

Síndrome Kenny-Caffey en varios miembros de una familia

Kenny-Caffey Syndrome in several members of a family

Dra. Elayne Esther Santana Hernández^I y Dra. Elena Gertrudis Rodríguez Font^{II}

^I Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba.

^{II} Hospital Pediátrico Universitario, Holguín, Cuba.

RESUMEN

El síndrome Kenny-Caffey es una enfermedad hereditaria, extremadamente rara, que se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por retraso del crecimiento, anomalías oculares, hipocalcemia y engrosamiento cortinal de los huesos largos, cuyo diagnóstico precoz e intervención temprana ayudarán a mejorar la calidad de vida de los afectados. Se presenta a 2 miembros de una familia (la madre y un hijo), atendidos en la consulta de genética clínica de la provincia de Holguín, con características clínicas que se correspondían con dicho síndrome, para compartir estos hallazgos con la comunidad médica en general, pues llamó la atención que estuvieran afectados 3 personas de una misma familia, aunque solo se describe a 2 de ellos.

Palabras clave: síndrome Kenny-Caffey, enfermedad genética, crisis de hipocalcemia, baja talla, hipoacusia, alteración oftalmológica.

ABSTRACT

The Kenny-Caffey syndrome is a hereditary, extremely strange disease that is transmitted in an autosomal dominant way and is characterized by growth failure, ocular anomalies, hypocalcemia and cortinal swelling of the long bones whose early diagnosis and intervention will help to improve the life quality of affected patients. Two members of a family are presented (mother and a son), assisted in the clinical genetics service in Holguín, with clinical characteristics that fitted with this syndrome, to share these findings with the medical community in general, because the fact that 3 people of the same family were affected attracted attention, although just 2 of them are described.

Key words: Kenny-Caffey syndrome, genetic disease, hypocalcemia crisis, low height, hypoacusis, ophthalmologic disorder.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Kenny-Caffey (KSC) fue descrito por Kenny en 1966 y poco después por Caffey en 1967, pero gracias a la revisión de Lee en 1983 se conocieron las características clínicas y radiográficas de esta enfermedad.¹

Se presenta con gran heterogeneidad clínica, lo cual dificulta muchas veces su diagnóstico. Se caracteriza por grave retraso en el crecimiento, rasgos faciales típicos, hipocalcemia, hipoparatiroidismo y cambios óseos significativos. Por otra parte, los pacientes tienen una inteligencia normal y, generalmente, el motivo de consulta es por la baja estatura.¹⁻³

La presencia de hipocalcemia (posiblemente con tetania a una edad más temprana) hace sospechar un mecanismo metabólico, a través de la deficiencia de absorción de calcio o posiblemente por hipoparatiroidismo. La mayoría de los afectados poseen patrón de herencia autosómico dominante, otros autosómico recesivo y unos pocos son esporádicos.

Han sido descritos 2 tipos clínicos: el KCS1, con un patrón de herencia autosómico recesivo, presente en matrimonios consanguíneos, y el KCS2, con patrón de herencia autosómico dominante, con iguales características dismórficas, baja talla, hipoacusia e hipocalcemia; también constituyen importantes aspectos distintivos los siguientes: macrocefalia, calcificación de la córnea y la retina, catarata congénita, hipofosfatemia, defectos inmunes celulares e inteligencia normal.⁴

Las crisis de hipocalcemia pueden desencadenarse por infecciones agudas o intervenciones quirúrgicas y ocasionar los síntomas propios de una tetania e, incluso, convulsiones.⁴

En consecuencia, la diferenciación entre los 2 síndromes se hace muy difícil, debe realizarse una adecuada valoración de todo el cuadro clínico y bioquímico; igualmente, el KCS1 debe diferenciarse del síndrome de Sanjad-Sakati (SSS), que es una enfermedad autosómica recesiva, casi exclusivamente de la población de Oriente Medio, y se caracteriza por el hipoparatiroidismo congénito, retraso del crecimiento, retraso mental, convulsiones y una fisonomía característica. Durante el examen físico llama la atención la ligera desproporción craneofacial, con leve megacefalia y fontanela anterior de cierre tardío, así como sutura metópica ancha y frente abombada. También suelen presentarse anomalías dentarias e hipoacusia.⁵

Asimismo, entre los síntomas importantes se encuentran los oculares: microftalmia, hipermetropía y miopía. Resulta oportuno señalar la importancia de corregir precozmente los defectos de refracción que pudieran presentarse, como el estrabismo y la catarata.⁶

Las deformaciones óseas son de interés, pues además de tener extremidades acortadas no ofrecen dismorfia, pero sí alteraciones radiográficas definitorias, tales como el engrosamiento cortical de la diáfisis de los huesos largos y estrechez del canal medular, como una imagen de huesos delgados y maduración ósea retrasada. Por su parte, la talla final se encuentra entre 125 y 155 cm, con una vida media normal.⁷

Por todos estos síntomas es necesario realizar el diagnóstico diferencial con afecciones que cursan con hipocalcemia, entre las cuales se encuentran los síndromes de Sanjad-Sakati y de McCune-Albright, así como la osteopetrosis y el raquitismo resistente pseudocarencial; también se superponen con otros síndromes como asociación (George o síndrome velocardiofacial y el CATCH-22).⁸

A continuación se describen las características fenotípicas de 2 pacientes con esta enfermedad genética tan poco frecuente, pues llamó la atención que estuvieran afectados 3 miembros de una misma familia.

CASOS CLÍNICOS

Se presenta a una familia con varios afectados caracterizados por baja talla, alteraciones oftalmológicas e hipoacusia, además de crisis de hipocalcemia en el menor de estos.

Para realizar la presente investigación fueron respetados los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki. Primero, fue presentada a la comisión de ética de la institución y aprobada por esta. Luego se le solicitó a la madre su consentimiento informado para colaborar y formar parte del estudio, al igual que sus hijos, con lo cual estuvo de acuerdo. Se le realizaron todos los exámenes pertinentes para llegar a un diagnóstico y se le tomaron fotografías para compararlas con casos similares y ser publicadas.

Se exponen las características clínicas de 2 miembros de una familia (la madre y un hijo de 7 años) atendidos en la consulta de genética por dismorfias faciales, baja talla, hipoacusia moderada y alteraciones oftalmológicas. Cabe destacar que también se encuentra afectada otra hija de 10 años de edad, cuya imagen no se muestra en el estudio.

La madre presentaba miopía degenerativa, hipoacusia moderada entre las dismorfias faciales, frente amplia, hendiduras palpebrales hacia abajo, *filtrum* largo, orejas pequeñas en rotación posterior y labio inferior grueso (figura 1).



Fig.1. Características faciales de la madre

El niño presentaba catarata desde el primer año de vida e hipotiroidismo congénito, (con tratamiento regular), hipoacusia, hendiduras palpebrales hacia abajo, frente amplia, *filtrum* largo y labio inferior grueso (figura 2), a lo cual se añadieron recientemente las crisis de hipocalcemia con tetania.

- Exámenes complementarios
 - Gasometría: cifras de calcio 0,30 mmol/L
 - TSH y T4: valores normales
 - Radiografía de la mano: se observó retardo óseo en relación con la edad cronológica, además de huesos metacarpianos muy delgados.
 - Tomografía axial computarizada: las imágenes mostraron calcificaciones intracraneales y catarata bilateral debido a las crisis de hipocalcemia que había presentado.



Fig.2. Características faciales del niño

Este paciente se mantiene con tratamiento sustitutivo con calcio por vía oral. Fue valorado por los especialistas en audiología y se le colocó un equipo auditivo externo, con lo cual mejoró la comunicación; asimismo, fue operado del ojo izquierdo –donde era mayor la catarata– y se encuentra en rehabilitación visual y auditiva, con progresión inmediata.

COMENTARIOS

El síndrome Kenny-Caffey (KCS) es una enfermedad genética poco frecuente, con patrones de herencia autosómico recesivo y dominante. En esta familia se presentó de forma dominante después de un primer afectado, donde sus 2 hijos también están enfermos con expresividad variable y penetrancia completa, como se describe en la bibliografía médica consultada.¹

La variabilidad del cuadro clínico muchas veces dificulta el diagnóstico cuando no se cuenta con estudios moleculares para su confirmación, por lo cual es necesario realizar varios exámenes que permitan identificar la presencia o no de otras afecciones, así como unificar los estudios radiográficos con los hematológicos y la clínica.²

Aunque los hallazgos esqueléticos observados en el síndrome de Kenny-Caffey no han sido descritos en pacientes con síndrome de Sanjad-Sakati, las similitudes del cuadro clínico, combinado con la vinculación de ambas condiciones en el cromosoma 1q42-q43, sugiere que ambos son trastornos al menos alélicas. Esto significa que mutaciones diferentes en la misma región cromosómica producen enfermedades distintas.³

Se ha demostrado que mutaciones en el gen TBCE, con herencia autosómica recesiva producen KCS1 y SSS. Esto expresa la heterogeneidad genética de esta enfermedad, donde los signos clínicos desempeñan un rol importante.⁴

La similitud del cuadro clínico y la base molecular de ambos síndromes sugieren que estos son idénticos/alélicas. Por otra parte, estudios anteriores revelaron que han sido diagnosticados casos de KCS1, KCS2 y SSS durante el período neonatal debido a la imagen fenotípica, hipocalcemia y convulsiones, sin diferencias entre ellos.⁵

El SSS es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que se define por el hipoparatiroidismo congénito, retraso, convulsiones y una dismorfia facial típica, dada

por frente prominente, ojos hundidos y oídos externos anormales. Este trastorno se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42-q43) y las mutaciones en el gen que codifica la tubulina específica chaperona-E (TBCE) han sido identificadas como la causa de la enfermedad. Las mutaciones en el mismo gen también producen el síndrome de Kenny-Caffey de tipo 1 (KCS1).⁶⁻⁸

Ante esta enfermedad con tan baja prevalencia, con patrón de herencia autosómico dominante y un cuadro clínico característico, tanto el diagnóstico precoz como la intervención temprana y multidisciplinaria, ayudarán a mejorar la calidad de vida de los afectados.

En ese sentido, fue necesaria la valoración multidisciplinaria para llegar al diagnóstico clínico de esta afección, donde intervinieron especialistas en oftalmología, endocrinología, otorrinolaringología y genética, para continuar con el seguimiento y tratamiento adecuados, lo cual ayudó a brindar un asesoramiento genético correcto a la familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirk J. Kenny-Caffey syndrome is part of the CATCH 22 haploinsufficiency cluster. *J Med Genet.* 1998 [citado 12 Sep 2015]; 35(12).
2. Goodship J. Kenny-Caffey syndrome is part of the CATCH 22 haploinsufficiency cluster. *J Med Genet.* 1998 [citado 12 Sep 2015]; 35(12):1054-6.
3. Abbass Metwalley K, Saad Farghaly H. Kenny-Caffey syndrome type 1 in an Egyptian girl. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 [citado 12 Sep 2015]; 16(5):827-9.
4. El Jabbour T, Aboursheid T, Baraa Keifo M, Maksoud I, Alasmar D. Kenny-Caffey syndrome type 1. *Avicenna J Med.* 2014 [citado 12 Sep 2015];4(3):74-6.
5. Christodoulou L, Krishnaiah A, Spyridou Ch, Salpietro V, Hannan S, Saggar A, *et al.* Kenny Caffey syndrome with severe respiratory and gastrointestinal involvement: expanding the clinical phenotype. *Quant Imaging Med Surg.* 2015 [citado 12 Sep 2015];5(3):476-9.
6. Abraham M, Dong L, Rath S, O'Connell S, McKenzie F, Hakonarson H, *et al.* Autosomal dominant Kenny-Caffey syndrome with congenital hypoparathyroidism, short stature and normal intellect: a case report. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015 [citado 12 Sep 2015]; 2015 (Suppl 1): 72.
7. Kumar KJ, Kumar HCK, Manjunath VG, Mamatha S. Hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism syndrome. *Indian J Hum Genet.* 2013 [citado 12 Sep 2015];19(3):363-5.
8. Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, Miller TC, Moon JM, Hirschhorn JN, *et al.* Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2014 [citado 12 Sep 2015]; 82(1): 44-52.

Recibido: 25 de enero de 2016.
Aprobado:19 de enero de 2017.

Elayne Esther Santana Hernández. Centro Provincial de Genética Médica, avenida Libertadores No. 91, reparto Peralta, Holguín, Cuba. Correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu