

Síndrome Seckel. Reporte de un caso.

Seckel syndrome. A case report.

Ana María González Anta,^I Rafael Alfredo LLauradó Robles.^{II}

Resumen

El síndrome Seckel, es una enfermedad genética caracterizado por microcefalia, nariz prominente, estatura muy baja, causado por mutaciones en gen cuyos locus se han mapeado en los cromosomas 3, 10, 13, 14, 15 y 18. Se describió un transicional blanco, masculino, de 17 meses de edad, con las características antes mencionadas, en el que se realizó el diagnóstico de esta afección. Se realizó estudio cromosómico descartándose la posibilidad de anomalías cromosómicas visibles por técnicas citogenéticas convencionales. Es importante conocer e identificar las manifestaciones clínicas de este síndrome para su diagnóstico, rehabilitación precoz y ofrecer asesoramiento genético a la familia sobre este síndrome que es poco frecuente.

Palabras clave: Síndrome Seckel, microcefalia, asesoramiento genético.

Abstract

Seckel syndrome, is a genetic disorder characterized by microcephaly, prominent nose, very short stature, caused by mutations in the gene whose locus have been mapped in chromosomes 3, 10, 13, 14, 15 and 18. We describe a transitional white, male, 17 months of age, with the above-mentioned characteristics, where this condition was diagnosed. Chromosome study was carried out and the possibility of chromosomal abnormalities visible by conventional cytogenetic techniques was discarded. It is important to know and identify the clinical manifestations of this syndrome to conduct its diagnosis, early rehabilitation and offer genetic counseling to the family about this syndrome which is very rare.

Keywords: Seckel syndrome, microcephaly, genetic counseling.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba. E-mail: agonzalez@hpuh.hlg.sld.cu.

^{II} Doctor en Medicina. Especialista de Primer y Segundo Grado en Pediatría. Profesor Consultante. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba.

Introducción

El síndrome Seckel es una enfermedad genética poco frecuente. Fue descrita por primera vez como «*Enanismo de cabeza de pájaro*» por Rudolph Virchow en 1892, más tarde en 1959 por Man y Silver, pero se estudió más profundamente por Seckel en 1960, nombre con el cual se conoce en la actualidad.¹⁻⁶ Su frecuencia se estima en menos de 1:10,000 niños recién nacidos vivos, afecta por igual ambos sexos y no se ha informado que haya predominio en algún grupo étnico ni geográfico.⁷⁻⁹

Se hereda con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se han mapeado tres locus como causa del mismo en los brazos largos de los cromosomas 3, 10, 13, 14, 15 y en el brazo corto del cromosoma 18, lo nos indica su heterogeneidad. En cuanto al diagnóstico, es clínico complementado con estudios radiográficos, se caracteriza de forma general por retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, enanismo y nariz prominente.¹⁻¹¹

Es una enfermedad poco frecuente, motivo por el cual es de gran interés presentar este caso por la importancia de conocer e identificar sus principales manifestaciones clínicas para establecer un diagnóstico precoz, y así poder realizar una intervención temprana a través de un adecuado asesoramiento genético a los padres y otros familiares.

Presentación de caso

Transicional de 17 meses, blanco, masculino, con antecedentes patológicos personales de desnutrición proteico energética, comunicación interventricular (CIV) con repercusión hemodinámica, soplo sistólico grado V/VI audibles en todos los focos, epilepsia tónica generalizada tónico clónica, anemia, bronconeumonía a repetición, hipospadia.

Antecedentes Prenatales

Movimientos fetales normales. La madre presentó amenaza de aborto, sepsis urinaria para la cual llevó tratamiento. No se describe consumo de drogas o exposición a radiaciones. La cuantificación de alfafetoproteína fue normal. Historia obstétrica anterior de tres embarazos y tres partos, sin abortos. Estudios ultrasonográficos: Se les realizaron todos los ultrasonidos establecidos en el programa de atención prenatal, todos con resultados normales.

La madre presentó diabetes gestacional e hipertensión arterial gestacional. La madre y un hermano padecieron epilepsia; el segundo hijo presentó al nacimiento comunicación interauricular.

Perinatales: Parto por cesárea por eclampsia a las 28 semanas. Peso de 460 gramos, 17 cm.

Antecedentes Postnatales: Presentó hipotonía generalizada. Desarrolló neumotórax, con bronconeumonía, por lo cual estuvo ventilado más de 30 días, y llevó tratamiento antimicrobiano.

Los signos clínicos hallados al examen físico en este paciente fueron los siguientes: (figuras 1 y 2).

Craneofaciales: Microcefalia, frente ligeramente amplia, epicanto, estrabismo, hipotelorismo, nariz prominente en pico de loro, micrognatia, filtro largo, labio superior fino, boca de pequeño tamaño, malposición dental, con defecto de esmalte de los mimos, paladar ojival, orejas con ligera implantación baja, convulsiones.

Tórax: Excavatum, defecto cardiovascular dado por comunicación interventricular.

Extremidades: Miembros superiores: cortos con clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, pliegue simiesco. En miembros inferiores presencia de pies planos. Luxación de las caderas, incapacidad para extender las rodillas.

Genitales Externos: Ausencia del testículo izquierdo.

Desarrollo Psicomotor: Retraso del mismo, sostuvo la cabeza a los 8 meses, se sentó a los 9 meses, no camina.

Peso 4700 gramos, Talla 67 cm, Circunferencia cefálica (CC) 33 cm.

Percentiles: circunferencia cefálica menor del 3 percentil, Peso/Edad (P/E) menor del 3 percentil, Peso/Talla (P/T) menor del 3 percentil, Talla/Edad (T/E) menor del 3 percentil.

Figura 1. Alteraciones craneofaciales identificadas en el paciente con síndrome de Seckel.



Figura 2. Hallazgos en torax y extremidades en el paciente con síndrome Seckel.



Complementarios:

U/S Abdominal: Órganos de hemiabdomen superior normales. Se observó la presencia de testículo en cavidad abdominal.

Cariotipo SP-27-2012, 15 metafases 46, XY.

Radiografía de columna lumbar: Se observó luxación de cadera.

TAC de cráneo, dos meses de edad: Se realiza estudio con cortes de 5 mm. Se observa signos de atrofia cerebral a predominio frontal, no otras alteraciones cráneo encefálicas.

TAC de cráneo, siete meses de edad: Se realiza estudio con cortes de 5 mm. Se observó signos de atrofia cerebral a predominio frontal, sin otras alteraciones cráneo encefálicas.

Se les explicó a los padres y otros familiares todo lo relacionado con este síndrome. Se obtuvo aceptación por parte de los mismos a través del consentimiento informado para el estudio, la toma de una fotografía del paciente y la publicación del caso. El consentimiento fue dado expreso y por escrito.

Discusión

El síndrome Seckel fue descrito inicialmente por Mann y Russel en 1959, y posteriormente con mayor profundidad por Seckel en 1960, desde entonces se han reportado alrededor de cien casos, es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, que tiene ciertas características distintivas, dentro de las cuales se destacan:¹⁻¹³

Crecimiento: Inicio prenatal de una deficiencia del crecimiento intrauterino, con un peso promedio al nacer en embarazos a términos de 1543 gramos, característica esta presente en nuestro paciente pues aunque nació a las 28 semanas según peso para edad gestacional constituyó un CIUR.

Sistema Nervioso Central: Retraso Mental, casi la

mitad con un coeficiente intelectual inferior a 50.

Craneofaciales: Microcefalia con sinostosis secundaria prematura; en la mitad de los casos es mayor el retraso del perímetro craneal que el retraso de la estatura, recesión de la frente, nariz prominente, orejas deformes y de baja implantación, con ausencia de los lóbulos en un gran número de casos, ojos relativamente grandes o saltones, con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo; micrognatia, filtro largo, labio superior fino, paladar ojival; alteraciones dentales incluyendo maloclusión dental con defectos del esmalte de los mismos, características descritas en nuestro paciente.

Tórax: Presencia de 11 costillas.

Extremidades: En miembros superiores presencia de clinodactilia del meñique, pliegue simiesco, (presente en este paciente), ausencia de algunas epífisis falángicas, hipoplasia del radio proximal con luxación de la cabeza del radio. Miembros inferiores: Luxación de cadera, hipoplasia del peroné en su porción proximal e incapacidad para extender completamente las rodillas.

Genitales Externos: Varones; Criptorquidia, que coincide también en nuestro paciente, específicamente del izquierdo.

Otras anomalías ocasionales asociadas a este síndrome son asimetría facial, cataratas, convulsiones, agenesia del cuerpo calloso, paquiria, anodoncia, quiste cerebral dorsal parcial, pie zambo, pie plano, paladar hendido, osteosarcoma, comunicación interventricular.

Las características craneofaciales permiten diferenciar al síndrome Seckel de otros síndromes caracterizados por baja talla, tales como el síndrome Dubowitz, síndrome alcohólico fetal, síndrome Lange, síndrome Fanconi, síndrome Bloom, y de la trisomía 18.¹⁴ A diferencia de ellos, el síndrome Seckel presenta una gran heterogeneidad fenotípica y genotípica.

Etiología: Es un síndrome caracterizado por ser un desorden genético de la reparación del ADN, e inicialmente tres loci fueron propuestos basados en las manifestaciones clínicas y el gen comprometido. En el año 2000 fue mapeado el primer gen para el síndrome en el cromosoma 3q22.1-q24 (SCKL 1) en dos familias consanguíneas originarias de Pakistán.¹⁵ Otro locus fue mapeado en el año 2001 en el cromosoma 18p11.31-q11.2 (SCKL 2) en una familia iraquí híbrida¹⁶, y en el año 2003 fue mapeado en el cromosoma 14q23 (SCKL 3) en 13 familias turcas.¹⁷ Por otra parte otros estudios informan genes asociados a la ataxia telangiectasia (ATR) y la presencia de proteína Rad-3 ordinariamente asociada. En cuanto

el papel de la ATR, en respuesta al daño del ADN, se puede explicar por la inestabilidad cromosómica en algunos pacientes con este síndrome.¹⁸⁻²³

En los últimos años se han descubierto nuevas localizaciones cromosómicas de otros genes relacionados con este síndrome como por ejemplo; en el año 2010 en una familia Saudi se descubrió el gen CENPJ para SCKL 4 localizado en 13q12.2. En el 2011 se mapeo un nuevo gen para SCKL 5: CEP152 en 15q21.1-q21.2; esto se llevó a cabo al estudiarse 13 familias turcas donde existía consanguinidad, así como en algunos individuos franceses cuyo origen era turco.^{24,25}

En el 2011 también se llevó a cabo el descubrimiento

de un nuevo gen al estudiarse una familia pakistaní: el CEP63, para SCKL 6 en 3q22. En el 2012 se localizó un nuevo gen para SCKL 7 localizado en 14q22, y por último en el 2014 fue descrito otro gen para SCKL8 con localización cromosómica en 10q21.3.²⁶⁻³⁰

A pesar de los grandes avances que se ha alcanzado y el desarrollo de múltiples investigaciones que se han llevado a cabo en el campo de la genética a lo largo de todos estos años, es el método clínico una herramienta primordial y de gran utilidad para la prevención y diagnóstico de las enfermedades entre ellas las de origen genético, que hoy por hoy aún son un desafío para la ciencia.

Referencias bibliográficas

1. Seckel HP. Irregularities of bone maturation in congenitally malformed children. *Ann Pediat.* 1953; 181: 147.
2. Mann TP, Russel A. Study of a microcephalic midget of extreme type. *Proc R Soc Med.* 1959; 52: 1024.
3. Seckel HP. Bird-Headed dwarfs: Studies in developmental anthropology including human proportions. Springfield. 1960; 111
4. Harper R, Orti E, Baker R. K. Bird Headed dwarfs (Seckel's syndrome); a familial pattern of developmental dental, skeletal, genital and central nervous system anomalies, *J. Pediat.* 1967; 70: 799.
5. McKusick VA, Mahloudje M, Abbot MH. Seckel's bird headed dwarfism. *New Eng. J. Med.* 1967; 277-79.
6. Luna-Domínguez, Iglesias J, Bernárdez I. Un caso con el síndrome de Seckel. *Rev Mex Pediatr.* 2011; 78(6); 252-255.
7. Jones K L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th Ed. Montreal: W.S. Saunders Company. 2004: 76-77.
8. Pachajoa H, Saldarriaga W, ISAZA C. Síndrome de Seckel, dos casos en familia colombiana. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81(5): 432-36.
9. Sir JH, Barr AR, Nicholas AK, Carvalho OP, Khurshid M, Sossick A, et al. A primary microcephaly protein complex forms a ring around parental centrioles. *Nat Genet.* 2011; 43: 1147-1153
10. Hennekam RC, Krantz IA, Allanson JE. Syndromes of the Head and Neck, 5th ed. New York: Oxford University Press. 2010; pp: 457-62.
11. Faivre L, Cornier V. Seckel Syndrome. Orphanet encyclopedia. [citado 7 junio 2014]. Disponible en: [http://www.orpha.net/photo/GB/uk.Seckel\(05\).pdf](http://www.orpha.net/photo/GB/uk.Seckel(05).pdf).
12. Álvarez NR, Luna CE, Domínguez PM, Porto A. Nanismo con cabeza de pájaro. Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2001; 15(1-2): 71-3.
13. Ucar B, Kilic Z, Cagri DE, Yakut A, Dogruel N. Seckel syndrome associated with atrioventricular canal defect: a case report. *Clin Dysmorphology.* 2004; 13: 53-5.
14. Rayburg M, Davies SM. Successful reduced intensity bone marrow transplantation in a patient with bone marrow failure associated with Seckel syndrome. *British Journal of Hematol.* 2008; 142: 668-80.
15. Goodship J, Gill H, Carter J, Jackson A, Splitt M. Autozygosity mapping of a seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1-q24. *American Journal of Medical Genetics.* 2000; 67: 498-503.
16. Borglum 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. *European Journal of Human Genetics.* 2001; 9: 753-757.
17. Kilinc MO, Ninis VN, Ugur SA, Tuysuz B, Seven M, Balci S et al. Is the novel SCKL3 at 14q23 the predominant Seckel locus? *European Journal of Human Genetics.* 2003; 11: 851-857.
18. O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, Jeggo PA & Goodship JA. A splicing mutation affecting expression of ataxiatelangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. *Nature Genetics.* 2008; 33: 497-501.
19. Alderton GK, Joenje H, Varon R, Borglum AD, Jeggo P. Seckel syndrome exhibits cellular features demonstrating defects in the ATR-signalling pathway. *Human Molecular Genetics.* 2008; 13: 3127-3138.
20. Bober MB, Khan N, Kaplan J, Lewis K, Feinstein JA, Scott Jr, et al. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): expanding the vascular phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010; 152A: 960-965.

21. Willems M, Geneviève D, Borck G, Baumann C, Baujat G, Bieth E, et al. Molecular analysis of pericentrin gene (PCNT) in a series of 24 Seckel/microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) families. *J Med Genet.* 2010 ;47(12):797-802.
22. Al-Dosari MS, Shaheen R, Colak D & Alkuraya FS. Novel CENPJ mutation causes Seckel syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 2010; 47: 411–414.
23. Klingseisen A, Jackson AP. Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. *Genes Dev.* 2011; 25:2011–2024
24. Seckel Syndrome 4; SCKL4. #613676; [consultado el 21 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
25. Seckel Syndrome 5; SCKL5. #613823. [consultado el 21 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
26. Seckel Syndrome 6; SCKL6. #614728. [consultado el 21 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
27. Seckel Syndrome 7; SCKL7. #614851. [consultado el 21 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
28. Shaheen R, Faqeih E, Ansari SH, Abdel-Salam G, Zuhair N, Hassnan AL, et al. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. *Genome Research.* 2013; 24:291–299.
29. Seckel Syndrome 8; SCKL8. #615807. [consultado el 21 de marzo de 2014] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
30. Dauber A, Stephen H. LaFranchi, Maliga Z, Julian C, Jennifer E, et al. Novel Microcephalic Primordial Dwarfism Disorder Associated with Variants in the Centrosomal Protein Ninein. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):2140–2151.