

Síndrome de pterigium múltiple: recurrencia en una familia

Mariela Larrandaburu ¹, Alicia Vaglio ², Aída Lemes ³, Andrea Quadrelli ⁴, Roberto Quadrelli ⁵

Resumen

En el presente trabajo se describe un caso de síndrome de pterigium múltiple recurrente familiar de particulares características clínicas. Esta descripción se presenta a continuación del artículo "Síndrome de Escobar: a propósito de un caso" para mostrar la heterogeneidad fenotípica y genotípica de esta entidad. El diagnóstico presuntivo se realizó en el primer hijo a los 5 días de vida y el confirmatorio a los dos meses; sobrevivió hasta los 8 meses con desnutrición, ceguera, retraso global del desarrollo y patología renal crónica. Las manifestaciones clínicas incluían fijación generalizada de articulaciones, pterigium de axila, codo y región poplíteo, cifosis dorsal, desviación cubital de las manos, pie bot talo-valgo, pabellones auriculares de implantación baja y micrognatia. El diagnóstico presuntivo del segundo hijo fue ecográfico- genealógico, a las 20 semanas de gestación por síndrome de hipoquinesia fetal y fijación articular. El feto obitó a las 21 semanas de edad gestacional. La anatomía- patológica confirmó los hallazgos ecográficos, constatándose un fenotipo muy similar al de su hermano.

Palabras clave: ANOMALÍAS MÚLTIPLES
ENFERMEDADES GENÉTICAS
CONGÉNITAS
ARTROGRIPOSIS-genética
PTERIGION-genética
SÍNDROME

Summary

A recurrent and familiar case of pterygium multiple syndrome with particular clinical features is presented. This description comes after the article "Escobar syndrome: a case report" in order to show the phenotypic and genotypic heterogeneity of these cases. A preliminary diagnosis was made at 5 days of age in the first child of the couple; the definitive diagnosis was made at 2 months of age. The patient lived 8 months with malnutrition, blindness, developmental delay and chronic renal pathology. Clinical manifestations included joint contractures; elbow, armpit and popliteal region pterygium; dorsal kyphosis; cubital deviation of hands; club foot deformity; low outer ear and micrognathia. The preliminary diagnosis of the second child was ecographic, at 20 weeks of gestation by Hypokinesia fetal and joint contracture. The pregnancy was ended at 21 weeks. The anatomy pathology confirmed the ecographic findings with a phenotype very similar to the first case.

Key words: ABNORMALITIES, MULTIPLE
GENETIC DISEASES, INBORN
ARTHROGRYPOSIS
PTERYGIUM-genetics
SYNDROME

1. Genetista. Magíster en Genética y Biología Molecular.

2. Genetista. Subdirectora del Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano.

3. Médico. Errores Congénitos del Metabolismo. Instituto de Genética Médica. Centro Hospitalario Pereira Rossell

4. Doctora en Antropología Social. Magíster en Antropología Social. Lic. en Biología.

5. Director del Instituto de Genética Médica. Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina.

Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano, Montevideo.

Fecha recibido: 5 de noviembre de 2009.

Fecha aprobado: 2 de febrero de 2010.

Introducción

La designación de síndrome de pterigium múltiple (STM) fue usada en primer lugar por Gorlin y colaboradores en 1976, para describir una entidad autosómica y recesiva caracterizada por artrogriposis congénita, pterigium de la piel, fijación articular y facies inusual. Dos años más tarde Escobar ⁽¹⁾ y colaboradores realizan una revisión del tema, lo que llevó a Smith a emplear al nombre de síndrome de Escobar como alternativo de STM. Es interesante señalar que la diferenciación con otras causas de artrogriposis congénita puede ser difícil al nacimiento ya que la apariencia facial típica, el patrón de contracturas y el pterigium pueden desarrollarse más tardíamente ⁽²⁾. Frente a la heterogeneidad fenotípica y genotípica observada en la presentación de los casos de síndromes de pterigium múltiple, en el presente trabajo, y a modo de continuación y comparación con el artículo "Síndrome de Escobar: a propósito de un caso", describimos un síndrome de pterigium múltiple de recurrencia familiar de particulares características clínicas. Según se indicó en el artículo citado, los síndromes de pterigium múltiple tradicionalmente se dividen en prenatalmente letales (OMIM 253290) y no letales como el síndrome de Escobar (OMIM 265000), cuyo mecanismo de herencia puede ser autosómico recesivo ⁽³⁻⁵⁾, dominante ⁽⁶⁾, así como recesivo ligado al cromosoma X ⁽⁷⁾. Las formas letales del síndrome de pterigium múltiple, STML (OMIM 253290) con anomalías musculoesqueléticas y de la piel son poco frecuentes. Se caracterizan por una deficiencia en el crecimiento que se inicia en el período prenatal, con presencia de pterigium en múltiples áreas y contracturas por flexión que dan lugar a artrogriposis grave, así como facies peculiar, tórax pequeño con hipoplasia pulmonar, criptorquidia y anomalías de los dermatoglifos ⁽⁸⁾. El diagnóstico prenatal en

el segundo trimestre es posible en la mayoría de los embarazos después de un caso índice, buscando por ecografía el higroma quístico, hidrops e hipoquinesia fetal. En ausencia de un caso índice, el diagnóstico se puede hacer con seguridad más tarde en la gestación ⁽⁹⁾.

Aquí describimos un caso de recurrencia familiar de síndrome de pterigium múltiple. El diagnóstico presuntivo se realizó en el primer hijo a los 5 días de vida y el confirmatorio en torno de los dos meses; el paciente sobrevivió hasta los 8 meses con desnutrición, ceguera, retraso global del desarrollo y patología renal crónica. Del punto de vista clínico presentaba fijación generalizada de articulaciones, pterigium de axila, codo y región poplíteas, cifosis dorsal, desviación cubital de las manos, pie bot talo-valgo, pabellones auriculares de implantación baja y micrognatia. El diagnóstico presuntivo del segundo hijo fue ecográfico a las 20 semanas de gestación por síndrome de hipoquinesia fetal y fijación articular, teniendo en cuenta el antecedente genealógico. El feto obitó a las 21 semanas de edad gestacional. La anatomía- patológica confirmó los hallazgos ecográficos, constatándose un fenotipo muy similar al de su hermano.

Material y método

Se trata de un caso familiar, producto de primero y segundo embarazo respectivamente de pareja no consanguínea de 23 años la madre y 45 el padre al nacimiento de su primer hijo (figura 1). Ambos afectados fallecidos.

Caso III-5. Recién nacido masculino producto de primer embarazo. Diagnóstico prenatal ecográfico de oligoamnios, dilatación de cavidades renales y vejiga. Cesárea de término, 39 semanas de edad gestacional, peso al nacer 2,9 kg (percentil 10-25) y perímetro cefálico 35 cm (percentil 50), no se consignó la estatura por las

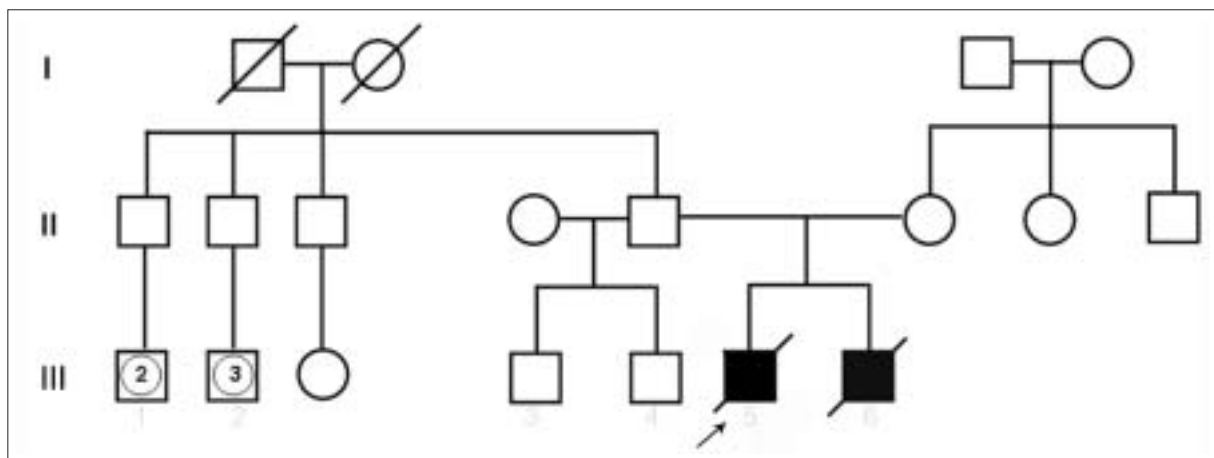


Figura 1. Genealogía de la familia.



Figura 2. (A) Vista de cuerpo completo del primer paciente a los cinco días de nacimiento. (B) Características faciales. (C) Detalle del pie bot talo-valgo bilateral. (D), (E) Detalle de pterigium de cuello y axilar a los dos meses de edad. (F) A los 6 meses de edad persiste fenotipo con notoria fijación articular de manos. (G) Detalle de luxación de cadera. (H) Cifoescoliosis.

características clínicas del paciente. El Apgar fue de 8 al minuto y 8 a los 5 minutos. Se examinó por primera vez a los 5 días de edad, se observó raíz nasal alta, hendiduras palpebrales pequeñas, hemangioma nasal, pequeña asimetría de mandíbula, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, fijación generalizada de las ar-

ticulaciones de hombros, codos, muñecas, manos y rodillas, desviación cubital de las manos, pie bot talo-valgo bilateral irreductible activa y pasivamente, con talo vertical, pterigium en axila, codo y región poplítea, hoyuelos a nivel de las articulaciones (codo, hombro y rodilla), cuello corto, cifosis dorsal, criptorquidia bilateral con

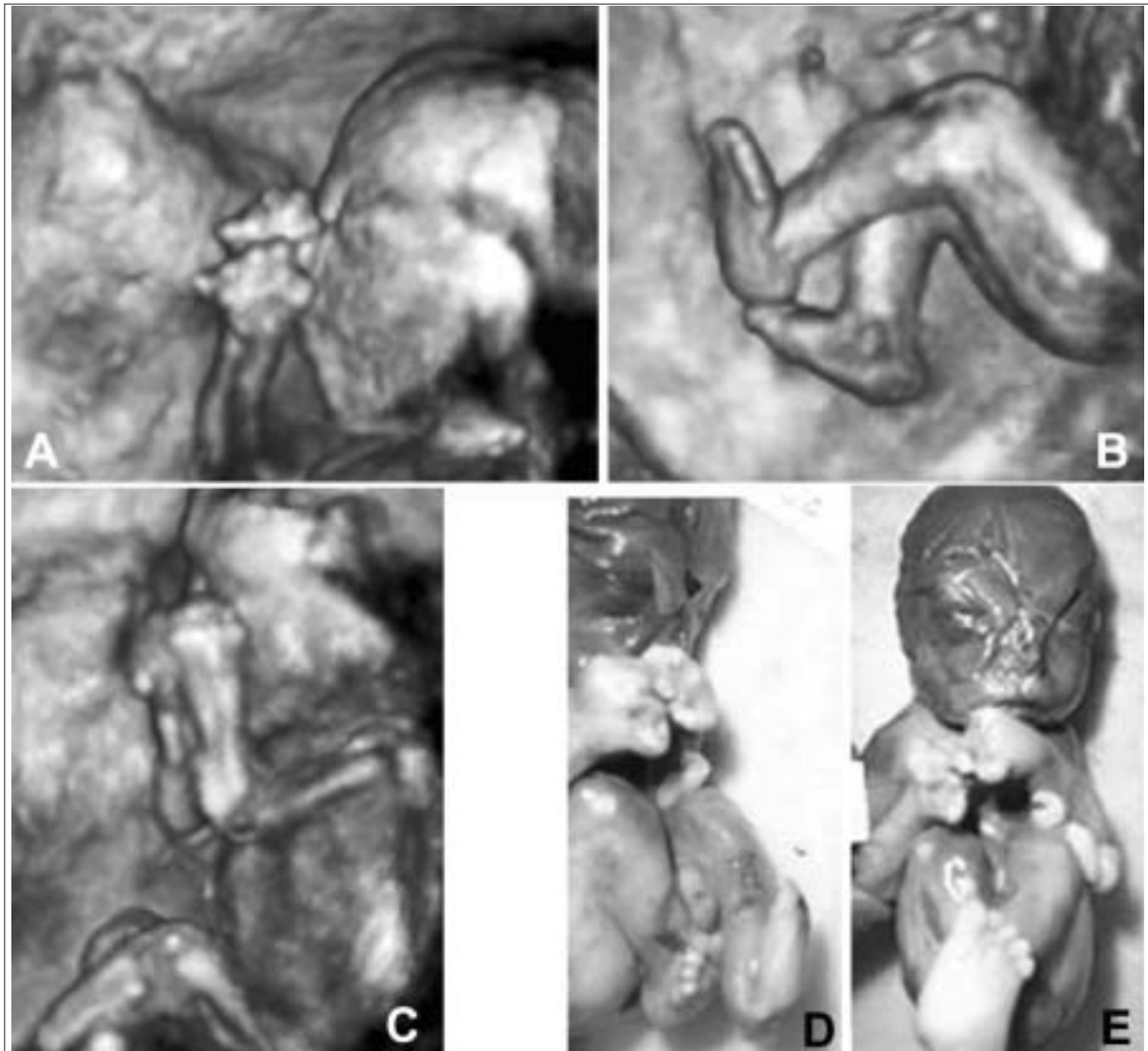


Figura 3 (A, B, C). Imágenes ecográficas (4D) del feto mostrando fijación articular generalizada y mal posición de miembros. (D) y (E) Hallazgos anatomopatológicos confirmatorios.

bolsas escrotales muy hipoplásicas (figura 2). Las características clínicas encontradas, como contractura articular generalizada tipo artrogriposis (asociadas a exceso de piel a nivel de axila, codo y rodilla) y defecto genital, evocan al síndrome del pterigium múltiple. A los 27 días de vida presentó una infección urinaria que requirió internación durante cuatro días; luego del alta la fiebre persiste, agregó candidiasis oral por lo que reingresó. Fue reevaluado a los 37 días de vida, presentaba, además del cuadro infeccioso, desnutrición, por lo que se hizo más evidente el pterigium a nivel de cuello, región axilar y poplítea (figura 2E). En la evolución las deformaciones de los miembros inferiores fueron tratadas con yesos. Del punto de vista neurológico, mantuvo trastornos

deglutorios, hipotonía global y retraso en el desarrollo de todas las áreas, dificultades visuales y auditivas. Presentó serias dificultades para el ascenso ponderal. A los 7 meses el peso fue de 4,7 kg (muy por debajo del percentil 3) y la talla de 58 cm (percentil <3) (figura 2F). Asimismo, presentó múltiples infecciones urinarias, con vejiga neurógena e hidronefrosis bilateral que culminaron con una vesicostomía, a los 8 meses de vida; quince días más tarde falleció. Recibió siempre apoyo de fisiatra. Una síntesis de los exámenes paraclínicos realizados está listada en la tabla 1.

Caso III-6. Segundo embarazo de la pareja. En la primera ecografía realizada a las 16 semanas de gestación se observó feto con muy escasos movimientos fe-

Tabla 1. Hallazgos paraclínicos más relevantes

Ecocardiograma	CIA pequeña, ductus de 2 mm, hipertensión pulmonar moderada
Ecografía abdominal	Normal
Ecografía encefálica	Normal
TAC de cráneo	Normal
Estudio cromosómico	Fórmula: 46,XY
Estudio neurometabólico en sangre y orina	Normal
Estudios radiológicos	Cifoescoliosis dorsal. Luxación congénita de cadera izquierda.
Electromiograma	Unidades motoras muy inmaduras, varias de ellas pueden corresponder a un perfil miogénico sin claros elementos denervatorios. Velocidad de conducción normal.
Potenciales evocados visuales	Escasa o nula respuesta occipital a la estimulación bilateral de ojos. Se interpreta como un severo trastorno de la neuroconducción retino-occipital.
Ecografías renales	Dilatación piélica en riñón derecho Dilatación pielo-calicial bilateral, uréter lumbar dilatado a izquierda. Vejiga dilatada de paredes engrosadas e irregulares que alcanza un espesor de 8 mm a nivel del techo

tales. Dado el antecedente y la ausencia de marcadores bioquímicos o moleculares que permitieran realizar diagnóstico de síndrome de pterigium múltiple tempranamente, cobra valor el seguimiento ecográfico cuidadoso, como única herramienta de detección de patología fetal. A las 20 semanas de gestación, acorde a la fecha de última menstruación, se realizó una segunda evaluación ecográfica con ecógrafo convencional y de alta resolución 4D (figura 3). Se evidenció una gravedad con crecimiento fetal global en percentil 50, hidramnios leve, mal posición de pies y puños cerrados durante toda la exploración (dedos en flexión). Miembros en flexión permanente, con vicio de posición. Impresión escoliosis, muy escasos movimientos fetales. (figura 3). El embarazo siguió su curso y obitó en forma espontánea días más tarde. El estudio anatómo-patológico mostró desarrollo gestacional de 20 semanas aproximadamente, elementos de sufrimiento fetal con isquemia multiparenquimatosa, anomalías en miembros superiores e inferiores, con flexión y fijación de las articulaciones de los dedos en ambas manos y deformación de ambos pies, tipo artrogriposis múltiple (figuras 3D y E). Estos hallazgos son coherentes con el dato ecográfico y la historia familiar.

Los padres de los afectados accedieron a participar del proyecto de investigación desarrollado por el Dr. K. Hoffmann del Instituto de Genética Médica (Charité Berlin, Humboldt University), en vistas a la detec-

ción del estatus molecular de portadores de mutaciones del gene *CHRNA7*. El estudio de la secuenciación de todos los exones codificantes del gene *CHRNA7* según se describe en Am J Hum Genet 2006; 79 (2): 303-12, fue normal en ambos progenitores.

Discusión

Los hallazgos clínicos en el primer caso; clínicos, ecográficos y anátomo-patológicos en el segundo, son consistentes con el diagnóstico de síndrome de pterigium múltiple no letal. Si bien en los pacientes presentados, el fenotipo clínico fue muy severo con manifestaciones desde el período prenatal, en ninguno de ellos se constató hipoplasia pulmonar, característica principal de las formas letales del síndrome de pterigium múltiple letal (OMIM 253290)⁽¹²⁾. La recurrencia familiar de esta entidad está ampliamente documentada en la literatura⁽¹⁰⁻¹²⁾. Existen otros diagnósticos diferenciales como artrogriposis congénita múltiple, pterigium poplíteo y la presentación de pterigium en forma aislada, no aplicables en la familia presentada.

Con relación a la evolución del fenotipo clínico, Thompson y colaboradores afirman que la presencia de pterigium al momento del nacimiento no es un hecho constante, sólo objetivable en algunos casos, al igual que lo observado en los pacientes aquí presenta-

dos⁽¹³⁾. De modo que la falta de esta característica clínica al momento del nacimiento no excluye la presencia del síndrome recesivo. Por otra parte, existe una gran variabilidad intra e interfamiliar con relación al número y tipos de pterigium observados⁽²⁾. También son variables y numerosas las anomalías esqueléticas que pueden presentarse e incluyen: a) cifoescoliosis (que puede ser congénita), con compromiso de columna dorsal y extensión a la región lumbar; b) anomalías vertebrales y de costillas; c) dislocación de la cabeza del radio o sinostosis radio-ulnar proximal, separación distal radio ulnar; d) talo vertical; e) clavículas largas; f) anomalías del modelado escapular; g) anomalías de la pelvis. Algunas de las anomalías citadas están presentes en el caso III-5. La evaluación radiológica del óbito fetal del caso III-6 no fue posible.

La constatación de hipoquinesia fetal fue objetiva desde el punto de vista ecográfico en el caso 2. El denominado síndrome de aquinesia o hipoquinesia fetal (FADS por su sigla en inglés: “fetal akinesia deformation sequence”), puede explicarse tanto por factores ambientales como genéticos. En relación a estos últimos, un candidato recientemente encontrado es el receptor de la acetilcolina (AChR), ya que se han comprobado que mutaciones en su subunidad gamma, pueden producir tanto el STML como el síndrome de Escobar. Por tanto, para Michalk y colaboradores⁽¹⁴⁾ la disrupción funcional severa o completa del AChR fetal, causaría el STML, mientras que alteraciones menores resultarían en hipoquinesia fetal con contracturas congénitas o un síndrome miasténico más tardíamente.

Con relación al patrón de herencia en la familia descrita, y al no ser los padres afectados, se postula la herencia mendeliana autosómica y recesiva, al igual que la mayoría de los casos descritos. Sin embargo, al tratarse de dos hijos de sexo masculino, no puede excluirse una herencia recesiva ligada al cromosoma X como ya fue puntualizado por otros autores⁽⁷⁾.

Por otra parte, es importante destacar que las anomalías del tracto urinario (megavejiga) y el defecto visual (ceguera central) presentes en el primer caso (caso III-5), hasta donde sabemos, no han sido descritas previamente en la literatura asociada con el fenotipo del síndrome de pterigium múltiple.

Como se indicó antes, si bien hasta el momento no se ha podido establecer con precisión el defecto molecular, el diagnóstico continúa siendo clínico y permite ofrecer asesoramiento genético en relación al riesgo de recurrencia de igual patología en la familia, el cual da alto índice de recurrencia.

Agradecimientos

Al Dr. K. Hoffmann del Instituto de Genética Médica (Charité Berlin, Humboldt University) por los estudios moleculares. Al Dr. Marcelo De Agostini por las imágenes ecográficas en 3D y a las Dras. Griselle Garrido, María Carmen Rodríguez y Carmen Alvarez) por los informes de anatomía patológica. Agradecemos especialmente a los pacientes y sus familiares por su colaboración.

Base de datos online

NCBI genome database: The National Center for Biotechnology Information (NCBI) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {253290}; {4/9/2008}; World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {265000}; {9/15/2009}; World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Referencias bibliográficas

1. **Escobar V, Bixler D, Gleiser S, Weayer DD, Gibbs T.** Multiple pterigium syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132(6): 609-11.
2. **Hall JG, Reed SD, Rosenbaum KN, Gershanik J, Chen H, Wilson KM.** Limb pterigium syndromes. A review and report of eleven patients. *Am J Med Genet* 1982; 12: 377-409.
3. **Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, Cossins J, Vermeer S, ten Cate LN, et al.** Mutation analysis of CHRNA1, CHRND, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 2008; 82(1): 222-7.
4. **Jones KL.** Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Saunders, 2006.
5. **Camacho Franco LA, Nualart L, Capdevila Leonori R.** Síndrome de Escobar o pterigium múltiple congénito. Reporte de un caso. *Acta Ortoped Mex* 2006; 20 (5): 214-6.
6. **McKeown CM, Harris R.** An autosomal dominant multiple pterigium syndrome. *J Med Genet* 1988; 25(2): 96-103.
7. **Tolmie JL, Patrick A, Yates JRW.** A lethal multiple pterigium syndrome with apparent X-linked recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1987; 27: 913-919.
8. **Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Grealley MT, Tolmie J, Pasha S, et al.** Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNG) cause lethal and Escobar variants of multiple pterigium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 390-395.
9. **Chen H, Immken L, Lachman R, Yang S, Rimoin DL, Rightmire D, et al.** Syndrome of multiple pterygia, camptodactyly, facial anomalies, hypoplastic lungs and heart, cystic hygroma, and skeletal anomalies: delineation of a new entity and review of lethal forms of multiple pterigium syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17: 809-26.

10. **Islam SI, Wagoner MD.** Pterygium in young members of one family. *Cornea* 2001; 20: 708-10.
11. **De Die-Smulders CE, Schrandt-Stumpel CT, Fryns JP.** The lethal multiple pterygium syndrome: a nosological approach. *Genet Couns* 1990; 1(1): 13-23.
12. **Prontera P, Sensi A, Merlo L, Garani G, Cocchi G, Calzolari E.** Familial occurrence of multiple pterygium syndrome: expression in a heterozygote of the recessive form or variability of the dominant form? *Am J Med Genet A* 2006; 140(20): 2227-30.
13. **Thompson EM, Donnai D, Baraitser M, Hall CM, Pembrey ME, Fixsen J.** Multiple pterygium syndrome: evolution of the phenotype. *J Med Genet* 1987; 24 (12): 733-49.
14. **Michalk A, Stricker S, Becker J, Rupps R, Pantzar T, Miertus J, et al.** Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet.* 2008; 82 (2):464-76.

Correspondencia: Mariela Larrandaburu. Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano. Bulevar Artigas 1632, ZP 11600. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico:
institutodegenetica.mariela@gmail.com;
rquadr@dedicado.net.uy

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**
