



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

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

**TRABAJO DE TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DR. JUAN FRANCISCO MONTIEL VÁSQUEZ**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ.**



MÉXICO, D.F.

ABRIL DEL 2008

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBANEZ
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

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, intercrural, poplíteo e interdigital; contracturas de flexión de las articulaciones en éstas mismas regiones y anomalías faciales, genitales y esqueléticas, principalmente xifoescoliosis, pie equinovaro y pies en mecedora ^[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 poplíteo 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 esta 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.

En este trabajo, se describirán nueve casos con síndrome de pterigión múltiple estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría, entre los años 1990 a 2007. Originarios de diferentes regiones de la república (Estado de México, Distrito Federal, Puebla, Michoacán y Veracruz). Se reportan seis casos esporádicos y tres con antecedente de abortos en el mismo matrimonio. En ninguno de ellos se encontró consanguinidad en los padres y edad materna avanzada. Todos los casos reunieron las características fenotípicas principales descritas para síndrome de pterigión múltiple. Únicamente en un caso no se reportó la presencia de xifoescoliosis hasta el momento del estudio (tres años de edad).

Se realizará también, una revisión de la literatura sobre los últimos avances en el conocimiento de la etiología y clasificación de este 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], quien refirió el caso de un niño hindú de 12 años de edad cuyas características fenotípicas eran similares a los casos descritos por Matolcsy en 1936, reconocido por describir los primeros casos de manera completa del síndrome ^[1]. Matolcsy reportó dos hermanos (hombre y mujer) que presentaban pliegues cutáneos en cuello, axila, región poplíteica y zonas interdigitales, así como múltiples contracturas de flexión, escoliosis y criptorquidia en el niño, de 13 años de edad.

Escobar en 1978 describe un caso más y realiza una revisión de 20 casos reportados hasta ese momento, refiriendo las características fenotípicas prevalentes en todos 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, por lo que Smith en 1982, propondrá el epónimo de síndrome de Escobar, en base a ésta primera revisión ^[3].

Posteriormente, en un estudio donde se reportaron 350 pacientes con artrogriposis múltiple congénita, Hall et al. ^[4] describió en once de ellos, la presencia de múltiples pterigionos localizados en diferentes articulaciones. En siete de estos 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 (pterigionos) en cuello, codos, rodillas, principalmente; y la limitación para la movilidad articular en las cuatro extremidades (artrogriposis) ^[1]. Es decir que estos síndromes a su vez, forman parte del grupo de las artrogriposis múltiples congénitas; 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 como los síndromes de Turner, Noonan, Klippel-Feil, pterigión poplíteo y de 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, principalmente xifoescoliosis, pie equinovaro y pie en mecedora.

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 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 fisuras palpebrales antimongoloides, 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 rótula; pies en dorsiflexión, pie equinovaro o pie en mecedora.

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 estas 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 por ondas de baja amplitud y duración con frecuencia incrementada; así como resultados normales ^{[3][1]}
- 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; estas son retraso del crecimiento intrauterino, hidrops fetal, amioplasia generalizada, artrogriposis con pliegues cutáneos múltiples, hipoplasia pulmonar y cardíaca, y anomalías faciales con epicanto, implantación baja de pabellones auriculares, micrognatia y 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 como “sanos” hasta el momento de la revisión intencionada, en la que 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]}.

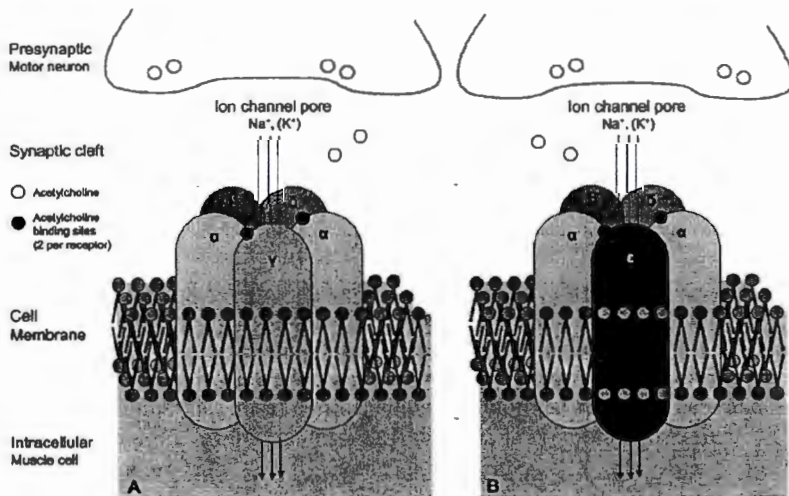
El síndrome de pterigión múltiple de herencia dominante ligada al X, fue descrito por primera vez por Carnevale et al. en el Instituto Nacional de Pediatría ^[12]. Se describió una familia en la que siete individuos en tres generaciones presentaron síndrome de pterigión múltiple, sugiriendo una herencia ligada al X debido a la prole 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 el síndrome de Escobar. 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 ($2\alpha, \beta, \gamma, \delta$) (Figura A), una de las cuales, la gamma (γ), será reemplazada antes de la semana 33 de gestación 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.

En 1983 Moessinger reconoció 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, reprodujo las anomalías presentes en este 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. Demostró la ausencia de desarrollo muscular (amioplasia) en los fetos roedores a los que les inyectó tubocurarina, antagonista de los receptores nicotínicos para acetilcolina; con la consecuente formación de anquilosis y pliegues cutáneos en las articulaciones que permanecieron inmóviles en etapa fetal. Propuso que el pobre esfuerzo muscular condiciona la hipoplasia pulmonar y que la presencia de polihidramnios era consecuencia de la falta de ingestión de líquido amniótico, al inyectar medio de contraste en el líquido amniótico y no hallarlo a nivel intestinal. Así mismo sugirió 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. En el estudio electromiográfico se observa un patrón miopático no progresivo con los potenciales de acción de amplitud baja que no disminuye 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 la mutaciones para este receptor. Demostró también que la expresión de este 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 la artrogriposis, pterigiones y escoliosis. Además, correlacionó la severidad de las manifestaciones de sus pacientes estudiados con 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.

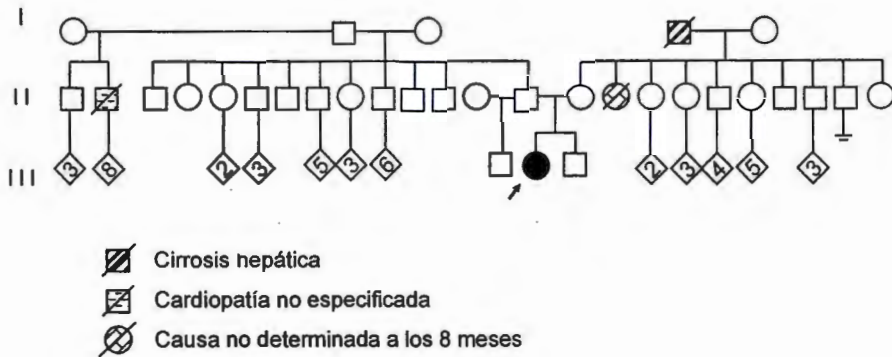
A la exploración física en su primer consulta se refiere con talla baja para su edad (51cm), implantación irregular del cabello, puente nasal deprimido, fisuras palpebrales antimongoloides con ptosis palpebral; paladar ojival, retrognatia, implantación baja de pabellones auriculares. Cuello corto con 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 diastasis 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 pie derecho en mecedora y pie equinvaro izquierdo.

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 derecho y de pie equino varo izquierdo 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 nacieron un hermano y un medio hermano por rama paterna, ambos sanos.

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).

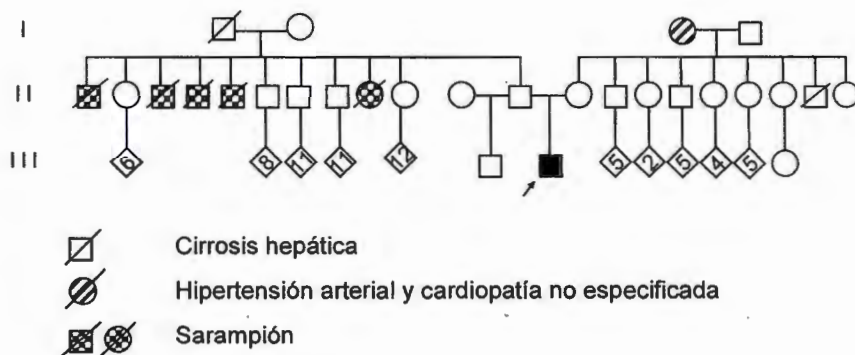
Originario del Distrito Federal, madre de 29 años de edad y padre de 37 años, ambos sanos, no consanguíneos. Producto del primer embarazo, normoevolutivo, del cual se decide su interrupción a las 32 SDG por presencia de enfermedad hipertensiva del embarazo. Nace con un peso adecuado para la edad gestacional (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 epicantero 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 (Figuras 1 y 2), 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 en 1°, 2° y 3er dedos de ambas manos. 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 orjejos.

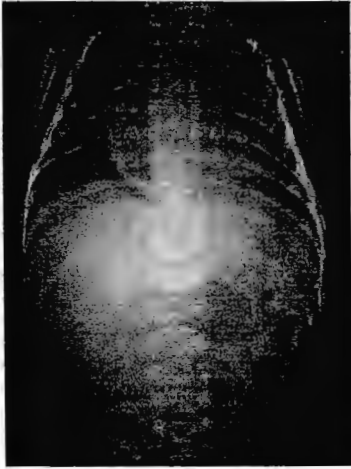
En la radiografía de columna se reporta xifosis dorso-lumbar, sin fusión vertebral o hemivertebras (Figuras 1 y 2). En la radiografía de caderas se observa luxación congénita de ambas caderas (Figura 3). Se le realizó corrección de astrágalo vertical bilateral (21-04-93) y corrección de luxación congénita 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 para enfermedad con patrón autosómico recesivo con una probabilidad de herencia del 25%.

Tiene un medio hermano sano por parte de rama paterna. Se refiere la muerte de cinco tíos paternos, aparentemente por sarampión, en ellos no se refieren malformaciones, ni edad del fallecimiento.

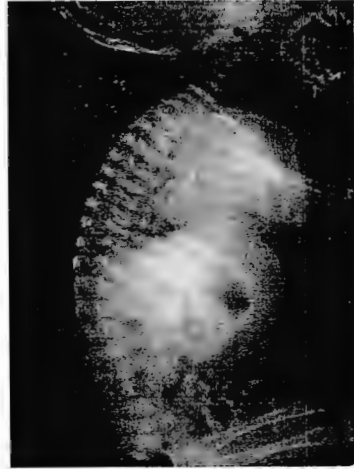
Árbol genealógico del paciente No. 2



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)

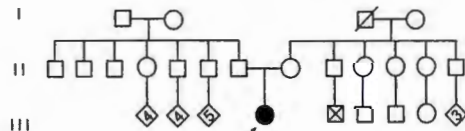
Paciente originaria del estado de Veracruz. Madre de 21 años de edad y padre de 22 años, aparentemente sanos, no consanguíneos. Producto del primer embarazo, normoevolutivo, obtenido por cesárea por posición transversa, peso al nacer de 3100g (adecuado para la edad gestacional); cursó el periodo neonatal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

La radiografía de columna muestra escoliosis lumbar, y fusiones de los procesos espinosos en regiones cervical (C6-C7) y lumbar (L2-L4). 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.

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. Ya no acudió a sus consultas para retiro de yeso de ambos pies, se desconoce la causa.

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).

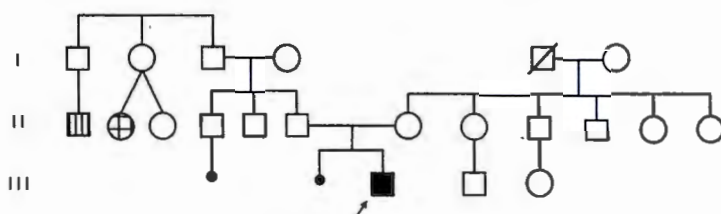
Paciente originario del estado de México, producto del segundo embarazo; padres aparentemente sanos, ambos de 19 años de edad, no consanguíneos. En el primer embarazo se refiere aborto espontáneo en el primer trimestre, se desconoce la causa, no se realizó estudio patológico. Durante el segundo embarazo, 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, se refiere sopro sistólico en segundo espacio intercostal. 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, la radiografía de tórax y columna vertebral en dónde muestran costillas anchas y escoliosis derecha en región dorsal media respectivamente. Ultrasonido transfontanelar con dilatación ventricular moderada, atrofia córtico-subcortical y probable disgenesia del cuerpo calloso. El ecocardiograma reporta una comunicación interauricular de 0.5cm. Cuenta con cariotipo 46 XY.

Durante su tiempo de estudio (tres meses), presentó dos internamientos por cuadros neumónicos, así como historia de vómitos y regurgitaciones post-prandiales por lo que se solicitó serie esófago-gastro-duodenal reportándose reflujo gastroesofágico moderado. Siendo 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 por escoliosis importante (Figura 4), 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 pterigiión lateral (Figura 5). Tórax ancho y corto, ruidos cardiacos y respiratorios normales, abdomen sin alteraciones. Genitales con criptorquidia bilateral. Los miembros superiores presentan limitación para la extensión de hombros y codos; pterigiión axilar, antecubital (Figura 6) e interdigital (Figura 7). Miembros inferiores con limitación para la extensión de las rodillas, pterigiión 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 9-11). Ambas caderas sin evidencia de luxación (Figura 12). 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. A los cinco años de edad 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

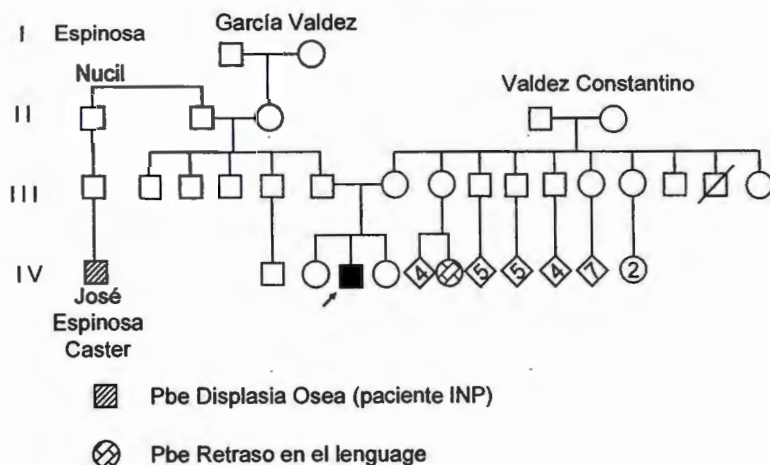




Figura 4. Escoliosis derecha



Figura 5. Facies característica y pterigión en cuello



Figura 6. Pterigión axilar y antecubital

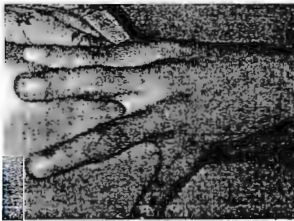


Figura 7. Pterigión interdigital

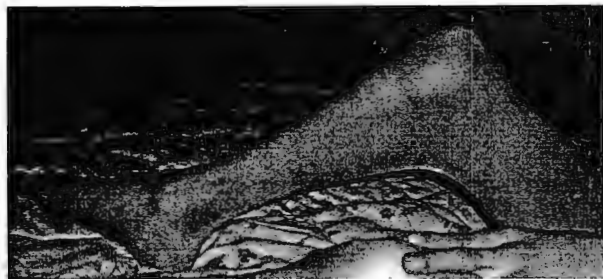


Figura 8. Pterigión poplíteo

Estudios Radiológicos del paciente No. 5



Figura 9. Radiografía anteroposterior de columna vertebral



Figura 10. Radiografía lateral de columna vertebral

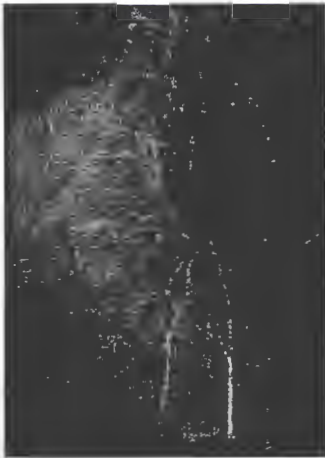


Figura 11. Radiografía lateral de columna lumbo-sacra

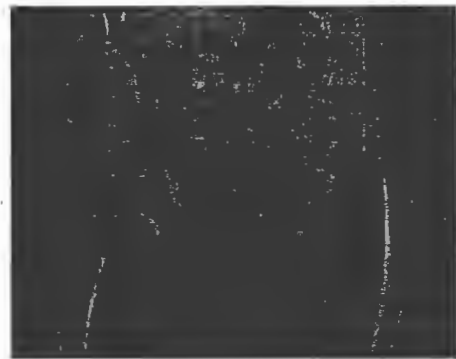


Figura 12. Radiografía anteroposterior de pelvis

Paciente 6

Masculino.

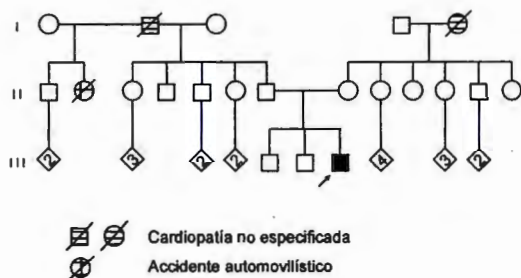
Periodo de estudio (edad): 12 noviembre 1997 (4 meses) al 05 noviembre 1998 (1 año 4 meses)

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 a los cuatro meses con síndrome dismórfico caracterizado por talla baja, 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, micrognatia, cuello corto con pterigión lateral y 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; al año de edad pronuncia bislabos.

La radiografía de tórax y columna muestra escoliosis lumbar derecha, sin evidencia de fusiones vertebrales o hemivertebrales. El ultrasonido renal sin alteraciones, así como velocidad de conducción nerviosa de nervio mediano y tibial posterior normales. 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.

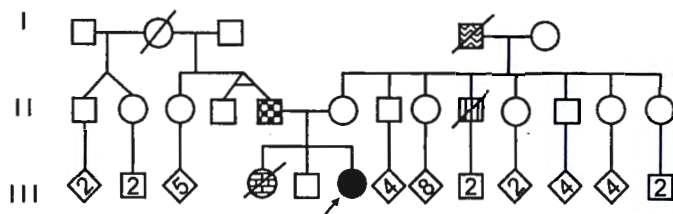
Hija del tercer embarazo de una madre de 34 años y padre de 46 años, aparentemente sanos, quienes niegan consanguinidad. Hermano mayor de 1 año de edad, aparentemente sano y un óbito al octavo mes de gestación ocurrido aparentemente posterior al caer de las escaleras. Se refiere embarazo normoevolutivo, niega ingesta de teratógenos, ultrasonido prenatal al tercer trimestre reportado como normal. Nace por cesárea iterativa, 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 a los seis meses se describe con talla baja, hipertrichosis 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 13 y 14), se identifican únicamente cuatro vértebras lumbares y fusión de L5-S1 (Figuras 15 y 16). En radiografías de caderas y extremidades, se observa integridad de las estructuras óseas (Figuras 17 y 18), sin evidencia de luxación congénita de caderas. Ecocardiograma reporta corazón estructuralmente sano.


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. No se describe ningún procedimiento quirúrgico realizado hasta la última cita a la que acudió en junio del 2005.

Árbol genealógico del paciente No. 7



 Óbito a los 8 meses

 Ceguera a los 30 años por intoxicación

 Finado por arma de fuego

 Finado por complicación de Enf. Ácido-péptica

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 cardiaco 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 a los cuatro años de edad, sin ser visto por algún facultativo hasta los catorce años que acude a nuestra institución.

Estudios Radiológicos del paciente No. 7



Figura 13. Radiografía anteroposterior de columna

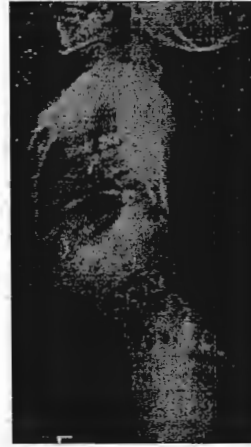


Figura 14. Radiografía lateral de columna

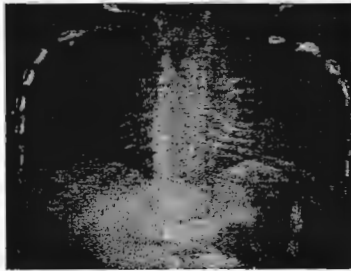


Figura 15. Radiografía de tórax

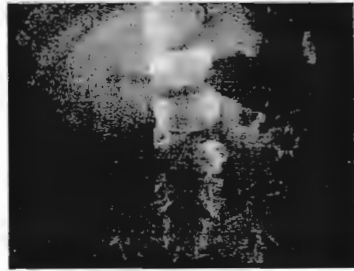


Figura 16. Radiografía anteroposterior de columna lumbar



Figura 17. Radiografía anteroposterior de brazo derecho



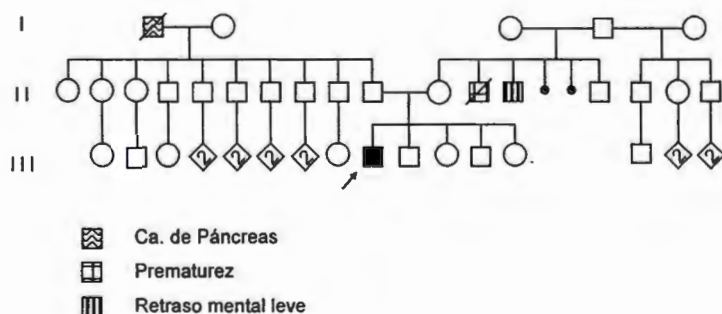
Figura 18. Radiografía lateral de pie izquierdo

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, retrognatía 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 xifoesciosis torácica de convexidad a la izquierda. En las extremidades inferiores con pterigión poplíteo, limitación para la extensión de rodillas y sindactilia.

En la radiografía y tomografía de columna se observa rotoescoliosis levo convexa de columna dorsolumbar con vértice en T9 (Figuras 19 y 20). 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 21-23).

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 mental hasta la fecha es normal, acude a primero de secundaria con promedio de 8.6; hay limitación en las funciones motoras.

Árbol genealógico del paciente No. 8



Estudios Radiológicos del paciente No. 8



Figura 19. Radiografía anteroposterior de tórax

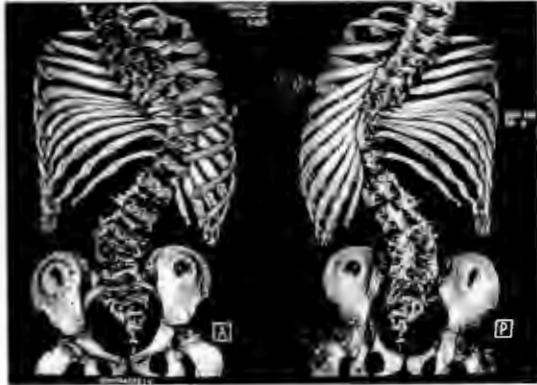


Figura 20. Reconstrucción tomográfica de columna vertebral

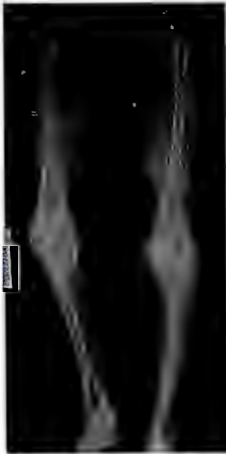


Figura 21. Radiografía anteroposterior de miembros inferiores



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.

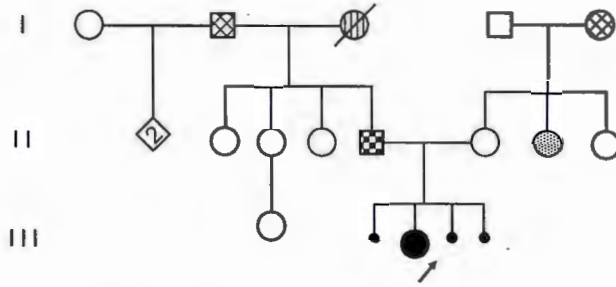
A su ingreso se describe con talla en la percentil 25 (65cm), normocéfalo, con hemangioma plano en la frente, epicanto interno, puente nasal prominente, limitación para la apertura bucal, labio y paladar íntegros, micrognatia, pabellones bien implantados y pterigión lateral en cuello (Figuras 24 y 25). 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 (Figura 26). Las extremidades inferiores se observan con pterigión inguinal y poplíteo, con limitación para la extensión de ambas rodillas, pies en mecedora (Figuras 27 y 28). La columna vertebral se observa alineada (Figura 29).

En las radiografías de columna no se observan defectos de alineación (Figuras 30 y 31), miembros inferiores con luxación de cadera bilateral (Figura 33) y presencia de astrágalo vertical en la placa lateral de pie (Figura 34). 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 donde se reporta mejoría en las funciones motoras, así como disminución del pterigión antecubital. 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). 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.

La madre refiere que posteriormente ha presentado dos abortos espontáneos en el primer trimestre de la gestación, sin causa aparente y sin estudio patológico.

Árbol genealógico del paciente No. 9



- ⊠ ⊗ Hipertensión arterial sistémica
- ⊝ Accidente vascular cerebral
- ⊞ Clinodactilia en ambas manos
- ⊘ Epilepsia



Figura 24. Facies



Figura 25. Pterigión en cuello



Figura 26. Pterigión interdigital y clinodactilia del 2º dedo

Figura 27. Pie en mecedora

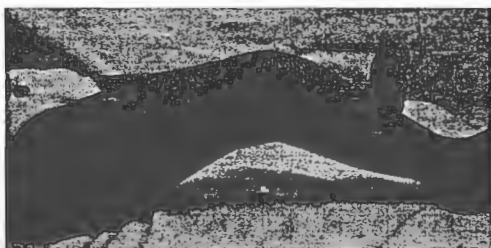


Figura 28. Pterigión poplíteo



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

Estudios Radiológicos del paciente No. 9

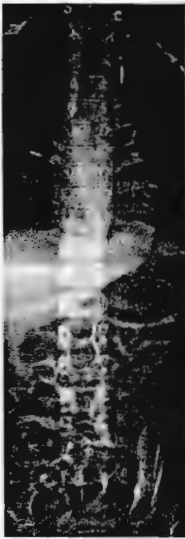


Figura 30. Rx
AP de columna
vertebral

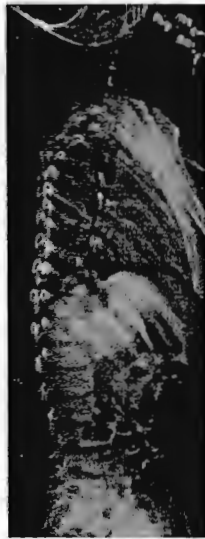


Figura 31. Rx
lateral de
columna vertebral.



Figura 32. Rx
anteroposterior (AP) de
miembros inferiores

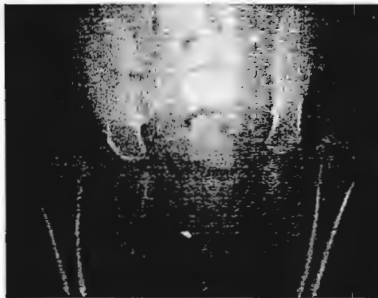


Figura 33. Rx
anteroposterior (AP) de pelvis



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
Edad al inicio del estudio	3m	2m	2m	7m	1m	4m	6m	14a	6m	
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	1/0	1/0	0/0	0/0	2/0	2/0	1/0	4/0	0/0	11/0
Abortos	0	0	0	1	0	0	1	0	3	5
Características al nacimiento										
Término (T) / Pretérmino (PT)	Término	Pretérmino	Término	Término	Término	Término	Término	Término	Término	(T) 8/9 (PT) 1/9
Peso (g)	2300 PBEG	1675 PAEG	3100 PAEG	2775 PAEG	2700 PAEG	2750 PAEG	3300 PAEG	ND	2900 PAEG	2687±503
Contracturas múltiples	+	ND	ND	+	ND	+	+	-	+	5/6
Pterigión múltiple	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	0/9
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 (PAEG) Peso adecuado para la edad gestacional (PBEG) Peso bajo para la edad gestacional

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
Xifoescoliosis	+	+	+	+	+	+	+	+	-	8/9
Luxación congénita de cadera	+	+	-	-	-	-	-	-	+	3/9
Pie equinvaro - 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
Egreso										
Edad en la última consulta	4a 7m	3a 6m	10m	10m	9a	1a 4m	6a 9m	15a	3a 3m	
Tiempo de seguimiento	4a 4m	3a 4m	8m	3m	8a 11m	1a	6a 3m	1a	2a 9m	3ª 2m
Causa de egreso	Desconoce	Desconoce	Desconoce	Defunción	Hasta el momento	Desconoce	Desconoce	Hasta el momento	Hasta el momento	

(+) Presente

(-) Ausente

(ND) No descrito

DISCUSION Y COMENTARIOS

En la tabla 2 se refiere la frecuencia de las características clínicas de los pacientes del presente trabajo conjuntamente con una recopilación de los principales artículos que han reportado pacientes con síndrome de pterigión múltiple desde el trabajo realizado por Escobar hasta la fecha.

Las edades de los pacientes a las que se inició el estudio en el Instituto, oscilaron la mayoría entre el mes y los siete meses de edad. En este estudio no se observó ningún predominio de género al observarse una relación masculino:femenino de 5:4, la reportada en la literatura que es de 4:5. Tampoco existió relación alguna con respecto a la edad materna avanzada, ya que todas 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. Edades similares de ambos padres están referidas en la literatura.

Con respecto a la consanguinidad de los padres, a diferencia del 21% descrito en la literatura, en nuestros casos no se encontró consanguinidad en ninguna familia; aunque dos de ellas eran procedentes de comunidades menores a 5,000 habitantes.

Todos los casos son únicos, la relación con hermanos sanos y enfermos es similar a la literatura. Los casos 1, 2, 3, 5, 6 y 8 no tienen ningún familiar afectado. Respecto a los casos 4 y 7 y 9 tienen antecedente de abortos. Llama la atención el caso 9 con tres abortos previos. Sin que se conozcan los rasgos fenotípicos de los fetos, esto dificulta el asesoramiento genético ya que no es posible asegurar que los productos abortados fueron una expresión más severa del síndrome.

La mayoría de los pacientes (89%) fueron gestaciones de término, con peso adecuado para su edad gestacional (87%). En 83% de ellos se refirió artrogriposis al nacimiento, mas en ninguno se hizo mención de pterigión en alguna articulación, lo cual contrasta con el 33% descrito en la literatura. Esta situación pudiera tener un sesgo debido a que la información la proporcionaron directamente los padres.

En la exploración de primera vez en el Instituto, en todos los pacientes se describió la presencia de artrogriposis múltiple, pterigión en cuello y región poplíteica. Es importante recalcar que si bien en el síndrome de pterigión múltiple siempre cursa con artrogriposis, la etiología tratamiento y pronóstico en contracturas múltiples congénitas pueden ser muy variables por lo que se deben buscar intencionadamente la presencia de pterigión en las articulaciones afectadas.

Como otras alteraciones músculo-esqueléticas, la presencia de pie equinovaro o pie en mecedora, con siete pacientes, fue similar a la descrita en la literatura; xifoescoliosis en ocho pacientes, con fusión de cuerpos vertebrales, dorsales y lumbares en los casos 3, 5 y 7. La paciente 9 fue la única que no presentó desviación de columna vertebral, 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 acetilcolina 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 es 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 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 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	Carnavale et al. (1973)	Escobar et al. (1978)	Chen et al. (1980)	Stoll et al. (1980)	Penehaszadeh et al. (1981)	Hall et al. (1982)	Thompson et al. (1986)	Ramer et al. (1988)	Ozianay 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												
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	4	0	6	0	9	4	20	0	3	46	42 *	44 *
Abortos	0	1	1	0	1	1	0	0	5	8	7 *	20 *
Características al nacimiento												
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 (g)	ND	2500	3954	2550 ±71	ND	2914±223	2787±421	3015±219	3000	2876 ± 392		2687 ± 503
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
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
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
Popliteo	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 embarazos (casos+ hermanos sanos + abortos)

** 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)	Penchasaden et al. (1981)	Hall, et al. (1982)	Thompson et al. (1986)	Rameri et al. (1988)	Ozkinay 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		9/0

ND - No descrito

** Fusión vertebral o pseudosóbras

CONCLUSIONES

El síndrome de pterigión múltiple es en realidad un grupo de entidades cuya etiología parece reducirse a la secuencia de acinesia fetal, la cual provocará el fenotipo característico.

Ante todo paciente con artrogriposis múltiple congénita, deberá ser explorado intencionadamente en busca de pterigión en las articulaciones afectadas, así como otras alteraciones esqueléticas que orienten a un síndrome de pterigión múltiple. El alto índice de sospecha es indispensable para el diagnóstico.

De ser confirmado el diagnóstico, se debe buscar intencionadamente características en los familiares, tomando en cuenta la variabilidad en el fenotipo y los diferentes patrones de herencia que pueden existir.

El manejo multidisciplinario oportuno es primordial para el desarrollo integral de los pacientes.

- La rehabilitación adecuada será un factor importante tanto para la prevención o disminución en el desarrollo de la xifoescoliosis, como para la mejoría en los arcos de movimiento de las articulaciones afectadas.

- La corrección quirúrgica-ortopédica oportuna tanto de la xifoescoliosis, luxación congénita de cadera y pies en mecedora o equinvaro, contribuirá junto con la rehabilitación al adecuado desarrollo en el área motora del paciente.

- El apoyo psicológico en estos pacientes con funciones mentales integrales y sus familias debe ser uno de los elementos indispensables en el tratamiento.

- El asesoramiento genético en éste síndrome con diferentes patrones de herencia es complicado pero fundamental para ofrecer un pronóstico en futuros hijos.

El seguimiento de los pacientes debe ser constante para lograr una adecuada detección y prevención de las complicaciones que puede tener la evolución en el fenotipo.

El diagnóstico inicial debe ser hecho por el médico pediatra, quién es el médico de primer contacto con el paciente y su familia. Iniciando el abordaje diagnóstico y solicitando la intervención de las diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, tomando siempre el papel de coordinador en el equipo médico.

Se propone la siguiente guía para el manejo del paciente con síndrome de pterigión múltiple desde un punto de vista pediátrico.

GUÍA PARA EL ESTUDIO Y MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE PTERIGIÓN MÚLTIPLE

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Existen varios padecimientos con contracturas articulares y presencia de pterigión, los que más se asemejan al síndrome de pterigión múltiple son los siguientes:

	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	□ pseudos-pterigión en cuello (trapezios), 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.
Síndrome de Bruck	Artrogriposis de grandes articulaciones, xifoesceliosis, pterigión antecubital y poplíteo.	Semeja osteogénesis imperfecta, con escleras azules y fracturas múltiples

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
 - Fármacos durante el embarazo (cumarínicos, misoprostol)
 - Hipomotilidad fetal
 - Alteraciones en la cantidad de líquido amniótico
 - 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. Dar seguimiento mediante pruebas de función respiratoria por parte del servicio de neumología.

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

ASESORAMIENTO A 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 base 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.