

## Síndrome de Sorsby: descripción de un caso que representa la segunda familia descrita

### I. Arroyo Carrera

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

### M.J. García García

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### J.A. Lozano Rodríguez

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### A. Polo Antúnez

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### J.L. Zunzunegui

Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### T. Álvarez

Servicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### M.L. Martínez-Fernández

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

### E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Corresponsal: IARROY@telefonica.net

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 27-32 (2011)

## Summary

### Title: Sorsby syndrome: Report of a case representing the second reported family.

In 1935, Sorsby [Br J Ophthalmol. 1935; 19:65-90] described a family with several affected individuals presenting with bilateral coloboma of macula, type B brachydactyly affecting hands and feet, and unilateral renal agenesis in one of its members.

We describe a newborn girl presenting with the same pattern of congenital anomalies as the patients of the family originally described by Sorsby (OMIM 120400). However, the current case has as additional findings a single umbilical artery, and an anomaly of pulmonary vascularization consisting in: a ring in the lower right lobar artery and sequestration of the lower right lung lobe. Therefore, despite that our patient adds new clinical variability, it is not possible to disregard the diagnosis of Sorsby syndrome, because such clinical variability was also observed in the affected members of the original family described by Sorsby and some individuals of the next generations of the same family, according to the report by Thompson and

Baraitser [J Med Genet. 1988; 25:313-321]. Based on the observed genealogy pattern of affected members in the only family published, it is considered that this syndrome is due to an autosomal dominant gene. The baby described here, is the first case in the family. She had a normal karyotype (~850 bands) and the subtelomeric Multi-FISH was also normal. Her father was 39 years old and, therefore, an age-related new mutation could be evaluated.

The frequency of Sorsby syndrome is unknown, since only the original family has been published so far. However, as the case described here is part of the ECEMC Registry, we can estimate that its frequency is at least 1:2,750,000 newborn infants.

We consider that, even in the “molecular era”, it remains important to clinically describe those extremely rare syndromes, in order to define their characteristics and clinical expressions. These aspects are essential to define the prognosis, clinical management and information to the family, and can help also to determine the gene(s) or pathogenetic pathways involved in their origin.

**Palabras clave/Key words:** Síndrome de Sorsby, Sorsby syndrome.

## INTRODUCCIÓN

En 1935, Sorsby<sup>1</sup> describió una familia en la que la madre y cinco de sus hijos, cuatro varones y una mujer, presentaban colobomas bilaterales de la mácula y braquidactilia de manos y pies compatible con el tipo B, con duplicación de pulgares y dedos gordos, presentando también uno de los pacientes agenesia renal unilateral. El padre y otros dos hijos no estaban afectados. En 1988, Thompson y Baraitser<sup>2</sup> identificaron tres personas afectadas pertenecientes a las dos generaciones siguientes de la misma familia descrita por Sorsby. Estos tres nuevos pacientes presentaban el mismo tipo de anomalías oculares y braquidactilia, dos de los casos también tenían agenesia renal unilateral, además dos de ellos tenían hipoacusia y una presentaba una malformación uterina. No se han identificado en la literatura revisada otros casos con el mismo tipo de anomalías que la familia referida.

En este artículo se describe una niña que presenta un patrón de anomalías congénitas oculares, braquidactilia, y renales, compatible con las identificadas en la familia descrita previamente<sup>1,2</sup>, aunque también tenía arteria umbilical única y una anomalía de la vascularización pulmonar. Este caso parece ser el segundo de diferente familia descrito en la literatura, y el primero del ECEMC y de nuestro país.

## CASO CLÍNICO

Niña recién nacida, producto de la segunda gestación de una madre de 36 años de edad y padre de 39 años, ambos sanos y no consanguíneos. En la familia no existen parientes con defectos congénitos. El embarazo, de curso normal, fue controlado y se realizó amniocentesis por edad materna como factor de riesgo, que resultó en un cariotipo normal (46,XX). A las 20 semanas de gestación la exploración ecográfica mostró que el cordón umbilical tenía sólo 2 vasos, y en el control a las 30 semanas se detectó polihidramnios moderado. La serología TORCH fue negativa. El parto fue prematuro a las 34 semanas, con presentación cefálica y líquido meconial. La valoración del Apgar fue de 4 al minuto, y 9 a los 5 minutos, necesitando reanimación profunda. La somatometría neonatal fue: peso 2.470 g (P 50-75), talla 47,5 cm (P 75), y perímetro cefálico 30 cm (P 10-25).

Fenotipo al nacimiento: en la exploración se observó raíz nasal plana, coloboma inferior de iris derecho, pabellones auriculares de implantación baja, rotados posteriormente, pero no displásicos, fositas preauriculares bilaterales, microrretrognatia (Fig. 1a y b), piel redundante en nuca, braquidactilia de manos con agenesia de la falange distal y ungueal de los 5.ºs dedos, acortamiento de la falange distal de los 4.ºs dedos con hipoplasia ungueal (Fig. 1c), leve hipoplasia ungueal de los pies (Fig. 1d), y arteria umbilical única.

El estudio oftalmológico detectó un coloboma de polo posterior en ambos ojos que afecta a la mácula y nervio óptico en el ojo derecho, y al nervio óptico en el ojo izquierdo. Las otoemisiones acústicas pasaron en ambos oídos. En la resonancia magnética cerebral se observó una pequeña hiperintensidad de señal en la sustancia blanca profunda del lóbulo frontal derecho, a nivel del tercio medio del centro semioval, hiperintensa en secuencias T2-Flair y ligeramente hipointensa en secuencia de eco-gradiente, que era compatible con una lesión hemorrágica; no se encontraron hallazgos patológicos en el resto de las estructuras.

El examen ecográfico abdominal confirmó que la morfología y la posición del riñón izquierdo eran normales, con adecuada diferenciación córtico-medular, y el eje longitudinal de 4,2 cm. Sin embargo, el riñón derecho era hipoplásico, con eje longitudinal de 2,3 cm y localización baja, aunque la morfología y la ecoestructura estaban conservadas. Ambos sistemas excretores eran normales.

El estudio radiológico de tórax mostró peor aireación del pulmón derecho, con condensaciones difusas inespecíficas y elevación parcial del hemidiafragma derecho. En el ecocardiograma-doppler se obtuvieron hallazgos compatibles con drenaje venoso

anómalo pulmonar parcial vs. fístula aorto-cava abdominal, vs. malformación vascular en territorio pulmonar inferior derecho.

Se realizó cariotipo de alta resolución (~850 bandas), que fue de niña normal (46,XX), y un Multi-FISH subtelo mérico, que también fue normal.

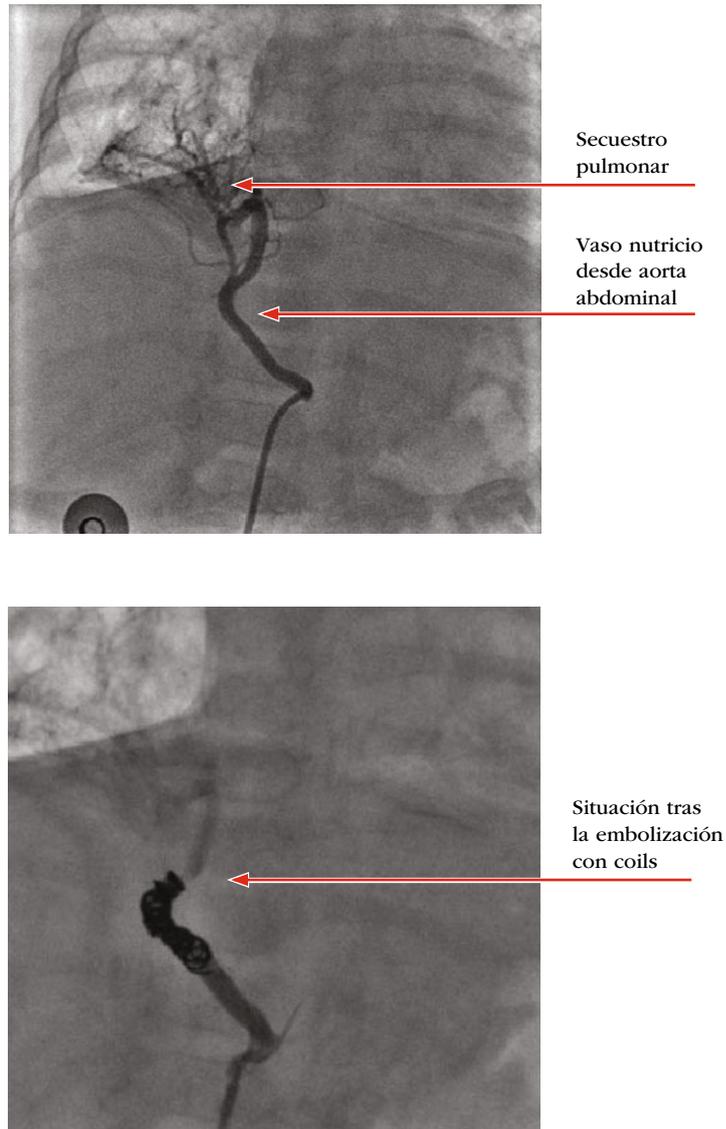
**Figura 1.** a) y b) Raíz nasal ancha, filtrum largo, pabellones auriculares de implantación baja y rotados posteriormente, fositas preauriculares bilaterales, microrretrognatia; c) Braquidactilia con agenesia de la falange distal de los 5<sup>os</sup> dedos, que tienen ausencia de uñas, y acortamiento de la falange distal de los 4.<sup>os</sup> dedos con hipoplasia ungueal; d) Braquidactilia de los dedos de los pies con leve hipoplasia ungueal.



## Evolución

Durante las 6 primeras horas de vida, la niña precisó ventilación mecánica, además presentó hipoglucemia neonatal transitoria que necesitó aporte I.V. de glucosa durante 6 días, e ictericia no isoimmune. A los 40 días de vida presentó signos de insuficiencia cardíaca, por lo que ante los hallazgos ecográficos referidos se traslada a hospital con hemodinámica y cirugía cardiovascular infantil. En el cateterismo se observó anillo vascular de la arteria pulmonar lobar inferior izquierda, originada en tercio proximal de arteria pulmonar derecha, sin compromiso de la vía aérea y vascularización distal normal de ambos campos pulmonares + secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho con vaso nutricio del secuestro pulmonar desde la aorta abdominal, que irriga segmento de lóbulo inferior derecho, con retorno venoso a través de venas pulmonares a aurícula izquierda. Se realizó embolización del vaso nutricio del secuestro con *coils* (Fig. 2). El resultado y la evolución fueron satisfactorios, por lo que recibe el alta hospitalaria sin incidencias. A la semana de permanecer en su domicilio, sin sintomatología previa, la encuentran muerta en la cuna, y no se realizó necropsia.

Figura 2. Vascularización pulmonar anómala por secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho. Cateterismo cardiaco terapéutico y embolización



## DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura no se ha encontrado que las anomalías congénitas que presenta esta niña sean compatibles con alguno de los síndromes o patrones conocidos, siendo la única excepción el que presentan los pacientes de la familia publicada inicialmente por Sorsby<sup>1</sup> y posteriormente por Thompson y Baraitser<sup>2</sup>. No se han descrito casos posteriores hasta la fecha.

La paciente que se describe aquí, aunque presentaba las alteraciones cardinales del síndrome de Sorsby, mostraba variabilidad en la expresión clínica de esas anomalías y otras no descritas previamente. Así, la braquidactilia distal tipo B que tenía, afectaba fundamentalmente a 5.ºs dedos de las manos (con agenesia de la falange distal y ungueal), algo menos a los 4.ºs dedos, siendo normales los otros dedos. Tampoco tenía sindactilia, y en los pies sólo se apreció hipoplasia ungueal. No obstante, esta variabilidad de expresión en la braquidactilia tipo B, ya se ha reflejado en la literatura<sup>3</sup>. El coloboma

afectaba al nervio óptico en ambos ojos más la mácula en el ojo derecho. Las anomalías renales consistían en malposición e hipoplasia unilateral, con una reducción del tamaño renal de aproximadamente el 50% con respecto al contralateral, que era normal. Las otoemisiones acústicas fueron normales, lo que parece descartar la afectación auditiva. Además presentaba otras alteraciones no descritas en la familia publicada por Sorsby, como son un anillo vascular de la arteria lobar inferior derecha + secuestro pulmonar en lóbulo inferior derecho. El hallazgo cerebral, compatible con pequeña hemorragia de la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, está probablemente en relación con morbilidad asociada a la prematuridad.

Dado que todos los pacientes descritos previamente corresponden a la misma familia<sup>1,2</sup>, no es posible afirmar ni descartar que las características adicionales encontradas en esta paciente formen parte de la expresión clínica de este síndrome, e igualmente la muerte súbita, que desafortunadamente no tuvo un estudio necrópsico ulterior.

En cuanto a la causa, la familia inicial<sup>1,2</sup> mostraba un patrón de transmisión autosómico dominante con alta penetrancia, lo que era compatible con el resultado normal del cariotipo que se realizó a sólo uno de los pacientes de la familia. Además, a uno de ellos también se le realizó la secuenciación completa de la región codificante del gen *ROR2*, que está alterado en la braquidactilia tipo B1, pero no se encontraron mutaciones en ese gen<sup>4</sup>.

La paciente que se describe, también tenía un cariotipo normal (en este caso, de alta resolución), y se descartó además que tuviera microdeleciones subteloméricas. Sin embargo, aunque representa el primer miembro afectado de la familia (tras examinar además detenidamente a ambos progenitores, en busca de mínimas expresiones de los defectos que presentaba la paciente), su padre tenía 39 años cuando nació la niña, lo que sugiere que podría deberse a una mutación nueva relacionada con la edad del padre. El padre es psicopedagogo y no consta exposición a productos o factores potencialmente mutagénicos.

La frecuencia de este síndrome, es desconocida, aunque al existir sólo una familia descrita en la literatura debe ser muy poco frecuente. En efecto, como el caso que se describe en este artículo forma parte del Registro del ECEMC, podemos cuantificar la frecuencia mínima del síndrome de Sorsby en un valor de 1 en 2.750.000 recién nacidos.

Por último, insistir en que, incluso en la “Era molecular” sigue siendo importante la descripción clínica y la publicación de pacientes en los que se identifican estos síndromes tan poco frecuentes, porque además de facilitar su reconocimiento por parte de otros especialistas, es la única forma que tenemos para ir delimitando su expresión clínica, su pronóstico, el manejo clínico y la información completa a las familias. En base a todo ello, se puede tratar de inferir qué vías patogénicas podrían intervenir en su origen y desarrollo, y por tanto qué genes o familias de genes podrían estar implicados.

## REFERENCIAS

1. Sorsby A. Congenital coloboma of the macula: together with an account of the familial occurrence of bilateral macular coloboma in association with apical dystrophy of hands and feet. *Br J Ophthalmol.* 1935;19:65-90.
2. Thompson EM, Baraitser M. Sorsby syndrome: a report on further generations of the original family. *J Med Genet.* 1988;25:313-321.
3. Slavotinek A, Clayton-Smith J. Brachydactyly type B: case report and further evidence for clinical heterogeneity. *Clin Dysmorphol.* 1999;8:165-171.
4. Bacchelli C, Wilson LC, Cook JA, Winter RM, Goodman FR. *ROR2* is mutated in hereditary brachydactyly with nail dysplasia, but not in Sorsby syndrome. *Clin Genet.* 2003;64: 263-265.