

PRESENTACIÓN DE CASO

Síndrome Shprintzen-Goldberg Shprintzen-Goldberg syndrome

Elayne Esther Santana Hernández*

*Centro Provincial de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba. **Correspondencia a:** Elayne Esther Santana Hernández, correo electrónico: elsantana@infomed.sld.cu.

Recibido: 18 de septiembre de 2017

Aprobado: 30 de noviembre de 2017

RESUMEN

El síndrome Shprintzen-Goldberg es un trastorno extremadamente infrecuente del tejido conectivo, caracterizado por hábito marfanoide, craneosinostosis con facie peculiar, alteraciones esqueléticas, asociadas a discapacidad intelectual. Se presenta el caso de una adolescente de 14 años que nació con diversas malformaciones: con hábito marfanoide, craneosinostosis, múltiples alteraciones esqueléticas, en las que se incluye arnodactilia, ausencia de grasa subcutánea, con facie peculiar. Después de varios exámenes radiológicos comparados en el tiempo y con otros casos similares, ante la ausencia de alteraciones cardiovasculares y con solo un retardo escolar, se plantea una secuencia malformativa y dismorfológica, que se consigue definir clínicamente como el síndrome malformativo Shprintzen-Goldberg.

Palabras clave: HABITO MARFANOIDE; ENFERMEDAD SHPRINTZEN-GOLBERG.

Descriptor: SÍNDROME; ANOMALÍAS CONGÉNITAS; ENFERMEDADES GENÉTICAS CONGÉNITAS.

SUMMARY

The Shprintzen-Goldberg syndrome is an extremely rare disorder of the connective tissue, characterized by Marfanoid bodily habitus, craniosynostosis with peculiar facies and skeletal alterations associated with intellectual disability. This study presents the case of a 14-year-old girl who was born with several malformations: Marfanoid bodily habitus, craniosynostosis, multiple skeletal alterations including arachnodactyly, absence of subcutaneous fat and peculiar facies. After several radiological tests compared in time and to other similar cases, considering the absence of cardiovascular conditions and with only one school delay, a malformative and dysmorphological sequence was considered that was finally defined clinically as the malformative Shprintzen-Goldberg syndrome.

Key words: MARFANOID BODILY HABITUS; SHPRINTZEN-GOLDBERG SYNDROME.

Descriptors: SYNDROME; CONGENITAL ABNORMALITIES; GENETIC DISEASES, INBORN.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Shprintzen-Goldberg fue introducido por primera vez por Sugarman y Vogel en 1981, pero fueron Shprintzen y Goldberg quienes establecieron todas estas alteraciones como una entidad clínica independiente en 1982. (1, 2) Este se caracteriza por habitus marfanoide, craneosinostosis (que involucra la sutura coronal, sagital o lambdoidea), hallazgos craneofaciales que incluyen múltiples variaciones y las alteraciones esqueléticas, donde la más singular es la arnodactilia. También es frecuente ausencia de grasa subcutánea, defectos de pared abdominal, hernia inguinal, criptorquidia y con periodicidad

aparece miopía, alteraciones cardiovasculares y discapacidad cognitiva leve a moderada. (3, 4)

Las anomalías craneofaciales descritas con mayor frecuencia incluyen dolicocefalia, implantación baja de las orejas, frente prominente amplia elevada, proptosis ocular, ptosis palpebral, hipertelorismo, estrabismo divergente, ojos inclinados hacia abajo, paladar estrecho arqueado y alto e hipoplasia maxilar. (5) Los principales hallazgos esqueléticos son arnodactilia, pies planos o equinovaro, deformidad torácica, escoliosis y articulaciones hipermóviles. La prevalencia se desconoce y es difícil determinar el número de individuos afectados, ya

Citar como: Santana Hernández EE. Síndrome Shprintzen-Goldberg. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1169>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

que algunos casos se diagnostican como síndrome Marfan. (6)

Este trastorno casi siempre se produce por nuevas mutaciones genéticas (de *novo*) y surge en personas sin antecedentes de trastorno en su familia. (2) Se han reportados pocos casos de todas las etnias y en ambos sexos de forma esporádica. Sin embargo, se han documentado en una misma familia varios afectados, por lo que plantea herencia autosómica dominante. Además de la mutación principal en el gen Fibrillin-1 (FBN1), ubicado en 15q21.1, el mismo gen responsable del síndrome Marfan, se han encontrado otras mutaciones. (3) Se piensa por las fenocopias descritas que otros factores, como los factores ambientales o una combinación de ambos, desempeñan un papel importante en el desarrollo de este síndrome malformativo. (7, 8)

Por las múltiples malformaciones, que exhibe este síndrome, su expresividad variable en el fenotipo obstaculiza su identificación. Este caso que se presenta exterioriza variadas alteraciones, lo que dificultó el diagnóstico y fue muy valioso el método clínico para concluirlo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

En el Centro de Genética Médica de Holguín, desde pequeña, se atiende una niña nacida con varias alteraciones, que han dificultado su identificación nosológica, solicitando a través de consentimiento informado a los padres efectuarle examen físico exhaustivo, estudios radiológicos completos y tomarle fotografías, que permitieran compararlas con otros casos similares. Los autores tienen el documento original con las firmas de los padres, adjuntado en versión digitalizada y como información adicional al trabajo. El estudio permitió respetar los principios éticos para investigaciones médicas y utilizar como herramienta fundamental el método clínico para concluir el caso.

Adolescente de 14 años, que nace con diversas malformaciones como: cráneo en dolicocefalia; frente alta y prominente, ancha extensa, con implantación alta del cabello; ptosis palpebral y proptosis acular; miopía e hipertelorismo con hipoplasia maxilar; paladar muy alto estrecho y hendido en su porción posterior membranosa; una torticolis congénita; lateralización de cuello hacia la derecha; cuello corto con pterigium colli, como se aprecia en la **imagen 1**.

IMAGEN 1. Características fenotípicas de cara y cuello de la afectada



La alteración esquelética más llamativa es la arnodactilia. En esta paciente llama la atención la deformidad de Madelung en ambas muñecas, como se distingue también en la radiografía con falanges muy alargadas, panículo adiposo muy disminuido, por no decir ausente, como se observa en la **imagen 2**.

Esta arnodactilia no solamente se distingue en las manos, sino también en los pies, como se puede constatar en la foto y radiografías que muestra la **imagen 3**.

IMAGEN 2. Extremidades superiores con arnodactilia y deformidad de Madelung



IMAGEN 3. Extremidades inferiores con arnodactilia

Lo más importante en las extremidades inferiores, además del pobre panículo adiposo, es la arnodactilia de los dedos de los pies, con falanges muy alargadas y finas, como se puede apreciar en la radiografía anterior.

Estudios radiológicos de tórax evaluaron costillas horizontalizadas, escoliosis torácica, con escapulas aladas y asimetría de tórax, producto de la hiperlordosis cervical, causante de la deformidad en el cuello, como se evidencia en la **imagen 4**.

IMAGEN 4. Características del tórax y columna cervical

Después de varios exámenes radiológicos, comparados en el tiempo y con otros casos similares, sin que se presente ninguna alteración cardiovascular y con solo un retardo escolar, se plantea una secuencia malformativa y dismorfológica; se consigue definir clínicamente como el síndrome malformativo Shprintzen-Goldberg.

DISCUSIÓN

El síndrome Shprintzen-Goldberg (SGS) pertenece a un grupo extremadamente escaso de trastornos caracterizados por tipologías marfanoides y facies peculiar, asociados a disímiles alteraciones esqueléticas. (1-3) El fenotipo de este síndrome es variable porque combina anomalías craneofaciales, neurológicas, esqueléticas, cardiovasculares y de tejido conectivo. (4) Las fibras elásticas del tejido conectivo son complejas en su estructura y se componen de, al menos, 19 proteínas diferentes. Las mutaciones en tres de los genes que codifican la mayoría de estas 19 proteínas causan anomalías en varios sistemas del organismo, incluyendo el sistema óseo, vasos sanguíneos y los ojos, de aquí la variabilidad fenotípica de esta enfermedad. (5, 6)

Otros autores refieren defectos en cierre de la pared abdominal, como las hernias umbilicales, que en el caso presentado la paciente fue operada de una hernia inguinal a los dos años de vida. (4)

Aunque no resulta frecuente y esto pudiera hacer pensar en otra entidad genética, se han descrito malformaciones en columna cervical que modifican el aspecto externo y el tamaño del cuello, como lo sucedido en esta paciente. (7) En los pocos casos documentados describen también discapacidad cognitiva, pero en este caso solo se presenta retardo escolar, con todas las demás características fenotípicas del síndrome. (6)

El diagnóstico diferencial es obligatorio realizarlo con el síndrome Marfan, la homocistinuria, síndrome de Ehlers Danlos, el síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Melnick-Needles, síndrome de Idaho-II, síndrome de Antley-Bixler y otras patologías que tiene afección en el tejido conectivo, como síndrome de Beals Hecht, síndrome de Stickler, síndrome de Achard. (7, 8)

El SGS es causado por mutaciones en un gen que está involucrado en la formación de tejido conectivo, por mutaciones en el cromosoma 15. El mosaicismo de la línea germinal ha sido sugerido en SGS, las mutaciones en tres loci genómicos se han ligado al

SGS; por lo que SGS es un trastorno con heterogeneidad genética. Esto también enfatiza que puede haber otros múltiples factores genéticos, que resultan en un fenotipo clínico común. Muchos investigadores han vinculado una cuarta región (15q25-qter) en la etiología de este trastorno. Mutaciones de FBN1 también se ven en este síndrome, se ha identificado más de una mutación en el gen FBN1, causante de la enfermedad, y se heredan con un patrón autosómico dominante. (9, 10)

Aunque la mayoría de los casos reportados resultan esporádicos, únicos en su familia, también se han descrito familias con varios enfermos, (6) así como mosaicismo germinal, esto explica la aparición de más de un hermano enfermo de progenitores sanos. (10)

El SGS es un trastorno del tejido conectivo raro. El paciente puede presentar múltiples defectos sin que se piense en esta enfermedad, resultando el método clínico en este medio la herramienta eficaz para lograr realizar un correcto diagnóstico clínico. Hace

falta un alto índice de sospecha para identificarlo, siendo necesario discutir los hallazgos encontrados en cada caso, con todas las especialidades involucradas. Solo así se logrará efectuar un diagnóstico temprano con un adecuado tratamiento y seguimiento de cada afectado, considerándose imprescindible el seguimiento multidisciplinario para elevar la calidad de vida de cada enfermo y poder brindar asesoramiento genético individualizado en cada familia.

En el caso presentado, después de múltiples estudios radiológicos de un examen físico exhaustivo, fue que se logró delinear bien el fenotipo, se discutió en conjunto con las especialidades implicadas y se llegó al diagnóstico.

Lo interesante y novedoso del caso radica en la amplia expresividad variable en el fenotipo de estos enfermos, que resulta muy difícil definir en la primera infancia; requiere la observación cuidadosa en el tiempo para poder perfilar su fenotipo y obtener un diagnóstico correcto, cuando no se cuenta con estudio molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Yadav S, Rawal G. Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder. *Pan Afr Med J* [revista en internet]. 2016 [citado 1 de diciembre 2017]; 23: 227. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761171>.
2. Schepers D, Doyle AJ, Oswald G, Sparks E, Myers L, Willems PJ, et al. The SMAD-binding domain of SKI: a hotspot for de novo mutations causing Shprintzen-Goldberg syndrome. *Eur J Hum Genet* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de diciembre 2017]; 23(2): 224-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736733>.
3. Au PY, Racher HE, Graham JM Jr, Kramer N, Lowry RB, Parboosingh JS, et al. De novo exon 1 missense mutations of SKI and Shprintzen-Goldberg syndrome: two new cases and a clinical review. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de diciembre 2017]; 164(3): 676-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357594>.
4. Shah B, Sahu S, Kalakoti P, Yadav S, Syed MM, Bhattad VB, et al. Shprintzen-Goldberg syndrome presenting as umbilical hernia in an Indian child. *Australas Med J* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de diciembre 2017]; 7(2): 51-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611072>.
5. Jeong HJ, Lee JJ, Lee BD, Park JM, Lee YM, Moon E. Case of psychotic patient with suspected Shprintzen-Goldberg syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de diciembre 2017]; 68(5): 388-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397373>.
6. Al Kaissi A, Marrakchi Z, Nassib NM, Hofstaetter J, Grill F, Ganger R, et al. Craniosynostosis, Scheuermann's disease, and intellectual disability resembling Shprintzen-Goldberg syndrome: a report on a family over 4 generations: Case report. *Medicine* [revista en internet]. 2017 [citado 1 de diciembre 2017]; 96(12): e6199. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328806>.
7. Saito T, Nakane T, Yagasaki H, Naito A, Sugita K. Shprintzen-Goldberg syndrome associated with first cervical vertebra defects. *Pediatr Int* [revista en internet]. 2017 [citado 1 de diciembre 2017]; 59(10): 1098-1100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857439>.
8. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet* [revista en internet]. 2012 [citado 1 de diciembre 2017]; 91(5): 950-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103230>.
9. Levy B, Tegay D, Papenhausen P, Tepperberg J, Nahum O, Tsuchida T, et al. Tetrasomy 15q26: a distinct syndrome or Shprintzen-Goldberg syndrome phenocopy? *Genet Med* [revista en internet]. 2012 [citado 1 de diciembre 2017]; 14(9): 811-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653535>.
10. Shanske AL, Goodrich JT, Ala-Kokko L, Baker S, Frederick B, Levy B. Germline mosaicism in Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Med Genet A* [revista en internet]. 2012, Jul [citado 1 de diciembre 2017]; 158A(7): 1574-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639450>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.