

3. Ballock RT, Newton PO, Evans SJ, Estabrook M, Farnsworth CL, Bradley JS. A comparison of early versus late conversion from intravenous to oral therapy in the treatment of septic arthritis. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:636–42.
 4. Pääkkönen M, Kallio MJ, Peltola H, Kallio PE. Pediatric septic hip with or without arthrotomy: Retrospective analysis of 62 consecutive non neonatal culture-positive cases. *J Pediatr Orthop B*. 2010;19:264–9.
 5. Lipczyk Z, Niedzielski J, Midel A, Krol R. Management of early symptoms of acute septic hip in neonates and infants - conservative or surgical? *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*. 2001;66:429–34.
 6. Smith SP, Thyoka M, Lavy CB, Pitani A. Septic arthritis of the shoulder in children in Malawi. A randomised, prospective study of aspiration versus arthrotomy and washout. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84:1167–72.
 7. Journeau P, Wein F, Popkov D, Philippe R, Haumont T, Lascombes P. Hip septic arthritis in children: Assessment of treatment using needle aspiration/irrigation. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011;97:308–13.
 8. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1251–7.
 9. Alonso Rueda I, Terol Barrero P, López Moreira O, Valverde Fernández J, Romero Cachaza J. Diez años de seguimiento de las artritis sépticas en nuestro hospital. Madrid: V Congreso de la Sociedad Española de Infectología pediátrica; 2010.
 10. Mitha A, Boulyana M, Hue V, Pruvost I, Martinot A, Dubos F, European French-speaking expert group. Consensus in diagnostic definitions for bone or joint infections in children by a Delphi method with European French-speaking experts. *Acta Paediatr*. 2012;101:e350–6.
- M.J. Muñoz Vilches^{a,*}, P. Terol Barrero^b, E. Calderón Sandubete^c, J. Romero Cachana^b y J. Carpio Elías^d
- ^a Servicio de Pediatría, Unidad de Infectología pediátrica, Hospital Infanta Luisa, Sevilla, España
^b Servicio de Pediatría, Unidad de Infectología pediátrica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España
^c Servicio de Medicina Interna de los hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Departamento del Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España
^d Servicio de Traumatología y Ortopedia Infantil, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: yochere@yahoo.es
 (M.J. Muñoz Vilches).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.018>

Fenotipo clínico de una paciente con delección de *FOXP1*



Clinical phenotype of a patient with *FOXP1* deletion

Sr. Editor:

El retraso generalizado del desarrollo o retraso madurativo hace referencia a aquellos niños menores de 5 años con discapacidad intelectual en los que, dada la dificultad para realizar pruebas psicométricas, el diagnóstico de retraso mental no puede ser preciso¹. Identificar la etiología de este retraso continúa siendo un reto en la actualidad a pesar de los avances en genética, neuroimagen y enfermedades metabólicas.

Presentamos el caso clínico de una niña de 3 años y 8 meses, en seguimiento en consultas de Neurología por retraso generalizado del desarrollo. Remitida a los 10 meses de edad desde Oftalmología con los diagnósticos añadidos de hipoplasia del nervio óptico derecho y estrabismo convergente bilateral. Entre los antecedentes familiares, obstétricos y perinatales no hay ningún dato de interés. Presenta un retraso leve en los hitos del desarrollo psicomotor desde las primeras etapas. Durante el seguimiento logra la marcha libre a los 18 meses, mantiene un retraso manipulativo y del lenguaje, siendo más marcado a nivel expresivo. Destaca un fenotipo peculiar con frente prominente, fisuras palpebrales descendentes,

narinas antevertidas y paladar ojival (fig. 1); siendo el resto de la exploración física y somatometría normales. Se objetiva tendencia a mantener la boca entreabierta y la aparición de un incisivo único superior, confirmándose, tras realización de Rx facial, la presencia del incisivo definitivo.

Se realizan analítica sanguínea con perfil metabólico y hormonas tiroideas, RM craneal con espectroscopia, EEG, potenciales evocados auditivos y visuales del tronco cerebral; cariotipo y estudio de reordenamientos subteloméricos



Figura 1 Fenotipo de la paciente apreciándose una frente amplia y prominente, implantación del pelo frontal hacia arriba, fisuras palpebrales hacia abajo, boca entreabierta e incisivo superior único.

y de trastornos genómicos recurrentes por MLPA, todos ellos con resultado de normalidad.

Posteriormente, se amplía el estudio para descartar anomalías submicroscópicas mediante la técnica de *array* CGH, empleándose un *array* genómico personalizado enriquecido en más de 380 regiones relacionadas con síndromes de microdelección/microduplicación, regiones subteloméricas y pericentroméricas y genes relacionados con discapacidad intelectual y alteraciones del desarrollo (KaryoArray®, basado en la plataforma Agilent de 8×60k)². Esta técnica permitió identificar una alteración genómica de aproximadamente 379,48 Kb en el cromosoma 3, región 3p13, que provoca la pérdida de una de las 2 copias del gen *FOXP1*.

Las proteínas con dominios FOX parecen actuar como factores de transcripción, modulando la activación de otros genes mediante su unión con el ADN³. El gen *FOXP1* aparece citado por primera vez en un artículo de 2001, junto a *FOXP2*, donde identifican estos 2 nuevos genes actuando como represores transcripcionales en el pulmón de ratones³. En octubre de ese año aparece la primera relación entre genes *FOXP*, concretamente *FOXP2* y el habla⁴. La unión al ADN de esta proteína FOX2 está condicionada por su interacción con otras moléculas de FOX2, pero también a la formación de heterodímeros con FOX1 o FOX4⁵, siendo posible que la mutación de estos genes diese lugar también a alteraciones del lenguaje y del habla.

Han sido publicados en la literatura varios pacientes con pérdida de una de las 2 copias del gen *FOXP1 de novo*⁶⁻¹⁰. Estos pacientes presentaban retraso mental o generalizado del desarrollo, con antecedentes perinatales sin incidencias. Todos tuvieron retraso en el desarrollo motor grueso; empezaron a hablar tardíamente, estando el lenguaje expresivo más afectado que el comprensivo. Algunos tuvieron tendencia a mantener la boca entreabierta y dificultades para la deglución; siendo frecuentes también, problemas comportamentales como hiperactividad y rasgos del espectro autista. Varios de estos pacientes presentaban una frente prominente, implantación del pelo frontal hacia arriba y fisuras palpebrales descendentes. La RM y el EEG resultaron normales en la mayoría de los pacientes descritos, encontrándose un caso con malformación Chiari tipo I, hipoplasia cerebelosa, cuerpo calloso dismórfico y descargas epilépticas en el EEG⁹, y otro, con ventrículos cerebrales prominentes¹⁰. Así, la delección o pérdida de una de las 2 copias de *FOXP1* no solo se relacionaría con alteraciones verbales, sino que conduciría a un desarrollo anormal de estructuras cerebrales implicadas en procesos cognitivos y psicomotrices⁸. La delección aislada de *FOXP1* parece relacionarse por tanto con retraso mental, afectación motora y del lenguaje, principalmente expresivo y, con un fenotipo peculiar como el descrito en nuestra paciente.

El examen dismorfológico continúa teniendo un alto rendimiento diagnóstico pudiendo orientarnos a genes o mutaciones específicas, sobre todo, dada la falta de disponibilidad y el alto coste de algunas pruebas genéticas. De esta forma, parece interesante descubrir el fenotipo clínico de enfermedades descritas recientemente gracias a la genética. Así, al examen físico y exploración neurológica, hemos de añadir este examen dismorfológico, porque en muchos casos anomalías menores pueden evidenciar un diagnóstico etiológico¹.

Bibliografía

1. Moeschler JB, Shevell M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*. 2006;117:2304–16.
2. Vallespín E, Palomares Bralo M, Mori MÁ, Martín R, García-Miñaur S, Fernández L, et al. Customized high resolution CGH-array for clinical diagnosis reveals additional genomic imbalances in previous well-defined pathological samples. *Am J Med Genet*. 2013;161:1950–60.
3. Shu W, Yang H, Zhang L, Min Lu M, Morrisey EE. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *J Biol Chem*. 2001;276:27488–97.
4. Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*. 2001;413:519–23.
5. Li S, Weidenfeld J, Morrisey EE. Transcriptional and DNA binding activity of the FOX1/2/4 family is modulated by heterotypic and homotypic protein interactions. *Mol Cell Biol*. 2004;24:809–22.
6. Carr CW, Moreno de Luca D, Parker C, Zimmerman HH, Ledbetter N, Lese Martin C, et al. Chiari I malformation, delayed gross motor skills, severe speech delay, and epileptiform discharges in a child with FOX1 haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:1216–20.
7. Horn D, Kapeller J, Rivera-Brugués N, Moog U, Lorenz-Depiereux B, Eck S, et al. Identification of FOX1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Hum Mutat*. 2010;31:1851–60.
8. Hamdan FF, Daoud H, Rochefort D, Piton A, Gauthier J, Langlois M, et al. De novo mutations in FOX1 in cases with intellectual disability, autism, and language impairment. *Am J Hum Genet*. 2010;87:671–8.
9. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with FOX1 deletions and mutations. *Mol Syndromol*. 2011;2:213–6.
10. Le Fevre AK, Taylor S, Malek NH, Horn D, Carr CW, Abdul-Rahman OA, et al. FOX1 mutations cause intellectual disability and a recognizable phenotype. *Am J Med Genet*. 2013;161:3166–75.

T. Blanco Sánchez^{a,*}, A. Duat Rodríguez^a,
V. Cantarín Extremera^a, P. Lapunzina^{b,d},
M. Palomares Bralo^{c,e} y J. Nevado Blanco^{c,e}

^a Servicio de Neurología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Unidad de Genética Clínica, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^e Unidad de Genómica Estructural y Funcional, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: teresablanc@hotmail.com
(T. Blanco Sánchez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.06.007>