

Reporte de un caso de síndrome de Escobar

A case report of Escobar syndrome

Lucero Monterde Cruz,* Laura Flores García,* Rocío Villafuerte de la Cruz,* Alberto Hidalgo Bravo,* Mirelle Kramis Hollands,* Margarita Valdés Flores*

* Departamento de Genética.
 Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
 Margarita Valdés Flores
 Calzada México-Xochimilco
 Núm. 28,
 Col. Arenal de Guadalupe,
 Del. Tlalpan, 14389,
 Distrito Federal, México.
 Tel. 5559991000, ext. 19223
 E-mail: marvaldes@yahoo.com

Recibido:
 12 de febrero de 2015.
 Aceptado:
 27 de enero de 2016.

Este artículo puede ser consultado
 en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Escobar,
 pterigium, múltiple,
 receptor, acetilcolina.

Key words: Escobar,
 pterigium, multiple,
 receptor, acetylcholine.

Resumen

El síndrome de *pterigium* múltiple no letal o variedad tipo Escobar se caracteriza por presentar múltiples pterigia y contracturas congénitas; por estos hallazgos se considera un subtipo de artrogriposis múltiple congénita. Por lo general el patrón de herencia es automático recesivo; sin embargo, se han reportado pocos casos autosómicos dominantes y también muestra una expresividad variable entre los afectados. Se asocia a mutaciones en el gen *CHRNA3* localizado en el locus 2q37.1. Este artículo presenta el caso de un paciente mexicano con diagnóstico clínico de síndrome de Escobar, con las siguientes manifestaciones: múltiples pterigia, artrogriposis, dismorfias faciales, talla baja y fusiones vertebrales, que son características de esta enfermedad. El individuo cuenta con datos suficientes para establecer el diagnóstico clínico de síndrome de Escobar; sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible realizar la confirmación del diagnóstico mediante estudios moleculares. El objetivo de este trabajo es contribuir con el conocimiento de una entidad clínica de baja frecuencia que necesita un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento a fin de mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Abstract

Non-lethal multiple pterygium syndrome or Escobar type is characterized by presenting multiple pterygium and congenital contractures; due to these features, it is considered as a subtype of multiple congenital arthrogryposis. It has an autosomal recessive inheritance pattern; however, there are a few case reports with an autosomal dominant inheritance, and in addition, it shows variable expression among affected individuals. The syndrome has been associated with mutations in the CHRNA3 gene located in the locus 2q37.1. This article presents the case of a Mexican patient with a clinical diagnosis of Escobar syndrome, with the next symptoms: multiple pterygia, arthrogryposis, facial dysmorphism, short stature and vertebral fusions; all of them are clinical features of this disease. The patient meets the criteria for establishing the clinical diagnosis of Escobar syndrome; however, up to date, it has not been possible to make the molecular study to confirm the diagnosis. The aim of this work is to contribute to the knowledge of a low-frequency disease which requires a multidisciplinary approach for its diagnosis and treatment in order to improve the quality of life of these patients.

Introducción

El síndrome de Escobar o síndrome de *pterigium* múltiple no letal (OMIM 265000),¹ es una enfermedad poco común que por lo general presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. Se considera que corresponde a un subtipo de artrogriposis múltiple congénita, ya que presenta contracturas congénitas

producidas por hipocinesia fetal.² Actualmente se han reportado aproximadamente 100 casos a nivel mundial.

El síndrome de Escobar fue originalmente descrito por Bussiere en 1902, y posteriormente en 1978 por Escobar y cols., quienes definieron un patrón característico de malformaciones y distinguieron al síndrome como una entidad nueva.^{3,4} Clínicamente

se caracteriza por presentar múltiples *pterigia*, los cuales se definen como pliegues cutáneos que pasan a través de una o más articulaciones limitando su arco de movimiento. Los *pterigia* pueden localizarse en cuello, axila, región antecubital, poplíteo e intercrural y se hacen más evidentes con el tiempo, provocando la aparición de contracturas articulares. Además de las contracturas congénitas, se presentan diversas malformaciones y dismorfias como ptosis, micrognatia, cifoescoliosis, sindactilia, camptodactilia y talla baja, entre otras (*Cuadro I*). La capacidad intelectual no se encuentra afectada. En muchas ocasiones, estos pacientes presentan complicaciones debido a diversos problemas respiratorios, posiblemente secundarios a la cifoescoliosis y al tórax pequeño, lo que provoca una morbilidad significativa. Como consecuencia, aproximadamente 6% de los enfermos fallecen en el primer año de vida.³

El síndrome de Escobar se ha asociado a mutaciones en el gen de la subunidad gama del receptor

colinérgico nicotínico (*CHRNA3*; *Figura 1A*), el cual se localiza en el *locus* 2q37.1.² Sin embargo, no en todos los individuos se han detectado mutaciones en este gen, lo que sugiere que pueden existir uno o más genes aún no identificados y causantes de la enfermedad. Recientemente, se han reportado casos con un fenotipo muy similar con herencia autosómica dominante, debidos a mutaciones en el gen *MYH3* que codifica para la cadena pesada 3 de la miosina del músculo esquelético embrionario.⁵

El gen *CHRNA3* está compuesto por 12 exones y codifica para la subunidad gama (γ) del receptor de acetilcolina (AChR) de tipo nicotínico. El AChR nicotínico (*Figura 1B*), localizado en músculo esquelético, es una proteína de membrana pentamérica que existe en dos formas: la fetal y la adulta. Las subunidades que se encuentran de manera constante en ambas formas son dos subunidades α , una β y una δ . La subunidad γ sólo se encuentra en la forma fetal, de la semana uno a la semana 33 del desarrollo en humanos. En el

Cuadro I. Características clínicas del síndrome de *pterigium* múltiple variante Escobar.

Implantación baja de pabellones auriculares	✓	Escoliosis	✓
Hipoacusia conductiva		Xifosis	
Sin expresión facial	✓	Fusión de vértebras cervicales	✓
Cara alargada		Patelas displásicas /ausentes	✓
Ptosis	✓	Dislocación de la cabeza del radio	
Fisuras palpebrales hacia abajo		Contracturas en flexión	
Epicanto		Camptodactilia	
Hipertelorismo	✓	Sindactilia	✓
Comisuras labiales hacia abajo		Pie equinovaro /calcaneovalgo	
Dificultad para abrir la boca	✓	Pie en mecedora	✓
Boca pequeña		<i>Pterigium</i> en dedos/antecubital	
Paladar alto y arqueado/ PH	✓	<i>Pterigium</i> en cuello	
Micrognatia		<i>Pterigium</i> axilar	✓
Filtrum largo	✓	<i>Pterigium</i> poplíteo/intercrural	
Hipoplasia pulmonar		Inteligencia normal	✓
Fusión de costillas		Movimientos fetales disminuidos	✓
Pezones hipoplásicos		Hipospadias/criptorquidia	
Talla baja	✓	Ausencia de labios mayores	
Hernias diafragmática/umbilical/inguinal			

✓ Presentes en el paciente.
 Adaptado de: OMIM. Multiple pterygium syndrome, Escobar variant. [en línea]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine [fecha de consulta: 19 de enero de 2015]. También disponible en: <http://www.omim.org/>

periodo fetal tardío es reemplazada por la subunidad ϵ , codificada por el gen *CHRNE* (subunidad épsilon del receptor colinérgico, nicotínico) localizado en el *locus* 17p13.2; ésta permanecerá durante la vida postnatal.^{6,7} La función del AChR nicotínico es establecer la unión primaria entre el músculo y el axón, por lo que la subunidad γ no sólo contribuye a la transducción de la señal neuromuscular sino que también es importante para la organogénesis neuromuscular.² La subunidad γ está presente en sitios y momentos de la vida fetal que corresponden con el desarrollo del fenotipo clínico del síndrome.

Hasta la fecha se han reportado alrededor de 20 mutaciones en el gen *CHRNG* en individuos con diagnóstico clínico de síndrome de *pterygium* múltiple (*Cuadro II*). Vogt y cols. encontraron mutaciones en este gen en 11 de 41 familias con la forma no letal y en cinco de 59 familias con la forma letal. En total encontraron diferentes 14 mutaciones. Uno de los hallazgos más relevantes en este estudio fue que no observaron diferencias en el espectro de mutaciones entre la forma letal y la no letal. Tampoco hubo una correlación entre el tipo de mutación o su posición en el gen con la severidad del fenotipo. Además, se observó que la misma mutación

Motoneurona presináptica

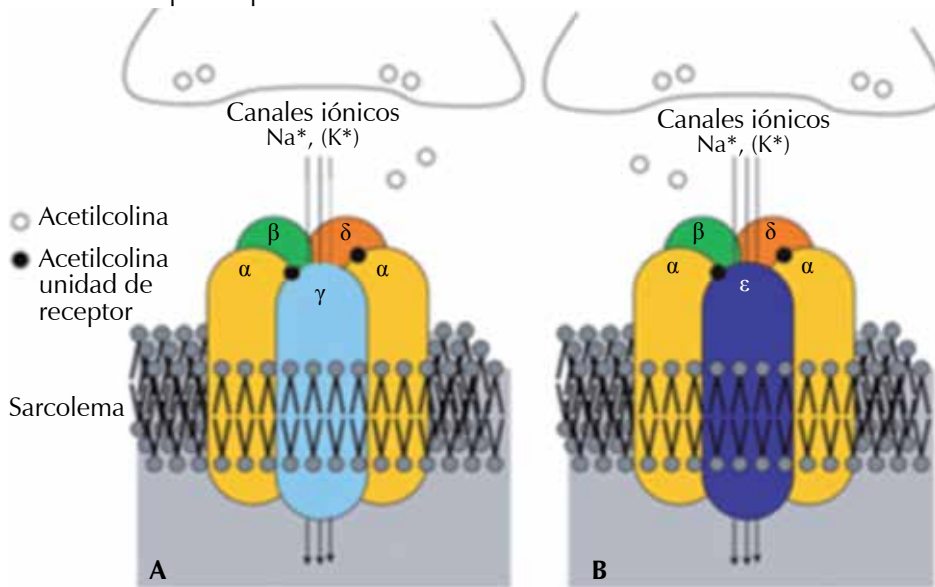


Figura 1 (A).

Receptor de ACh con sus cinco subunidades en la placa neuromuscular. A la izquierda se muestra el AChR fetal presente hasta las 33 SDG. A la derecha se muestra el AChR adulto, que se diferencia del fetal por la presencia de la subunidad ϵ . Modificado de Hoffmann K y cols.²

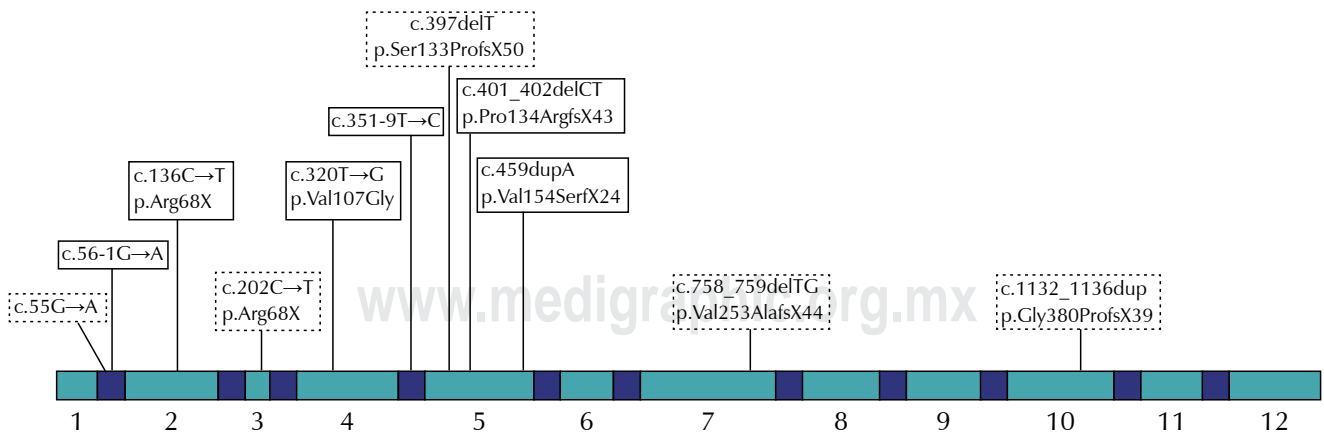


Figura 1 (B). Mutaciones en el gen *CHRNG* reportadas en diferentes grupos étnicos con síndrome de *pterygium* múltiple no letal; los rectángulos con línea punteada hacen referencia a mutaciones en estado heterocigoto y los recuadros con línea continua a mutaciones en estado homocigoto. Modificado de Morgan NV et al.⁷

Cuadro II. Mutaciones reportadas en pacientes con síndrome de *pterigium* múltiple no letal o variante Escobar.

	Familia/ paciente	Grupo étnico	Con- sangi- nidad	Exón/ intrón	Cambio en la secuencia de nucleótidos	Cambio en la secuencia de aminoácidos	Tipo de alelo
Hoffmann y cols. 2006	EG-1	Omán	+	1	c.13C→T	Q-18X	Homocigoto
	EG-2	Líbano	+	8	c.807insT	D248–274, 275X	Homocigoto
	EG-3	Suiza	+	4	c.256C→T	R64C	Heterocigoto
				5	c.481G→A	W139X	
	EG-4	Alemania	-	4	c.300dup(9)	78dup(3)	Heterocigoto
				12	c.1408C→T	R448X	
	EG-5	Líbano	-	10	c.1249G→C	D395–418,419X	Homocigoto
EG-6	Líbano	+	7	c.715C→T	R217C	Homocigoto	
EG-7	Turquía	+	7	c.715C→T	R217C	Homocigoto	
Vogt y cols. 2012	MPS001	Arabia	+	4	c.320T→G	p.Val107Gly	Homocigoto
	MPS002	Pakistán	+	2	c.136C→T	p.Arg46X	Homocigoto
	MPS006	Pakistán	+	IVS4	IVS4-9T→C (c.351-9T→C)	Desc.	Homocigoto
	MPS015	Blanco (RU)	-	5	c.401_402delCT	p.Pro134ArgfsX43	Homocigoto
	MPS031	SA/blanco (RU)	-	5	c.397delT	p.Ser133ProfsX50	Homocigoto
	MPS033		-	5	c.459dupA	p.Val154SerfsX24	Homocigoto
	MPS034	Blanco (RU)	-	5	c.459dupA	p.Val154SerfsX24	Homocigoto
	MPS037	SA/blanco (RU)	-	3	c.202C→T	p.Arg68X	Heterocigoto
	MPS037	SA/blanco (RU)	-	7	c.753_754delCT	p.Val253AlafsX44	Heterocigoto
	MPS038	Blanco (Irlanda)	-	2	c.56-1G→A	Sitio de corte y em- palme del ARNm	Homocigoto
	MPS042	Blanco	Desc.	5	c.459dupA	p.Val154SerfsX24	Heterocigoto
	MPS042	Blanco	Desc.	7	c.753_754delCT	p.Val253AlafsX44	Heterocigoto
MPS044	Blanco (RU)	-	1	c.55G→A	p.Gly19Arg		
MPS044	Blanco (RU)	-	10	c.1132_1136dup	p.Gly380ProfsX39	Heterocigoto	

SA = Sudamérica, RU = Reino Unido, Desc. = Desconoce.

puede encontrarse en individuos con la forma letal y la no letal del padecimiento. Por otro lado, Hoffmann y cols. reportaron ocho mutaciones diferentes en el gen *CHRNA* en sujetos con el fenotipo no letal. De acuerdo con los estudios moleculares, se han identificado dos sitios calientes para las mutaciones. Uno, localizado en el 5, siendo la mutación más frecuente la c.459dupA (p.Val154SerfsX24), tanto en estado homocigoto como en heterocigotos compuestos.⁸ La segunda mutación más frecuentemente reportada es la c.753_754delCT (p.Val253AlafsX44), localizada en el exón 7 en heterocigotos compuestos.⁸ Las mutaciones del gen *CHRNA* originan una subunidad γ disfuncional o ausente que impide la función adecuada del AChR fetal y reduce la fuerza y el movimiento muscular prenatal; esto explica las contracturas y *pterigium* característicos del síndrome.²

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de nueve años de edad, hijo de padres clínicamente sanos, sin consanguinidad ni endogamia. Fue producto de la primera gestación de dos; la segunda gestación fue un aborto espontáneo; sin embargo, no se realizaron estudios al feto para investigar la causa. A partir del tercer mes de embarazo, el sujeto presentó hipomotilidad fetal. Al nacimiento tuvo un peso de 3,050 g, talla de 50 cm, APGAR 8/9; se detectaron diversas malformaciones como ptosis, agenesia de rótulas, pie en mecedora e

hipoplasia del testículo izquierdo. Presentó retraso en el desarrollo psicomotor. A los dos años de edad le realizaron orquiectomía derecha y corrección quirúrgica del pie en mecedora.

Actualmente, a la exploración física presenta una talla de 122 cm (-2.3 DE); pabellón auricular derecho con implantación baja, ptosis derecha, fisuras palpebrales hacia abajo, epicanto bilateral, *filtrum* largo, comisuras labiales ligeramente hacia abajo. Cuello con limitación de los movimientos de manera generalizada; tórax asimétrico a expensas de escoliosis dextroconvexa, *pterigium* axilar bilateral; extremidades superiores hipotróficas, con limitación a la elevación de brazos, extensión de codo y a la pronosupinación bilateral; pulgares aductos, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia cutánea del primer al quinto dedo, hipoplasia tenar e hipotenar y pliegue palmar transverso de forma bilateral; extremidades inferiores hipotróficas con limitación a la extensión de las rodillas, ausencia de pliegues de flexión de la región poplítea y pie en mecedora bilateral (Figura 2). En genitales, sólo se palpa el testículo izquierdo en bolsa escrotal.

Como parte del abordaje del individuo, se le realizó cariotipo en sangre periférica con técnicas de bandas G con una resolución de 550 bandas. El cariotipo mostró un complemento cromosómico 46, XY en 25 metafases analizadas sin alteraciones aparentes. Se le realizaron radiografías de columna vertebral para

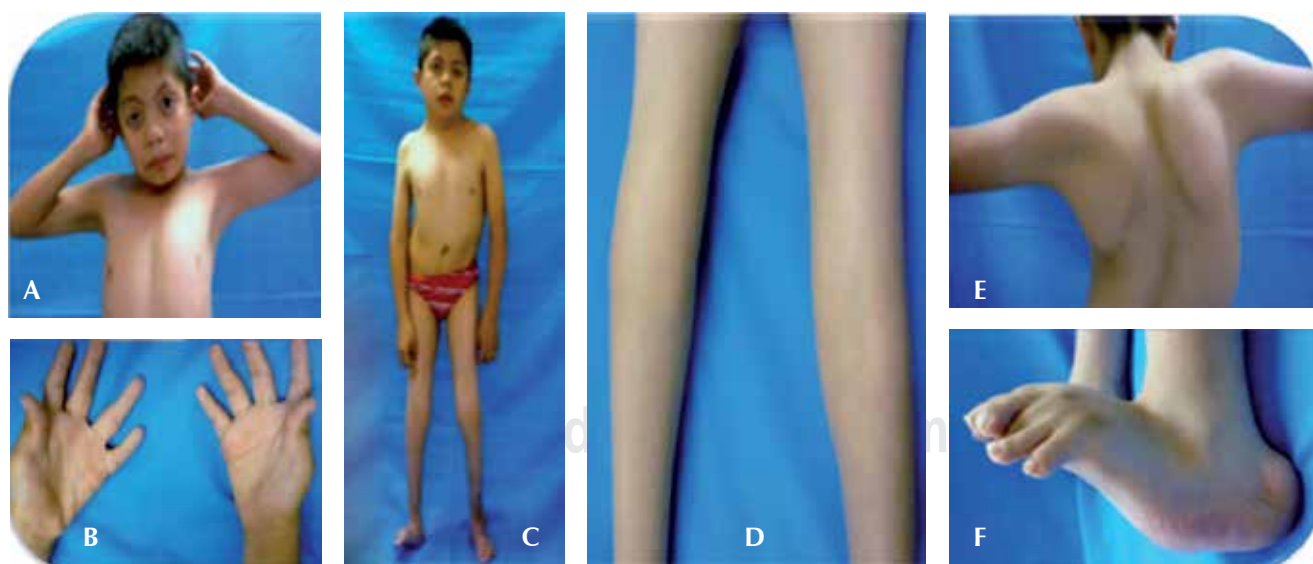


Figura 2. Paciente masculino con síndrome de *pterigium* múltiple no letal. (A) Ptosis palpebral, y *pterigium* axilar bilateral. (B) Sindactilia cutánea. (C) Posición anatómica. (D) Ausencia de pliegues cutáneos de flexión de rodillas. (E) Escoliosis tórax dextroconvexa, *pterigium* axilar bilateral. (F) Pie derecho en mecedora.

valoración de la escoliosis y, además, se evidenció un defecto de segmentación vertebral a nivel de columna torácica. Debido a este último hallazgo, se le realizó una tomografía computarizada y resonancia magnética de columna vertebral, donde se apreció fusión de apófisis espinosas de T5-T6; también se observó discreta hipoplasia de las apófisis espinosas de T10 y T11, sin alteraciones en médula espinal (Figura 3). Asimismo, se le tomaron radiografías de rodilla, las cuales mostraban ausencia de rótulas, por lo que se solicitó ultrasonido de rodillas, que reportó rótulas displásicas. En el cuadro 1 se comparan los datos clínicos que se han reportado en sujetos con síndrome de Escobar previamente y los hallados en nuestro paciente.

Discusión

Los síndromes de *pterygium* múltiple se consideran un espectro de enfermedades que se caracterizan por presentar artrogriposis, *pterygia* que afectan múltiples articulaciones, rasgos faciales característicos y otras malformaciones congénitas. Se han descrito una forma letal y una no letal, también conocida como «síndrome de Escobar». Hasta la fecha se han encontrado diversas mutaciones, tanto en estado homocigoto como heterocigoto compuesto, en el gen *CHRNA3* que codifica para la subunidad γ del receptor de acetilcolina de tipo nicotínico en pacientes con ambas formas del síndrome de *pterygium* múltiple. Sin embargo, existen individuos que presentan datos clínicos característicos de este síndrome en quienes no se han identificado mutaciones en este gen, lo que hace pensar que puede existir heterogeneidad de *locus*.^{2,7} Si bien el patrón de herencia mejor estudiado y que engloba la mayor parte de los casos es el autosómico recesivo, existen familias que sugieren patrones autosómico dominante o ligados al cromosoma X.⁹⁻¹¹ Esta última observación

refuerza la posibilidad de que exista heterogeneidad de *locus*.

El diagnóstico de síndrome de *pterygium* múltiple se realiza clínicamente al nacimiento. En la etapa prenatal es difícil encontrar datos que sugieran la afección del feto con la forma no letal de la enfermedad. Por otro lado, en cerca de la mitad de los casos de la forma letal, el feto puede presentar *hydrops* o hígroma quístico.⁶ En los sujetos con este síndrome en quienes ha sido posible identificar mutaciones en el gen *CHRNA3*, se ha observado variabilidad intra e interfamiliar. Incluso, en una misma familia se han observado casos letales y no letales. Esta observación pone de manifiesto la existencia de genes modificadores del fenotipo, lo cual complica el establecimiento de una correlación genotipo-fenotipo. A pesar de que no todas las personas con síndrome de Escobar presentan mutaciones en el gen *CHRNA3*, es recomendable realizar el estudio molecular, sobre todo en los casos en los que se sospecha un patrón de herencia autosómico recesivo. La identificación de la mutación permitirá brindar un mejor asesoramiento genético a los familiares y abre la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal en gestaciones subsecuentes.

Los enfermos con síndrome de Escobar deben recibir un manejo oportuno y multidisciplinario dirigido a las malformaciones que presentan. Algunos infantes llegan a mostrar dificultades para la deglución y muchos presentarán una vía aérea de difícil manejo en caso de requerir intubación. Las articulaciones de los hombros, codos y manos deben atenderse a fin de promover la correcta función de las extremidades. Asimismo, estos pacientes tienen que acudir a un programa de fisioterapia y terapia ocupacional que les permita ser independientes para las actividades de la vida cotidiana.¹²

En nuestro caso el diagnóstico se estableció con base en las características clínicas. Desde el naci-

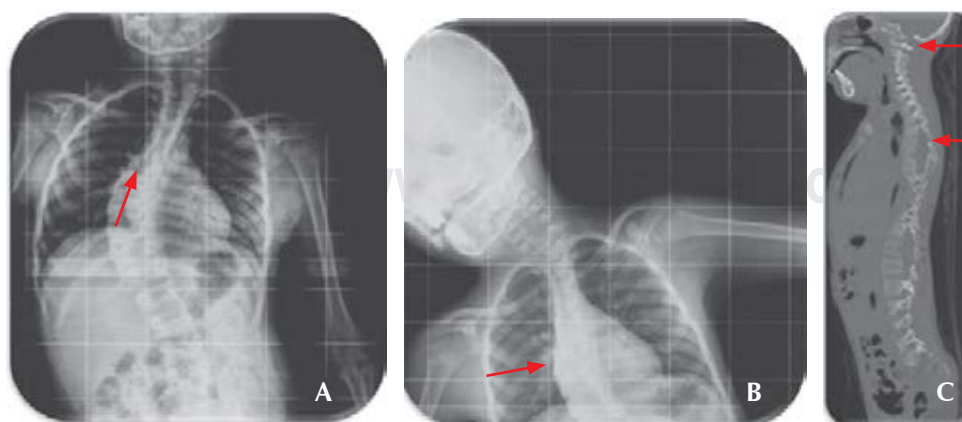


Figura 3.

A y B radiografías AP de tórax que muestran escoliosis dextroconvexa toracolumbar (flechas rojas). **C** TAC de columna donde se aprecia fusión posterior de C2-C3 y T4-T6 (flechas rojas).

