

Dos casos con el Síndrome de Seckel en una familia colombiana

(*Seckel syndrome, two cases in Colombian family*)

Juan Felipe Baquero Álvarez,* Juan Camilo Tobón Restrepo,* Diego Fernando Alzate Gómez**

RESUMEN

El síndrome de Seckel, es una rara anomalía genética de carácter autosómico recesivo, del cual se informan dos casos con este diagnóstico de una misma familia, lo que es poco frecuente; además, en ésta se presume un tercer caso (mortinato); se describen las manifestaciones morfológicas de esta anomalía.

Palabras clave: Síndrome de Seckel, retardo en el crecimiento, anomalías craneofaciales.

SUMMARY

Seckel syndrome is a rare genetic abnormality of autosomal recessive character, we report two cases with this diagnosis of the same family, which is rare; in addition to this it is presumed a third case (stillbirth); describes the morphologic manifestations of this anomaly.

Key words: *Seckel syndrome, phenotype, genetics, growth retardation, craniofacial abnormalities.*

El síndrome de Seckel fue descrito en 1892 por Rudolf Virchow quien lo nombró como «enanismo de cabeza de pájaro» y Helmut Seckel describió los hallazgos clínicos de esta entidad en 1960 tal como se conoce actualmente.¹

Se caracteriza clínicamente por dwarfismo (retraso del crecimiento intrauterino: RCIU) que continúa después del nacimiento de los niños con rasgos craneofaciales caracterizados por: microcefalia severa, puente nasal prominente y micrognatia, por lo que su aspecto semeja la cabeza de un pájaro; estos niños tienen además clinodactilia en el quinto dedo y manifiestan retardo mental (RM), características que heredan y siguen un patrón autosómico recesivo.²

Se estima que la frecuencia de casos de esta enfermedad en el mundo es escasa, ya que para el año 2002

se habían informado en la literatura médica 100 casos;² para el 2010 se habían reconocido 12 familias en las que habían dos o más miembros afectados por esta enfermedad, siendo éste el último informe hecho en Colombia,^{3,4} otro estudio de Majewski y Goecke fue en 17 niños, donde describieron cinco características que eran comunes en todos ellos, siendo éstas la base para el diagnóstico clínico de esta enfermedad (*Cuadro 1*).³

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE SECKEL

Es un síndrome autosómico recesivo poco frecuente, con componentes heterocigóticos y homocigóticos,^{5,6} generalmente caracterizados por la asociación fenotípica de retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, con retraso mental y facies dismórficas: microcefalia, frente prominente, micrognatia, cara pequeña, protrusión de la nariz y ojos grandes.^{3,7-9}

La frecuencia de esta enfermedad en Estados Unidos y Canadá se ha estimado de un caso en tres millones¹⁰ y la presencia de dos o más casos en una misma familia, ya que se considera una condición rara. Seckel (1960) dedicó una monografía a un grupo de enfermos que de-

* Estudiante de medicina.

** Profesor.

Cuadro 1. Número de casos reportados del síndrome de Seckel.

Autores	Núm. de casos	Masculino	Femenino	Consanguinidad familiar
En este reporte	2	1	1	No
Black [1961]	2	0	2	No
Aarons [1964]	2	1	1	No
Harper et al. [1967]	2	1	1	No
Sauk et al. [1973]	4	1	3	No
Cervenka et al. [1979]	2	2	0	No
Krishna et al. [1994]	3	1	2	Sí
Shanske [1997]	3	1	2	Sí
Faivre et al. [2002]	2	0	2	No r
Faivre et al. [2002]	2	0	2	No r
Faivre et al. [2002]	3	3	0	No r
Faivre et al. [2002]	2	0	2	No r
Pachojoa [2010]	2	0	2	No
Total 13 familias	31	11	20	2

Adaptado de: Pachojoa H, Saldarriaga W. Síndrome de Seckel, dos casos en una familia colombiana; 2010

Cuadro 2. Formas de presentación del síndrome de Seckel y trastorno genético asociado.

Clasificación síndrome de Seckel	Trastorno genético identificado
Tipo 1	Trastorno genético con componentes heterocigóticos y homocigóticos ubicado en el cromosoma 3q22.1-4q, en el gen ataxia-telangiectasia y la proteína RAD3 (ATR; 601215)
Tipo 2	Mutación homocigótica en el cromosoma 18q11.2, gen RBBP8 (604124) (retinoblastoma-Binding protein 8)
Tipo 3	Defecto genético heterogénico causado por una mutación en el cromosoma 14q21-q22 dentro de las coordenadas genómicas (GRCh37) observada en el gen MNAT1 (602659)
Tipo 4	Mutación por un desorden heterogéneo en el cromosoma 13q12.2 debido a una mutación en el gen CENPJ
Tipo 5	Causado por una mutación con componentes homocigóticos y heterocigóticos en el cromosoma 15q21, en el gen CEP152
Tipo 6	Mutación homocigótica en el cromosoma 3q22, en el gen CEP63
Tipo 7	Mutación homocigótica en el cromosoma 14q22, en el gen NIN

www.medigraphic.org.mx

nominó como «*birdheaded dwarfism*» con las características morfológicas descritas anteriormente,^{11,12} a partir de esta descripción se han informado varios subtipos del síndrome de Seckel que van desde el tipo 1 al 7 (Cuadro 2).¹³⁻¹⁷

Aquí se informan dos casos de síndrome de Seckel en una misma familia, del Departamento de Antioquia-

Colombia, siendo este caso el segundo reportado en la población de este país y Latinoamérica. Los niños eran hijos de padres no consanguíneos sin que tuviesen alteraciones morfológicas; la madre había tenido ocho gestaciones: dos niños normales, dos con síndrome de Seckel, tres abortos y un mortinato con fenotipo de Seckel (Figura 1).

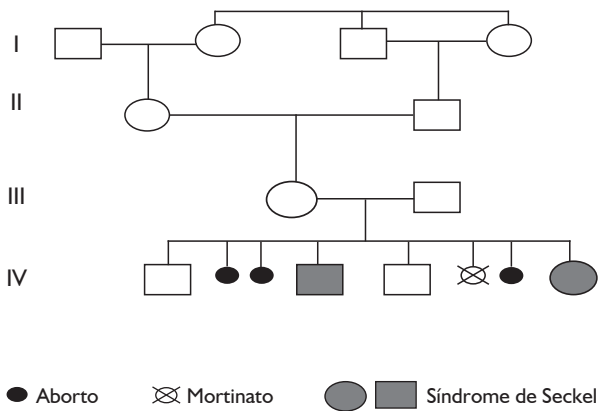


Figura 1. Representación genotípica de cuatro generaciones de la familia actualmente estudiada.



Figura 2. Presencia de retraso en crecimiento pondoestatural.

CASO I

Producto del cuarto embarazo, edad materna de 31 años, atendida por cesárea y con gestación de 38 semanas: paciente masculino con peso al nacer de 1,200 g, longitud de 36 cm, perímetro cefálico de 27 cm, con diagnóstico de RCIU simétrico y con retraso de su crecimiento postnatal, falleciendo en 2012 a la edad de 20 años. Teniendo como base su historial clínico tenía nariz prominente, extremidades cortas en relación con su cuerpo, clinodactilia bilateral del quinto dedo y micrognatia (Figura 2); el niño fue hospitalizado a los 12 días por onfalitis e hipoglucemia; cinco meses más tarde tuvo meningitis encontrando en LCR el virus *Haemo-*



Figura 3. A. De perfil se observa nariz prominente aguileña, retrognatia. B. Se observa micrognatia e hipoplasia tercio medio facial.

philus influenzae tipo B; la ecografía cerebral transfontanelar reportó: hidrocefalia bilateral simétrica.

Después se realizó diagnóstico de anemia y a los 10 años se le diagnosticó retardo mental, en cuanto a su crecimiento y desarrollo corporal tuvo también retraso: donde reportó magnitudes debajo de -4 desviaciones estándar, talla de 61-66 cm y peso de 5.3-6.6 kg, entre los 3 y 5 años; antes de su muerte alcanzó un peso de 11.2 kg y una talla de 85 cm y no se reportó la causa de la muerte, tampoco se hizo un estudio de cariotipo.

CASO 2

Paciente de sexo femenino de ocho años de edad con antecedente de haber sido producto del octavo embarazo, la edad de la madre era de 43 años con parto pre-término por cesárea, con edad de gestación de 30 semanas y con dos amenazas de aborto; al cuarto mes se le diagnosticó de RCIU severo; al nacer pesó 634 g, longitud de 31 cm, con perímetro cefálico de 23 cm y sexo femenino; ingresó a la unidad neonatal con diagnóstico de recién nacido pre-término (RNPT), RCIU y enfermedad por membrana hialina, ecografía transfontanelar normal, con dos meses de estancia hospitalaria, se da de alta con un peso de 1,135 g; reingresando en tres ocasiones por infección de tracto urinario y anemia, por lo que requirió transfusión sanguínea para su manejo.

Al momento de ser valorada (Figura 3) se le encontró, con un peso de 6.1 kg y talla de 75 cm, su perímetro cefálico fue de 39 cm y el torácico de 39.5 cm, con microcefalia y braquicefalia, orejas con

ante hélix plano, ojos grandes con pupilas isocóricas normorreactivas, nariz prominente aguileña, puente nasal alto con desviación a la izquierda, alas nasales estrechas, labios delgados, paladar hendido con úvula bífida, microrretrognatia, tercio medio facial hipoplásico (Figura 4), retardo ponderoestatural, edema de glándula mamaria derecha, extremidades delgadas y simétricas, dedos adusados y clinodactilia bilateral del quinto dedo (Figura 5), pies ligeramente evertidos, segundo dedo en sobreposición al hallux, dedos en desviación peroneal, desarrollo psicomotor retardado; a la evaluación psicológica se hizo el diagnóstico de retardo mental moderado-severo.

En los exámenes paraclínicos se encontró HLG con trombocitosis de 531 mil, anisocitosis y ecografía de tejidos blandos con desarrollo asimétrico de tejido glandular mamario con predominio derecho de 5.7 mm, izquierdo de 2.8 mm, la ecografía de abdomen normal, ecocardiografía con FE de 82%, los hallazgos radiológicos fueron: curvatura dorso-lumbar derecha con componente rotacional grado I, platispondilia en la región dorsal, iliacos de aspecto cuadrangular e hipoplásicos, discreta hipoplasia del radio con aplanamiento importante de la cabeza radial, rayos X de manos

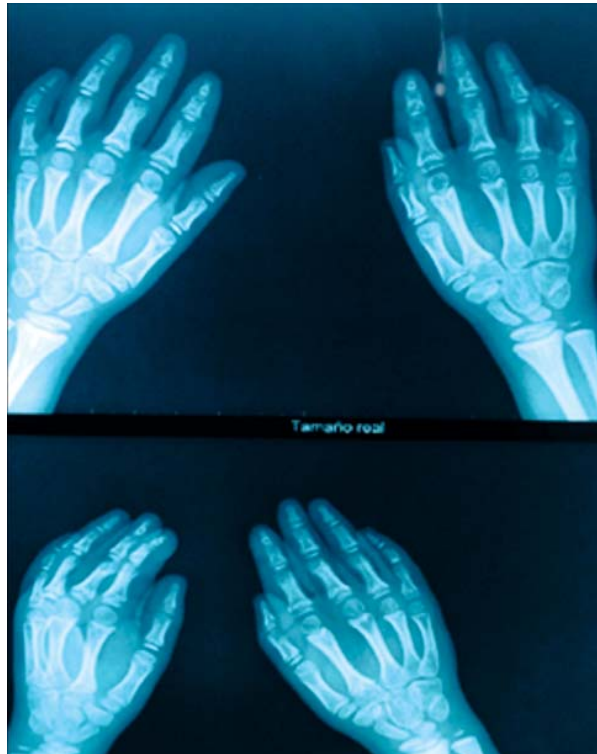


Figura 4. Rayos X: comparativo de manos donde se muestran los dedos adusados y clinodactilia del quinto dedo bilateral.

con clinodactilia falange media quinto dedo, hipoplasia del trapecio y el semilunar, importante hipoplasia de la epifisis cubital; en la resonancia magnética cerebral simple no se hallaron alteraciones morfológicas, el carpograma reporta edad ósea aproximada de siete años y el cariotipo no reveló alteraciones numéricas ni estructurales.

Se presume un tercer caso en la misma familia correspondiente al sexto embarazo, mortinato de sexo femenino de 400 g, con manifestaciones morfológicas similares, hallazgos de ultrasonido que indicaban retardo en el crecimiento intrauterino a los ocho meses de gestación.

DISCUSIÓN

Los padres de niños con este síndrome acuden tempranamente ante un pediatra, debido a que éstos tiene déficit de peso, talla y facies;¹⁸⁻²⁰ las características generalmente son difíciles de hacer en una evaluación clínica temprana, dadas las limitaciones para lograr su acceso a la salud, sobre todo si las personas tienen recursos limitados y más aún si requieren servicios de medicina especializada.

Es por eso necesaria una evaluación meticulosa al momento de hacer la valoración clínica y evitar un juicio clínico incorrecto, ya que en diversas enfermedades se puede mostrar en las facies de los niños con la apariencia de «cara de pájaro» y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).



Figura 5.

Placa de rayos X de columna que muestra escoliosis dorso lumbar con componente rotacional e hipoplasia de huesos iliacos.

Los casos motivo de este estudio fueron calificados dentro de la variedad fenotípica en la de Seckel tipo I, pues en el transcurso de la vida de estos niños, se tuvo trastornos hematológicos que se han reportado en esta variante.

Los hallazgos clínicos han sido descritos a lo largo de los años, a medida que se describen más niños con este síndrome, presentando algunos otro tipo de manifestaciones debido a su amplia heterogeneidad fenotípica.

Un cuidadoso examen clínico, estudios de laboratorio e imagenológicos, permiten un diagnóstico clínico más certero al descartar otras entidades similares a ésta; es por eso necesario realizarse estudios genéticos más especializados para ubicar a los niños de manera más certera en las variantes del síndrome de Seckel.

En publicaciones anteriores a ésta y en donde hubo varios afectados en el mismo núcleo familiar, se informa que las niñas son las más afectadas en relación con 2:1.

El manejo médico de estos niños está encaminado al asesoramiento genético, en el que debe ser enfocado y considerarse una enfermedad autosómica recesiva, ya que en estos padres hay un factor de recurrencia del 25% en una próxima gestación.

Es así necesario un manejo multidisciplinario con soporte psicosocial, además de realizarse en ellos exámenes hematológicos de rutina, debido a que los factores que intervienen en esta enfermedad pueden desencadenarse a lo largo de su vida, así también como la valoración odontológica constante, ya que la enfermedad periodontal es bastante frecuente.

CONCLUSIONES

Es razonable insistir, que durante la gestación se realice el seguimiento prenatal en los factores que inciden en malformaciones del producto en gestación, si bien es probable que el subdiagnóstico de esta enfermedad puede reverse en algunos casos ante la sospecha de los factores asociados a las manifestaciones descritas por Majewski y Goecke.¹²⁻²¹ Es muy raro que se presenten varios casos del síndrome de Seckel en una misma familia, siendo éste el segundo reporte en Colombia.

Referencias

- Álvarez NR, Ceballo LE, Domínguez PM, Porto AGM. Nanismo con cabeza de pájaro. Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol.* 2001; 15(1-2): 71-73.
- Faivre L, Le Menner M, Lyonnet S. Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 112: 379-383.
- Pachojoa H, Saldarriaga W, Izasa C. Síndrome de Seckel, dos casos en una familia colombiana. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81(5): 432-436.
- Shanske A, Caride DG, Menasse-Palmer L, Bogdanow A, Marion RW. Central nervous system anomalies in Seckel syndrome: report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1998; 70(2): 155-158.
- De Coster PJ, Verbeeck RM, Holthaus V, Martens LC, Vral A. Seckel syndrome associated with oligodontia, microdontia, enamel hypoplasia, delay eruption, and dentin dysmineralization: a new variant? *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 639-641.
- Tanaka A, Weinel S, Nagy N, O'Driscoll M, Lai-Cheong JE et al. Germline mutation in ATR in autosomal-dominant oropharyngeal cancer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(3): 511-517.
- Børglum AD, Balslev T, Haagerup A, Birkebaek N, Binderup H, Kruse TA et al. A new locus for Seckel syndrome on chromosome 18p11.31-q11.2. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9(10): 753-757.
- Kiliç MO, Niniş VN, Ugur SA, Tüysüz B, Seven M, Balci S et al. Is the novel SCKL3 at 14q23 the predominant Seckel locus? *Eur J Hum Genet.* 2003; 11: 851-857.
- Di Blasi S, Belvedere M, Pintacuda S et al. Seckel's syndrome: a case report. *J Med.* 1993; 24: 75-96.
- Gómez FC. Síndrome de Seckel (*Dwarfismo primordial*). Reporte de un caso. Hospital Regional "César Amador Molina" de Matagalpa. 2009: 1.
- Black J. Low birth weight dwarfism. *Arch Dis Child.* 1961; 36: 633-644.
- Sauk JJ, Richard L, Espiritu CE, Delaney JR. Familial Bird-headed Dwarfism (Seckel's syndrome). *J Med Genet.* 1973; 10: 196-198.
- Thompson Elizabeth PM. Seckel syndrome: an over-diagnosed syndrome. *J Med Genet.* 1985; 22: 192-201.
- Starr RS. Seckel syndrome and spontaneously dislocated Lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33: 910.
- Andersen JS WC, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M. Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature.* 2003; 426(6966): 570-574.
- Ersan Kalay GY, Yakup Aslan, Karen E Brown, Esther Pohl, Louise S Bicknell, Hülya Kayserili, Yun Li, Beyhan Tüysüz et al. CEP152 is a genome maintenance protein disrupted in Seckel syndrome. *Nature Genetics.* 2011; 43: 23-26.
- Joo-Hee Sir ARB, Adeline K Nicholas, Ofelia P Carvalho, Maryam Khurshid, Alex Sossick, Stefanie Reichelt, Clive D'Santos, C Geoffrey Woods, Fanni Gergely. A primary microcephaly protein complex forms a ring around parental centrioles. *Nature Genetics.* 2011; 43: 1147-1153.
- Biesecker KR. The decision to continue: The experiences and needs of parents who receive a prenatal diagnosis of holoprosencephaly†. *American Journal of Medical Genetics.* 2002; 112(4): 369-378.
- William RH V. *Tratado de endocrinología.* 5a. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1999.
- Nelson WB BR, Vaughan VC. *Tratado de pediatría.* Vol. 1. 9 ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 2012.
- Hayani A, Zelma CR, Molnar Z, LeBeau M, Godwin J. Acute myeloid leukaemia in a patient with Seckel syndrome. *J Med Genet.* 1994; 148-149: 148-149.

Correspondencia:
Juan Felipe Baquero Álvarez
Calle 54 Núm. 80-92, Interior 305,
Medellín-Colombia.
Tel: (57-4) 421 6081
E-mail: pipebaquero@hotmail.com