

Síndrome PAGOD y anomalías vasculares: ¿es un defecto de la angiogénesis embrionaria? Un nuevo caso y revisión.

Wilmer Delgado-Luengo¹, Herminia Fleitas-Cabello², Ernesto Solís-Añez¹,
María Luisa Hernández-Rodríguez³, Alisandra Morales-Machín¹ y Juana Delgado-Luengo⁴.

¹Instituto de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

²Hospital Universitario "Luís Razetti", Ministerio del Poder Popular para la Salud, Barcelona, Venezuela.

³Cátedra de Histología y Embriología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

⁴Servicio de Neonatología del Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: PAGOD; agonadismo; hipoplasia de pulmones; sexo reverso; angiogenesis; VEGFD.

Resumen. El Síndrome PAGOD es un acrónimo de hipoplasia de pulmón y arterias pulmonares, agonadismo, onfalocelo / defecto diafragmático y dextrocardia. Se describe una serie de 21 pacientes, en la cual, 90,5 % presentó un cariotipo 46,XY y solo dos casos 46,XX; el 66,6 % exhibió un fenotipo femenino y 28,6 % genitales ambiguos. La ocurrencia de dos paciente 46,XX excluye al cromosoma Y como portador del defecto genético y plantea la posibilidad de una herencia recesiva ligada al cromosoma X, sin descartar que los casos observados en hermanos puedan deberse a mutaciones en otros genes como STRA6, VEGFA, VEGFB, VEGFC, transcritos de empalmes alternativos de VEGFA, HIF1, HIF2, entre otros. Las malformaciones congénitas observadas en los pacientes fueron: genitales y gónadas 85,7 %, diafragma y pared 66,6 %, cardíaco 80,9 %, pulmonar 71,4 %, vascular 80,9 % y abdomen 42,8 %. La revisión de los pacientes ha demostrado un alto grado de variabilidad en la expresividad de malformaciones de órganos, aparatos o sistemas. Las malformaciones vasculares representan un componente importante y característico del síndrome PAGOD y cuya base morfogénica del síndrome pueda deberse a un defecto de la angiogénesis embrionaria temprana con repercusión en la organogénesis de aparatos y sistemas. Dentro de los genes relacionados con el remodelamiento vascular durante la embriogénesis, regeneración tisular y

carcinogénesis está el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular D (VEGFD), localizado en Xp22.31, con expresión en pulmón, corazón, intestino delgado, pulmón fetal, útero, mamas, tejido neural y neuroblastoma, el cual representa un fuerte candidato para su análisis molecular como una de las posibles causa del síndrome.

PAGOD syndrome and vascular anomalies: is a defect embryonic angiogenesis? A case report and review.

Invest Clin 2016; 57(4): 388 - 401

Key words: PAGOD; agonadism; hypoplastic lungs; sex reversal; angiogenesis; VEGFD.

Abstract. PAGOD Syndrome is an acronym for lung and pulmonary arteries hypoplasia, agonadism, omphalocele / diaphragmatic defect and dextrocardia. A series of 21 patients is described, where 90.5% had a 46,XY karyotype and only two cases 46,XX; 66.6% exhibited a female phenotype and 28.6% ambiguous genitalia. The occurrence of two patients 46,XX excludes the Y chromosome as a carrier of the genetic defect and raises the possibility of a recessive X-linked inheritance, without ruling out that the observed cases in siblings may be due to mutations in other genes as Stra6, VEGFA, VEGFB, VEGFC, and alternative splicing of transcripts VEGFA, HIF1, HIF2, among others. Congenital malformations were observed in patients' genitals and gonads 85.7%, 66.6% in diaphragm and abdominal wall, heart 80.9%, 71.4% lungs, blood vessels 80.9% and 42.8% in abdomen. The review of patients has demonstrated a high degree of variability in the expression of malformations of organs and organ systems. Vascular malformations represent an important and characteristic component of PAGOD syndrome and whose base morphogenetic syndrome may be due to a defect in early embryonic angiogenesis with impact on organogenesis and system development. Among genes related to vascular remodeling during embryogenesis, tissue regeneration and carcinogenesis, the Endothelial Growth Factor D Vascular (VEGFD), located in the Xp22.31 region, with expression in lung, heart, small intestine, uterus, breast, neuroblastoma and neural tissue, represents a strong candidate for molecular analysis as a cause of the syndrome.

Recibido: 30-10-2014 Aceptado: 30-06-2016

INTRODUCCIÓN

El Síndrome PAGOD es un acrónimo de hipoplasia de pulmón y arterias pulmonares, agonadismo, onfalocele / defecto diafragmático y dextrocardia (1). La mayoría de los pacientes presentan cariotipo 46,XY y genitales externos femeninos. Fue reportado por primera vez por

Meacham y col. (2), al describir dos pacientes con malformaciones cardíacas, hipoplasia de pulmón derecho con retorno venoso pulmonar anómalo, defectos de diafragma, restos de estructuras mullerianas, testículos pequeños histológicamente normales, genitales ambiguos y composición cromosómica 46,XY. Pocos pacientes han sido reportados (1-16). La revisión

de los casos ha demostrado un alto grado de variabilidad en la expresividad de malformaciones congénitas de pulmón, cardiovascular, diafragma y gónadas. Aparte de los órganos, aparatos y sistemas afectados, cabe resaltar las malformaciones vasculares presentes. En esta revisión, todos los casos reportados tienen un cariotipo 46,XY excepto dos con cariotipo 46,XX, lo cual podría apoyar una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Los objetivos de este trabajo fueron: 1° Presentar un nuevo caso de Síndrome PAGOD, 2° revisión de los casos reportados, 3° considerar el componente vascular en el acrónimo PAGOD (PAGODV) y 4° proponer que el Síndrome PAGOD es un defecto de la angiogénesis embrionaria.

REPORTE CLINICO

Paciente con fenotipo femenino, que según referencia de su madre, observó que desde los 6 meses no había seguimiento visual de objetos e hipotonía generalizada. Es referida a la Unidad de Genética Médica, en Maracaibo, Venezuela, a la edad de 1 año y 7 meses por oftalmología por presentar atrofia retiniana. Actualmente de 8 años y 10 meses. Producto de gestación simple, pretérmino de 36 semanas, complicado con amenaza de trabajo de parto prematuro en el III trimestre. Padre de 43 años y madre de 26 años para el momento de la concepción, no consanguíneo; aparentemente sanos. No existen antecedentes familiares similares. Parto eutócico, peso y talla al nacer de 3.100 g y 47 cm, respectivamente. Respiró inmediatamente al nacer. Antecedentes de hospitalizaciones por neumonía, laringotraqueítis, infección urinaria y síndrome febril prolongado a los 8, 9, 11 y 13 meses de edad, respectivamente. Retardo del desarrollo psicomotor: sostuvo la cabeza y primeras palabras a los 10 meses, se sentó con apoyo a los 14 meses. Primeros dientes a los 12 meses.

Examen físico: edad (1 año 7 meses), peso 11 kg en el percentil (pc) 25-50, talla 80 cm (pc 25), circunferencia cefálica 53 cm (pc 75), brazada 80 cm (pc 25), segmento superior (ss) 45 cm, segmento inferior (si) 35 cm, ss/si: 1,28; distancia intermamilar 12 cm (pc 75), distancia intercantal externa 8 cm (pc 50 – 75), distancia intercantal interna 2,5 cm (pc 25 – 50), distancia interpupilar 5 cm (pc 50), longitud total de manos 8,8 cm (pc 3). Hendidura palpebral 2 cm, pabellón auricular 5,5 cm (pc 25 - 50); braquicefalia, cuero cabelludo de implantación baja en frente, frente estrecha, hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo, endotropía, nistagmus horizontal, epicanto bilateral, raíz nasal estrecha, puente nasal ancho y alto, nariz “aguileña” con punta roma, filtrum largo, labio superior fino, paladar ojival, pabellones auriculares de implantación baja con rotación de su eje mayor en sentido antero – posterior, micrognatia, mame-lón pre-auricular. Cuello corto con abundantes pliegues cutáneos. Pezones umbilicados, anillo herniario umbilical. Genitales de aspecto y conformación femenina; sindactilia cutánea de 2° y 3° dedos de ambos pies, pie plano bilateral, uñas hipoplásicas. Implantación alta de 1° dedo en ambas manos con hipoplasia hipotenar. Hiperlaxitud articular, pliegues supernumerarios.

Pruebas serológicas: IgG e IgM para *T. gondii* y citomegalovirus negativos. Hemoglobina: 8,7 g%. Evaluación hormonal: FSH: 140,8 mIU/mL (VN: 2,3 – 6,1), LH: 14,35 mIU/mL (VN: 3 – 13), estradiol: 3,22 pg/mL (VN: 0 – 7), testosterona libre: 0,05 pg/mL (VN: 0,29 – 3,20 en mujeres y 8,6 – 55 en hombres), androstenediona: 0,06 ng/mL (VN: 0,5 – 3 en mujeres y 0,4 – 4,5 en hombres), cortisol: 11,5 µg/dL (VN: 5 – 25), TSH: 3,05 mIU/L (VN: 0,15 – 4,20), T4: 0,8 ng/dL (VN: 0,80 – 2,0).

Estudio citogenético: muestra de linfocitos de sangre periférica: 46,XY, en 50 metafases analizadas. Secuencias del gen SRY y polimorfismos STRs DYS390 y DYS19 presentes.

Evaluación cardíaca: normal. Evaluación oftalmológica: fondo de ojos: coroidosis miópica, agudeza visual OD: 19, OI: no se realizó; nistagmus pendular, exotropía alternante con ojo fijador derecho. Ecografía renal: pielocaliectasia bilateral leve; tomografía computada de tórax demostró reducción de calibre de parte media de bronquio principal izquierdo; broncoscopia: tráquea con tendencia al colapso, árbol bronquial derecho normal, árbol bronquial izquierdo con disminución de 20 – 30 % de su entrada proximal, con 2/3 distales con edema importante que disminuye la luz lo cual sugiere la posibilidad de hipoplasia pulmonar. Cintilograma pulmonar: defecto de perfusión en lóbulo superior de pulmón izquierdo e hipoperfusión generalizada en todo el resto del parénquima pulmonar. Resonancia magnética de pelvis: estructura retrovesical compatible con útero sin evidencia de ovarios; ecograma inguino – pélvico: normal; laparoscopia exploradora de pelvis: útero de 3,5 cm y vagina de 5 cm, ambas de tamaño normal; a cada lado de las trompas se observaron estructuras rudimentarias difíciles de identificar como gónadas, no se identificaron otras estructuras compatibles con ellas, sin embargo, se tomaron muestras de trompas y de restos rudimentarios, igualmente de colón para su estudio anatómico - patológico. Anatomía patológica: trompas uterinas con restos de Waltard sin tejido gonadal testicular u ovarios; fragmentos de colón con células ganglionares escasas.

Evaluación neuropsiquiátrica: retardo psicomotor, hipertonia muscular, hiperreflexia osteotendinosa y clonus agotable de miembros inferiores. Evaluación psicológica: leve compromiso de áreas del desarrollo, excepto el área motriz donde se evidencia mayor retraso; funcionalismo cognoscitivo en estadio III del período sensorio – motriz de Piaget. Electroencefalografía: normal. Resonancia magnética cerebral normal.

La investigación fue realizada en el Instituto

de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, el cual fue estudiado y avalado previamente por el Comité de Ética, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983 y el consentimiento informado de los participantes o sus representantes.

DISCUSIÓN

El Síndrome PAGOD es una rara condición genética, pocos pacientes (incluyendo el nuestro) han sido reportados. La revisión y análisis de los pacientes reportados ha demostrado tener un compromiso multiorgánico, lo cual permitió acuñar su acrónimo de PAGOD (1); además, presenta una amplia variabilidad de malformaciones en cada uno de ellos; por otro lado, todos los casos reportados tienen un cariotipo 46,XY excepto dos con cariotipo 46,XX con genitales externos femeninos o ambiguos.

Para fines de este estudio, la frecuencia de las malformaciones congénitas se agruparon en seis componentes, de acuerdo al órgano, aparato o sistema involucrado: defectos de diafragma y pared 66,6 %, genital 71,4 %, pulmón 71,4 %, corazón 80,9 %, vascular 80,9 %, gonadal 66,6 % y defectos de abdomen 42,8 %; en relación a genitales externos: fenotipo femenino 66,6 % y genitales ambiguos 28,6 %. Dentro de cada componente las malformaciones más frecuentes fueron: hernia diafragmática 38,1 %, hipoplasia pulmonar 61,9 %, hipoplasia pulmonar derecha 52,4 %, dextrocardia 38,1 %, defecto del septum auricular 38,1 %, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico 33,3 %; agonadismo 66,6 %, hipoplasia / agenesia de útero 38,1 %, derivados müllérianos anómalos o ausentes 47,6 %, anomalías de vagina 28,6 %, estructuras müllérianas y wolfianas remanentes (52,4 %), respectivamente (Tabla I).

Los estudios citogenéticos reportaron: cariotipo 46,XY (90,5 %) en 19 pacientes; el

TABLA I
ANOMALÍAS CONGÉNITAS MAS FRECUENTES POR ÓRGANO/APARATOS/
SISTEMAS OBSERVADAS EN EL SÍNDROME PAGOD

FENOTIPO	AUTORES																A	%
	2	3	4	5	1	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
Pacientes	a	b			a	b	a	b	a	b								
Diafragma y Pared	+	+	+	+	+				+	+	+		+	+	+			66,6
•Derecho	+			+	+				+	+	+		+	+	+			30
•Izquierdo									+	+	+							15
Hernia Diafragmática	+		+	+	+				+	+	+		+					38,1
•Derecho	+		+	+	+								+					23,8
•Izquierdo									+	+	+							15
Eventración de Diafragma derecho	+									+	+	+		+	+	+		35
Pared Abdominal																		30
Onfalocele, hernia umbilical						+	+				+		+		+		+	30
Pulmón	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+		+	+	+	71,4
•Hipoplasia pulmonar:	+	+	+		+	+	+			+	+	+	+		+		+	61,9
•Derecho	+	+	+		+	+	+			+	+	+	+		+			52,4
•Izquierdo										+							+	10
Corazón	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	80,9
•Dextrocardia	+		+		+	+	+			+		+		+				38,1
•Defecto del septum auricular	+	+			+					+	+				+	+	+	38,1
•Hipoplasia corazón izquierdo				+		+				+	+	+		+	+			33,3
•Síndrome de Wolff - Parkinson – White					+					+	+					+		19
Vascular	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	80,9
Aorta		+		+	+	+				+	+							30
•Coartación de la Aorta				+		+				+								15
Pulmonar	+	+	+	+	+	+	+			+	+	+		+	+		+	66,6
Retorno venoso pulmonar anómalo	+			+						+		+		+				25
Hipoplasia de arteria pulmonar derecha			+		+	+					+						+	23,8

TABLA I. (Continuación)

FENOTIPO	AUTORES																	
	2	3	4	5	1	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	A	
Pacientes	a	b			a	b	a	b	a	b								%
Otras Anomalías	+	+	+	+			+		+		+	+	+					47,6
Ducto arterioso persistente	+		+		+						+	+						23,8
Abdomen		+		+		+	+			+	+		+				+	42,8
Riñón				+		+	+										+	25
Bazo		+		+							+		+					20
Gónadas			+	+		+	+	+	+		+	+	+		+	+	+	66,6
•Ovarios (ausentes)					+	+	+	+	+		+	+					+	45
•Testículos ausentes			+	+		+	+	+	+		+		+		+	+	+	61,9
o presentes	+	+		+	+					+								25
Genitales	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+				+	71,4
Útero				+	+	+	+	+		+	+	+					+	50
•Hipoplásico / Agenesia					+	+	+	+		+	+		+				+	38,1
Derivados müllerianos anómalos o ausentes	+	+	+	+	+	+			+				+				+	47,6
Vagina (corta, doble, septada, extreme ciego)	+	+		+		+				+		+						28,6
Ductos Mülllerianos remanentes						+	+	+		+	+							25
Ductus Wolffianos remanentes	+	+		+	+			+		+								28,6
Fenotipo																		
•Femenino			+	+	+	+		+	+	+	+	+	+		+		+	66,6
•Genitales ambiguos	+	+										+		+	+		+	28,6
Cariotipo																		
•46,XY	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	90,5
•46,XX						+							+					9,5

(2) Meacham y col. (1992); (3) Sorgo y col. (1992); (4) Maaswinkel-Mooij PD y Stokvis-Brantsma WH. (1992); (5) Toriello y Higgins. (1992); (1) Kennerknecht y col. (1993); (6) Kennerknecht y col. (1995); (7) Manouvrier-Hanu y col. (2000); (8) Killeen y col. (2002); (10) Herman y col. (2005); (9) Macayran y col. (2002); (11) Kim y col. (2007); (12) Woo y col. (2004); (13) Gavrilova y col. (2009); (14) Takahashi y col. (2014); (15) Gil y col. (2014); (16) Silengo y col. (2001); (A) Delgado W y col. (nuestro Paciente)

hallazgo de dos paciente con cariotipo 46,XX (9,5 %), permite excluir al cromosoma Y como portador del defecto genético. Kennerknecht, propuso inicialmente una herencia autosómica recesiva, basado en la recurrencia en dos familias con dos hermanas (46,XX y 46,XY) y dos hermanas ambas con 46,XY, respectivamente (1,6), aunque muy pocos pacientes habían sido reportados para ese momento. Posteriormente, Manouvrier-Hanu y col (7), también reportaron la recurrencia del síndrome en hermanas 46,XY, tratándose probablemente de un nuevo síndrome de sexo reverso con herencia autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X. Aunque la recurrencia en hermanos de padres sanos plantea la posibilidad de una herencia autosómica recesiva, es de hacer notar que en estas tres familias con recurrencia, 5 pacientes fueron 46,XY y un solo paciente 46,XX, aparte de una paciente reportado por Woo y col.(12) con cariotipo 46,XX, el resto de los pacientes reportados y revisados en este trabajo fueron 46,XY, lo cual hace pensar mas en una herencia recesiva ligada al cromosoma X que en una herencia autosómica recesiva. Las condiciones que explicarían la ocurrencia de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X en una mujer son: monosomía del cromosoma X, re-arreglos estructurales del cromosoma X, los cuales en este caso se excluyen ya que a ninguno se les reportó alteración cromosómica. Otras condiciones son la inactivación preferencial del cromosoma X o ser hija de madre portadora y padre afectado.

Las malformaciones vasculares fueron agrupadas en arteria aorta (28,5 %), arteria pulmonar (66,6 %) y otras malformaciones (47,6 %) (Tabla I). El sistema vascular, aunque no incluido inicialmente en el acrónimo PAGOD, constituye un componente malformativo importante en el síndrome, el cual puede explicar el espectro de las malformaciones. El 73,3 % de los pacientes analizados presentaban malformaciones vasculares, siendo las más frecuentes coartación

de la aorta, retorno venoso pulmonar derecho anómalo, hipoplasia de arteria pulmonar derecha y la persistencia de conducto arterioso. En base a este hallazgo, proponemos agregar el componente vascular al acrónimo PAGODV.

El compromiso de diferentes órganos, aparatos y sistemas sugiere un defecto de campo de desarrollo primario (1,9,11,17). Kennerknecht y col. han propuesto que la secuencia de eventos ocurridos, por ejemplo, para las malformaciones pulmonares podría ser hipoplasia de arteria pulmonar, hipoplasia de pulmón, defecto diafrágico, o hernia diafrágica (1). De la misma manera, Manouvrier-Hanu y col. plantearon que, desde un punto de vista embriológico, las malformaciones observadas en gónadas pueden ser el resultado de una regresión secundaria precoz más que a una agenesia gonadal primariamente indiferenciada (7). Estas dos observaciones plantean la hipótesis que las malformaciones de órganos no son debidas a defectos en la formación y diferenciación del órgano en sí, sino a un evento morfogenético alterado externo al órgano íntimamente relacionado con la formación y diferenciación del órgano. Proponemos considerar la posibilidad de que la base morfogenética del síndrome PAGOD se deba a un defecto de la angiogénesis embrionaria temprana con repercusión en la organogénesis de aparatos y sistemas. Macayran y col. llamaron la atención de las malformaciones cardíacas y vasculares del síndrome haciendo referencia a las anomalías del sistema de arcos aórticos embrionarios (9). Una falla en el desarrollo de la angiogénesis embrionaria conllevaría a una deficiencia en la vascularización del tejido y consecuentemente una morfogénesis anormal, desde la agenesia del órgano, hipoplasia o malformación.

El embrión temprano se encuentra desprovisto de vasos sanguíneos y mucha de la vasculatura se deriva de fuentes intraembrionarias. El crecimiento de las estructuras embrionarias im-

plica cambios en la angiogénesis temprana (18). En consecuencia, defectos en la angiogénesis implica alteraciones de las estructuras embrionarias. Factores angiogénicos producidos en el primordio del órgano estimulan el crecimiento y brotes vasculares dentro del mesénquima. Existen familias de genes relacionados con la angiogénesis embrionaria. (Tabla II) La familia de genes VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), HEGGEG, FGF, Notch y WNT están relacionados con el remodelamiento vascular durante la embriogénesis, regeneración tisular y carcinogénesis. Entre estos factores angiogénicos se encuentra el VEGF (18). Miembros de la familia de genes VEGF: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD (FIGF) y PGF, se unen a receptores tirosina quinasa específicos (19). El gen del VEGFD humano, mapeado en Xp22.31 (14), tiene una alta expresión en pulmón, corazón, intestino delgado, pulmón fetal, útero, mamas, tejido neural y neuroblastoma y bajos niveles en músculo esquelético, colon y páncreas (19,20), y en el ratón el gen VEGF es expresado en riñones, en el oviducto gestante y en tejido neural (19). Proponemos considerar la posibilidad de que las características, y coincidentalmente las malformaciones vasculares y malformaciones de órganos, aparatos y sistemas observadas en los pacientes PAGOD, corresponden a los mismos órganos, aparatos y sistemas en los que se expresa el gen VEGFD, por lo que podemos inferir que considerando la afectación de varones (herencia recesiva ligada al cromosoma X), la localización del gen (sitio de expresión y función) y el componente malformativo vascular, el gen VEGFD es un gen candidato para el análisis mutacional en estos pacientes. No obstante, no se excluyen que mutaciones en cualquiera de los genes miembros de estas familias sean susceptibles de causar el síndrome.

Por otra parte, el Síndrome de Anoftalmia clínica con leve dismorfismo facial y variable malformaciones de pulmón, corazón y diafrag-

ma (Síndrome Microoftálmico-9, Síndrome de Matthew-Wood, Síndrome de PDAC) es una condición genética de herencia autosómica recesiva fenotípicamente variable. El único criterio diagnóstico predictivo es la anoftalmia/microftalmia severa unilateral o bilateral o combinada y malformaciones de al menos uno de los siguientes órganos: pulmón, diafragma (hernia/eventración congénita) o cardiovasculares (involucrando arterias pulmonares o tronco común aorto/pulmonar). Los casos reportados generalmente son muertes fetales/neonatales y los sobrevivientes exhiben retraso del desarrollo. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen "estimulado por el ácido retinoico-6" (STRA6; locus 15q24). El gen STRA6 codifica para una proteína de membrana involucrada en el metabolismo del retinol. La proteína actúa como receptor para los complejos de proteína que unen al retinol/retinol; la proteína remueve el retinol del complejo y lo transporta a través de la membrana celular. El gen STRA6 es miembro de un grupo de genes estimulados por ácido retinoico, proteínas transmembranas, factores de transcripción y proteínas o moléculas de señalización secretadas. Sus funciones son desconocidas. El gen es expresado durante el desarrollo del ojo, pulmón, derivados del endodermo de intestino, miembros y somitas. Posteriormente, el ácido retinoico regula la expresión de múltiples genes, incluyendo los genes STRA, donde el STRA6 se expresa durante todos los estados de desarrollo del ojo (21).

Aunado a lo anterior, también se reporta retardo del crecimiento intrauterino, baja estatura, micrognatia, pabellones auriculares grandes y de baja implantación, blefarofimosis, cejas anchas y en "alzadas o en llamaradas", agenesia o hipoplasia de nervio óptico, coloboma, puente nasal ancho, comunicación interventricular, comunicación interauricular, aurícula izquierda hipoplásica, ventrículo único, dilatación de aurícula, dilatación de ventrículo, ventrículo

TABLA II
GENES INVOLUCRADOS EN LA ANGIOGÉNESIS

Gen	Nombre	Locus
VEGFR1 (FLT1)	RECEPTOR 1 FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR / RECEPTOR DEL FACTOR DE PERMEABILIDAD VASCULAR	13q12.2-q12.3
VEGFR2 (KDR)	RECEPTOR-2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TIROSIN KINASA)	4q12
VEGFR3 (FLT4)	RECEPTOR-3 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR	5q35.3
VEGF	FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR	6p21.1
VEGFB	FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR B	11q13.1
VEGFC	FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR C	4q34.3
VEGFXD (FIGF)	FACTOR DE CRECIMIENTO DE ENDOTELIO VASCULAR INDUCIDO POR FOS	Xp22.2
VEGFE	FACTOR D DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS	11q22.3
PIGF	FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO	14q24.3
NRP1	NEUROFILINA 1	10p11.22
NRP2	NEUROFILINA 2	2q33.3
PDGF: A, B y C	FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS	22q13.1, 4q32.1, 7p22.3.
EGF	FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMAL	4q25
KGF	FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE KERATINOCITOS	15q21.2
IGF	FACTOR DE CRECIMIENTO PARECIDO A INSULINA	12q23.2
PGE2	RECEPTOR DE LA PROSTAGLANDINA E2	14q22.1
TGF- α	FACTOR ALFA DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE	2p13.3
TGF- β	FACTOR BETA DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE	19q13.2
IL-1 α	INTERLEUKINA 1 α	2q13
IL-6	INTERLEUKINA 6	7p15.3
HRE	FACTOR 3 INDUCIDO POR HIPOXIA (SUBUNIDAD ALFA)	19q13.32
HIF-1	FACTOR 1 INDUCIDO POR HIPOXIA (SUBUNIDAD ALFA)	14q23.2
HIF-2	FACTOR 2 INDUCIDO POR HIPOXIA (SUBUNIDAD ALFA)	2p21
PKC	PROTEIN KINASA C	
MAPK1 (ERK2)	MAP KINASA (protein kinasa mitógena activada)	22q11.21-q11.22
PI3K	FOSFATILINOSITOL KINASA-3 (sub-unidades alfa, beta, gamma, delta, varias sub-unidades regulatorias)	
FAK	SUB-FAMILIA DE TIROSIN PROTEIN KINASA	
PLCG1	γ -FOSFOLIPASA C	20q12
STRA6	ESTIMULADO POR ÁCIDO RETINOICO-6	15q24.1
ARD1	N- α -acetiltransferasa 10	Xq28

izquierdo hipoplásico, estenosis de la válvula pulmonar, ductus arterioso permeable, agenesia de los vasos pulmonares, atresia de arteria pulmonar, displasia alveolar y capilar, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, tronco arterial común, arco aórtico derecho. Hipoplasia pulmonar bilateral (generalmente), agenesia pulmonar (generalmente), insuficiencia respiratoria bilateral alveolar o capilar, displasia pulmonar unilobular, hernia diafragmática, eventración diafragmática, bazo hipoplásico, hernia inguinal, testículo ausente, criptorquidia, útero hipoplásico, bicorne, riñón en herradura, hidronefrosis pélvica renal, riñón hipoplásico, arterias renales hipoplásicas, retraso mental, hipotonía profunda y letalidad temprana en la mayoría de los casos (22).

El Síndrome PDAC es diagnóstico clínico diferencial para el Síndrome de PAGOD, donde su sospecha diagnóstica y criterio mayor es la presencia de anoftalmia/microftalmia unilateral o bilateral en el paciente; no obstante, en los casos reportados por la literatura y en el presentado en este estudio no se cumple este criterio.

Resulta interesante que el gen *ARD1* (*ARD1A*, N- α -acetiltransferasa 10; locus Xq28) codifica para una acetiltransferasa de proteínas; la enzima media la interacción con la proteína codificada por el gen *HIF1A* (Factor 1 inducido por hipoxia) regulando su estabilidad, lo cual a su vez aumenta la expresión de ARNm del gen *VEGF* (Factor de crecimiento del endotelio vascular), responsable de la angiogénesis en condiciones de hipoxia (Fig. 1). El gen *HIF1A* es un factor de transcripción expresado en condiciones de hipoxia como respuesta celular y sistémica. El gen juega un papel clave regulando genes del metabolismo energético, angiogénesis y la apoptosis (23). En condiciones de hipoxia los niveles de ARNm de *VEGF*, inducidos por *HIF1A*, aumentan (24).

Al mismo tiempo, el gen *ARD1* regula significativamente genes y sus vías descendentes,

entre ellos el gen *STRA6* cuya mutación origina el Síndrome PDAC perteneciente a las microftalmias asociadas. Mutaciones en el gen *ARD1* podría generar tres situaciones fenotípicamente similares: 1° Desregulación significativa de genes y sus vías descendentes para microftalmia asociada, incluyendo *STRA6* (Síndrome PDAC), 2° Falla en la interacción con el gen *HIF1A* por lo que disminuiría la expresión de *VEGF* (Síndrome PAGOD) y, 3° Un fenotipo similar pero quizás más severo que finalizaría probablemente en abortos o muertes neonatales. En resumen, dos cuadros fenotípicos similares, uno por falla de la angiogénesis (PAGOD) y el otro por alteración del metabolismo del ácido retinoico.

En Genética existe un término llamado fenocopia. La fenocopia es el fenotipo que se induce por factores no genéticos, pero que reproduce el fenotipo producido habitualmente por un determinado genotipo. Este rasgo no es heredado ni se transmitirá a la prole. El Síndrome de Deficiencia de Vitamina A es una fenocopia y representaría la fenocopia para al menos el Síndrome PAGOD y PDAC.

La primera evidencia que la deficiencia de vitamina A induce malformaciones congénitas se observó en cerdos hembras cuando fueron alimentadas con una dieta deficiente en vitamina A antes de su apareamiento y treinta días después de iniciada la gestación. Las malformaciones más frecuentes fueron oculares (anoftalmia, microftalmia, macroftalmia y ceguera), labio-paladar hendido, pabellones auriculares y renales. Las investigaciones de lo anterior en ratas fue reconocido como "Síndrome por deficiencia de vitamina A en ratas" cuyas malformaciones frecuentes fueron: resorción del producto gestacional, abortos, defectos oculares, defectos del tracto genito-urinario (42%): hipospadia en base de pene, ausencia o desarrollo incompleto de ductos de Wolf o Müller o persistencia de ambos ductos, insuficiencia de vesículas semi-

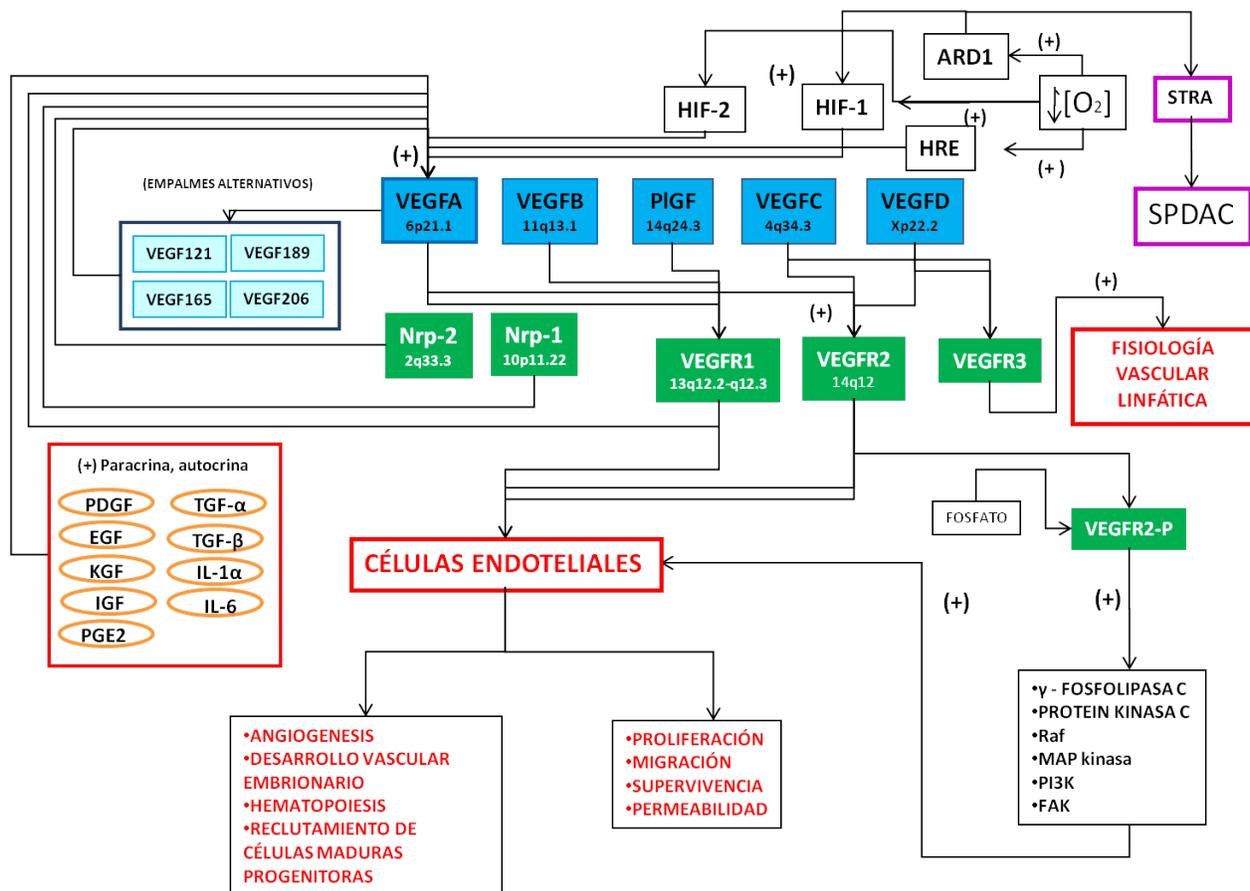


Fig.1. Regulación génica de la Angiogénesis

nales y glándulas bulbo-uretral, criptorquidea, agenesia de vagina y metaplasia queratinizante restringido a tracto genito-urinario; malformaciones renales (38%) como riñones en herradura, riñones ectópicos, inserción anómala de uréteres en sitios anormales; hernia diafragmática (31%); en pulmón (4%) se encontró agenesia o pulmón rudimentario; en arco aórtico (9%) y corazón (4%) se observó comunicación interventricular y falla del desarrollo (corazón trabeculado); fisuras faciales, defectos de miembros (ectrodactilia, sindactilia, reducción, polidactilia). Otras malformaciones no reportadas y no asociadas al síndrome de deficiencia de vitamina A y que deben ser consideradas como parte

del síndrome son defectos craneofacial (cerebro posterior, nervios craneales post-óticos, arcos faríngeos, vesícula ótica), vasculares (vena cardinal, válvula sinoauricular), defectos en esqueleto axial y extremidades anteriores (25).

En nuestro paciente, la gestación fue controlada con suplemento polivitamínicos. Padres aparentemente sanos, no consanguíneos. No se determinaron niveles de ácido retinoico al paciente ni a la madre. En una gestación posterior al caso el producto fue normal. La salud materna, la no consanguinidad y buena alimentación con suplemento polivitamínicos durante la gestación no apoya la hipótesis de una Deficiencia de Vitamina A; por otra parte, la paciente no

presentó anoftalmia/microftalmia como criterio diagnóstico predictivo en SPDAC.

En conclusión, 1° Se trata de un nuevo caso Síndrome de PAGOD. 2° El componente vascular en el Síndrome PAGOD es determinante por lo que se sugiere agregar el componente "V" al acrónimo PAGODV. 3° Proponemos el gen VEGFD como gen candidato de causa de Síndrome PAGODV, basado en el hecho que la gran mayoría de los casos son 46,XY y que el gen se localiza en Xp22.2. 4° La similitud de fenotipos entre PAGOD y SPDAC se explicaría por lo relacionado de las vías metabólicas implicadas, donde el primero resultaría por mutación de genes relacionados con la angiogénesis, el segundo por mutación del gen STRA6, estimulado por ácido retinoico, factores de transcripción, expresado durante el desarrollo del ojo, pulmón, corazón, genitourinario, entre otras, durante el desarrollo embrionario y en los mismos órganos de expresión del VEGFD. 5° Estas dos vías metabólicas se conectan a través del gen ARD1 (N- α -acetiltransferasa 10), el cual estimula al gen HIF1 (Factor inducido por hipoxia) y este al gen VEGF (angiogénesis), y por otra parte, con al gen STRA6 causante del Síndrome PDAC. 6° El gen STRA6 es estimulado por ácido retinoico, por lo que si el gen STRA6 esta mutado originaría el Síndrome PDAC y si existiera una condición de déficit de ácido retinoico (vitamina A) durante la gestación entonces pudiera originar un síndrome por deficiencia de vitamina A, igual al síndrome por deficiencia de vitamina A en ratas, por lo que se estaría en presencia de una fenocopia. 7° La herencia propuesta basada en el ordinal 3° es "Recesiva ligada al cromosoma X" al menos para la mayoría de los casos, sin descartar que los casos observados en hermanos puedan deberse a mutaciones en otros genes como STRA6, VEGFA, VEGFB, VEGFC, transcritos de VEGFA mediante empalmes alternativos, HIF1, HIF2, entre otros. (Fig. 1).

REFERENCIAS

1. **Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, Negri G, Vogel W.** Familial occurrence of agonalism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47(8): 1166-1170.
2. **Meacham LR, Winn KJ, Culler FL, Parks JS.** Double vagina, cardiac, pulmonary, and other genital malformations with 46,XY karyotype. *Am J Med Genet* 1992; 41(4): 478-481.
3. **Sorgo W, Gortner L, Bartmann P, Streb H.P, Oberhoffer R, Teller W.M, Zachmann M, Heymer B, Graf M, Lattermann U, Jäger RJ, Ebensperger C.** Gonadal agenesis in a 46,XY female with multiple malformations and positive testing for the sex-determining region of the Y chromosome. *Horm Res* 1991; 35(3-4): 124-131.
4. **Maaswinkel-Mooij PD, Stokvis-Brantsma WH.** Phenotypically normal girl with male pseudohermaphroditism, hypoplastic left ventricle, lung aplasia, horseshoe kidney, and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet* 1992; 42(5): 647-648.
5. **Toriello HV, Higgins JV.** Report of another child with sex reversal and cardiac, pulmonary, and diaphragm defects. *Am J Med Genet* 1992; 44(2): 252.
6. **Kennerknecht I, von Saurma P, Brenner R, Just W, Barbi G, Sorgo W, Heinze E, Wolf AS, Schneider V, Günther KP, Teller WM, Vogel W.** Agonalism in two sisters with XY gonosomal constitution, mental retardation, short stature, severely retarded bone age, and multiple extragenital malformations: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 1995;

- 59(1): 62-67.
7. **Manouvrier-Hanu S, Besson R, Cousin L, Jeanpierre C, Kacet N, Cartigny M, Devisme L, Storme L, De Martinville B, Lequien P.** Sex reversal and diaphragmatic hernia in phenotypically female sibs with normal XY chromosomes. *J Med Genet* 2000; 37(4): 315-318.
 8. **Killeen OG, Kelehan P, Reardon W.** Double vagina with sex reversal, congenital diaphragmatic hernia, pulmonary and cardiac malformations: another case of Meacham syndrome. *Clin Dysmorphol* 2002; 11(1): 25-28.
 9. **Macayran JF, Doroshov RW, Phillips J, Sinow RM, Furst BA, Smith LM, Lin HJ.** PAGOD syndrome: eighth case and comparison to animal models of congenital vitamin A deficiency. *Am J Med Genet* 2002; 108(3): 229-234.
 10. **Herman TE, McAlister WH, Stazzone MM.** PAGOD syndrome: a new abdominal finding and risk of sudden death. *J Perinatol* 2005; 25(5): 349-351.
 11. **Kim JB, Park JJ, Ko JK, Goo HW, Kim YH, Park IS, Yun TJ, Seo DM.** A case of PAGOD syndrome with hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 114(2): 270-271.
 12. **Woo HH, Lo IF, Tse HY, Lam ST, Tang CH.** XX-agonadism in a fetus with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2004; 126A(1):104-105.
 13. **Gavrilova R, Babovic N, Lteif A, Eidem B, Kirmani S, Olson T, Babovic-Vuksanovic D.** Vitamin A deficiency in an infant with PAGOD syndrome. *Am J Med Gen Part A* 2009; 149: 2241-2247.
 14. **Takahashi K, Miyake A, Nakayashiro M.** Hypoplastic left heart syndrome in PAGOD syndrome. *Pediatr Int* 2014; 56(3): 422-424.
 15. **Gil L, Sánchez-de-Toledo J, Ferreres JC, Vendrell T, Ruiz-Campillo CW, Balcells J.** Diaphragmatic defect, congenital heart disease, agonadism: a new case of PAGOD syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2014 Feb 26. pii: S1695-4033(13)00476-1.
 16. **Silengo M, Del Monaco A, Linari A, Lala R.** Low birth-weight, microcephalic malformation syndrome in a 46,XX girl and her 46,XY sister with agonadism: third report of the Kennerknecht syndrome or autosomal recessive Seckel-like syndrome with previously undescribed genital anomalies. *Am J Med Genet* 2001; 101(3): 275-278.
 17. **Oyer CE, Ramos D, Shoji T, Tantravahi U.** 46,XX gonadal agenesis in a neonate with multiple congenital anomalies: case report and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1994; 14(6): 967-972.
 18. **Carlson BM.** *Embriología Humana y Biología del Desarrollo.* 2ª Ed 2000. Ediciones Harcourt. Sistema Cardiovascular.
 19. **Katoh Y, Katoh M.** Comparative integromics on VEGF family members. *Int J Oncol* 2006; 28(6): 1585-1590.
 20. **Yamada Y, Nezu J, Shimane M, Hirata Y.** Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF-D. *Genomics* 1997; 42(3): 483-488.
 21. **Segel R, Levy-Lahad E, Pasutto F, Picard E, Rauch A, Alterescu G, Schimmel MS.** Pulmonary hypoplasia–diaphragmatic hernia–anophthalmia–cardiac defect (PDAC) syndrome due to STRA6 mutations—What are the minimal criteria? *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A:2457–2463.
 22. **Online Mendelian Inheritance In Man. “Microphthalmia, Syndromic 9; MCOPS9”.** [en línea]. [Junio 2014]. Disponible en: [Http://Omim.Org/Clinicalsyndromes/601186?Search=Str6&Highlight=Str6](http://omim.org/Clinicalsyndromes/601186?Search=Str6&Highlight=Str6).
 23. **Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL.** Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-

- helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12):5510-5514.
- 24. Semeza GL.** HIF-1 and human disease one highly involved factor. *Genes Dev* 2000; 14:1983-1991.
- 25. Clagett-Dame M, DeLuca HF.** The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annu. Rev. Nutr.* 2002; 22:347-381.