

Síndrome de Saethre-Chatzen: a propósito de un caso

Saethre-Chatzen syndrome: a case report

Dra. Blanca Díez de los Ríos Quintanero^a, Dra. Eva Gracia Rojas^a, Dr. Roberto Ortiz Movilla^b, Prof. Dr. María J. Cabrejas Núñez^{c,d} y Prof. Dr. Miguel Á. Marín Gabriel^{b,e}

RESUMEN

El síndrome de Saethre-Chatzen es un síndrome malformativo craneofacial caracterizado por una sinostosis de las suturas coronales y alteraciones de extremidades. Tiene una prevalencia de 1 de cada 25 000-50 000 recién nacidos vivos. Se presenta el caso de un neonato sin antecedentes de interés con alteraciones craneofaciales al nacer. Ante los rasgos fenotípicos del paciente, se realizó una tomografía axial computada craneal, que mostró la fusión parcial de la sutura coronal y evidenció la presencia de huesos wormianos en localización metópica y lambdaoidea derecha. Con la sospecha clínica de síndrome malformativo craneofacial, se solicitó análisis del exoma dirigido, que confirmó que el paciente era portador heterocigoto de la variante patogénica c.415C>A, que inducía un cambio de prolina a treonina en la posición 139 del gen *TWIST1*, responsable del síndrome. La presencia de huesos wormianos, hallazgo no descrito hasta ahora en la literatura, amplía la variabilidad fenotípica conocida de este síndrome. **Palabras clave:** síndrome de Saethre-Chatzen, craneosinostosis, acrocefalosindactilia, *TWIST1*, huesos wormianos.

ABSTRACT

The Saethre-Chatzen syndrome is a craniofacial malformation syndrome characterized by synostosis of coronal sutures and limb anomalies. The estimated prevalence of this syndrome is 1 in 25 000-50 000 live births. We present a case report of a neonate, without relevant family history, who presented craniofacial alterations at birth. Given the phenotypic features, a cranial computed tomography scan was performed, showing partial fusion of the coronal suture, evidencing the presence

of wormian bones in the metopic and right lambdaoid location. With the clinical suspicion of craniofacial malformation syndrome, an analysis of the directed exome was requested confirming that the patient is a heterozygous carrier of the pathogenic variant c.415C>A, which induces a change of proline to threonine at position 139 of the *TWIST1* gene, responsible for Saethre-Chatzen syndrome.

The presence of wormian bones, a finding not described so far in the literature, extends the well-known phenotypic variability of this syndrome.

Key words: Saethre-Chatzen syndrome, craniosynostoses, acrocephalosyndactylia, *TWIST1*, wormian bones.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e129>

Cómo citar: Díez de los Ríos Quintanero B, Gracia Rojas E, Ortiz Movilla R, Cabrejas Núñez MJ, Marín Gabriel MA. Síndrome de Saethre-Chatzen: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):e129-e132.

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España.
- Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España.
- Servicio de Bioquímica Clínica-Genética Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.
- Universidad de Alcalá, Máster de Genética Médica.
- Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Pediatría.

Correspondencia:

Dr. Miguel Á. Marín Gabriel:
mangel.maringa@salud.madrid.org

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-4-2020

Aceptado: 9-10-2020

INTRODUCCIÓN

La craneosinostosis se define como la fusión prematura de una o más suturas craneales. Se puede clasificar en no sindrómica (aislada) o sindrómica, cuando va asociada a otras malformaciones o rasgos fenotípicos.¹ Dentro de este último grupo, se encuentra el síndrome de Saethre-Chatzen (SCS; OMIM # 101400), que se incluye, asimismo, dentro del grupo de las acrocefalosindactilias tipo 3, un conjunto de síndromes malformativos congénitos poco frecuentes caracterizados por presentar craneosinostosis coronal y sindactilia, asociado, a menudo, con otras anomalías fenotípicas muy variables entre sujetos, como asimetría facial, estrabismo, ptosis y pabellones auriculares característicos con prominencia del hélix.²⁻⁴

Tiene una prevalencia de 1 de cada 25 000-50 000 recién nacidos vivos.⁵ Su herencia es autosómica dominante, si bien puede manifestarse como una mutación *de novo*,⁶ y afecta a ambos sexos por igual.³ El diagnóstico definitivo es genético, y el tratamiento y seguimiento de estos pacientes ha de ser multidisciplinar.²

La existencia de diferentes variables fenotípicas hace difícil su diagnóstico.¹ Se presenta un caso clínico de este síndrome, en el que se describe por primera vez la presencia de huesos wormianos craneales. Este hallazgo radiológico,

no descrito hasta ahora en la literatura, amplía aún más la variabilidad fenotípica conocida del SCS.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un neonato a término de 41⁺⁴ semanas de edad gestacional con alteraciones craneofaciales al nacer. Como antecedentes personales, fue un embarazo controlado, primigesta, de curso normal. No presentaba antecedentes familiares de interés, con padres no consanguíneos, y tampoco historia de ingesta de tóxicos durante el embarazo. Nació tras una cesárea por desproporción pélvico-cefálica y tuvo un puntaje de Apgar (al minuto/cinco minutos) de 7/10, sin precisar reanimación. Al nacer, presentó un peso de 3314 g, una longitud de 50,5 cm y un perímetro cefálico de 33 cm.

En la exploración física, se observó plagiocefalia, turricefalia y asimetría facial, con frente abombada en la zona media y pliegue marcado en la zona del puente nasal. Asociaba cabello de implantación baja en la zona frontal, cejas finas y escasas, hipertelorismo, blefarofimosis, fisuras palpebrales de inclinación descendente y nariz corta con narinas antevertidas, región distal apuntada y *filtrum* largo. Los pabellones auriculares eran de implantación límite; el derecho, grande, redondeado, con plegamiento del hélix y raíz

del hélix malformada, concha ausente y ausencia de lóbulo (*Figuras 1 y 2*). El cuello era corto y no presentaba alteraciones claviculares. En las extremidades, se observó el primer dedo de ambos pies ancho, sin presencia de sindactilias (*Figura 3*).

Ante estos rasgos fenotípicos, se realizó, inicialmente, una ecografía trasfontanelar, que observó una fontanela anterior de localización muy anterior y una fontanela posterior localizada en el vértex, con sutura metópica ausente y presencia de hueso wormiano en su lugar. A continuación, se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) craneal, que demostró la fusión parcial de la sutura coronal y evidenció la presencia de huesos wormianos en localización metópica y lambdaoidea derecha (*Figura 4*).

Además, se realizó el despistaje de otras anomalías asociadas con ecografía abdominal, serie ósea y evaluación por Oftalmología, que fueron normales. Se realizó también la evaluación por Cardiología con ecocardiografía, en la que solo se observó un foramen oval permeable sin otras anomalías acompañantes.

Debido al amplio fenotipo del SCS y a la superposición de ciertos hallazgos clínicos con otros síndromes, se optó por el estudio de exoma dirigido (*next generation sequencing; NGS*, por sus siglas en inglés), de nuestro propio diseño, que incluyó 28 genes distintos, habitualmente,

FIGURA 1. Vista frontal: plagiocefalia, turricefalia y asimetría facial, con frente abombada en la zona media



Figura 2. Vista lateral: pabellones auriculares de implantación límite con prominencia del hélix



involucrados en craneosinostosis sindrómicas. Este análisis mostró un cambio en heterocigosis en el gen *TWIST1* (OMIM * 601622), que consistía en una transversión de una C por una A (c.415C>A) que, a nivel de la proteína, producía, presumiblemente, el cambio de la prolina de la posición 139 por una treonina (p.P139T). Este está clasificado en la base de datos HGMD (CM094901) como un cambio patogénico asociado al SCS, ya que ha sido identificado en un paciente como una variante *de novo*.⁷ Ninguno de los padres portaba dicha mutación, por lo que se trataba de esta mutación *de novo*.

Durante el seguimiento, se ha realizado el consejo genético e información a los progenitores. En la actualidad, el paciente mantiene seguimiento por Neurocirugía y Oftalmología para la evaluación de posibles complicaciones asociadas, y se encuentra asintomático y con un desarrollo psicomotor normal.

DISCUSIÓN

El SCS es una de las formas de craneosinostosis sindrómica más frecuentes. Fue descrito de forma independiente por dos psiquiatras: Haakon Saethre y Fritz Chotzen, con dos casos de aparente herencia familiar. Su inusual variabilidad fenotípica retrasó su definición 40 años, hasta la publicación de Panke et al., con la evaluación sistemática de

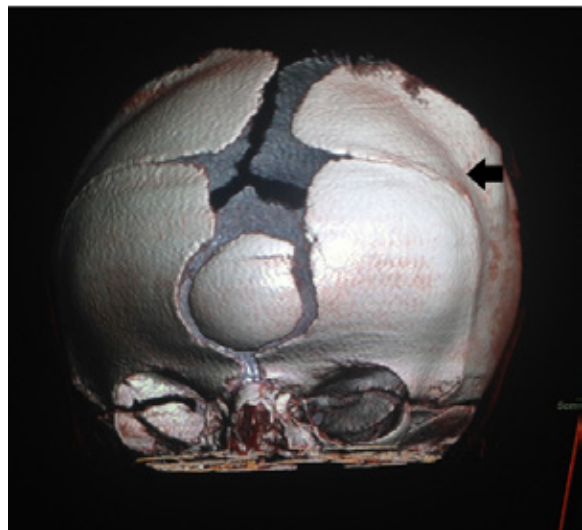
seis familias con SCS y la atribución a este de muchos síndromes previamente diagnosticados como otras craneosinostosis sindrómicas.⁸ Se caracteriza por una sinostosis unilateral o bilateral precoz de las suturas coronales, que genera acrocefalia y braquicefalia. En algunos casos, la craneosinostosis es asimétrica, lo que da lugar a plagiocefalia que ocurre hasta en un 25 % de casos.³ Estas alteraciones craneofaciales contribuyen a la asimetría facial de estos pacientes. Además, pueden presentar pabellones auriculares característicos con raíz de hélix prominente. Se asocia también con alteraciones de las extremidades, como sindactilia cutaneomucosa (sobre todo, de los segundos y terceros dedos de la mano), clinodactilia (generalmente, bilateral), duplicación de la falange distal del primer dedo del pie y braquidactilia.⁹

Es preciso descartar malformaciones cardíacas, alteraciones visuales (ptosis, estrabismo, estenosis del conducto lacrimal o papiledema) y auditivas (por lo general, por hipoacusia de conducción, aunque también hay casos de sordera neurosensorial o mixta).⁵ El desarrollo intelectual es, habitualmente, normal, aunque se han descrito casos con retraso cognitivo de leve a moderado, sobre todo, en aquellos síndromes asociados a una delección en el gen *TWIST1*.² Ante la sospecha diagnóstica, se debe realizar una TAC craneal y un fondo de ojo para descartar posibles

FIGURA 3. Extremidades: primer dedo del pie ancho



Figura 4. Tomografía axial computada craneal con fusión parcial de la sutura coronal (flecha) y hueso wormiano en localización metópica



complicaciones asociadas, como hipertensión intracraneal, que hagan necesario el tratamiento inmediato.^{2,6}

El estudio genético confirmará el diagnóstico si se encuentra una variante heterocigota patogénica del gen *TWIST1* (7p21). Estas mutaciones producen una haploinsuficiencia del factor de transcripción *TWIST1* (perteneciente a la familia de proteínas hélice-bucle-hélice básico *-basic helix-loop-helix; bHLH*, por sus siglas en inglés-), que se expresa en el mesénquima sutural y produce dichas anomalías.^{1,2}

Aunque algunas características fenotípicas son exclusivas del SCS, como la sindactilia del segundo y tercer dedo de la mano, en el diagnóstico diferencial, se deben incluir otras craneosinostosis sindrómicas, como el síndrome de Muenke o el de Crouzon, entre otros, causados por mutaciones en genes distintos, como el *FGFR3* (OMIM * 134934) o el *FGFR2* (OMIM * 176943) y *ERF-ETS2* (OMIM * 611888), respectivamente.⁴ Estos síndromes asocian a la craneosinostosis otras malformaciones muy similares al SCS debido a la gran variabilidad fenotípica de todos ellos. Por eso, en cualquier craneosinostosis, se deberá realizar un test genético para confirmar la enfermedad.² Sin embargo, hay que tener en cuenta que alrededor del 85 % de las craneosinostosis son formas no sindrómicas, como la sinostosis coronal unilateral aislada.⁹

Aunque, en el inicio, no parezca haber historia familiar, se debe estudiar activamente a los familiares más cercanos, ya que puede haber una gran variabilidad fenotípica, incluso en los miembros de la misma familia o la mutación podría expresarse con una penetrancia reducida, lo que daría lugar a casos leves que podrían pasar desapercibidos. Por ello, se estima que el número de casos de SCS podría ser mucho mayor.³ La proporción de casos debidos a mutaciones *de novo* es desconocida. En estos, aunque el riesgo de recurrencia en otro hijo de la pareja es bajo, debido a su penetrancia reducida y la posibilidad de existencia de un mosaicismo gonadal, se debe ofrecer la posibilidad de estudio prenatal en sucesivos embarazos.² La descendencia de un individuo con una variante patogénica, como el caso presentado, tiene un 50 % de riesgo de herencia de la mutación. En estos casos, el

diagnóstico prenatal y preimplantacional es posible si se ha identificado la variante patogénica de la enfermedad.²

El seguimiento posterior de este cuadro debe ser multidisciplinar. En la mayoría de los casos, durante el primer año de vida, se realiza una craneoplastia como tratamiento neuroquirúrgico para la reconstrucción craneofacial. Además, precisará seguimiento, al menos, anual, por parte de Oftalmología para la evaluación de la aparición de papiledema, ptosis, estrabismo o anomalías en el conducto lacrimal. Necesitará también controles por parte de Otorrinolaringología, cada 6-12 meses, para evaluar si existe pérdida auditiva. Por último, será indispensable el seguimiento clínico por parte de Neurología cada 6-12 meses a fin de diagnosticar retrasos en el desarrollo si estos se produjeran. Otros controles clínicos por parte de Cardiología, Traumatología, Endocrinología o Neumología se realizarán según los hallazgos clínicos que pudieran asociarse al cuadro.² ■

REFERENCIAS

1. Paumard-Hernández B, Berges-Soria J, Barroso E, Rivera-Pedroza CI, et al. Expanding the mutation spectrum in 182 Spanish probands with craniosynostosis: identification and characterization of novel *TCF12* variants. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(7):907-14.
2. Gallagher ER, Ratisoonotorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen syndrome. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
3. Pelc A, Mikulewicz M. Saethre-Chotzen syndrome: case report and literature review. *Dent Med Probl*. 2018; 55(2):217-25.
4. De Heer IM, De Klein A, Van den Ouweland AM, Vermeij-Keers C, et al. Clinical and genetic analysis of patients with Saethre-Chotzen syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 115(7):1894-902.
5. Lee S, Seto M, Sie K, Cunningham M. A child with Saethre-Chotzen syndrome, sensorineural hearing loss, and a *TWIST1* mutation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2002; 39(1):110-4.
6. Sharma A, Patel N, Arora S, Ramachandran R. Child with Saethre-Chotzen syndrome: anesthetic management and literature review. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014; 65(4):179-82.
7. Woods RH, Ul-Haq E, Wilkie AO, Jayamohan J, et al. Reoperation for intracranial hypertension in *TWIST1*-confirmed Saethre-Chotzen syndrome: a 15-year review. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123(6):1801-10.
8. Reardon W, Winter RM. Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet*. 1994; 31(5):393-6.
9. Heuzé Y, Holmes G, Peter I, Richtsmeier JT, et al. Closing the gap: genetic and genomic continuum from syndromic to nonsyndromic craniosynostoses. *Curr Genet Med Rep*. 2014; 2(3):135-45.