

Síndrome de Neuhäusser: Megalocórnea y retraso mental

Salesa Barja Y.¹; Jorge Alvear A.¹; Fanny Cortés M.²

Neuhäusser syndrome

A patient with megalocornea, delayed psychomotor development, short stature, congenital hypotonia, seizures and macrocephaly and mental retardation syndrome is described. These findings are compatible with Neuhäusser's megalocornea and mental retardation syndrome, type 3 of Verloes. This rare entity was first reported by Neuhäusser in 1975 and shows an autosomic recessive pattern of inheritance even though sporadic cases have been described.

(Key words: megalocornea, mental retardation, Neuhäusser syndrome.)

El síndrome de megalocórnea con retraso mental es una afección monogénica autosómica recesiva. Fue descrito por primera vez en 1975 por Neuhäusser¹, que delineó las características fenotípicas de siete pacientes, tres de ellos hermanos, con megalocórnea, retraso mental, anomalías neurológicas y retraso de crecimiento postnatal. Previamente en 1973, Frank² había publicado un caso similar, en una niña beduina, hija de padres consanguíneos (primos de primer grado), con anomalías craneofaciales y esqueléticas. Desde entonces se han comunicado 24 casos en la literatura³⁻¹⁰. Hasta la fecha no se ha asignado el gen a un locus específico, si bien estudios de vinculación ("linkage") han permitido determinar que el gen de la megalocórnea ligado al cromosoma X se encuentra en la región Xq13-q25 y con mayor probabilidad en Xq21-q22¹¹.

La megalocórnea es un defecto del desarrollo ocular caracterizado por córneas de diámetro mayor que 12,5 cm, simétricas y cuyo aumento no es progresivo ni afecta la presión intraocular¹². Puede ser aislado o asociado a otras anomalías del segmento anterior del ojo, como hipoplasia del iris o disgenesia iridocorneal. En esta última puede haber en la córnea una distro-

fia típica en mosaico. En la mayoría de los casos de megalocórnea la herencia es ligada al cromosoma X, pero también han sido descritos algunos en que es autosómica recesiva o autosómica dominante¹³.

Caso Clínico

Niña de 9 meses, nacida del primer embarazo de su madre de 21 años, quien es portadora de bocio eutiroides. Padre sano de 22 años de edad. Sin antecedentes de consanguinidad ni enfermedades familiares de importancia. La madre sufrió de hipertensión arterial leve en el tercer trimestre del embarazo, no ingirió alcohol, tabaco o drogas durante la gestación. La paciente nació por cesárea a las 38 semanas de gestación. Pesó al nacer 3 150 g, su talla era 48 cm, su perímetro craneano 36,5 cm, Apgar 9 uno y cinco minutos después de nacer. A las 9 h de vida mostró signos de bronconeumonía, la que respondió bien al tratamiento. Recibió alimentación natural por pocos días y fue dada de alta con fórmula láctea modificada. Al tercer mes de vida pesaba 4 000 g, medía 57 cm y se anotaba aumento de tamaño del ojo izquierdo. A los 7 y 8 meses de edad sufrió bronconeumonías, por las que fue necesario hospitalizarla. A la edad de nueve meses fue admitida a una unidad de recuperación nutricional con peso 4 160 g (bajo el 3 percentil del Centro Estadounidense de Estadísticas de Salud, NCHS), talla 62,5 cm (bajo p3 NCHS), circunferencia de cráneo 42,3 cm (bajo el p3 NCHS), peso/edad < 3 DE, talla/edad < 3 DE. Poco activa, conectada al medio, macrocefalia relativa, frente abombada, cejas ralas, orejas de implantación baja, puente nasal deprimido, asimetría ocular (polo anterior de ojo izquierdo prominente), ambas córneas aumentadas de diámetro (12,5 mm córnea derecha y 13 mm la izquierda); presión intraocular 11 y 14 mm Hg respectivamente (normal para la edad); fondo de ojos normal. Abdomen abombado, mancha "café con leche" paraum-

1. CONIN CREDES. Centro Pedro de Valdivia.

2. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

bilical, hernia umbilical reductible. Sin defectos en los genitales, columna y extremidades. Escaso pániculo adiposo, pliegues cutáneos redundantes, poco desarrollo de los músculos esqueléticos, tono muscular muy disminuido, especialmente en las extremidades inferiores; reflejos osteotendinosos no alterados. Dermatoglifos normales. Retraso desarrollo psicomotor severo con mayor compromiso de área motora gruesa según pruebas de Denver. Radiografías de cráneo, ultrasonografía y tomografía axial computarizada del cerebro, aminoaciduria, aminoacidemia, rastreo metabólico, cromatografía de azúcares, creatina fosfoquinasa sérica, gases en sangre venosa, electrolitos plasmáticos, glicemia, hormonas tiroideas, ultrasonografías cardíaca y abdominal normales. En el electroencefalograma se registraron ondas lentas y agudas ocasionales de localización anterior. En el hemograma había signos de anemia ferropríva leve que respondió al tratamiento. El estudio cromosómico con bandeado de alta resolución dio como resultado cariotipo 46,XX sin anomalías.

Se alimentó exclusivamente por la boca, con dieta hiperproteica e hipercalórica. Su evolución nutricional fue favorable, con velocidad normal de crecimiento del perímetro craneano, pero sin cambios de importancia en el desarrollo psicomotor, manteniéndose poco activa pero con buen contacto social. Sufrió varios episodios de apnea simple, inmotivados, uno de los cuales se complicó con

convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, por lo que se inició tratamiento con fenobarbital.

Comentario

La megalocórnea es frecuentemente diagnosticada en oftalmología, generalmente asociada a glaucoma congénito. También forma parte de las características fenotípicas habituales de varios síndromes genéticos como el síndrome de Marfán, el síndrome de Weill-Marchesani, la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Parry-Romberg, la hiperglicinemia no quetótica. Se la encuentra con frecuencia mayor a la esperada por el azar, a craneostenosis, diabetes mellitus, hipoacusia sensorineural y trisomía 21. Además se han descrito varios otros síndromes que incluyen glaucoma y megalocórnea secundaria entre sus manifestaciones.

En la tabla se señalan las manifestaciones fenotípicas más importantes de los pacientes con

Tabla

Características descritas en 25 pacientes con síndrome de MMR

Generales	Edad (años)	4,68 ± 3,8 DE
	Sexo femenino	11/25*
	Retraso mental	25/25*
	Talla baja	13/25*
Oculares	Megalocórnea	25/25*
	Hipoplasia del iris	6/25
	Miopía	4/25
Craniofaciales	Microcefalia	5/25
	Macrocefalia	4/14*
	Facie redondeada	7/18*
	Frente abombada	13/23*
	Base nasal ancha	15/23*
	Hipertelorismo	8/24*
	Epicanto	6/23
	Globos oculares prominentes	6/21*
	Alteraciones auriculares	9/21*
	Labio superior largo	9/21*
Micrognatia	10/20*	
Neurológicas	Retraso motor	24/25*
	Hipotonía congénita	21/22*
	Convulsiones	7/22*
	Ataxia	4/22
	Movimientos anormales	4/22
Esqueléticas	Alteraciones digitales	5/8
	Xifoesciosis	8/24
	Genu varo	5/21
	Pie plano valgo	7/21

* Alteraciones presentes en la paciente de este informe.

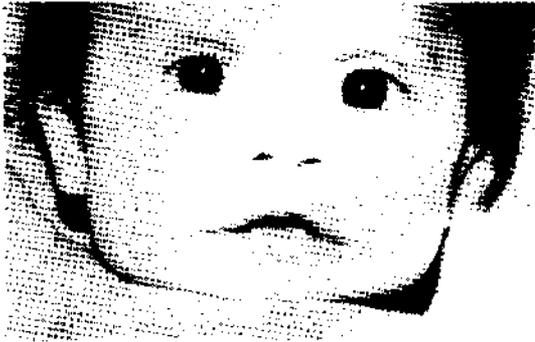


Figura 1: Aspecto facial de una niña con síndrome de Neuhäusser: megalocórnea, frente prominente, puente nasal ancho y bajo, implantación baja de las orejas, labio superior largo y micrognatia.

esta afección publicados hasta la fecha, incluyendo nuestra paciente. En las primeras comunicaciones se consideraban, como criterios mínimos para el diagnóstico del síndrome, la existencia de megalocórnea, retraso mental y retraso de crecimiento, sin embargo, las alteraciones neurológicas, especialmente la hipotonía, se registran en la mayoría de los pacientes publicados.

En 1993 Verloes y col.⁶ propusieron una clasificación del síndrome de megalocórnea con retraso mental en cuatro tipos, de acuerdo a las características fenotípicas de los pacientes reconocidos hasta entonces: el tipo 1 (síndrome de Neuhäusser) corresponde a pacientes con megalocórnea, hipoplasia del iris, retraso mental, dismorfias craneofaciales menores y síndrome convulsivo. El tipo 2 (Frank-Temtamy) es el de pacientes con megalocórnea sin otras alteraciones de la cámara anterior, retraso mental, campodactilia, escoliosis y retraso de crecimiento. Los pacientes del tipo 3 (Verloes) tienen megalocórnea, iris normal, macrocefalia relativa o absoluta, retraso mental (con especial compromiso del desarrollo motor), hipotonía, convulsiones y dismorfias (abombamiento frontal, nariz prominente de base ancha, fisuras palpebrales antimongoloides, hipoplasia malar, retrognatismo, tórax angosto, dedos finos y largos). En el tipo 4 (Frydman) los afectados tienen megalocórnea, aumento del perímetro craneano, retraso mental, dismorfias similares a las descritas en el tipo 3, mas anomalías de los pabellones auriculares y obesidad.

Los tipos 1, 2 y 4 muestran claramente un patrón hereditario autosómico recesivo; en cambio los pacientes con fenotipo 3 parecen ser de ocurrencia esporádica y no tener un riesgo aumentado de recurrencia. A pesar de la gran dispersión de las características clínicas de los pacientes con el síndrome de megalocórnea y retraso mental, la clasificación preliminar mencionada es de utilidad para aproximarse al diagnóstico ante pacientes con una afección clínicamente tan heterogénea. La paciente que se comenta correspondería al tipo 3 o de Verloes, de ocurrencia esporádica, sin aumento del riesgo de recurrencias en futuros embarazos. Su pronóstico, dada la baja ocurrencia de la afección, no es precisable.

Indudablemente, es necesario avanzar en el estudio etiológico definitivo de todo paciente con megalocórnea con el fin de ofrecer una orientación pronóstica a los pacientes y sus familias. Lo anterior sólo será posible en la medida que se busquen, diagnostiquen y publiquen casos adicionales que permitan delinear adecuadamente la afección, que es el motivo principal de la presente publicación.

Resumen

Se describe una niña de 12 meses de edad, con megalocórnea, retraso severo del desarrollo psicomotor, desnutrición calórico proteica de tercer grado, síndrome hipotónico, retraso de crecimiento, macrocefalia relativa y convulsiones, síntomas y signos que corresponden a los del síndrome de Neuhäusser tipo 3 de Verloes. Este síndrome tiene como características más importantes megalocórnea, retraso mental, trastornos neurológicos y retraso de crecimiento, las que con frecuencia se asocian con otras anomalías menores, y en lo que respecta a la herencia, ésta es preferentemente autosómica recesiva, pero puede haber casos esporádicos.

(**Palabras clave:** megalocórnea, retraso mental, síndrome de Neuhäusser.)

Referencias

1. Neuhäusser G, Kaveggia EG, France TD, Opitz JM: Syndrome of mental retardation, seizures, hypotonic cerebral palsy, and megalocornea, recessively inherited. *Z Kinderheilk* 1975; 120: 1-18.

2. Frank Y, Ziprkowski M, Romano A, et al: Megalocornea associated with multiple skeletal anomalies: A new genetic syndrome? *J Genet Hum* 1973; 21: 67-72.
3. Schmidt R, Rabin I: The syndrome of mental retardation and megalocornea (Abstract) *Am J Human Genet* 1981; 33: 90A.
4. Del Giudice E, Sartorio R, Romano A, et al: Megalocornea and mental retardation syndrome: Two new cases. *Am J Med Genet* 1989; 26: 417-420.
5. Gronberg-Jensen M: Megalocornea and mental retardation syndrome: A new case. *Am J Med Genet* 1989; 32: 468-469.
6. Verloes A, Jowind H, Elmer C, et al: Heterogeneity versus variability in megalocornea mental retardation syndromes: Report of new cases and delineation of 4 probable Types: *Am J Med Genet* 1993; 46: 132-137.
7. Raas-Rothschild A, Berkenstadt M, Goodmann RM: Megalocornea and mental retardation syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 29: 221-222.
8. Santolaya JM, Grijalbo A, Delgado A, Endozain G: Additional case of Neuhäusser megalocornea and mental retardation syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 609-611.
9. Frydman M, Berkenstad M, Raas-Rothschild A, Goodman RM: Megalocornea, macrocephaly, mental and motor retardation. *Clin Genet* 1990; 38: 149-154.
10. Temtamy S, Abdel-Hamid J, Hussein F, et al: Megalocornea, mental retardation syndrome (MMR). Delineation of a new entity (MMR 2). *Am J Human Genet* 1991; 49: 125A.
11. Meire FM, Bleeker-Wagemakers EM, Oehler M, Gal A, Delleman JW: X-linked megalocornea. Ocular findings and linkage analysis. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991; 12: 153-157.
12. Sugar J: Defects of the cornea. In Emery AEH, Rimoin DL (eds): *Principles and Practice of Medical Genetics*: Churchill Livingstone Edinburgh 1983: 497-508.
13. McKusick V: *Mendelian Inheritance in Man*. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. Ninth Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 1992.

AVISO A LOS AUTORES

Con el objeto de dar prioridad a los trabajos de investigación, en vista de las limitaciones de espacio de la Revista Chilena de Pediatría, el Comité Editorial ha acordado restringir la impresión de casos clínicos a un máximo de dos por cada número.