIDAD:

NEUROLOGÍA:

NEUROCIRUGÍA:

DERMATOLOGÍA:

OFTALMOLOGÍA:

PSICOLOGÍA/PSIQUIATRÍA:

OTROS:

LABORATORIO Y GABINETE:

IMAGEN CEREBRAL:

EEG:

NEUROFISIOLOGÍA:

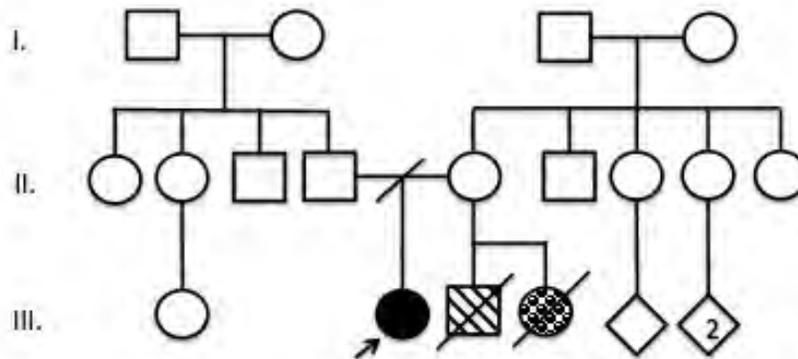
ESTUDIO CITOGÉNÉTICO/MOLECULAR:

OTROS:

ANEXO 2: ÁRBOLES GENEALÓGICOS

ANEXO 2a

CASO 1. → GHF



Síndrome de Gómez-López-Hernández.



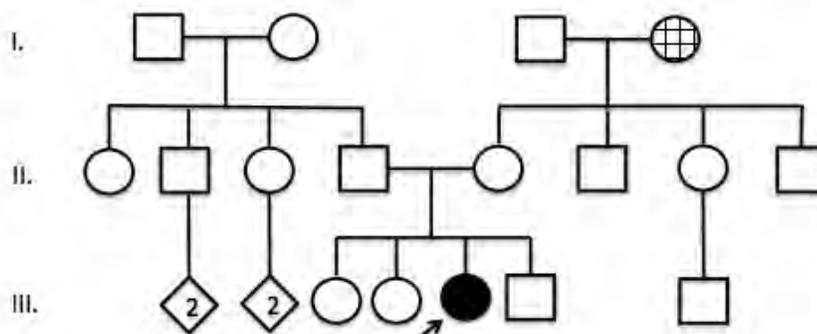
Óbito masculino a los 7 meses de gestación, sin malformaciones aparentes.



Situs inversus, ventrículo único, coartación de la aorta; sospecha de delección 22q11.2 no confirmada.

ANEXO 2b

CASO 2. → GRM



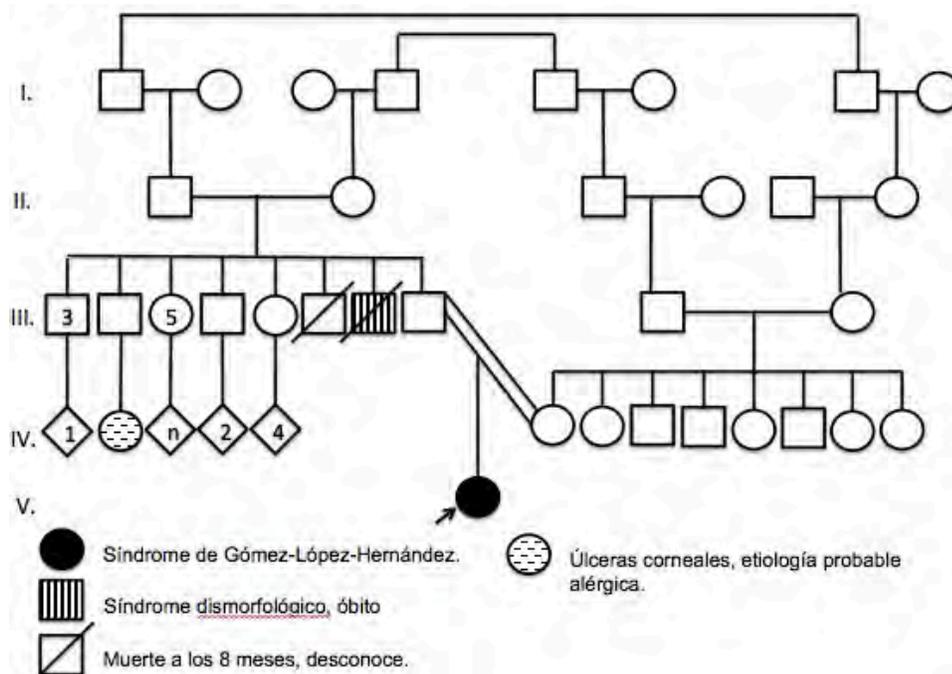
Síndrome de Gómez-López-Hernández.



Diabetes mellitus.

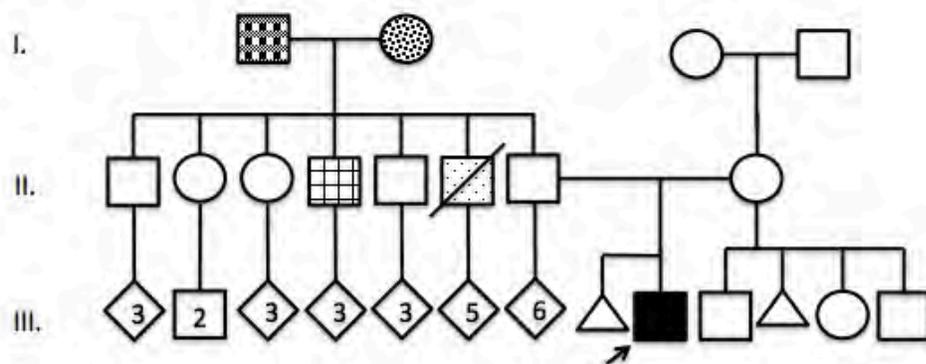
ANEXO 2c

CASO 3. → PPM



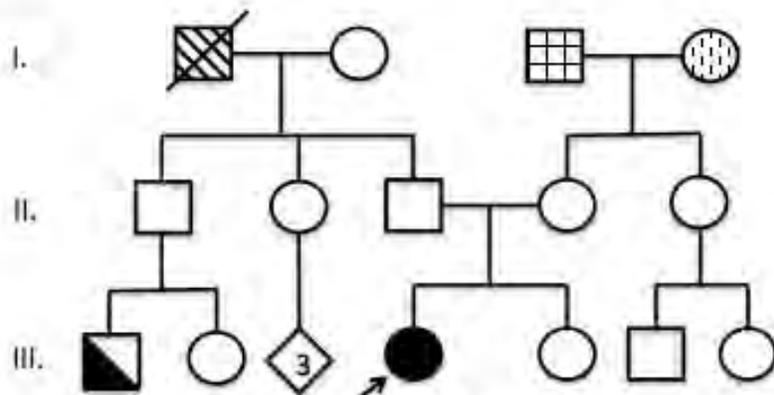
ANEXO 2d

CASO 4. → RGD



ANEXO 2e

CASO 5. → PDAV



-  Rombencefalosinapsis leve, retraso global del neurodesarrollo, discapacidad intelectual.
-  Dacrioostenosis.
-  Evento vascular-cerebral hemorrágico.
-  Diabetes mellitus.
-  Cáncer cervicouterino.