

CASOS CLINICOS

Rev. Chil. Pediatr. 57(6): 531-536, 1986

Síndrome FG: Descripción de cuatro casos con agenesia del cuerpo calloso

Dr. Yves Lacassie S.¹; Dra. Bella Blanco G.²; Dra. Virginia Boehme K.²;
Dra. Ana Norambuena C.².

FG Syndrome: Report of four cases with absence of the corpus callosum

We report on four cases, two brothers and two unrelated male patients, with mental retardation, hypotonia, macrocephaly, unusual facial appearance, absence of the corpus callosum and other congenital malformations. This phenotype largely fits with the diagnosis of FG syndrome. Although the absence of the corpus callosum has been reported as a rather uncommon malformation, it was the clue for the diagnosis in these cases. The differential diagnosis and the problem of bias in the clinical delineation are discussed, and the importance of an exact diagnosis for genetic counseling is stressed.

(Key words: FG syndrome, absence of corpus callosum, multiple congenital anomaly—mental retardation syndrome, X-linked inheritance, genetic counseling).

En 1974 Opitz y Kavaggia¹ describieron un nuevo síndrome caracterizado por retardo mental (RM), hipotonía, malformaciones congénitas múltiples y facie característica, en 5 varones de una misma familia, denominándolo síndrome FG. Los autores sugirieron una herencia recesiva ligada al sexo, la que ha sido confirmada posteriormente. Hasta 1984 se habían publicado al menos 23 casos: 19 en 5 familias y 4 casos esporádicos, con lo que se ha redelineado sus características fenotípicas²⁻⁶. El objetivo de esta publicación es describir 4 casos, que serían los primeros reportados en nuestro país, enfatizar los rasgos fenotípicos que permiten establecer el diagnóstico y analizar algunos diagnósticos diferenciales.

Casos Clínicos

1. Paciente de 3 años 2 meses, de sexo masculino, producto de un 1er. embarazo, hijo de padres sanos, jóvenes (padre 27 años, madre 26), con antecedentes de retardo mental, esquizofrenia y retraso del lenguaje en parientes lejanos de ambos progenitores y de epilepsia en un primo 2º grado de la madre. Después del probando, nació un hermano de sexo masculino, actualmente de 1 año 4 meses, sano. Entre el nacimiento

del paciente y su hermano la madre tuvo un aborto espontáneo que no fue estudiado. El embarazo del propósito cursó con oligoamnios moderado y alza importante de peso (18 kg). A las 35 semanas se planteó diagnóstico de posible hidrocefalia. Parto por cesárea (FN: 31.1.83) por sufrimiento fetal, oligoamnios, presentación podálica y posible hidrocefalia. PN: 2.530 g; T: 48 cm; CC: 35 cm.; Apgar 4(1') y 6(5'). En período de recién nacido (RN), se realizó ecografía y TAC cerebral que descartaron una hidrocefalia y exámenes de TORCH que fueron negativos, por lo que el diagnóstico de RN fue RN Pretérmino (36 semanas) AEG. A los 3 meses consultó en Neurología por retraso del desarrollo psicomotor. A los 5,5 meses presentó 3 apneas prolongadas de causa desconocida. Neumonitis a los 17 meses y bronconeumonía con convulsión febril a los 23 meses. Consultó a los 2 años de edad llamando la atención crecimiento sobre el promedio: peso 14 kg (P: 75 a 90% NCHS) y talla 92 cm (P: 90% NCHS) hiperactividad extrema, retardo acentuado del desarrollo psicomotor (RDPM) y del lenguaje, hipotonía generalizada, macrocefalia (CC: 51.5 cm. P < 95% Nellhaus), facie tosca con frente amplia, hipertelorismo, epicanto, orejas relativamente pequeñas, hélices algo en punta, paladar ojival, testículos pequeños, pero dentro de límites normales, surco pilonidal, manos grandes a expensas de palmas (palmas 75-97%, dedos 25% (Feingold y Bassert)) con leve desplazamiento radial del

1. Unidad de Genética, Universidad de Chile, INTA.
2. Becadas en Psiquiatría, Servicio de Neurología y Psiquiatría Infantil, Hospital L. Calvo Mackenna.

trirradio axial, cabalgamiento del segundo y cuarto orjeos sobre el tercero a izquierda y orjeos mayores anchos.

Los exámenes practicados revelaron constitución cromosómica normal (46,XY) con bandeó GTG y en medio deficiente en ácido fólico; tomografía axial computada (TAC) cerebral: agenesia parcial del cuerpo calloso; en la evaluación por otorrinolaringólogo se encontró leve hipoacusia de transmisión, en radiografía de omóplato derecho se observó imagen de calcificación y en radiografías de extremidades: cabalgamiento y ensanchamiento de algunos orjeos y exostosis en primera falange del 3er. orjeo izquierdo. Rastreo metabólico y aminoaciduria negativos.

2. Paciente de sexo masculino, actualmente de 9,5 años, hijo de padres sanos, jóvenes (madre 26, padre 27 años), no consanguíneos. Antecedente de RM en un pariente lejano de la madre. Producto de un primer embarazo de evolución normal. Al 7^o mes presentó síntomas de infección respiratoria viral y al finalizar el período de gestación se tomó una radiografía para determinar posición fetal. El parto fue de término (FN: 6.9.76), eutócico (PN: 3200 g; T: 50 cm.; CC: no consignada). En los primeros días de vida presentó dificultad para succionar e ictericia que requirió fototerapia. A los 2 meses fue operado de hernia inguinal y sufrió infecciones urinarias, bronquitis y diarreas agudas a repetición durante los primeros 3 años de vida. A los 6 meses y nuevamente a los 4 años de edad, tuvo convulsiones en relación con episodios febriles. Evolucionó con retraso del crecimiento, siendo catalogado de desnutrido hasta los 5 años. Desde los 5 meses fue evidente su retraso del desarrollo psicomotor. Durante años fue diagnosticado como parálisis cerebral con malformaciones congénitas, incluyendo agenesia del cuerpo calloso según TAC, a pesar de haber sido estudiado desde el punto de vista hormonal, metabólico, cromosómico, cardiológico y radiológico en el extranjero. Ambos padres consultaron, sin el probando, en Octubre de 1983 solicitando consejo genético por cursar un segundo embarazo de 22 semanas. En Enero 1985 consultaron nuevamente, trayendo a ambos niños, quienes sin duda presentaban el mismo síndrome (Casos 2 y 3). El examen físico del paciente 2 a los 8 años 4 meses reveló: talla baja (P3 a 10% NCHS), facie especial con frente plana y velluda, puente nasal bajo, estrabismo divergente, buftalmo izquierdo, fosas nasales en anteversión, múltiples caries dentales, orejas pequeñas (Fig. 1 ABC), hernia umbilical, sindactilia de orjeos 2 y 3 bilateral. En los dermatoglifos llamó la atención cierta asimetría, con asa radial en D₂, D₃ y D₄ y vórtices en D₁ y D₅ en mano

izquierda y 5 asas cubitales en mano derecha. En las zonas hipotenares había un asa distal a izquierda y un asa radial a derecha. Su personalidad era peculiar y un informe pedagógico a los 6 años destacaba inestabilidad emocional, incoordinación motora gruesa, temor frente a gritos de otros niños y ruidos, jerga ininteligible con escasas palabras.

3. Hermano menor del paciente 2. Producto de un embarazo normal con ecografía a las 16 semanas informada normal. Cuando sus padres solicitaron diagnóstico prenatal, por temor a la recurrencia de la afección de su primer hijo, se practicó una segunda ecografía dirigida a descartar alteraciones del S.N.C. a las 22 semanas de gestación, la que también fue informada como normal. Nació por cesárea, debida a presentación transversa (FN: 22.2. 84); PN: 3.300 g., T: 47 cm., CC: 33,5 cm y Apgar 9 (1'). Al nacer, llamó la atención su facie especial, similar a la de su hermano, con lo que se estableció que, probablemente, ambos presentaban el mismo síndrome. Operado de hidrocele al mes de edad. Desde el primer día de vida presentó regurgitación acentuada que evolucionó favorablemente. Un estudio radiológico de EED reveló hipertrofia pilórica. Desde los primeros meses de vida mostró retardo del desarrollo psico-motriz (RDPM). En el examen físico, realizado a los 10 meses destacaban: talla baja (P < 3% NCHS), occipucio aplanado, facie especial con puente nasal bajo que daba aspecto de hipertelorismo (Fig. 1 B,C.), asimetría de pabellones auriculares con rotación posterior discreta de la oreja izquierda, sindactilia del segundo y tercer orjeo izquierdo, pene pequeño. En los dermatoglifos se encontró asa radial en D₃ izquierdo y D₄ y D₅ derecho, asa radial en zona hipotenar izquierda y alteración bilateral de los pliegues palmares de flexión. Una ecografía cerebral demostró agenesia parcial del cuerpo calloso y cisura pericallosa e hipoplasia del cerebelo.

4. Paciente de 3 años 5 meses, de sexo masculino, primer hijo de padres sanos, no consanguíneos. Producto de un embarazo normal, cuyo parto fue de término con período expulsivo prolongado por desproporción fetopélvica debida a macrocefalia fetal (PN: 3.020 g, T: 47 cm., CC: no consignada). Presentó asfixia neonatal leve. Precocemente se pesquisó retraso del desarrollo psicomotor (sonrió a los 6 meses y a los 2 años 6 meses aún no caminaba ni sostenía la cabeza), a los 14 meses fue referido con los diagnósticos de genopatía y macrocefalia. Al examen físico destacaba: P: 9100 g (5-10% NCHS), T: 75,2 cm (10% NCHS), retraso severo del desarrollo psicomotor, hipotonía, irritabilidad, macrocefalia relativa (CC: 48,7 cm. (50-98% Nellhaus),



Figura 1. Síndrome FG: aspecto facial característico de los pacientes 2 y 3 (A,B,C). Alteraciones del esmalte, fragilidad dentaria (D) y cabalgamiento del 5º sobre el 4º orjejos (E) en el paciente 4.

braquicefalia, facie ancha, frente amplia, hipertelorismo, alteraciones del esmalte y fragilidad dentaria (Fig. 1 D). En mano derecha cabalgamiento del quinto dedo sobre el cuarto y en mano izquierda del segundo y tercero sobre el cuarto. Hernia umbilical, testículos parcialmente descendidos y desplazamiento posterior del ano. En los pies alteraciones de O_5 con cabalgamiento sobre O_4 a derecha (Fig. 1 E). En los dermatoglifos se encontró pliegue palmar transversal total del tipo transicional, tri-radio axial distal bilateral y asa cubital hipotenar bilateral. Se realizó un EEG que resultó anormal por ausencia de actividad correspondiente a la edad y a la etapa de vigilia. Una TAC cerebral demostró agenesia parcial anterior del cuerpo calloso. El paciente tenía aminoaciduria y rastreo metabólico normales. Reevaluado a los 2 años 6 meses, el RDPM y la hipotonía generalizada continuaban siendo lo más llamativo.

DISCUSION

El síndrome FG, así denominado de acuerdo a la costumbre del Dr. Opitz de utilizar las iniciales de los apellidos de las familias afectadas, es una afección genética, de herencia recesiva ligada al sexo, cuyas características más importantes, establecidas del análisis de un mayor número de pacientes^{2,3}, se presentan en la Tabla 1. En la

actualidad se sabe que su cuadro clínico es variable, pudiendo en algunos casos manifestarse solamente a través de imperforación anal, malformaciones de las extremidades (polidactilia, sindactilia, camptodactilia), RDPM o por una facie característica en forma aislada^{2,4}. Sin embargo en esos pacientes, solamente es posible establecer el diagnóstico en los casos familiares. La agenesia del cuerpo calloso, si bien estaba presente en uno de los cinco primeros casos y se sospechó en otro² y se ha descrito en algunos de los casos reportados posteriormente^{2,4}, no es requisito para el diagnóstico constituyendo un hallazgo ocasional. Los 4 pacientes presentados tienen agenesia del cuerpo calloso, que fue la malformación cardinal que orientó los diagnósticos diferenciales. En la literatura hay al menos 19 síndromes descritos que tienen esta misma malformación (Tabla 2). Entre éstos descartamos los precozmente letales, los que no tienen RM y aquellos con características no concordantes con las de los pacientes. Entre los restantes, los más importantes de considerar por sus características clínicas similares y frecuencia, fueron:

El *síndrome de Aicardi*, si bien reúne las características básicas del síndrome FG, presenta además alteraciones de la retina, tumores cerebrales, malformaciones de vértebras y convulsiones (espasmos masivos), ninguno de los cuales está presente en nuestros pacientes. Además su herencia es dominante ligada al sexo, por lo que sólo se

Tabla 1.
Características fenotípicas del Síndrome FG según Riccardi et al.(2) modificada

	Literatura		Casos			
	N	%	1	2	3	4
Manifestaciones SNC:						
- Hipotonía	9/16	56	+	+	+	+
- RM o RDPM	11/16	63	+	+	+	+
- Megalencefalia	8/16	50	+	+	+	+
- Personalidad característica	4/4*		+	+	+	+
- Agenesia del cuerpo caloso	2/5**		+	+	+	+
Facie característica:						
- Frente amplia	12/16	75	+	+	+	+
- Hipertelorismo/epicanto/telecanto	11/16	63	+	+	+	+
- Fisura palpebral oblicua	5/16	32	-	-	-	-
- Labio inferior prominente	8/16	50	-	-	-	-
Alteraciones de extremidades:						
-- Sindactilia/polidactilia	5/16	32	-	+	+	-
-- Rigidez articular	4/16	25	-	-	-	-
- Pulgares y ortijos grandes y anchos	5/16	32	+	-	-	-
Otras malformaciones:						
- Imperforación anal	12/16	75	-	-	-	-
- Otras gastrointestinales	7/16	44	-	-	+	-

*Neri et al (4)

**Casos originales de Opitz et al. (1).

Tabla 2.

Síndromes descritos con agenesia del cuerpo caloso

Letales

1. Enamismo con microcefalia e hidrocefalia
2. Hidroletallus
3. Neu-Laxova
4. Noerman

Sin retardo mental

1. Crane
2. Displasia fronto-nasal
3. Lewis-Pashayan (Labio y paladar hendido con ectrodactilia)

Con retardo mental

1. Acrocaloso de Schinzel
2. Aicardi
3. Agenesia del cuerpo caloso
4. CAO (Agenesia del cuerpo caloso con microcefalia)
5. Delleman
6. Dissinostosis cráneo facial
7. Displasia cráneo-telencefálica
8. FG
9. Luján
10. Pena-Shokeir (cerebro-oculo-facio esquelético)
11. Pescia
12. Siber

mico recesivo, pero además del RM, hipotonía y agenesia del cuerpo caloso presenta microcefalia, catarata, microftalmia, blefarofimosis, micrognatia, puente nasal y labio superior prominente, artrogriposis y malformaciones de los pies¹²⁻¹³.

La *agenesia del cuerpo caloso* como malformación única manifestada por RM, microcefalia y braquicefalia no corresponde a nuestros pacientes, quienes tienen además malformaciones de extremidades, hipotonía y facie característica¹⁴.

La mayor dificultad en el diagnóstico diferencial del síndrome FG se presenta con el Síndrome *Acrocaloso de Schinzel* que tiene agenesia del cuerpo caloso, RM, hipotonía, facie característica y polisindactilia. Siendo la polisindactilia uno de los signos eje de este síndrome, descartamos a 2 de nuestros pacientes (1 y 4) que no la presentaban. Los otros 2 pacientes (2 y 3) que sí la presentaban, eran hermanos y uno de ellos presentaba malformaciones gastrointestinales (hipertrofia pilórica) y personalidad característica, que son más concordantes con el síndrome FG. Además, el síndrome de Schinzel sería esporádico, habiéndose sugerido la posibilidad de herencia autosómica dominante (nuevas mutaciones)¹⁰. En la actualidad se piensa que éste podría representar un espectro de expresión del Síndrome de Greig, que sí es autosómico dominante^{11,17} y que no tiene RM.

presenta en mujeres, siendo letal en los hombres hemicigotos⁹.

El *síndrome de Pena-Shoker* o cerebro-oculo-facio-esquelético (COFS), es autosó-

Como el diagnóstico es clínico, ya que no hay elementos independientes del fenotipo (como una alteración cromosómica o bioquímica específica) que permitan su diagnóstico, es fácil introducir un factor de sesgo de muestra y descripción, ya que la importancia relativa de cada manifestación en un grupo de pacientes, dependerá del criterio diagnóstico usado^{7,8}. En los 4 casos presentados, el hallazgo inicial fue la agenesia del cuerpo caloso y por eso el 100% tiene esta manifestación. Por otra parte si el criterio hubiera sido la imperforación anal u otro, sucedería algo similar con esas alteraciones. De aquí que la delimitación ideal de este síndrome sea en base a hermanos afectados de probandos^{7,8} los que no tendrían este sesgo. El síndrome FG tiene un tipo de herencia recesiva ligada al sexo, por lo tanto, una mujer que ha tenido un hijo afectado tiene un riesgo de recurrencia del 25%, ya que podrá nacer afectado el 50% de los hijos varones.

En todo paciente con RM y/o malformaciones congénitas es fundamental establecer un diagnóstico correcto para saber el pronóstico, tratamiento, tipo de herencia, calcular el riesgo de recurrencia y establecer eventuales posibilidades de diagnóstico prenatal; en resumen, es fundamental para un consejo genético adecuado. Los padres de los pacientes 2 y 3 consultaron cuando la madre cursaba 21 semanas del segundo embarazo, solicitando diagnóstico prenatal. Como el estudio cromosómico del probando y de ambos padres habían sido normales, no se justificaba una amniocentesis. Las 2 ecografías realizadas buscando alteraciones del sistema nervioso central del feto fueron informadas como normales mostrando las dificultades actuales del diagnóstico prenatal de este síndrome.

Con la publicación de estos casos se pretende contribuir a que este síndrome, —cuyo fenotipo es sutil y del cual hay pocos casos descritos—, sea más conocido, diagnosticándose nuevos casos que permitirán una delimitación más exacta y así ayudar más efectivamente a las familias afectadas.

RESUMEN

Se presentan cuatro pacientes, dos hermanos y dos no relacionados, con retraso mental, hipotonía, macrocefalia, facie especial, agenesia del cuerpo caloso y otras malformaciones congénitas, en los que se diagnosticó un síndrome FG. La agenesia del cuerpo caloso, descrita como un hallazgo ocasional, fue la manifestación que permitió el diagnóstico. Se discuten los diagnósticos diferenciales y los problemas de sesgo en la

delineación de síndromes cuando el diagnóstico es clínico y se enfatiza la importancia del diagnóstico exacto en consejo genético.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Drs. C. Briones, E. Fanta y G. Soza por haber referido estos pacientes.

REFERENCIAS

1. *Opitz, J.M., Kaveggia, E.G.*: Studies of malformation syndromes of man. XXXIII: The FG Syndrome. An X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 117: 1, 1974.
2. *Riccardi, V.M., Hassler, E., Lubinsky, M.S.*: The FG Syndrome: Further characterization, Report of a Third Family, and of a Sporadic Case. *Am. J. Med. Genet.* 1: 47, 1977.
3. *Opitz, J.M., Kaveggia, E.G., Adkins, W.N., Gilbert, E.F.*: The FG Syndrome: Further studies on three affected individuals from the FG family. *Am. J. Med. Genet.* 12: 147, 1982.
4. *Neri, G., Blumberg, B., Miles, P.V., Opitz, J.M.*: Sensorineural deafness in the FG Syndrome: Report on four new cases. *Am. J. Med. Genet.* 19: 369, 1984.
5. *Dallapiccola, B.*: Diagnostic definition of the FG Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 19: 376, 1984.
6. *Bianchi, D.W.*: FG Syndrome in a premature male. *Am. J. Med. Genet.* 19: 383, 1984.
7. *Fraser, F.C., Lytwyn, A.*: Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 9: 67, 1981.
8. *Moreno, R., Lacassie, Y.*: Síndrome de Williams: Un diagnóstico fenotípico. *Rev. Chil. Pediatr.* 53: 156, 1982.
9. *McKusick, V.A.*: Mendelian inheritance in man. The John Hopkins University Press, Baltimore, 6th. Edition, 1983.
10. *Schinzel, A., Schmid, W.*: Hallux duplication, postaxial polydactily, absence of corpus callosum, severe mental retardation, and additional anomalies in two unrelated patients: A new syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 6: 241, 1980.
11. *Schinzel, A.*: Acrocallosal Syndrome. Editorial Comment. *Am. J. Med. Genet.* 12: 201, 1982.
12. *Pena, S.D.J., Shokeir, M.H.K.*: Autosomal recessive cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Clin. Genet.* 5: 285, 1974.
13. *Preus, M., Fraser, F.C.*: The cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Clin. Genet.* 5: 294, 1974.
14. *Wilson, W.G., Kennaugh, G.M., Kugler, J.P. and Reynolds, Y.F.*: Agenesis of the corpus callosum in two brothers. *Am. J. Med. Genet.* 20: 416, 1983.
15. *Bakken, A.F., Aabyholm, G.*: Frontonasal dysplasia. Possible hereditary connection with other congenital defects. *Clin. Genet.* 10: 214, 1976.
16. *Moreno, F.H.*: The spectrum of frontonasal dysplasia in an inbred pedigree. *Clin. Genet.* 17: 137, 1980.
17. *Nelson, M.M., Thomson, A.J.*: The acrocallosal syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 12: 195, 1982.
18. *Lazjuk, G.I., Lurie, I.W., Ostroskaja, E.T.*: Brief clinical observations: The New Laxova syndrome—a distinct entity. *Am. J. Med. Genet.* 3: 261, 1979.