

Síndrome Nicolaides-Baraitser

Información para padres

¿Qué es síndrome Nicolaides-Baraitser?

El síndrome Nicolaides-Baraitser es una enfermedad rara (menos de 100 casos descritos en el mundo), aunque con seguridad infradiagnosticada. Fue descrito por primera vez en 1993 por la neuropediatra Paola Nicolaides y el genetista clínico Michael Baraitser en una adolescente con discapacidad intelectual, epilepsia, pelo ralo y escaso, engrosamiento de las articulaciones interfalángicas y unos rasgos faciales característicos. En los años posteriores apenas hubo descripciones de otros pacientes hasta 2009 en que Sousa et al. describieron nuevos casos, definiendo el fenotipo y confirmando que se trataba de un trastorno genético específico. En 2012 y gracias a las nuevas técnicas de secuenciación masiva se identificó el gen responsable, SMARCA2 que forma parte del complejo BAF.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas?

Las manifestaciones clínicas se presentan con una frecuencia y una severidad variables, es decir no todas las personas afectas manifestarán todos los problemas ni con la misma intensidad.

- **Crecimiento:** Un tercio de los pacientes tendrán un retraso del crecimiento prenatal y postnatalmente hasta la mitad tendrán un retraso del crecimiento, estando prácticamente todos por debajo del percentil 50. La microcefalia estará presente en una cuarta parte al nacimiento y en hasta 2/3 posteriormente.

- **Rasgos faciales:** son característicos y reconocibles por personas familiarizados con el síndrome, aunque son más sutiles a edades tempranas pudiendo pasar desapercibidos.

- **Pelo/piel:** el pelo del cuero cabelludo es ralo y escaso incluso ya desde el nacimiento, siendo de consistencia normal. Este se considera un signo característico ya que está presente en casi todos los pacientes. Las cejas suelen ser normales y las pestañas prominentes. La piel suele ser fina, transparente y en un tercio de los casos puede aparecer eccema que suele mejorar con la edad. En la mitad de los casos existe hipertrichosis (aumento de vello corporal).

- **Dentición:** Es frecuente que los dientes estén separados entre sí. En un 20% de los casos puede faltar alguna pieza dental.

- **Extremidades/articulaciones:** Con la edad, en la mayoría de los casos, existe un engrosamiento de las articulaciones interfalángicas. En general no suele haber problemas de movilidad aunque con tiempo algunos individuos rechazan la movilidad pasiva de los dedos. Artritis como tal no ha sido descrita en ningún paciente. No existen unos hallazgos radiológicos característicos. Algunos pacientes desarrollarán osteoporosis.

- **Desarrollo psicomotor/problemas neurocognitivos:** en todos los casos existe algún grado de retraso del desarrollo psicomotor, siendo en la mitad de los casos severo, moderado en un 30% y leve en un 20% aproximadamente. La afectación del lenguaje expresivo es frecuente y hasta el 30% no lo desarrollarán. En algunos casos puede existir regresión en el lenguaje coincidiendo con el inicio de las crisis convulsivas (aunque parece que esto puede ser un hecho coincidente). En ocasiones puede existir hipotonía, pero el desarrollo motor será en general favorable. El carácter suele ser afable y alegre aunque también pueden existir episodios de agresividad. Son frecuentes las conductas autistas aunque no un diagnóstico formal de autismo. Los estudios de neuroimagen suelen ser normales.

- **Epilepsia:** estará presente en 2/3 partes, con una edad de debut media hacia el año y medio de vida y un curso variable. En ocasiones son necesarios varios fármacos antiepilépticos para su control, siendo el ácido valproico el de elección en la mayoría de los casos.

- **Otras manifestaciones clínicas:**

Audición / visión: ocasionalmente se ha descrito hipoacusia / defectos de refracción.

Alimentación: los problemas de alimentación en general son frecuentes (50%) aunque en general leves, sin necesidad de alimentación por gastrostomía. Pueden ser frecuentes episodios de atragantamiento. En general prefieren la comida triturada y algunos pacientes desarrollarán una sensibilidad oral especial.

Anomalías urogenitales: criporquidia en un 60% de los varones. También frecuentes hernias inguinales / umbilicales (45%)

Anomalías cardiacas: poco frecuentes (10%), sin un patrón definido.

- **Cáncer:** en ningún caso hasta el momento se ha descrito desarrollo de algún tipo de cáncer.

¿Cómo se establece el diagnóstico y cuál es la causa del síndrome de Nicolaides-Baraitser?

- El diagnóstico **clínico** del síndrome Nicolaides-Baraitser se basa en el reconocimiento de las características principales que incluyen los rasgos faciales característicos, anomalías del pelo, el engrosamiento progresivo de articulares interfalángicas / falanges distales y el retraso psicomotor / epilepsia. Debe ser realizado por un especialista familiarizado con este tipo de trastornos genéticos. En ocasiones, puede resultar difícil establecerlo con seguridad.
- El diagnóstico **molecular** se establece cuando se identifica una mutación patogénica en el gen SMARCA2. En principio, pacientes con mutaciones en alguno de los otros genes del complejo BAF (ver hoja de información de “aspectos genéticos”; **en elaboración**) serán diagnosticados como síndrome Coffin-Siris.
- El diagnóstico diferencial incluye el síndrome Coffin-Siris, el síndrome de Williams o el déficit de biotinidasa.

¿Cuál es la probabilidad de que se repita en una próxima gestación?

- La gran **mayoría** de los casos de síndrome de Nicolaides-Baraitser son **esporádicos** y se deben a mutaciones nuevas que se han producido al azar. Por tanto, la **probabilidad** de que en una próxima gestación de padres sanos esto vuelva a suceder es mínima y se estima alrededor del **1-2%**, debido a la remota posibilidad de mosaicismo somático o gonadal (situación en la que existen células aisladas en pequeña cantidad con una mutación específica en diferentes tejidos de una persona sana, incluidos ovarios y testículo, que podrían dar lugar a la producción de más de un óvulo o espermatozoide con dicha mutación). En estos casos los hermanos de una persona afectada no tienen un riesgo superior a de la población general, por lo que no está indicado ningún tipo de estudio.
- En el caso de una persona afecta, la probabilidad de transmisión es de un 50% (autosómica dominante), aunque hasta el momento no se conocen casos de personas con Nicolaides-Baraitser que hayan tenido descendencia.

¿Cuáles son las recomendaciones de valoración inicial y de seguimiento médico?

No existen unas recomendaciones de seguimiento establecidas para síndrome Nicolaides-Baraitser, las que aquí se exponen están basadas en experiencia personal y la literatura científica actual.

Ante la sospecha de síndrome Nicolaides-Baraitser:

1. Solicitar valoración por un especialista (pediatra o genetista clínico) con experiencia en este tipo de trastornos para establecer el diagnóstico clínico, solicitar el estudio molecular, asesoramiento genético y coordinar el seguimiento.

Valoración inicial:

1. Solicitar valoración por **neurología**: Al diagnóstico debe realizarse una exploración neurológica completa y valorar seguimiento en función del desarrollo psicomotor. Realizar EEG por la posibilidad de crisis epilépticas. Realizar prueba de imagen cerebral solo si se sospechan alteraciones intracraneales. En el caso de problemas de comportamiento marcado o conductas autistas puede ser recomendable la valoración por un equipo de **psiquiatría infantil**.
2. Valoración por **atención temprana** para iniciar programa de estimulación si no se ha realizado previamente.
3. Solicitar valoración por **gastroenterología infantil/nutrición** si los problemas de alimentación son acentuados. Valorar estudio por **endocrinología infantil** si retraso del crecimiento marcado.
4. Valoración por **Oftalmología** (agudeza visual y fondo de ojo) y **otorrinolaringología** (posibilidad de hipoacusia).
5. Valorar solicitar exploración **cardiológica** completa inicial y **ecografía renal**.
6. Si existe criptorquidia y/o hernias puede ser precisa la valoración por parte de cirugía infantil.

Seguimiento:

Coordinado por un pediatra o genetista clínico familiarizado con el síndrome. El seguimiento será variable en función de las manifestaciones clínicas de cada caso y las

recomendaciones de cada especialista. Es aconsejable en todos los casos una evaluación periódica de la visión y audición.

Bibliografía:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321516/>
- Sousa et al. Am J Med Genet Part A 149A:1628–1640.
- Sousa SB, Hennekam RC, the Nicolaides–Baraitser Syndrome International Consortium. 2014. Phenotype and genotype in Nicolaides–Baraitser syndrome. Am J Med Genet Part C 9999:1–13.