

# Varón de 3 años de edad con rasgos dismórficos y craneosinostosis: síndrome de Saethre-Chotzen

L. Ortiz Ortiz, L. Galán Bertrand, C. Torres Chazarra, V. Esteban Cantó, F. Aleixandre Blanquer, J. Jover Cerdá  
Servicio de Pediatría. Hospital General de Área «Virgen de la Salud». Elda (Alicante)

## Resumen

Se comunica el caso de un niño con el síndrome de Saethre-Chotzen (acrocefalosindactilia de tipo III), una de las craneosinostosis más frecuentes, y se describe la mutación causal en el gen *TWIST*.

## Palabras clave

Craneosinostosis, acrocefalosindactilia, proteína *TWIST*

## Abstract

*Title:* A three year old boy with dysmorphic and craniosynostosis traits: Saethre-Chotzen syndrome

It is informed of a child with the Saethre-Chotzen syndrome (acrocephalosyndactylia of type III), one of the most frequent craniosynostosis, and it is described as a causal mutation in the *TWIST* gene.

## Key words

Craniosynostosis, acrocephalosyndactylia, *TWIST* protein

## Introducción

Las craneosinostosis constituyen un grupo de síndromes en los que existe un cierre prematuro y anómalo de una o más suturas craneales junto con otras anomalías físicas<sup>1</sup>. Presentamos el caso de un niño afectado de una de las craneosinostosis más frecuentes, aunque poco descritas en la bibliografía pediátrica española.

## Caso clínico

Hijo primogénito de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos y sin estigmas físicos. El parto fue eutócico en la semana 41 de gestación, con detección de retraso de crecimiento intrauterino en la semana 38; tuvo un peso de 2.120 g ( $p < 3$ ), una talla de 47 cm ( $p 3$ ) y un perímetro craneal de 32 cm ( $p < 10$ ). Fue dado de alta del servicio de neonatología con el diagnóstico de síndrome dismórfico, criptorquidia unilateral e hipotonía central. A los 3 años de edad se apreciaban los siguientes signos: implantación occipital y frontal baja del cabello, sutura metópica prominente, hendiduras palpebrales oblicuas dirigidas hacia abajo y afuera, leve ptosis palpebral, epicanto bilateral pronunciado (falso hipertelorismo), nistagmo bilateral, orejas bajas y displásicas, con lóbulo pequeño, hélix y antehélix poco formados, labios con *filtrum* ancho y pronunciado, cuello corto sin *pterygium*, manos y pies pequeños, con dedos cortos y mínima sindactilia cutánea en la base del segundo y tercer dedo de las manos, con uñas hipoplásicas (figuras 1 y 2). Presentaba un desarrollo psicomotor adecuado. Requirió tres ingresos hospi-

talarios por neumonías en diferentes lóbulos. Los exámenes complementarios revelaron una IgE de 100 UI/L. La tomografía computarizada puso de manifiesto una sinostosis metópica y la resonancia magnética una estenosis de los conductos auditivos externos. En los PEA se detectó una hipoacusia de conducción bilateral. Presentaba un cariotipo de varón (400 bandas). El estudio de sondas subteloméricas fue negativo y el estudio MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) mostró una delección intersticial de la región cromosómica 7p21.2, que es la anomalía genética encontrada en la mayoría de casos del síndrome de Saethre-Chotzen (SSC).

## Discusión

Las craneosinostosis primarias se dan en 1 de cada 2.000 nacimientos y los síndromes genéticos conocidos representan el 10-20% de los casos<sup>1</sup>. Existen más de 100 síndromes diferentes, la mayoría con herencia autosómica dominante, y se conoce el gen en más de una docena de ellos<sup>1,2</sup>. Suelen acompañarse de alteraciones en las extremidades, lo que sugiere que el desarrollo embrionario de estas dos estructuras comparte vías comunes<sup>1,2</sup>. La sinostosis de la sutura sagital es la más habitual, seguida por la coronal; la metópica y la lambdaidea se afectan menos frecuentemente. Los síndromes de Crouzon, Apert, Chotzen y Pfeiffer tienen un origen genético, y en este grupo aparecen anomalías de las extremidades junto con malformaciones cardíacas, genitourinarias y auditivas. El riesgo de retraso del desarrollo siempre está presente, aunque con una frecuencia variable<sup>3,4</sup>.



**Figura 1.**  
Sinostosis metópica  
y ptosis palpebral



**Figura 2.**  
Pabellones de  
implantación  
baja, línea  
pilosa occipital  
baja

El SSC, o acrocefalosindactilia tipo III (OMIM 101400), es una forma de craneosinostosis de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y expresividad variable, descrita en 1931<sup>1,4,5</sup>. Aparece en 1/25.000-50.000 neonatos y es la más prevalente de causa genética. El fenotipo puede ser muy leve, incluso sin craneosinostosis, y por ello está infradiagnosticada<sup>6,7</sup>. Se caracteriza por una craneosinostosis asimétrica variable (coronal, lambdaidea y/o metópica), ptosis palpebral, orejas pequeñas con *crura* prominente, braquidactilia, sindactilia cutánea del segundo espacio interdigital y un engrosamiento del primer dedo de los pies. En este caso, el paciente presentaba todas estas características<sup>6,8</sup>. Recientemente se ha descrito un niño con SSC asociado a un síndrome de hiper-IgE, situación que no se daba en nuestro paciente<sup>9</sup>. En el SSC el retraso del desarrollo, descrito por Bianchi et al.<sup>4</sup>, es infrecuente.

Las mutaciones intragénicas (más de 80)<sup>10</sup> y deleciones del gen *TWIST* (cromosoma 7p21) causarían el SSC a través de un mecanismo de haploinsuficiencia (necesidad de dos copias funcionales de un gen para su correcta función)<sup>1,5</sup>. Todas estas alteraciones afectan al dominio b-HLH (*basic helix-loop-helix*), fundamental para su correcta función<sup>8</sup>. En los vertebrados la proteína codificada por este gen actúa como un factor de transcripción que regula el control negativo de la determinación celular en la miogénesis, neurogénesis y osteogénesis<sup>8</sup>. Otra mutación (P250R del gen *FGFR3*) es responsable del mismo fenotipo, aunque más leve, y de otra craneosinostosis diferente (síndrome de Muenke), con el que se produce cierta superposición fenotípica, aunque los niños con SSC presentan una mayor frecuencia de alteraciones oculares (estrabismo, ptosis, astigmatismo, desviaciones verticales, obstrucción lacrimal y ambliopía) que los niños con síndrome de Muenke<sup>1,5,8,11</sup>. En una serie de pacientes, el 73% de los casos de SSC estaban causados por mutaciones del gen *TWIST*, el 9% por mutaciones en

el gen *FGFR3* (sobre todo la mutación P250R) y en el 18% no se encontró ninguna mutación. No hubo correlación entre las diversas mutaciones del *TWIST* y la gravedad del fenotipo en el SSC<sup>8,10</sup>. En otra serie de 55 casos, el 68% presentó mutaciones en el gen *TWIST*<sup>6</sup>. Se ha señalado que el riesgo de retraso en el desarrollo es del 90% en los niños con deleción del gen (8 veces superior respecto de aquellos niños con mutaciones intragénicas)<sup>6</sup>, aunque otros autores no han encontrado retraso del desarrollo en niños con SSC y deleción completa del gen *TWIST*<sup>2</sup>. Existe un modelo murino con mutación en el gen *TWIST* que reproduce algunos de los hallazgos del SSC en el cráneo y las extremidades<sup>13</sup>.

La deleción del gen *TWIST* en este paciente se detectó mediante la técnica de MLPA, que permite la exacta valoración del genotipo y del número de copias de un gen en una sola reacción. Se utiliza especialmente para el estudio simultáneo, en un solo pase, de todos los telómeros de un paciente. ■

## Bibliografía

1. Wilkie AOM. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1.647-1.656.
2. Flores-Sarnat L. New insights into craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2002; 9: 274-291.
3. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Filadelfia: WB Saunders Company, 1997; 412-431.
4. Bianchi E, Arico M, Podestá AF, Grana M, Fiori P, Beluffi G. A family with the Saethre-Chotzen syndrome. *Am J Med Genet.* 1985; 22: 649-658.
5. Rose CSP, Patel P, Reardon W, Malcolm S, Winter RM. The *TWIST* gene, although not disrupted in Saethre-Chotzen patients with apparently balanced translocations of 7p21, is mutated in familial and sporadic cases. *Hum Mol Genet.* 1997; 6: 1.369-1.373.

- Cai J, Goodman BK, Patel AS, Mulliken JB, Maldergem LV, Hoganson GE, et al. Increased risk for developmental delay in Saethre-Chotzen syndrome is associated with TWIST deletions: an improved strategy for TWIST mutation screening. *Hum Genet.* 2003; 114: 68-76.
- Kosaki R, Higuchi M, Mitsui N, Matsushima K, Ohashi H, Kosaki K. Deletion involving the TWIST locus and the HOXA cluster: a contiguous gene syndrome on 7p? *Congenit Anom (Kyoto).* 2005; 45: 35-38.
- El Ghouzzi V, Lajeunie E, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Renier D, Munnich A, et al. Mutations within or upstream of the basic helix-loop-helix domain of the TWIST gene are specific to Saethre-Chotzen syndrome. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7: 27-33.
- Boeck A, Kosan C, Ciznar P, Kunz J. Saethre-Chotzen syndrome and hyper-IgE syndrome in a patient with a novel 11 bp deletion of the TWIST gene. *Am J Med Genet.* 2001; 104: 53-56.
- De Heer IM, De Klein A, Van den Ouweland AM, Vermeij-Keers C, Wouters CH, Vaandrager JM, et al. Clinical and genetic analysis of patients with Saethre-Chotzen syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 115: 1.894-1.902.
- Jadico SK, Huebner A, McDonald-McGinn DM, Zackai Eh, Young TL. Ocular phenotype correlations in patients with TWIST versus FGFR3 genetic mutations. *J AAPOS.* 2006; 10: 435-444.
- Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Basse-Ratzka M, Kunz J, et al. Links Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14: 39-48.
- Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Danse JM, Bloch-Zupan A, Yoshida K, Stoetzel C, et al. The variable expressivity and incomplete penetrance of the twist-null heterozygous mouse phenotype resemble those of human Saethre-Chotzen syndrome. *Hum Mol Genet.* 1998; 7: 945-947.

©2009 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

# PILKA®

## ataca la tos por retaguardia



**Supositorios a base de plantas medicinales para tratar la tos de niños y lactantes**

**Composición PILKA NIÑOS:** Extracto fluido de *Thymus vulgaris* (Tomillo), 140 mg; extracto fluido de *Drosera rotundifolia*, 140 mg; excipientes: eucaliptol, manitol, sílice coloidal y masa para supositorios (mezcla de glicéridos semisintéticos). **Composición PILKA LACTANTES:** Extracto fluido de *Thymus vulgaris* (Tomillo), 70 mg; extracto fluido de *Drosera rotundifolia*, 70 mg; excipientes: ver *Pilka niños*. **Indicaciones:** Procesos de vías respiratorias que cursan con tos y expectoración. **Dosificación PILKA NIÑOS:** (mayores de 12 meses): 1 supositorio 2 ó 3 veces al día. **Dosificación PILKA LACTANTES:** 1-2 supositorios al día. **Contraindicaciones y precauciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. **Efectos secundarios:** No se conocen. **Interacciones:** No se conocen. **Intoxicación y su tratamiento:** Dada la forma farmacéutica del preparado no se contempla una intoxicación por administración masiva. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de Información Toxicológica. Tel. 915 62 04 20. Laboratorio titular: Ferrer Internacional. **Presentación PILKA NIÑOS:** Envase conteniendo 12 supositorios. PVP IVA, 4,14 euros. **Presentación PILKA LACTANTES:** Envase conteniendo 12 supositorios. PVP IVA, 4,14 euros. **Medicamento no financiado por el SNS.** Sin receta médica.