

INFORME DE CASO

Caracterización del fenotipo clínico y conductual del síndrome tricorriñofalángico tipo I. Informe de caso

Dr. Noel Taboada Lugo¹, Dr. Aizar Ríos Ayala², Dra. Noelya Velky Montecinos Zubieta³

¹Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba

²Centro de Rehabilitación Tiki Maia, Departamento Pando, Estado Plurinacional de Bolivia

³Unidad de Discapacidad del Ministerio de Salud y Deportes, La Paz, Estado Plurinacional de Bolivia

RESUMEN

Klingmuller hizo la primera descripción de dos hermanos con este patrón dismórfico en el año 1956 y fue Giedion quien, posteriormente, designó el nombre de tricorriñofalángico para este síndrome una década después. Fenotípicamente se describen tres tipos con diferentes gradaciones clínicas. El tipo I o síndrome de Giedion es el que presenta la mayor incidencia a nivel mundial y una menor severidad en el fenotipo clínico, se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. Se presenta un caso de un paciente de 10 años de edad en el que se constatan un patrón dismórfico y hallazgos radiológicos típicos que permitieron plantear el diagnóstico clínico de este síndrome. Se realiza una detallada delineación del fenotipo clínico y conductual del paciente, así como el diagnóstico diferencial con otros síndromes genéticos con similar patrón dismórfico.

Palabras clave: síndrome tricorriñofalángico tipo I; epífisis en cono; nariz bulbosa; pelo escaso; fenotipo clínico y conductual

ABSTRACT

Klingmuller made the first description of two brothers with this dysmorphic pattern in 1956 and it was Giedion who, a decade later, used the name tricho-rhino-phalangeal for this syndrome. Phenotypically, three types are described with different clinical gradations. Type I or Giedion syndrome is the one that shows the highest incidence worldwide, has a lower severity in the clinical phenotype. It is transmitted with an autosomal dominant inheritance pattern. The case of a 10-year-old patient is reported. The patient had a dysmorphic pattern and typical radiological findings that led to the clinical diagnosis of this syndrome. A detailed delineation of the clinical and behavioral phenotype of the patient is conducted, as well as the differential diagnosis with other genetic syndromes with a similar dysmorphic pattern.

Key words: Tricho-rhino-phalangeal syndrome type I; cone-shaped epiphysis; bulbous nose; sparse hair; clinical and behavioral phenotype

INTRODUCCIÓN

Los síndromes tricorriñofalángicos (TRF) son un conjunto de síndromes que deben su nombre a sus características fenotípicas predominantes, dadas por

alteraciones del cabello, dismorfias nasales y acortamiento de las falanges y los huesos metacarpianos (braquimetacarpofalangia). En la actualidad se prefiere catalogarlo como espectro tricorrinofalángico.¹

En el año 1956 Klingmuller hizo la primera descripción de dos hermanos con este patrón dismórfico, una década después Giedion designó el nombre de tricorrinofalángico para este síndrome. Fenotípicamente se describen tres tipos, con diferentes gradaciones clínicas: síndrome TRF tipo 1 o Giedion (OMIM 190350), síndrome TRF tipo 2 o Langer-Giedion (OMIM 150230) y síndrome TRF tipo 3 o Sugio-Kajii (OMIM 190351); el tipo 3 es el que se sitúa en el extremo más grave del espectro clínico, con más baja talla y una braquidactilia muy pronunciada.²⁻⁴

Esta expresividad variable en la expresión fenotípica responde a la heterogeneidad genética que se describe en el espectro tricorrinofalángico, así, en el síndrome TRF tipo I, se han descrito varias mutaciones en el gen TRPS1, que codifica una proteína que actúa como factor de transcripción, con locus génico en 8q24.12, mientras que el síndrome TRF tipo II se debe a una delección del segmento cromosómico 8q24.11-q24.13 que involucra, entre otros, a los genes TRPS1 y EXT1; se trata de un síndrome de genes contiguos que se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante.^{5,6}

La estructura de la proteína codificada por el gen TRPS1, que actúa como factor de transcripción, es de tipo dedos de zinc, así llamada porque esta proteína se estructura alrededor de átomos de zinc y producen prolongaciones que semejan dedos, que constituyen un regulador nuclear de la proliferación y la diferenciación de los condrocitos, así como de la desacetilación de las histonas. La ausencia de esta proteína en ratones provoca un incremento del número de células detenidas en mitosis y, subsecuentemente, defectos de la segregación cromosómica.⁷

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente del sexo masculino de 10 años de edad, producto de un embarazo normal, estudios sonográficos prenatales compatibles con la normalidad, parto eutócico a término, peso al nacer de 2 870 gramos, sin complicaciones en el parto; buen desarrollo psicomotor. No se recogieron antecedentes familiares por vía materna o paterna de enfermedades genéticas ni defectos congénitos y no había consanguinidad parental. Se recogió historia personal de cuadros de infecciones respiratorias altas a repetición.

Hallazgos clínicos: en el examen dismorfológico se constató baja talla moderada (entre el tercer y el décimo percentil) y patrón dismórfico cráneo-facial dado por nariz prominente y bulbosa en forma de pera, columela corta, filtro largo y plano, labio superior fino, paladar ojival, pelo escaso y fino, con discreta hipopigmentación, frente amplia, cejas poco pobladas (hipotriquia), discreta micrognatia y presencia de depresión horizontal en el mentón, los pabellones auriculares grandes y displásicos (figura 1), así como mala oclusión dentaria.

A nivel de las extremidades y la columna se constataron escapulas aladas, dedos cortos e incurvados (braquidactilia y camptodactilia, respectivamente), con

presencia de hoyuelos en lugar de nudillos, que constituyen la traducción clínica del acortamiento subyacente de los huesos metacarpianos (braquimetacarpia) - figura 2-, y distrofia ungueal y pie plano.



Figura 1. Patrón dismórfico cráneo-facial: se observa nariz prominente y bulbosa, labio superior fino, filtro largo, hipotricosis de las cejas, frente amplia, pelo escaso y fino, con discreta hipopigmentación, pabellones auriculares displásicos, discreta micrognatia y presencia de depresión horizontal en el mentón



Figura 2. Braquidactilia, camptodactilia, distrofia ungueal y presencia de hoyuelos en lugar de nudillos



Figura 3. Estudio radiológico de la mano que muestra la braquidactilia y las típicas epífisis en cono en falanges medias e hipoplasia de falanges distales

Resultados de estudios complementarios e interconsultas médicas: en el estudio radiográfico de las manos (figura 3) se evidenciaron las típicas epífisis en cono de las falanges medias, hipoplasia de falanges distales y engrosamiento de las articulaciones interfalángicas proximales descritas en este síndrome.^{8,9}

En el paciente se constataron ciertos rasgos de timidez e introversión, por lo que se solicitó una valoración por el Especialista en Psicología para un mejor manejo del fenotipo conductual en este caso.

Evaluación diagnóstica: debido al patrón dismórfico cráneo-facial (nariz bulbosa, pelo escaso, filtro largo y labio superior fino, braquimetacarpofalangia y los distintivos hallazgos radiológicos) se emitió el diagnóstico clínico de síndrome tricorriñofalángico, específicamente de tipo I o síndrome de Giedion. Se brindó asesoramiento genético a la familia y se pidió el consentimiento informado por escrito a los padres para la toma de fotografías y la publicación del caso dado su interés científico.

En el proceso de diagnóstico diferencial de este caso hay que descartar otros síndromes genéticos que también presentan alteraciones a nivel del cabello y de la nariz, acompañado de signos radiológicos como las epífisis en cono:

- La hipoplasia cartílago-cabello, también caracterizada por baja talla, cabello ralo y fino, además de epífisis en cono; sin embargo, se acompaña de extremidades cortas, alteraciones metafisiales y anemia con alteraciones morfológicas de la serie roja, así como inmunodeficiencia severa tipo 2.¹
- El síndrome Ellis Van Creveld también se caracteriza por baja talla, cabello escaso, cejas poco pobladas, falanges cortas con epífisis en cono pero, en estos pacientes, es característica la presencia de frenillos accesorios gingivo-labiales y de más de cinco dedos (polidactilia), sobre todo a nivel de las manos. Además, en estos casos es muy común la presencia de cardiopatías congénitas y alteraciones genitales.¹

Seguimiento: el paciente se mantiene en seguimiento médico en los Servicios de Genética Clínica y de Psicología médica.

DISCUSIÓN

En el síndrome TRF tipo I se describe un hipocrecimiento en la infancia, pero con talla definitiva no muy afectada (alrededor de 99cm en mujeres y 162cm en hombres), mientras que en el síndrome TRF tipo III el hipocrecimiento es más marcado, con talla final más baja, así como braquicarpofalangia más acentuada.¹

El paciente presenta una inteligencia normal, y este es, precisamente, uno de los hallazgos que permiten diferenciarlo del síndrome de tricorriñofalángico tipo II, en el que se presenta déficit intelectual, así como exostosis cartilaginosa múltiples.⁹

Los antecedentes de infecciones respiratorias altas se describen en la historia natural de la enfermedad, pero sin disminución de la vida media de los pacientes, así como posibles valvulopatías mitrales y otras cardiopatías congénitas y malformaciones nefrourológicas ocasionales^{1,8} que fueron descartadas en este

caso ante la ausencia de signos auscultatorios y estudios ecocardiográfico y sonográfico abdominal y renal normales.

En la mayoría de los pacientes que presentan este síndrome es posible detectar una microdelección cromosómica a nivel del brazo largo del cromosoma 8 (8q24.12) mediante estudios de cariotipo de alta resolución,^{1,4,8} estudio citogenético que no fue posible realizar en este caso.

Se define el fenotipo conductual como un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que, de forma consistente, se asocian a un trastorno biológico, usualmente una alteración de origen genético. El estudio de los fenotipos conductuales resulta difícil, no solo por la enorme complejidad de los mecanismos genéticos y la interacción entre los genes, sino también por la forma de observar y valorar la conducta. En primer lugar, no todos los individuos con un determinado síndrome tienen el mismo comportamiento. Otra dificultad es no disponer de instrumentos para medir determinadas conductas, a pesar de que se las puede identificar a partir de la simple observación.

Es importante tener en cuenta que la timidez y la introversión pueden ser manifestaciones normales del proceso evolutivo de los niños pues son expresiones de conducta que normalmente tienden a desaparecer conforme avanza la edad, pero adquieren importancia si se incrementan durante la adolescencia y el inicio de la adultez, es decir, cuando adquieren relevancia las relaciones sociales con otros.¹⁰

En los pacientes con síndrome TRF se describen posibles trastornos psíquicos por mala imagen corporal porque el patrón dismórfico puede, incluso, acentuarse con el tiempo por presencia, por ejemplo, de calvicie precoz.^{1,8,10}

En el proceso de asesoramiento genético, al no observarse en ninguno de los progenitores del paciente ningún hallazgo fenotípico (aún en las formas más atenuadas) a nivel del pelo, la nariz o los dedos compatible con los síndromes TRF se concluyó que se trata de una nueva mutación presente en este caso, por lo que el riesgo de recurrencia del síndrome en esta pareja en próximos embarazos es bajo, mientras que para el paciente será alto (50%), como en todos los trastornos con patrón de herencia autosómico dominante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kenneth LJ. Smith´s Recognizable patterns of human malformations. Tricho-Rhino-Phalangeal syndrome, type I. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.p.328- 9.
2. Kniffin CL. Trichorhinophalangeal syndrome, type I, TRPS1 [Internet] [actualizado 5 Oct 2017; citado 12 Dic 2017]. Disponible en: <http://omim.org/entry/190350?search=Trichorhinophalangeal%20s%C3%ADndrome&highlight=trichorhinophalangeal%20sindrome>
3. Rasmussen SA. Trichorhinophalangeal syndrome, type II, TRPS2 [Internet] [actualizado 5 Oct 2017; citado 12 Dic 2017]. Disponible en: <http://omim.org/entry/150230?search=Trichorhinophalangeal%20s%C3%ADndrome&highlight=trichorhinophalangeal%20sindrome>
4. McKusick VA. Trichorhinophalangeal syndrome, Type III, TRPS3 [Internet] [actualizado 5 Oct 2017; citado 12 Dic 2017]. Disponible en:

<http://omim.org/entry/190351?search=Trichorhinophalangeal%20s%C3%ADndrome&highlight=trichorhinophalangeal%20sindrome>

5. Ruiz-Botero F, Pachajoa H. Langer-Giedion syndrome with 8q23.1-q24.12 deletion diagnosed by comparative genomic hybridization. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 [citado 12 Dic 2017]; 114(4):228-232. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n4a18.pdf>
6. Crippa M, Bestetti LL, Perotti M, Castronovo C, Tabano S, Picinelli C, et al. New case of trichorhinophalangeal syndrome-like phenotype with a de novo t(2;8)(p16.1;q23.3) translocation which does not disrupt the TRPS1 gene. BMC Med Genet [Internet]. 2016 [citado 12 Dic 2017]; 2014; 15: 52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081657/>
7. Maas S, Shaw A, Bikker H, Hennekam RCM. Trichorhinophalangeal Syndrome. Gene Rev [Internet]. 2017 [citado 12 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425926/>
8. Ali KF, Dahyabhai RB, usawat, Ravindra SP, Pandurang PD. Langer-Giedion Syndrome: a Rare Case Report. J Dent (Shiraz) [Internet]. 2016 Sep [citado 12 Dic 2017]; 17(3):238–241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006835/#>
9. Schinzel A, Riegel M, Baumer A, Superti-Furga A, Moreira LM, Santo L, et al. Long-term follow-up of four patients with Langer-Giedion syndrome: clinical course and complications. Am J Med Genet A [Internet]. 2013 [citado 22 Sep 2017]; 161(9):2216-25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.36062>
10. García AI, Medina GMB. Comportamiento, lenguaje y cognición de algunos síndromes que cursan con discapacidad intelectual. Int J Dev Ed Psic [Internet]. 2013 [citado 12 Dic 2017]; 1(4):55-66. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Alvaro_Jerez/publication/322951083_COGNICION_EN_NEUROPSIQUIATRIA_Clinicas_de_Neurociencias_III/links/5af91e5c0f7e9b026bf6d825/COGNICION-EN-NEUROPSIQUIATRIA-Clinicas-de-Neurociencias-III.pdf#page=39

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 19-3-2018

Aprobado: 2-8-2018

Noel Taboada Lugo. Centro Provincial de Genética Médica. Calle 1ra e/ A y B, Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Teléfono: 42221456 noeltl@infomed.sld.cu