



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA


REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE DE BARSY
DIAGNOSTICADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DRA. BRENDA CIPRÉS CRUCES

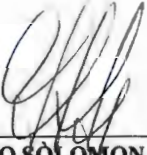
TUTOR DE TESIS:
DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ HERRERA




**- REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE DE BARSY
DIAGNOSTICADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA Y REVISIÓN
DE LA LITERATURA -**




DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL
CURSO



DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA



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



DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ HERRERA
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DE PEDIATRIA DEL INP

DEDICATORIA

A mi esposo Fernando y a mi hija Brenda que son mi inspiración, con quienes al compartir juntos la ilusión de la vida me han dado el más puro ejemplo de felicidad .

A mis padre José y Margarita quienes me dieron la vida, enseñándome a ser una persona de bien y los valores reales por los que se debe luchar, viviendo con amor, principios y moral, los que me han dado todo sin pedir nada y de quienes he recibido el amor más desinteresado, el mejor ejemplo de familia, educación y unidad, dándome con su vivo ejemplo el valor más importante de la vida “ el amor”.

A mis hermanos Margarita , José Roberto y Enrique, con quien comparto el sueño de vivir.

A mis niños Diego y Alexia quienes siempre contarán conmigo como una madre en todo momento.

A toda mi familia , mis abuelitas Graciela y Margarita, mis padrinos Álvaro y Sandra y mi tía Rosalva, quienes me han apoyado en todo momento.

A mis amigos que nunca me han dejado sola y que sin ellos no estaría llegando a la culminación de mis sueños.

A mis suegros que han estado en todo momento conmigo.

A los niños de México y del mundo quienes son la inspiración de esta bella carrera.

A mis maestros que nos transmiten sus experiencias y conocimientos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me dio la oportunidad de nacer, llegar a este punto de mi vida que siempre soñé, crecer en una familia llena de amor, y acompañarme en este recorrido en donde he vivido momentos de alegría y tristeza .

A toda mi familia que ha creído en mí.

A los maestros y médicos de éste Instituto quienes comparten día a día sus conocimientos y experiencias con los residentes.

A mis amigos Alfonso y Ana quienes se llevaron un pedazo de mi corazón y les estaré eternamente agradecida por todo su apoyo.

Mis fantásticos Sergio, José Luis y Duck con quienes compartimos más que un sueño y tendremos una vida de amistad.

A mi asesor de tesis quién me dedicó su tiempo de manera desinteresada, me ayudó, orientó y motivo a terminar mi trabajo, mi respeto y admiración para el Dr. Raymundo Rodríguez.

Muchas gracias en especial a :Dr. Mario Acosta, Dra. Ana Ortiz, Dra. Mireya Vázquez, Beatriz Llamosas, Dr. Agustín Isunza, Dr. Jaime Ramírez, Dra. Mercedes Macías, Dr. Marte Hernández, Dr. Napoleón González.

En especial a mis amigos que me brindaron su apoyo y amistad, siendo mi motivación e impulsándome a dar culminación con este sueño: Aitana, Ana, Corina, Dianita, Lili , David, Israel y a todos mis compañeros residentes.

A las enfermeras con quienes que formamos un equipo de trabajo, y les agradezco gran parte de mi enseñanza

Al Instituto Nacional de Pediatría por permitirme haberme formado como pediatra en este gran lugar.

ÍNDICE

ÍNDICE	06
MARCO TEÓRICO	07
INTRODUCCIÓN.....	07
FISIOPATOLOGÍA.....	08
ANOMALÍAS CUTÁNEAS.....	11
ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS.....	11
ANOMALÍAS CRANEOFACIALES.....	12
ANOMALÍAS OCULARES.....	13
ANOMALÍAS GENITOURINARIAS.....	14
ANOMALÍAS GASTROINTESTINALES.....	14
ANOMALÍAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	14
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	15
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	16
ESTUDIOS BIOQUÍMICOS.....	19
CONSEJO GENÉTICO.....	20
DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	20
TRATAMIENTO.....	20
PRONÓSTICO.....	21
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS	22
CASO CLÍNICO	23

RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	40

SÍNDROME DE “DE BARSY”

INTRODUCCIÓN

El síndrome de De Bary también llamado como De Bary Moens Diereck, se caracteriza por la combinación de un aspecto progeroide, cutis laxa, opacidad de córnea, catarata senil, retraso del crecimiento intrauterino y retraso mental. También se ha asociado a este síndrome otras alteraciones de piel, músculo esquelético, genitourinario, neurológico y oftalmológico. Fue inicialmente descrito por De Bary en 1968 al realizar el informe de una paciente de 11 meses de edad.(1,2,3,4,5,6,7).

En varias publicaciones de pacientes con síndrome de De Bary hay antecedentes de importancia que coinciden entre sí; como retraso del crecimiento intrauterino, peso, talla, y perímetro cefálico por debajo del percentil 3 (2,3,8,9,10,) ruptura prematura de membranas con meconio (3) y en dos familias antecedente de consanguinidad. Es un trastorno autosómico recesivo, con apariencia clínica que se manifiesta desde el nacimiento. (2,3,4,6,8)

Es una enfermedad rara, y desde el primer caso informado por De Bary en 1968, se han descrito 19 casos adicionales con similares características clínicas hasta 1994 (2,5). En la literatura nacional no existen descripciones de este síndrome.

Sinónimos: Cutis laxa y retraso del crecimiento, síndrome progeroide de De Bary, síndrome de De Bary Moens Diercks, síndrome de opacidad corneal, cutis laxa y retraso Mental

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de De Bary es un trastorno autosómico recesivo, se ha asociado con consanguinidad en dos familias informadas (2, 3, 4, 6, 8). En todos los casos el análisis cromosómico ha sido normal(4,6,8,9) En estudios de la expresión del gen de la elastina se sugiere que puede existir daño en su producción y esta ser la responsable de las manifestaciones clínicas (3,4,5,6,8,9,10,11). Las tinciones de las fibras de elastina, muestran una disminución del número y del tamaño de estas (3,4,5). La fibrilina-1 y la fibrilina-2 son los constituyentes de microfibrillas asociadas a la elastina y se considera que juega un papel importante en la fibrogénesis de la elastina.

La fibrilina-1 esta altamente representada en la asociación con las fibras elásticas en la piel de los pacientes con síndrome de De Bary; estos dos constituyentes parece ser los responsables en parte del daño que existe en las fibras de elastina en este síndrome, ya que se considera que existe un desorden en la fibrogénesis. (2) También se muestra variabilidad en el tamaño de las fibras de colágeno e incremento de los componentes microfibrilares (1,3) y un adelgazamiento amorfo de la elastina.(3). Sin embargo en otros estudios se muestra que el contenido del colágeno y su estructura, así como la actividad de la lisil oxidasa son normales (2,4). Los resultados de los estudios de la expresión del gen de la elastina indican una disminución de los niveles del RNAm de la elastina en los fibroblastos cultivados; esta disminución puede ser el resultado de una alteración en la transcripción o puede reflejar un incremento en la degradación del RNAm.(2,3,). Esta reducción del RNAm y de los niveles de la elastina puede ser el resultado de la disminución de la producción de la tropoelastina que traduce clínicamente mayor laxitud de la piel.

El resto de las manifestaciones clínicas no se han asociado con las alteraciones de la elastina (3). Se ha englobado este síndrome dentro de los pacientes que tienen cutis laxa y en este caso se considera que pertenece a la tipo II en donde se describe una deficiencia de la enzima lisil oxidasa (2,12). La quimiotaxis de los fibroblastos se encuentra disminuida en otros pacientes con características progeroides (1). Por lo tanto la elastina debe ser considerada uno de los componentes

involucrados en la patogénesis y las manifestaciones clínicas cutáneas y extracutáneas del síndrome de De Bary (cuadro 1)

Cuadro 1: Manifestaciones cutáneas y extracutáneas en pacientes con síndrome de De Bary

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Piel	1.-Piel redundante 2.-Epidermis y dermis delgada 3.-Aumento de la visibilidad de los vasos sanguíneos mas evidente en tronco y parte proximal de extremidades 4.-Piel elástica 5.-Hipertrichosis 6.-Hiperpigmentación especialmente en articulaciones 7.-Lesiones intertriginosas en cuello axila y región retroauricular.
Craneofacial	1.-Asimetría de cráneo. 2.-Aspecto senil 3.-Frontal prominente 4.-Microcefalia 5.-Hidrocefalia 6.-Fontanelas amplias 7.-Suturas abiertas 8.-Hueso lambda prominente 9.-Boca y nariz pequeña 10.-Labios delgados 11.-Orejas grandes, displásicas con hélix prominente 12.-Pabellones auriculares de implantación baja 13.-Puente nasal amplio 14.-Pelo fino y escaso 15.-Nariz aguileña con anteversión de las narinas 16.-Mentón afilado 17.-Mejillas blandas 18.-Sinofridia
Sistema Ocular	1.-Opacidad corneal 2.-Arco senil 3.-Cataratas 4.-Exotropia 5.-Hipertelorismo 6.-Nistagmo 7.-Degeneración de la capa de Bowman 8.-Miopía 9.-Cejas dispersas e irregulares 10.-Ausencia de cola de la cejas 11.-Ojos hundidos 12.-Microcornea
Sistema estomatológico	1.-Mandíbula pequeña

	2.-Sinostosis mandibular
Sistema Musculoesquelético	<ul style="list-style-type: none"> 1.-Displasia de cadera 2.-Dislocación y subluxación de articulaciones 3.-Hiperlaxitud de articulaciones 4.-Manos gelatinosas 5.-Postura inusual de manos 6.-Piernas cortas 7.-Hiperextensión y desviación del radio 8.-Contractura metacarpopalmar 9.-Escoliosis 10.-Pie plano 11.-Lordosis 12.-Clinodactilia 13.-Genu valgo 14.-Pie equino varo 15.-Pectus excavatum 16.-Edad ósea retrasada 17.-Braquimetacarpi
Sistema Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> 1.-Reflujo vesicoureteral 2.-Infecciones de vías urinarias 3.-Proceso vaginal abierto 4.-Labio mayor hipoplásico
Sistema Nerviosos Central	<ul style="list-style-type: none"> 1.-Hipotonía 2.-Retraso mental 3.-Movimientos atetósicos 4.-Hiperreflexia 5.-Crisis convulsivas 6.-Retraso en el desarrollo psicomotor 7.-Déficit de atención 8.-Moro ausente 9.-Dilatación del sistema ventricular 10.-Atrofia cortical moderada 11.-Cerebelo hipoplásico 12.-Hipotonía de extremidades inferiores con hipertonia de las superiores
Sistema Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> 1.-Abdomen prominente 2.-Ano imperforado con posición anterior 3.-Hernia umbilical 4.-Hernia inguinal

ANOMALÍAS CUTÁNEAS

En todos los casos de síndrome de De Barys descritos una de las principales manifestaciones es la piel laxa, de aspecto gelatinosa, atrófica, hiperelástica, delgada con hiperpigmentación o despigmentación, con disminución del tejido celular subcutáneo e incremento en la visibilidad superficial de los vasos sanguíneos. (1,2,5,6,7,8), así como cambios degenerativos de las fibras elásticas de la piel (8, 9.)

Los hallazgos de la biopsia de piel muestra una epidermis extensa con un orden regular limitado en la membrana basal, las fibras de elastina con disminución importante del número y tamaño, así como fragmentación de las mismas, en la parte reticular y papilar de la dermis, y frecuentemente con separación de las microfibrillas y los componentes de la elastina (1,2,3,4,5,6,9,10.) En cultivos de células de la piel se observa una disminución de la expresión de la elastina. Existe una hiperqueratosis y papilomatosis en epidermis. (3,4,) Las fibras de colágeno con diámetro normal y entrecruzadas (1,2,4) sin embargo en otras publicaciones muestran variabilidad en el tamaño de las fibras de colágeno. (3,6) Los fibroblastos la cisterna del retículo endoplásmico estaban dilatados con mitocondrias pobremente marcadas(1,2) Una de las interpretaciones de esto, es la existencia de un defecto en la producción y agregación de las fibras de la elastina y no un proceso degenerativo de las mismas(1,9)

ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS

En 19 pacientes con síndrome de De Barys descritos hasta el 2004, todos tuvieron manifestaciones ortopédicas: hiperlaxitud de las articulaciones (2,3,4,5,6,8,) deformidades en los pies y manos con subluxación de los dedos pulgares y articulación radiocarpal, pulgar izquierdo en aducción, genu valgo, pie equinovaro, pie plano, displasia de cadera, clinodactilia, hiperconvexidad de las uñas(1,2,3,4,5,6,8), atrapamiento del pulgar, manos pequeñas en posición como almeja(9), braquimetacarpia y braquimetatarsia (8) hiperflexión de rodillas y de ambas muñecas, calcáneo valgus, contracturas metacarpofalángicas de ambas manos, hiperextensión y desviación radial, talus vertical congénito(6,4,).

En columna se observó escoliosis y lordosis, edad ósea retrasada (3,4,6,8), pectus excavatum, piernas cortas(5,8) y talla baja (2,3,5)

La hiperlaxitud de las articulaciones condiciona deformidad de los pies y displasia de cadera lo que puede ocasionar severos problemas para la marcha, situación que requiere tratamiento quirúrgico para lograr la estabilidad de estas.(4,6). La displasia de cadera fue la primera manifestación ortopédica descrita en paciente con síndrome de De Bary.(4).

ANOMALÍAS CRANEOFACIALES

El fenotipo de los pacientes con síndrome de De Bary, especialmente las alteraciones craneofaciales descritas en todos los artículos consisten en asimetría de cráneo, microcefalia, estrechamiento intertemporal, cara larga con apariencia senil, frente prominente, fontanelas amplias y suturas abiertas, boca y nariz pequeña, labios delgados con cara larga(1,2,3,6,8,9,10,). Pelo fino, delgado y escaso, cejas dispersas con ausencia del tercio lateral externo, ojos hundidos, hipertelorismo, nariz aguileña con anterversión de las alas de las narinas, mejillas blandas, mentón afilado y pequeño, orejas de implantación baja, largas y grandes. Marcado pliegue nasolabial(2,3,8,9,)huesos lamboides prominentes, sinostosis mandibular(3),microgenia, sinofridia (8). La hipoplasia mediofacial, occipucio prominente, micrognatia, se detectaron en algunos casos pero no se consideran características típicas del síndrome de De Bary. (7)

ANOMALÍAS OCULARES

Los hallazgos oftalmológicos en el síndrome de De Bary, son importantes y han sido motivo de varias investigaciones. Se han descrito opacidad corneal, catarata senil, catarata poral, fondo de ojo normal(1,2,3,4,8,9,12,13,) opacificación corneal periférica, ojos hundidos con líneas horizontales, hipertelorismo, fisuras palpebrales pequeñas, blefarofimosis, nistagmo rápido, degeneración central de la capa de la córnea y de la túnica elástica anterior, miopía, estrabismo (3,4,5,6,7,8,9).

Microcórnea y conjuntivitis (4).Estroma corneal prominente difuso y focalizado, más prominente en el estroma anterior, opacificación lenticular y ausencia de reflejo rojo.

La microscopía muestra un botón corneal con epitelio difuso y engrosado, ausencia de la capa de Bowman con atenuación del estroma especialmente en la parte central e hiper celularidad en la superficie anterior del estroma, con la tinción de Verhoeff van Giesen de las fibras elásticas, se observa algunos mucopolisacáridos en la superficie del estroma, la parte posterior del estroma se observa compacta.

En la arquitectura de la capa de Bowman existe un remplazo de la copia normal y regular de los espacios de las fibras de colágena por un número pequeño de fibras longitudinales y oblicuas. El estroma anterior contiene varios paquetes pequeños de microfibrillas del sistema elástico que miden de 10-12 nm asociado con focos amorfos no teñidos de material inmunopositivo de elastina., sin embargo los dos componentes básicos de las fibras de elastina estuvieron presentes, las microfibrillas y la elastina. Sin embargo, estas fibras de elastina se observan inmaduras. La membrana de Descemet tiene una evidente disminución de lo normal.(5)

ANOMALÍAS GENITOURINARIAS

Las alteraciones el sistema genitourinario descritas con mayor frecuencia son el proceso vaginal abierto, reflujo vesicoureteral (1), hipoplasia de labio mayor (3) e infecciones frecuentes de vías urinarias (6)

ANOMALÍAS GASTROINTESTINALES

Los problemas gastrointestinales descritos se refieren a problemas anatómicos mas que funcionales y en todos los casos se realizo corrección quirúrgica sin complicaciones. Las hernias inguinales unilaterales o bilaterales y la hernia umbilical (1,2,3,) el ano imperforado con posición anterior (3)

fueron las anomalías clínicas mas frecuentes. En todas las publicaciones se describe bazo, hígado, corazón y pulmones normales.(2,9)

ANOMALÍAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las anomalías del sistema nervioso central descritas en síndrome de De Barys son importantes y no se explican por las anomalías en la elastina como los demás datos clínicos (3,5,) Destacan la hipotonía, crisis convulsivas, (1,2,4,5,6,7,8,9,) retraso mental; severo en varios pacientes, algunos con retraso en el lenguaje y otros tenían inteligencia normal o con un déficit mínimo. Se han descrito ausencia del reflejo de Moro, movimientos atetoides , retraso psicomotor, microcefalia e hiperreflexia (2,3,4,5,6,8,9,12,13,). Problemas para regular la temperatura (6) y en un caso se describe hipertonia de extremidades superiores con hipotonía de las extremidades inferiores.(8)

La neumoencefalografía mostró dilatación del sistema ventricular y atrofia cortical izquierda, un paciente tuvo dilatación del cuarto ventrículo, cisterna magna grande e hipoplasia de cerebelo (8,9). Los datos electroencefalográficos mostraron un componente rápido y difuso durante todo el estudio (9) Reducción del voltaje y de las ondas picudas con foco irritativo en región temporal izquierda.(1)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de síndrome de De Barys se orienta ante un paciente con datos progeroides, cutis laxa y al comparar las condiciones clínicas del caso con síndromes progeroides y cutis laxa similares descritos en la literatura. La biopsia de piel muestra disminución en el número de las fibras de elastina lo que caracteriza a este síndrome.

Inicialmente De Barys en 1968, encontró en la biopsia de piel algunas de las fibras de colágeno y las de elastina delgadas cortas y con un número menor de lo normal. Por esta razón se iniciaron los estudios mas detallados en las biopsias posteriores de pacientes con síndrome de De Barys.(3,4,5,6,8,9,10)

La elastina puede considerarse como uno de los componentes involucrados en la patogénesis y las manifestaciones del síndrome de De Barsy. Existen problemas en la expresión del gen de la elastina manifestando una disminución en la producción de las fibras de elastina.(1,2,3,13,14)

La interpretación de estudios realizados sobre las anomalías de las fibras de elastina muestran un inicio defectuoso en la producción y agregación de la elastina, más que un problema degenerativo. La quimiotaxis y migración de los cultivos de fibroblastos está disminuida como en pacientes con otros tipos de progeria, así como disminución en la producción de granulocitos.(1,2,4)

Estudios de laboratorio que incluían biometría hemática, electrolitos, electroforesis de proteínas, glucosa, lactato, bilirrubinas, transaminasas, colesterol, lípidos, amonio, fosfato urea, nitrógeno, urea, creatinina, hierro, zinc, cobre, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, análisis de líquido cefalorraquídeo, perfil endocrinológico y metabólico fueron normales, (1,8,9)

Se describen cambios electroencefalográficos, sin embargo no existe un patrón específico en estos pacientes. (1,8). El cariotipo es normal (1,3,5,6,8) Los hallazgos radiográficos muestran displasia de cadera, talus vertical, acortamiento de los metacarpianos, edad ósea retrasada (4,6,8,9).En algunos casos Pneumoencefalografía mostró dilatación del cuarto ventrículo, cisterna magna grande, hipoplasia del cerebelo y atrofia cortical moderada (8,9)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se consideran diagnósticos diferenciales a los diversos síndromes progeroides con apariencia craneofacial senil (cuadro 2) como el Síndrome de Hutchinson-Gilford, Síndrome de Cockayne, cutis laxa, xerodermia osteodisplásica, Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, lipodistrofia de Berardinelli-Seip y un número importante de raras condiciones, todos estos síndromes son.(3,7,8,9) característicamente y fenotípicamente diferentes.

El síndrome de Hutchinson-Gilford es raro y puede ser diagnosticado erróneamente en pacientes con pelo disperso, apariencia senil sin embargo en este tipo de progeria no presentan las características progeroides (apariencia senil) hasta el segundo y tercer año de la vida. Presenta piel laxa. Las

biopsias de piel muestran el tejido de elastina sin alteraciones y anomalías en la unión de la colágena, melanina, glándulas sebáceas y folículos pilosos. La membrana de Bowman es afectada similarmente.(3,9).

El Síndrome de Cockayne es autosómico recesivo, a los dos años de edad los pacientes tienen retardo del crecimiento, microcefalia, cataratas, opacidad de córnea, dermatitis eritematosa, retinopatía en sal y pimienta, limitación de las articulaciones, problemas de la audición, bóveda craneana engrosada (3).

Cutis laxa es un grupo heterogéneo de condiciones que causan apariencia senil con piel laxa. Los individuos con formas recesivas de estos desórdenes pueden presentar retardo del crecimiento pre y postnatal, hiperlaxitud de articulaciones, displasia de cadera problemas en el desarrollo, además de múltiples malformaciones pulmonares y cardíacas, distrofia ósea, paladar hendido, escleras azules, retraso mental moderado, desproporción de segmentos. La biopsia muestra fragmentación y espacios en las estructuras de elastina, existe una disminución en la expresión del gen de la elastina (3,9,11,12,13, 14).

Geroderma osteodisplásica que se caracteriza por apariencia senil, hiperlaxitud de ligamentos, osteoporosis, pie plano, retraso en el crecimiento, estenosis espinal progresiva, ligero dimorfismo del oído izquierdo es un defecto autosómico recesivo, algunos autores no mencionan alteraciones en la capa de Bowman, además existe una apariencia parecida a la acromegalia y puede manifestar retraso mental. La biopsia de piel muestra que las fibras de elastina fragmentadas (3,13.)

El síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch o síndrome progeroide neonatal, es raro, de carácter autosómico recesivo, presenta apariencia senil desde el nacimiento, pelo disperso, venas prominentes, disminución generalizada del tejido subcutáneo, dientes al nacimiento, retraso y falla en el crecimiento, fontanelas abiertas, baja implantación de pabellones auriculares, cataratas, manos largas y pies con dedos largos. Los estudios neuropatológicos del tejido del cerebro muestran un desorden extenso del sistema nervioso central con desmielinización y macrófagos con restos de mielina e importantes grasa neutral. (3,7,).

La Artrogriposis múltiple congénita es un síndrome con rigidez desde el nacimiento, no hay lesión de las fibras de elastina y no presentan apariencia senil.

Cuadro 2: Comparación de diagnósticos diferenciales

	De Barys	Hutchin- son Gilford	Cokayne	Gerodermia osteodisplásica	Piel Laxa	Wiedemann Rautenstrauch
Edad de presentación	Al nac.	2 años	2 años	Al nacimiento	Al nac.	Al nacimiento
Herencia	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Articulaciones	Laxa	Rígida	Rígida		Rígida	
Anormalidades en biopsia de piel	Elastina	Colágena		Elastina	Elastin a	
Apariencia senil	+	+	+	+	+	+
Piel Laxa	+			+	+	
Pabellones auriculares grandes	+					
Hipotonía	+					
Anormalidades oculares	+		+			
Retraso en el desarrollo	+		+			+
Retraso en el crec. Postnatal	+	+	+	+	+	+
Cabello escaso	+	+	+			+
Hernias	+				+	
Venas prominentes	+	+				+
Microcefalia	+		+			
Hipoacusia		+	+			
Osteoporosis				+		
Enfisema					+	

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Los resultados bioquímicos y morfológicos demuestran una anomalía en la síntesis y formación de las fibras de colágeno, los estudios no excluyen un menor defecto en los cruces del colágeno, el defecto se sugiere en el incremento de la solubilidad de la pepsina tratada en la piel. Se encontró una migración quimiotáctica anormal en el cultivo de los fibroblastos, la quimiotaxis disminuye después del múltiple paso de las células, se encontró también disminuida en los pacientes con datos de progeria. La producción de los granulocitos se encontró significativamente disminuida, pero no se encontró asociación con incremento en la incidencia de infecciones(1). Las fibras de elastina se observaron pequeñas y fragmentadas en la dermis papilar y reticular, el número y el área donde se encontraron las fibras de elastina son menos de la mitad de lo normal comparado con una piel normal. El contenido del colágeno y la estructura, así como la actividad de la lisil oxidasa fue normal. La fibrilla -1 y fibrilla-2 son constituyentes de las microfibrillas asociadas con la elastina y son consideradas que juegan un papel importante en la fibrogénesis de la elastina. La fibrilla-1 se encuentra representada fuertemente en asociación con fibras de elastina en la piel de los pacientes con Síndrome de De Bary, y la expresión de la fibrilla-2 es similar al control, en parte estos componentes pueden ser responsables del problema que existe en las fibras de elastina en De Bary. La alta expresión de los niveles de proteína de los neutrófilos de elastasa y del TNF- alfa, asociado con la positividad de la TGF-beta en la piel de De Bary puede ser un indicativo de un proceso de degradación no compensatorio por la neosíntesis de elastina lo que puede ser responsable de la disminución de elastina en los pacientes. Se ha observado disminución de los niveles de mRNA en los fibroblastos de la elastina en De Bary esto sugiere que se puede estar involucrado la expresión del gen de la elastina(1,2). También se describe alteraciones en las fibras profundas de elastina asociadas con una disminución de TGF- beta en el espacio extracelular. Finalmente las citoquinas y TNF- alfa juegan una influencia negativa en la expresión del gen de la elastina y contribuye a una deficiencia de las fibras de elastina en el Síndrome de De Bary. (2).

CONSEJO GENÉTICO

El Síndrome de De Bary es una entidad hereditaria, y es vital que los pacientes sean referidos para consejo genético. Se trata de una condición autonómica recesiva. Se ha encontrado este síndrome en dos familias donde presentan consanguinidad en los datos reportados en la literatura. En todos los casos clínicos se ha observado un cariotipo normal. (2,3,4,6,8).

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal puede ser útil para prevenir posibles complicaciones, sin embargo solo se puede encontrar en los ultrasonidos un retraso en el crecimiento intrauterino y se ha encontrado asociación con ruptura prematura de membranas y meconio.

TRATAMIENTO

En realidad no existe un tratamiento específico, este tiene que ser multidisciplinario encaminado a prevenir complicaciones y tratar los defectos congénitos como las hernias, la displasia de cadera y controlar las crisis convulsivas, por lo que deben de estar involucrados especialistas como dermatólogos, oftalmólogos, ortopedistas, otorrinolaringólogo, neurólogo, cirujano, gastroenterólogo, y genetista. Se deben de estar haciendo revisiones periódicas donde se deberá realizar una exploración completa incluyendo la oftalmológica.

PRONÓSTICO

Los pacientes con este síndrome presentan múltiples problemas relacionados con sus malformaciones congénitas, además del retraso mental que les limita en sus labores cotidianas y el retraso en el desarrollo, el pronóstico de estos pacientes es desconocido, el reporte del paciente con mayor supervivencia es de 20 años de edad (3).

El rol del pediatra en el tratamiento de estos pacientes generalmente es triple, primero el médico debe reconocer el síndrome por la historia clínica y el examen médico reconociendo las variantes del síndrome. La historia debería incluir hallazgos médicos relevantes, historia familiar y muerte temprana .

Es necesario el consejo genético para discutir la relación de la herencia y la transmisión de la enfermedad, además de realizar la pesquisa de otros familiares afectados por esta enfermedad.

Se debe alertar a los miembros de la familia sobre la enfermedad ya que es un trastorno autosómico recesivo.

El examen físico deberá incluir una inspección completa del perímetro cefálico, forma y apariencia del cráneo, cara, extremidades, así como un seguimiento de su desarrollo.

El paciente debe de ser referido a los diferentes subespecialistas apropiados, incluidos: cirujano, oftalmólogo, ortopedista ya que son las principales malformaciones asociadas.

JUSTIFICACIÓN

Realizar la presentación del primer caso diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría del Síndrome de De Bary, haciendo énfasis en la detección temprana para detectar las principales malformaciones asociadas a este síndrome.

OBJETIVOS

Objetivo general. Revisión de la literatura nacional e internacional a propósito de un caso visto en el Servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivo específico. Identificar la frecuencia del Síndrome de De Bary, correlacionar los hallazgos encontrados en nuestro caso con los reportados en la literatura. Sensibilizar al pediatra clínico con la detección temprana de este síndrome.

Tipo de estudio: Presentación de un caso

Cronograma:

Revisión de la literatura desde 01 de Marzo hasta el 30 de Julio.
Correlación de la literatura con nuestro paciente hasta el 30 de Julio del 2006
Redacción final hasta el 30 de Noviembre del 2006

CASO CLÍNICO

Masculino de tres meses, con antecedentes heredofamiliares: Abuela materna hipertensa fallecida por accidente vascular cerebral, abuelo paterno finado por infarto agudo del miocardio. Padre de 53 años con alcoholismo positivo esporádico. No existen otros familiares con estigmas de progeria. Se refiere que los padres son primos lejanos (cuatro generaciones). Antecedentes perinatales: Producto de la gesta I gemelar, reproducción asistida por infertilidad primaria, con donación de óvulos por parte de sobrina por rama materna de 23 años de edad, la edad de la madre subrogada es de 40 años, control prenatal estrecho aparentemente normoevolutivo, se realizaron siete ultrasonidos sin reportar alteraciones, con interrupción del embarazo mediante cesárea a los siete meses por ruptura prematura de membranas de 72 hrs de evolución. Gemelo I femenino peso de 1.850 y talla de 43 cm aparentemente sana. Gemelo II masculino obtenido por cesárea con peso de 1,350 talla 36cm, Apgar de 5/8, recuperado con maniobras de reanimación. Cursó con sepsis neonatal temprana. Alimentado mediante sonda orogástrica con leche materna durante su hospitalización. Crecimiento y desarrollo: Alimentado al seno materno a libre demanda con una adecuada succión, aún sin presentar sostén cefálico. Esquema de vacunación, Sabin y Hepatitis B a los 2 meses. Antecedentes personales patológicos: sepsis neonatal, hipoxia perinatal y anemia, por lo que es hospitalizado los primeros 43 días de vida extrauterina, alimentado mediante sonda orogástrica con leche materna, es egresado como sano con peso de 1770 gr. Intervenido quirúrgicamente por hernia inguinal bilateral a los 2 meses de vida.

Padecimiento de un mes de evolución con fiebre intermitente cuantificada de 38.3 grados y crisis convulsivas caracterizadas por chupeteo y temblores de manos y brazo, posteriormente fueron tónicos clónicos generalizados con duración no mayor de un minuto aproximadamente cada 24 hrs. Inicio tratamiento con fenitoína sin mejoría; por lo que se agregó al tratamiento ácido valproico sin obtener un control adecuado. motivo del envió al INP.

Peso: 2280 gr (percentila < de 3) talla: 48 cm percentila < de 3) perímetro cefálico: 33 cm (percentila < 3) pulso: 126 T/A: 88/49; Temperatura: 36.6 °C.

Fascie de apariencia mayor a su edad (fig 1) fontanela anterior de 8x6cm, cabello escaso, bien implantado , cabalgamiento de sutura sagital, pestañas bien implantadas, fisuras palpebrales rectas, globos oculares pequeños con telecanto, escleras azules, blefarofimosis, microftalmia, fondo de ojo normal, frente amplia, pabellones auriculares de implantación baja, puente nasal ancho y deprimido, nariz corta puntiaguda, narinas antevertidas, filtrum aplanado, microquelia, mejillas prominentes, con piel laxa, boca pequeña, paladar alto, integro, micrognatia. Cuello cortó con piel redundante, piel laxa adelgazada y con pliegues muy redundantes, tórax normolíneo con piel delgada y laxa, campos pulmonares limpios bien ventilados, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad y frecuencia sin soplos, red venosa superficial en tórax y abdomen. El abdomen distendido, blando con diástasis de rectos abdominales, no visceromegalias, peristalsis normoactiva, genitales masculinos íntegros con testículos descendidos en ambas bolsas escrotales, Tanner I , (fig 2 y 3) Extremidades inferiores con hipertonia, imposibilidad para la elevación y extensión de las extremidades superiores e inferiores, reflejos osteotendinosos incrementados, sindactilia, empuñamiento bilateral movimiento atetósicos, surcos aberrantes palmares bilaterales, laxitud articular tendencia a la luxación de hombros (fig 4); luxación de metacarpofalángicas bilaterales y empuñamiento; cuadriparesia espástica, reflejos aumentados, no flexor plantar ni sostén cefálico, no reflejos primarios, clonus agotable.

La biometría hemática, serología viral (IgM para citomegalovirus, parvovirus, virus de inmunodeficiencia humana y de Ebstein Barr) tamiz metabólico ampliado y cariotipo fueron normales o negativos. La radiografía y ultrasonido de cadera mostró luxación bilateral. (fig 5) El ultrasonido transfontanelar y la tomografía axial computarizada de cráneo mostró hidrocefalia, atrofia cortico-subcortical y hemorragia de plexos coroideos. Ultrasonido renal: cambios cicatrizales bilaterales, serie esófago gastroduodenal escape faringo-nasal, esófago dilatado, hernia hiatal y reflujo gastroesofágico hasta tercio superior del esófago.

Electroencefalograma con lentificación generalizada de predominio hemisférico derecho y actividad paroxística de focos múltiples e independientes de predominio fronto-temporal derecho

Biopsia de piel (Fig 6,7,8 y 9) con atrofia epidérmica, disminución, adelgazamiento y fragmentación de fibras elásticas.

Terapéutica empleada: soluciones calculadas con aporte de gluconato de calcio, transfusión de paquete globular, ranitidina, metoclopramida, domperidona y fenobarbital.

Curso con infección de vías urinarias por *Enterococo faecalis* y *Pseudomona aeruginosa*. Tuvo bronconeumonía intrahospitalaria y otitis media aguda perforada. Recibió tratamiento con dicloxacilina y cefotaxime y posteriormente ceftazidime.

Tuvo datos de sangrado de tubo digestivo alto, con parámetros positivos para coagulación intravascular diseminada; se cambia antibiótico por meropenem y amikacina, se transfunde paquete globular y plasma, ranitidina, omeprazol y sucralfato.

Se realiza aspirado de médula ósea con hipoplasia de las tres líneas celulares, en la serie roja no hay células en diferenciación se observa poiquilocitosis e hipocromía con abundante tejido graso, reticulocitos de cero.

Controladas las crisis convulsivas y alimentado por sonda transpilórica, sin fiebre ni hipotermias egresa en condición clínica estable, previo entrenamiento de la madre para su manejo.



Figura 1. Paciente con facies típicas



Figura. 2 Aumento de la visibilidad de los vasos



Fig. 3 Aspecto progeroide, piel laxa, posición inusual de manos y pies, diástasis de rectos abdominales.

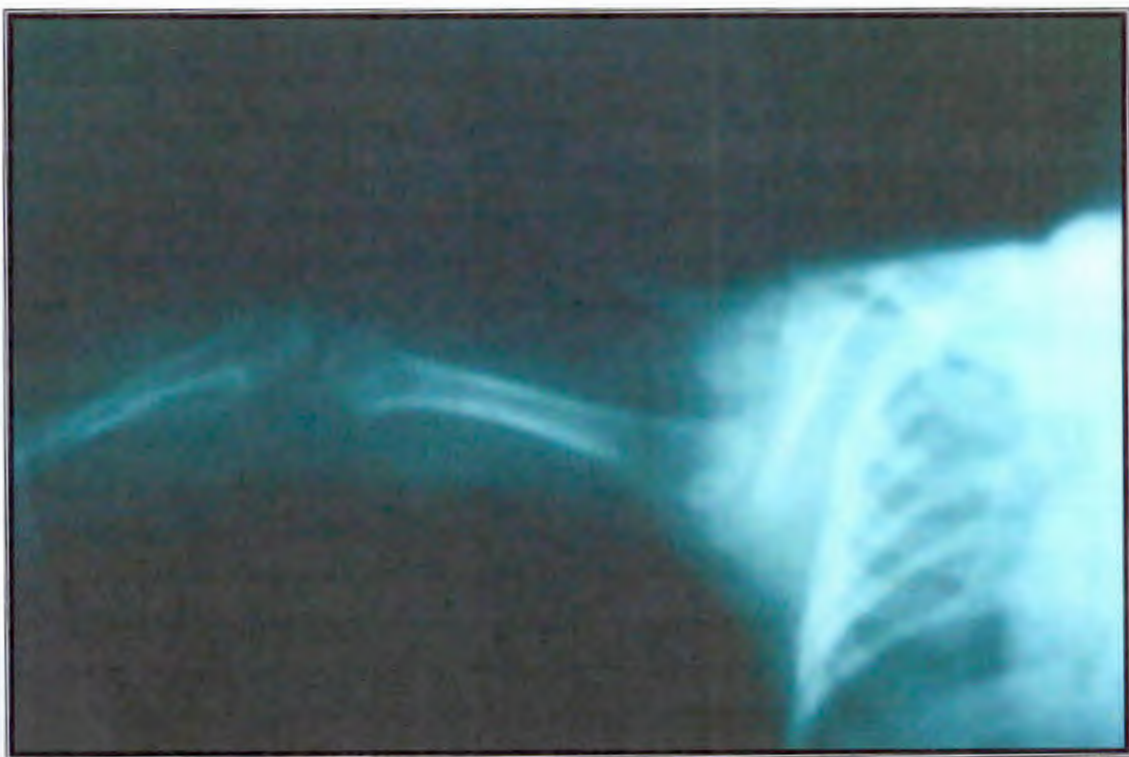


Figura 4. Luxación acromioclavicular

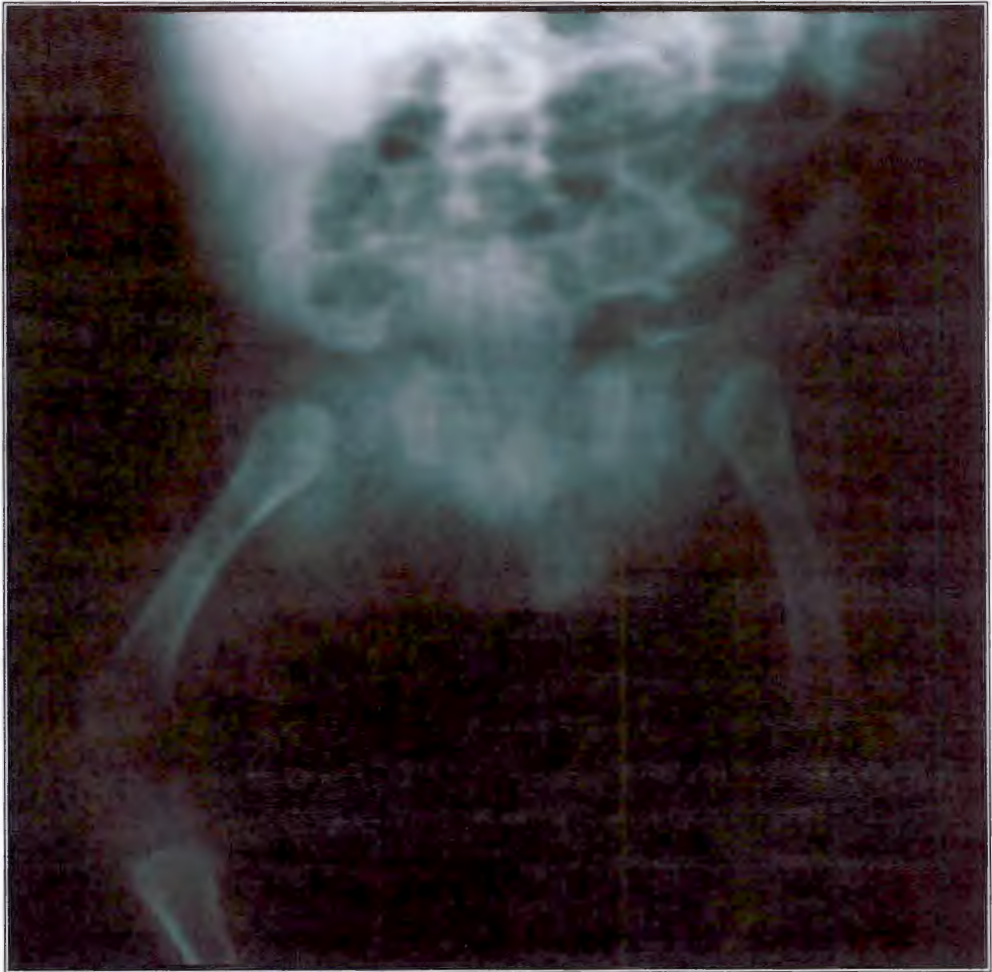


Figura 5. Radiografía simple que muestra luxación bilateral de cadera

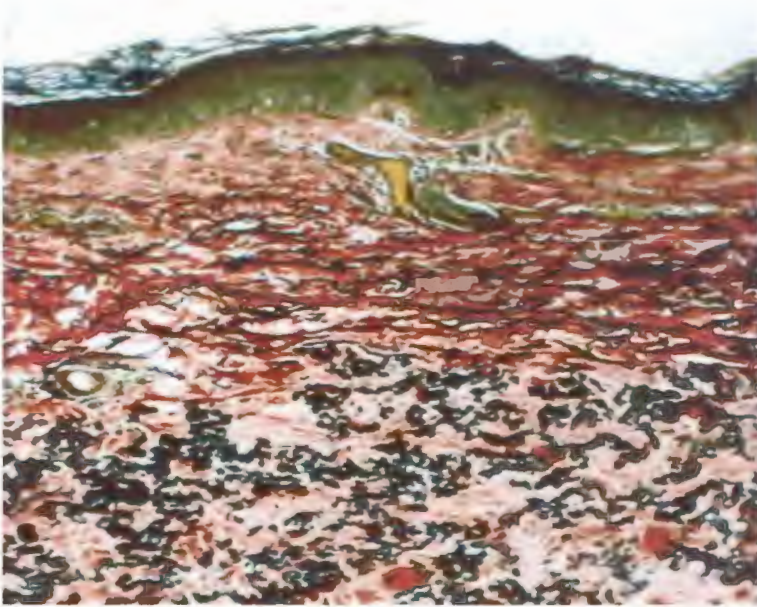


Fig. 8 Fibras elásticas normales

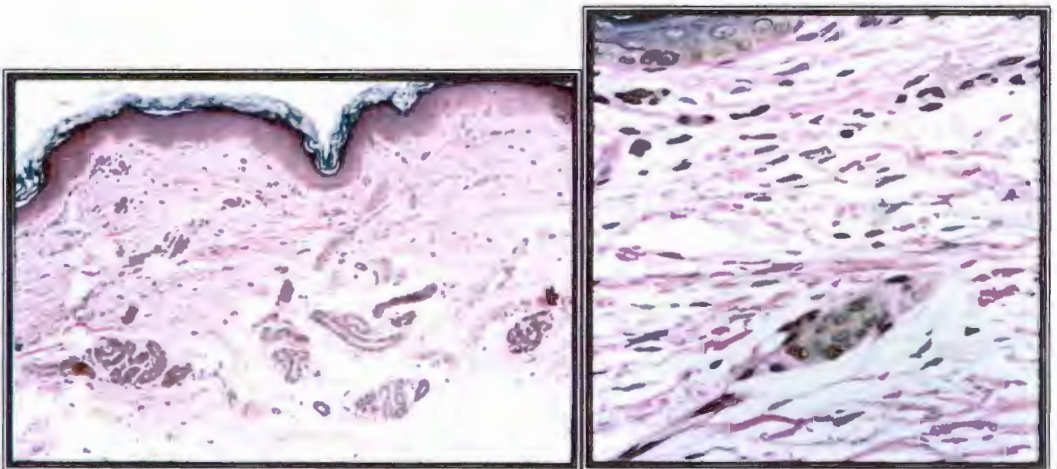


Fig 9 Fibras elásticas ausentes

RESULTADOS

Cuadro 3: Hallazgos en pacientes con Síndrome de De Barys y el caso clínico informado

ORGANOS AFECTADOS	REPORTADO ANTERIORMENTE	NUESTRO PACIENTE
PIEL	1.-Piel redundante 2.-Epidermis y dermis delgada 3.-Aumento de la visibilidad de los vasos sanguíneos mas evidente en tronco y parte proximal de extremidades 4.-Piel elástica 5.-Hipertriosis 6.-Hiperpigmentación especialmente en articulaciones 7.-Lesiones intertriginosas en cuello axila y región retroauricular	+ + + + - - -
CRANEOFACIAL	1.-Asimetría de cráneo. 2.-Aspecto senil 3.-Frontal prominente 4.-Microcefalia 5.-Hidrocefalia 6.-Fontanelas amplias 7.-Suturas abiertas 8.-Huesolamboideo prominente 9.-Boca y nariz pequeña 10.-Labios delgados 11.-Orejas grandes, displásicas con helix prominente 12.-Pabellones auriculares de implantación baja 13.-Puente nasal amplio 14.-Pelo fino y escaso 15.-Nariz aguileña con antevesión de las narinas 16.-Mentón afilado 17.-Mejillas blandas	- + + + + + + + + - + + + + + + +

SISTEMA OCULAR	1.-Opacidad corneal	-
	2.-Arco senil	+
	3.-Cataratas	-
	4.-Exotropia	-
	5.-Hipertelorismo	-
	6.-Nistagmo	-
	7.-Degeneración de la capa de Bowman	-
	8.-Miopía	+
	9.-Cejas dispersas e irregulares	-
	10.-Ausencia de cola de la cejas	+
	11.-Ojos hundidos	+
	12.-Microcórnea	-
	13.-Sonofridia	-
SISTEMA ESTOMATOLÓGICO	1.-Mandíbula pequeña	+
	2.-Sinostosis mandibular	-
SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO	1.-Displasia de cadera	+
	2.-Dislocación y subluxación de articulaciones	+
	3.-Hiperlaxitud de articulaciones	+
	4.-Manos gelatinosas	+
	5.-Postura inusual de manos	+
	6.-Piernas cortas	-
	7.-Hiperextensión y desviación del radio	-
	8.-Contracturas metacarpopalmar	-
	9.-Escoliosis	-
	10.-Pie plano	-
	11.-Lordosis	-
	12.-Clinodactilia	+
	13.-Genu valgo	+
	14.-Pie equino varo	-
	15.-Pectus excavatum	-
	16.-Edad ósea retrasada	-
	17.-Braquimetacarpi	-
SISTEMA GENITOURINARIO	1.-Reflujo vesicoureteral	+
	2.-Infecciones de vías urinarias	+
	3.-Proceso vaginal abierto	-
	4.-Labio mayor hipoplásico	-

<p style="text-align: center;">SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</p>	<p>1.-Hipotonía 2.-Retraso mental 3.-Movimientos atetósicos 4.-Hiperreflexia 5.-Crisis convulsivas 6.-Retraso en el desarrollo psicomotor 7.-Déficit de atención 8.-Moro ausente 9.-Dilatación del sistema ventricular 10.-Atrofia cortical moderada 11.-Cerebelo hipoplásico 12.-Hipotonía de extremidades inferiores con hipertonía de las superiores</p>	<p style="text-align: center;">+ + + + + + - - - + + + + +</p>
<p style="text-align: center;">SISTEMA GASTROINTESTINAL</p>	<p>1.-Abdomen prominente 2.-Año imperforado con posición anterior 3.-Hernia umbilical 4.- Hernia inguinal</p>	<p style="text-align: center;">+ - + +</p>

DISCUSIÓN

El síndrome de De Bary es definido por la combinación de aspecto progeroide, cutis laxa, opacidad de cornea, opacidad periférica corneal comparable con catarata senil, retraso en el crecimiento intrauterino y retraso mental, otras manifestaciones ortopédicas incluyen displasia de cadera, laxitud de articulaciones, movimientos atetósicos, escoliosis y severa deformidades de pies (2,3,4).

Es un trastorno autosómico recesivo y se ha encontrado asociado a consanguinidad, en nuestro paciente se refiere que son parientes en cuarto grado. Es un síndrome raro, dentro del grupo de las progerias, existen cerca de 20 casos publicados en la literatura internacional ninguno de estos se ha mencionado a nivel nacional o en latinoamérica, de ahí la importancia de publicar este caso.

El diagnóstico en las primeras etapas es difícil, ya que implica una habilidad clínica para reconocer el síndrome, a través de la historia clínica, los antecedentes y el examen físico, donde el pediatra deberá reconocer las distintas manifestaciones clínicas de este síndrome. En el cuadro 3 se muestra de manera comparativa los hallazgos clínicos de nuestro paciente y los casos previamente informados, donde existe una semejanza concluyente en el fenotipo de todos los casos, incluyendo el nuestro.

En la biopsia de piel se encontró atrofia epidérmica, hipoplásia dérmica, disminución, adelgazamiento y fragmentación de fibras elásticas hallazgos mencionados en las publicaciones previas. Estas alteraciones en las fibras de elastina se describen como las principales responsables de las manifestaciones clínicas, sin embargo no explican las alteraciones a nivel de sistema nervioso central. Existen mas de 76 anomalías relacionadas con el Síndrome de De Bary, donde destacan entre todas ellas, los aspectos fenotípicos como la apariencia senil, piel laxa, incremento de la visibilidad de los vasos sanguíneos transparentados sobre la piel que son más evidentes en tronco y abdomen. Así como los datos característicos craneofaciales como la boca y nariz pequeñas esta última puntiaguda, labios delgados, puente nasal amplio, pelo fino y escaso, fontanelas abiertas, hueso lamboideo prominente, frente amplia, hipotonía, retraso psicomotor, hiperreflexia, movimientos atetósicos y crisis convulsivas .

Los datos más importantes esqueléticos relacionados al síndrome, son la displasia de cadera, hiperlaxitud de articulaciones, forma inusual de manos y pies.

El tratamiento de estos pacientes involucra a un equipo multidisciplinario de especialistas, según la problemática que presente cada caso.

Consideramos pertinente esta revisión bibliográfica, ya que no existen trabajos nacionales que abarquen este tema, las publicaciones en revistas pediátricas son escasas y limitadas, por lo que a través de esta revisión se intenta ampliar el conocimiento de los síntomas y signos que acompañan a esta patología. El caso propuesto para este estudio, es típico tanto en su forma de inicio, como en los hallazgos clínicos y la descripción de la biopsia, método con el cual se realiza el diagnóstico del síndrome de De Barsy.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de De Barsy es una entidad muy rara, la característica clínica más importante es la cutis laxa, así como el aspecto progeroide que debe de ser detectado desde el nacimiento, en la actualidad se sabe que es debido a una alteración en las fibras de elastina siendo estas las responsables de la expresión del mismo. Por lo tanto el conocimiento del pediatra sobre las progerias y los síndromes asociados es de suma importancia para realizar un diagnóstico e intervención oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pontz B, Zepp F, Stob H. Biochemical, morphological and immunological findings in a patient with a cutis laxa-associated inborn disorder (De Bary syndrome). *Eur J Pediatr.* 1986;145:428-34.
2. Guerra D, Fornieri C, Bacchelli B, Luigli L, Torelli P, Balli F, Ferrari P. The De Bary syndrome. *J Cutan Pathol.* 2004 ;31 :616-24.
3. Karnes P, Shamban A, Olsen D, Fazio M, Falk R. De Bary Syndrome: Report of a Case, Literature Review, an Elastin Gen Expression Studies of the Skin. *Am J Med Genet.* 1992; 42: 29-34 .
4. Mahmet Arazi, Safa M, Mhmut M. The de Bary syndrome. *Turk J of Pediatr.* 2001;43: 79-84.
5. Aldave A, Eagle R, Streeten B, Si J, Raber I. Congenital Corneal Opacification in De Bary Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119: 285-88.
6. Stanton R, Rao N, Scott C. Orthopaedic Manifestations in de Bary Syndrome. *J Pediatr Orthop,* 1994;14:60-62.
7. Mégarbané A, Loiselet J. Clinical manifestation of a severe neonatal progeroid syndrome. *Clin Genet .* 1997; 51: 200-204.
8. Kunze J, Majewski F, Montgomery P, Hockey A, Karkuy I, Riebel T. De Bary syndrome-an autosomal recessive, progeroid syndrome. *Eur J Pediatr.* 1985; 144: 348-54.
9. De Bary A, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome?. *Helv Paediatr Acta.* 1968; 23: 305-13.
10. Diociaiuti A, Giraldi L, Paone C, Boldrini R, Ferrara A, El Haechem M. DE BARY SYNDROME: REPORT OF A CLINICAL CASE. *Pediatr Dermatol .* 2004; 21: 345.
11. Hoefnagel D, Ponomerov J, Worter D, Saxon A. Congenital athetosis mental deficiency, dwarfism and laxity of skin ligaments. *Helv Paidiat Acta .* 1971; 26: 397.
12. Genevieve D, Baumann C, Huber C, Faivre L, Sanlaville D, Bodemer C, Hadj-Rabia S, et. al A novel form of syndromic cutis laxa with facial dysmorphism, cleft palate, an mental retardation. *J Med Genet.* 2004; 41: 1-4

13. Jukkola A, Kauppila S, Risteli L, Vuopala K, Risteli J, Leisti J, Paujunen L. New lethal disease involving type I and III collagen defect resembling gerodema osteodysplastica, De Barsy syndrome, an Ehlers-Danlos syndrome IV. *J Med Genet* 1998; 35:513-18.
14. Steiner C, Cintra M, Marques-de Faria A. Cutis laxa with growth and developmental delay, wrinkly skin syndrome an geroderma osteodysplastica: A report of two unrelated patients and a literature review. *Genetics an Molecular Biology*. 2005;28:181-90.