

# Síndrome de Sheldon-Hall. Hallazgos en el periodo neonatal

R. Ortiz Movilla<sup>1</sup>, R. Cazorla Calleja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neonatología. <sup>2</sup>Unidad de Neurología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid)

## Resumen

El síndrome de Sheldon-Hall es un cuadro poco frecuente que pertenece al grupo de artrogriposis distales, patologías que presentan contracturas articulares de predominio distal sin una afectación neurológica o muscular primaria. De herencia autosómica dominante, se ha implicado a diversos genes en su etiopatogenia, aunque sólo se ha podido demostrar una alteración genética de base en aproximadamente la mitad de los pacientes afectados. Presentamos un caso de esta rara enfermedad de diagnóstico neonatal en una paciente sin antecedentes familiares, en la que se pudo identificar una variante patogénica *de novo* en el gen *TNNT3*. Analizamos también las características fenotípicas de este síndrome, así como el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

## Palabras clave

Síndrome de Sheldon-Hall, recién nacido, artrogriposis, artrogriposis distales, artrogriposis distal 2B, gen *TNNT3*

## Abstract

*Title:* Sheldon-Hall syndrome. Findings in the neonatal period

Sheldon-Hall syndrome is a rare disease, which belongs to the group of distal arthrogryposis that shows distal joint contractures without primary neurological or muscular involvement. It has an autosomal dominant inheritance pattern, with several genes implicated in its etiopathogeny, although a genetic alteration has been demonstrated only in half of the affected patients. We present a case of this rare disease with neonatal diagnosis in a patient with no family history, in which we could demonstrate a genetic *de novo* pathogenic variant in *TNNT3* gene. We also describe the phenotypic characteristics of this syndrome as well as the diagnosis, management and prognosis of these patients in the long term.

## Keywords

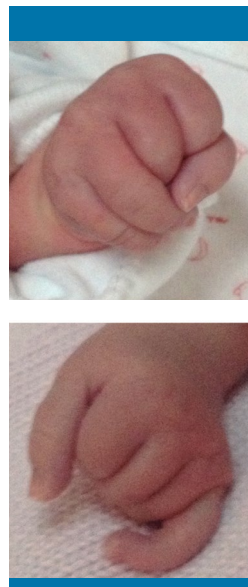
Sheldon-Hall syndrome, newborn, arthrogryposis, distal arthrogryposis, distal arthrogryposis type 2B, *TNNT3* gene

## Introducción

El síndrome de Sheldon-Hall (SSH) es una entidad rara, caracterizada por contracturas articulares congénitas múltiples distales y hallazgos faciales sutiles, que forma parte de las artrogriposis distales (AD), conjunto de enfermedades caracterizadas por contracturas congénitas en las articulaciones de las manos o los pies, que afectan a 2 o más áreas del cuerpo, sin un defecto neurológico o muscular primario asociado<sup>1-3</sup>. En la actualidad, entre las AD se reconocen 10 síndromes con elementos diferenciadores entre sí, basándose en hallazgos fenotípicos y genéticos<sup>4,5</sup>. En el SSH (también denominado AD 2B) se ha podido demostrar la alteración genética en la mitad de los casos aproximadamente, la mayoría de ellos con un patrón de herencia autosómico dominante, en familias con varios miembros afectados<sup>2,6</sup>. Sin embargo, cuando la mutación ocurre *de novo*, sin antecedentes familiares presentes, la caracterización del síndrome constituye un reto diagnóstico, dada la rareza del cuadro y la presencia de varios genes implicados en su desarrollo. Presentamos un caso clínico de SSH en una recién nacida sin antecedentes familiares de esta enfermedad, producido por una mutación *de novo* en el gen *TNNT3*. Analizaremos los hallazgos fenotípicos encontrados y revisaremos la etiopatogenia, el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de estos pacientes.



**Figura 1.** Fenotipo general. Además de las contracturas articulares en ambas manos, se aprecia la presencia de micrognatia, leve microstomía, orejas de implantación baja y astrágalo vertical congénito derecho



**Figura 2.** Detalles de las extremidades superiores. Se aprecia una desviación carpal cubital, así como una camptodactilia con afectación de las articulaciones interfalángicas proximal y distal en el segundo y tercer dedos de la mano derecha, y del segundo al cuarto dedos de la mano izquierda. Existen además una superposición de pulgares y clinodactilia del meñique izquierdo

## Caso clínico

Recién nacida a término, con un peso límite (2.500 g) para la edad gestacional (38 semanas), tercera hija de pareja sana, no consanguínea, sin antecedentes de enfermedades neurológicas, musculares o articulares. La gestación cursó sin incidencias, hasta que en la semana 29 se constató la presencia de polihidramnios y alteraciones posturales de ambas manos, con los dedos pulgar y meñique acabalgados sobre el resto. Dado el aumento del polihidramnios, precisó amniodrenaje a las 34 semanas de edad gestacional, con la realización de estudios bioquímicos, microbiológicos y genéticos en el líquido amniótico, que fueron normales (cariotipo 46,XX y array-CGH). En ese momento se realizó también una resonancia magnética fetal, que confirmó las alteraciones posicionales de las manos, sin otros hallazgos asociados, con una discreta hipomotilidad del feto.

Nació por cesárea (iterativa), con un test de Apgar (al cabo de 1 y 5 min) de 7/7. Preciso reanimación con presión positiva intermitente y colocación nasal de presión positiva continua en las vías respiratorias desde el paritorio, sin necesidad de oxígeno suplementario. La evolución respiratoria fue buena, lo que permitió la retirada del soporte ventilatorio a las 12 horas de vida. Al nacimiento presentaba hallazgos fenotípicos craneofaciales dismórficos sutiles, con pabellones auriculares de implantación discretamente baja y rotación posterior, fisuras palpebrales pequeñas de orientación ligeramente antimongoloide, microstomía, paladar ligeramente elevado y micrognatia leve (figura 1). En los miembros superiores mostraba una limitación a la flexoextensión en ambos carpos, con alteraciones posicionales en ambas manos: la derecha con desviación cubital, acabalgamiento del primer, cuarto y quinto dedos sobre el segundo y el tercero, con camptodactilia de estos dos últimos, y la izquierda con camptodactilia del segundo al cuarto dedos, pulgar sobrepuesto, clinodactilia del meñique y desviación cubital (figura 2). No presentaba limitaciones a la movilidad de los codos ni de los hombros. En los miembros inferiores mostraba un astrágalo vertical congénito derecho, con normalidad del pie contralateral y sin alteraciones articulares en las rodillas o caderas (figura 1). Desde el punto de vista neurológico, la exploración fue normal, salvo por una hipotonía axial leve.

Durante el periodo neonatal se completó el estudio con determinaciones analíticas, perfil hepatorenal, iónico, cifras de creatinofosfoquinasa, gasometría y controles ecográficos (craneal, abdominal, caderas, función cardiaca), con resultados normales. Se realizó una serie ósea, que también resultó normal salvo por las alteraciones descritas en ambas manos y en el pie derecho.

Tras revisar la bibliografía, los hallazgos fenotípicos, con ausencia de sintomatología neurológica o muscular y la normalidad de las pruebas complementarias, se realizó un diagnóstico de presunción de AD y posible SSH. Se hicieron una secuenciación masiva dirigida a partir de la sospecha clínica (exoma *ad hoc*) y un análisis Sanger posterior, que demostró la variante patogénica c.187C>T en el gen *TNNT3* (región 11p15.5) de la recién nacida, sin que se encontrara dicha variante en las muestras de sus padres.

La evolución clínica en los primeros 18 meses de vida ha sido favorable. La paciente recibió tratamiento rehabilitador y ortésico para las contracturas digitales de las manos, con mejoría franca de la movilidad y de la funcionalidad. También recibió tratamiento rehabilitador, ortésico y quirúrgico del astrágalo vertical congénito, que le permitió realizar una marcha liberada sin ayuda desde los 14 meses y alcanzar una buena respuesta funcional global, sin equinismo ni deformidad del pie. La exploración neurológica y el desarrollo psicomotor de la niña son normales actualmente, y no ha presentado otros eventos intercurrentes de interés.

## Discusión

En 1996, Bamshad et al.<sup>4</sup> clasificaron las AD en 9 subtipos diferentes en función de los hallazgos fenotípicos asociados. Estas enfermedades, descritas por primera vez en 1982, se englobaron en su origen en 2 grandes grupos: AD tipo 1 (contracturas articulares sin otros hallazgos fenotípicos asociados) y AD tipo 2, con 5 subtipos asociados<sup>2</sup>. Con el trabajo de Bamshad et al. se simplificó y amplió esta clasificación y se agruparon estas entidades en 9 subtipos, añadiéndose, además de la descripción fenotípica, los hallazgos genéticos conocidos por entonces de cada entidad. En esa clasificación, la AD tipo 2 (o síndrome de Freeman-Sheldon) se caracterizaba por contracturas y deformidades articulares distales y un fenotipo facial muy característico: boca pequeña, labios fruncidos, barbilla con hoyuelo en H y aspecto de «cara silbadora»<sup>7</sup>. En 1997 se incluyó una variante de este síndrome, con hallazgos fenotípicos faciales más sutiles (leves) que los del síndrome de Freeman-Sheldon, denominado síndrome de Sheldon-Hall<sup>5,8</sup>.

En conjunto, no existen datos fiables de prevalencia del SSH, así como del conjunto de las AD, aunque son cuadros raros, poco descritos en la literatura. Entre todas las AD, el SSH probablemente sea el más frecuente<sup>2</sup>. Se caracteriza por una presentación fenotípica muy variable, aunque todos los pacientes tienen en común la presencia de contracturas articulares congénitas limitadas a las manos y los pies, frecuentemente con camptodactilia, desviación cubital y mala posición de los dedos, que se encuentran superpuestos unos sobre otros<sup>1,2,5,8</sup>. En los pies puede haber alteraciones por fusión tarsal, astrágalo vertical congénito, pie equinovaro o pies talos-valgos. La gravedad de las contracturas puede variar sustancialmente entre los miembros superiores e inferiores, así como entre ambos lados del cuerpo, como se puso de manifiesto en este caso. En algunos pacientes puede haber una escoliosis o una displasia del desarrollo de las caderas<sup>8</sup>. Las contracturas son más graves al nacimiento y no progresan con el tiempo, siempre que se realice un precoz y adecuado tratamiento ortopédico. Los hallazgos faciales son más sutiles, e incluyen micrognatia, pliegues nasolabiales marcados, facies triangular, hipoplasia malar y paladar elevado<sup>1,2,5,8</sup>. El movimiento facial global puede estar algo disminuido. El desarrollo psicomotor y el crecimiento de los individuos afectados suele ser normal, aunque puede encontrarse cierto retraso en la adquisición de hitos de manipulación fina y gruesa, posiblemente debido al problema articular. El desarrollo cognitivo y el lenguaje no se ven afectados. La esperanza de vida es normal<sup>2</sup>.

El SSH tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y está causado por mutaciones en genes que codifican isoformas de troponina I o miosina embrionaria, presentes en las fibras musculares rápidas (genes *TNNT3*, *MYH3*, *TNNI2* o *TPM2*)<sup>2,6,9-14</sup>. Las mutaciones en estos genes explican aproximadamente la mitad de los casos estudiados hasta la fecha. Los casos restantes estarían producidos por mutaciones en otros genes o regiones regulatorias todavía no identificadas. En la paciente del presente caso el defecto genético se encontró en el gen *TNNT3*, situado cerca del gen *TNNI2*, en el brazo corto del cromosoma 11. Este gen, de 19 kb con 19 exones (2 específicos del periodo fetal) codifica una isoforma de troponina T, proteína que forma parte del aparato contráctil de las fibras musculares rápidas<sup>15</sup>. En concreto, la variante patogénica *missense* identificada (cambio de citosina por timina en la posición 187 del exón 9) conlleva una sustitución del aminoácido arginina por cisteína en el residuo 63 de la proteína, que fue descrita por primera vez en 2011 en una familia con 5 miembros afectados por esta enfermedad, en los que se encontraron las anomalías faciales y digitales características del SSH, así como la presencia de astrágalo vertical congénito en uno de los pacientes<sup>14</sup>. Se cree que las variantes patogénicas de estos genes producirían una hipercontractilidad de las fibras musculares rápidas, ya sea por un aumento en la sensibilidad al calcio (gen *TNN2*) o por un incremento en la actividad ATP-asa calcio-dependiente (gen *TNNT3*), debido a mutaciones en los exones que codifican isoformas de troponina T embrionaria o fetal<sup>16,17</sup>. En cualquier caso, todavía se desconoce por qué esta hipercontractilidad afecta fundamentalmente a algunas articulaciones distales y no a otras, así como la explicación del resto de variables fenotípicas encontradas.

El diagnóstico de este cuadro clínico puede realizarse a partir de los hallazgos descritos, así como por la ausencia de otras alteraciones, principalmente neurológicas, que justifiquen las contracturas congénitas. En la actualidad existe la posibilidad de realizar una secuenciación masiva de las regiones codificantes de genes asociados con AD utilizando paneles específicos dirigidos. Estos paneles analizan el exoma de dichos genes, con distintos grados de cobertura según el gen implicado, y sería el primer estudio genético que debería realizarse. Si se encuentra la variante patogénica, es conveniente llevar a cabo, para confirmarla, una secuenciación Sanger del gen afectado, tanto en el paciente como en sus progenitores, para poder ofrecer un adecuado asesoramiento genético.

El manejo de esta entidad es multidisciplinario, y debe incluir a pediatras, traumatólogos, genetistas y rehabilitadores. El tratamiento ortopédico y rehabilitador precoz mejorará las contracturas articulares, y se reserva la cirugía ortopédica sólo para casos seleccionados. Se debe transmitir tranquilidad a los padres sobre el pronóstico a largo plazo de sus hijos. ■

## Bibliografía

1. Poling MI, Morales-Corado JA, Chamberlain RL. Findings, phenotypes, and outcomes in Freeman-Sheldon and Sheldon-Hall syndromes and distal arthrogryposis types 1 and 3: protocol for systematic review and patient-level data meta-analysis. *Syst Rev*. 2017; 6: 46.

2. Toydemir RM, Bamshad MJ. Sheldon-Hall syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 11.
3. Hall JG, Reed SD, Greene G. The distal arthrogyposis: delineation of new entities-review and nosologic discussion. *Am J Med Genet.* 1982; 11: 185-239.
4. Bamshad M, Jorde LB, Carey JC. A revised and extended classification of the distal arthrogyposes. *Am J Med Genet.* 1996; 65: 277-281.
5. Krakowiak PA, O'Quinn JR, Bohnsack JF, Watkins WS, Carey JC, Jorde LB, et al. A variant of Freeman-Sheldon syndrome maps to 11p15.5-pter. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 426-432.
6. Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Kezele PR, Shively KM, Carey JC, et al. Spectrum of mutations that cause distal arthrogyposis types 1 and 2B. *Am J Med Genet A.* 2013; 161(3): 550-555.
7. Freeman EA, Sheldon JH. Cranio-carpotarsal dystrophy: undescribed congenital malformation. *Arch Dis Child.* 1938; 13: 277-283.
8. Krakowiak PA, Bohnsack JF, Carey JC, Bamshad M. Clinical analysis of a variant of Freeman-Sheldon syndrome (DA2B). *Am J Med Genet.* 1998; 76: 93-98.
9. Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG, Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nat Genet.* 2006; 38: 561-565.
10. Sung SS, Brassington AE, Grannatt K, Rutherford A, Whitby FG, Krakowiak PA, et al. Mutations in genes encoding fast-twitch contractile proteins cause distal arthrogyposis syndromes. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 681-690.
11. Sung SS, Brassington AE, Krakowiak PA, Carey JC, Jorde LB, Bamshad M. Mutations in TNNT3 cause multiple congenital contractures: a second locus for distal arthrogyposis type 2B. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 212-214.
12. Shrimpton AE, Hoo JJ. A TNNI2 mutation in a family with distal arthrogyposis type 2B. *Eur J Med Genet.* 2006; 49: 201-206.
13. Daly SB, Shah H, O'Sullivan J, Anderson B, Bhaskar S, Williams S, et al. Exome sequencing identifies a dominant TNNT3 mutation in a large family with distal arthrogyposis. *Mol Syndromol.* 2014; 5: 218-228.
14. Zhao N, Jiang M, Han W, Bian C, Li X, Huang F, et al. A novel mutation in TNNT3 associated with Sheldon-Hall syndrome in a Chinese family with vertical talus. *Eur J Med Genet.* 2011; 54(3): 351-353.
15. Stefancsik R, Randall JD, Mao C, Sarkar S. Structure and sequence of the human fast skeletal troponin T (TNNT3) gene: insight into the evolution of the gene and the origin of the developmentally regulated isoforms. *Comp Funct Genomics.* 2003; 4: 609-625.
16. Robinson P, Lipscomb S, Preston LC, Altin E, Watkins H, Ashley CC, et al. Mutations in fast skeletal troponin I, troponin T, and  $\beta$ -tropomyosin that cause distal arthrogyposis all increase contractile function. *FASEB J.* 2007; 21: 896-905.
17. Wei B, Jin JP. TNNT1, TNNT2, and TNNT3: isoform genes, regulation, and structure-function relationships. *Gene.* 2016; 582(1): 1-13.