

# Síndrome de Escobar o pterigium múltiple no letal. A propósito de un caso

Dres. Alicia Vaglio <sup>1</sup>, Rosario Gueçaimburú <sup>2</sup>, Mariela Larrandaburu <sup>3</sup>, Andrea Quadrelli <sup>4</sup>, Roberto Quadrelli <sup>5</sup>

## Resumen

*El síndrome de Escobar o pterigium múltiple no letal es una afección poco frecuente de la cual se han reportado alrededor de 100 casos. Es una entidad de etiología genética con mecanismo de herencia autosómica recesiva cuya fisiopatología aún se desconoce. Clínicamente se caracteriza por pterigium múltiple en cuello y articulaciones, contracturas articulares, restricción del crecimiento intrauterino y posnatal, alteraciones esqueléticas y otras malformaciones de frecuencia variable. En el presente trabajo se describe un caso de síndrome de Escobar. El paciente se examinó por primera vez a los 5 meses de edad. El examen clínico permitió postular una etiología genética pero no se estableció un diagnóstico nosológico. El estudio cromosómico fue normal. El fenotipo clínico completó su definición con la edad; en este sentido, algunos elementos de incipiente manifestación, como el pterigium (pilar fundamental para el diagnóstico), se hizo más evidente -así como otras características faciales- que permitieron, al evaluarlo por tercera vez a los 10 años de edad, establecer el diagnóstico nosológico de síndrome de Escobar. La secuenciación del gene CHRNG no mostró alteraciones genéticas moleculares que puedan relacionarse con el fenotipo observado. El paciente no presenta limitaciones físicas de entidad, ni dificultades de aprendizaje o en su interacción social.*

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

## Summary

*Escobar or nonlethal multiple pterygium syndrome is a rare affection with a total of approximately 100 cases reported. It is a genetic autosomal recessive disorder whose pathophysiology is still unknown. Clinically, it is characterized by multiple pterygium at neck and articulations, articulate contractures, intrauterine and postnatal growth retardation, skeletal alterations and other malformations of variable frequency. Here a patient with Escobar Syndrome is described. The patient was first examined at 5 months of age. Clinical examination suggested a genetic etiology but a definite diagnosis was not established. The cytogenetic study was normal. The clinical phenotype was better defined with age, in this sense; the pterygium (a main clinical feature for the diagnosis) was more evident, as well as other facial features which with a third evaluation at 10 years of age, allowed the establishment of the diagnosis with more certainty. Sequencing of CHRNG gene did not show genetic molecular alterations which could be related with the patient's phenotype. The patient does not present severe physical limitations nor learning difficulties or problems in his social interaction.*

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

1. Pediatra y Genetista. Subdirectora del Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano.

2. Pediatra, Neonatóloga y Genetista.

3. Genetista. Magíster en Genética y Biología Molecular.

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

5. Genetista. Director del Instituto de Genética Médica. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina.

Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano, Montevideo.

Fecha de recibido: 5 de noviembre de 2009.

Fecha de aprobado: 2 de febrero de 2010.

## Introducción

Los síndromes de pterigium múltiple son fenotípica y genotípicamente heterogéneos, pero tradicionalmente se dividen en prenatalmente letales (OMIM 253290) y no letales como el síndrome de Escobar (OMIM 265000)<sup>(1)</sup>. Este último fue originalmente descrito por Bussiere en 1902. En el año 1978 Escobar y colaboradores definieron el patrón de malformaciones y distinguieron al síndrome como una nueva entidad<sup>(2,3)</sup>. Es una afección poco frecuente, reportándose hasta el momento alrededor de 100 casos<sup>(4-6)</sup>. Clínicamente se caracteriza por pterigium múltiple en cuello y articulaciones, contracturas articulares, restricción del crecimiento intrauterino y posnatal, cifoescoliosis, fusión de vértebras cervicales, vértebras estrechas y altas, anomalías costales, hendiduras palpebrales oblicuas abajo y afuera, ptosis palpebral, epicanto, micrognatia, orejas de implantación baja, sindactilia, camptodactilia, alteraciones de los pies, luxación de cadera, ausencia de la rótula, hendidura del paladar, criptorquidia, hipoplasia de labios mayores, hernias inguinal y umbilical<sup>(6,7)</sup>. Puede acompañarse de sordera, espina bífida, cutis laxa, hidrocefalia, hipertrofia de clitoris, comunicación interventricular e hipoplasia pulmonar bilateral<sup>(2,5,8,9)</sup>.

La mayoría de los individuos presentan inteligencia normal. También sufren problemas respiratorios diversos, posiblemente secundarios a la cifoescoliosis y al pequeño tamaño del tórax, que provocan una morbilidad significativa y la muerte en el primer año de vida en un 6% de los pacientes<sup>(2)</sup>; por otra parte, el pterigium se hace más evidente con el tiempo, provocando la aparición de contracturas fijas.

La enfermedad se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo<sup>(2,7,9)</sup>. En algunos pacientes se han encontrado alteraciones (mutaciones) en el gene *CHRNA3* (*cholinergic receptor, nicotinic, gamma*) ubicado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q33-34) que codifica la subunidad  $\gamma$  del receptor de la acetilcolina (AChR). Recientemente, se ha demostrado que mutaciones en el gene *CHRNA3* producirían limitaciones articulares que corresponderían a la artrogriposis múltiple congénita observada en el síndrome de Escobar<sup>(7)</sup>. Mutaciones en este gene también podrían causar la variedad letal de este fenotipo<sup>(8,9)</sup>.

En el presente trabajo se describe un caso de síndrome de Escobar. El paciente se examinó por primera vez a los 5 meses de edad. El examen clínico en esa instancia permitió postular una etiología genética pero no se estableció un diagnóstico nosológico ya que la expresión clínica era poco ostensible. El estudio cromosómico fue normal y coherente con fenotipo masculino. La reevaluación del paciente a los 10 años y 6 meses de edad con evidentes manifestaciones clínicas permitió definir el diagnóstico de síndrome de Escobar.

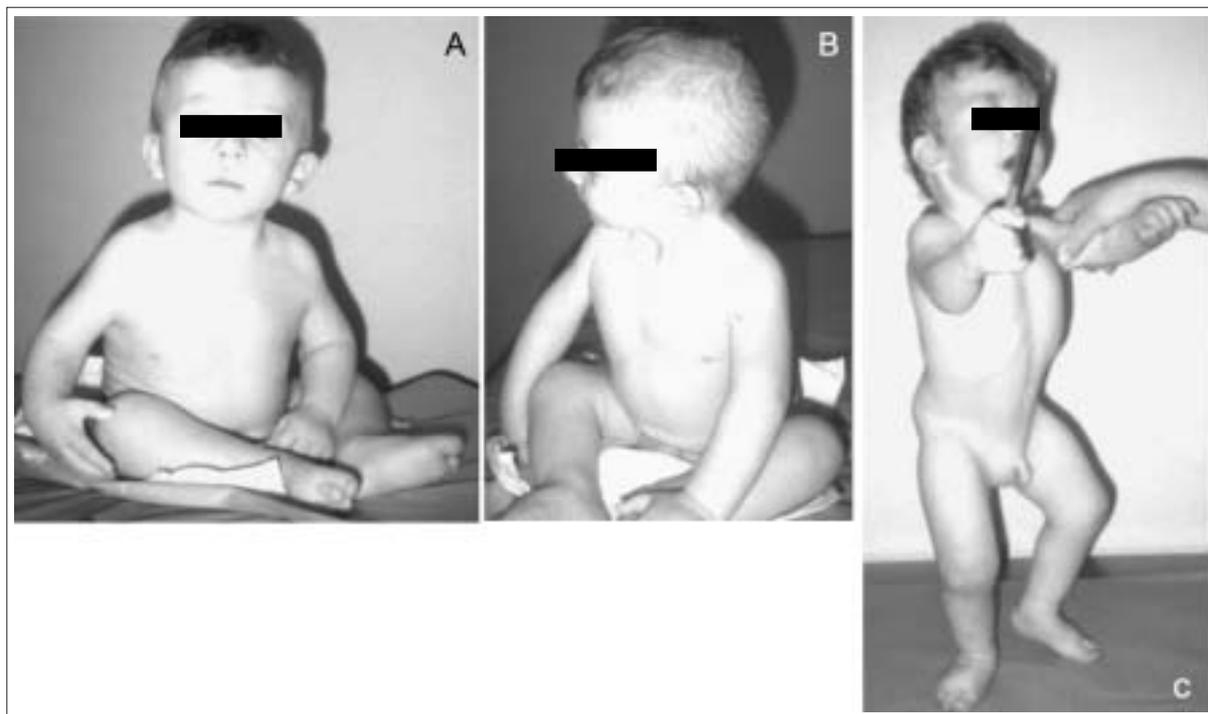
## Material y método

Se trata de un niño nacido a término por parto eutócico resultado del segundo embarazo de pareja no consanguínea. La madre tenía dos hijos clínicamente sanos de una pareja anterior. Al momento del nacimiento, las edades de la madre y del padre eran de 39 y 36 años respectivamente. El peso al nacer fue de 3,4 kg (percentil 50), talla de 48 cm (percentil 10) y perímetro cefálico de 34,5 cm (percentil 25). La puntuación de Apgar fue de 9 al minuto y 10 a los 5 minutos. Se examinó por primera vez en el Instituto de Genética Médica a los 5 meses y 25 días de edad. Su peso fue de 6,5 kg (percentil 10), talla de 61 cm (percentil 5) y perímetro cefálico de 42,3 cm (percentil 25). En la observación clínica se destacaron características craneofaciales dismórficas, incluyendo acrocefalia con occipucio aplanado, ptosis palpebral bilateral, hendiduras palpebrales cortas, epicanto, punta de raíz bulbosa, labios finos, filtrum largo y saliente, oreja izquierda en copa, miembro superior derecho más corto y fino que el izquierdo, mano derecha más pequeña, hoyuelos en codo derecho. Se observó disminución en la motilidad de codo derecho. Genitales masculinos normales. A los dos meses y medio se realizó una herniorrafia; una tomografía axial computarizada (TAC) mostró ensanchamiento de algunos surcos frontales y de cisternas silvianas, particularmente la izquierda. El examen de otorrinolaringología (ORL) fue normal. Las radiografías de miembros superiores no mostraron alteraciones óseas.

Se realizó estudio cromosómico en linfocitos de sangre periférica aplicándose técnicas de bandeado G usando protocolo estándar. En el total de las metafases analizadas no se hallaron anomalías numéricas ni estructurales tanto en autosomas como en cromosomas sexuales. Fórmula cromosómica 46,XY coherente con fenotipo masculino. Las características clínicas del paciente permitieron postular una etiología genética, si bien no se estableció un diagnóstico nosológico.

Se examinó nuevamente a los 13 meses de edad (figura 1). Su peso fue de 8,5 kg (percentil 3), talla de 69 cm (percentil < 3) y perímetro cefálico de 46 cm (percentil -2DE), manteniéndose las características clínicas ya descritas en el primer examen. Rodillas semiflexionadas y pies con dedos sobremontados. La exploración del fondo de ojo mostró papilas algo pálidas dentro de límites normales y una discreta dispersión difusa del pigmento retinal sin connotaciones patológicas. Presentó criptorquidia bilateral. Pautas madurativas normales. Marcha liberada a los 13 meses; vocabulario de pocas palabras; uso de tenedor y cuchara con buena prehensión.

El paciente se reevaluó clínicamente a los 10 años y 6 meses de edad. Su peso fue de 43 kg (percentil 75-90),



**Figura 1.** A y B) Características clínicas a los trece meses de edad. C) Vista de cuerpo completo.

talla de 133 cm (percentil 10), perímetro cefálico de 53 cm (percentil 50), envergadura 142 cm y perímetro torácico 85 cm (> percentil 97). Se observa un paciente lúcido y consciente con los siguientes hallazgos: facies poco expresivo, ptosis palpebral, hendiduras *anti-Down*, epicantho bilateral, filtrum largo, labios finos, perfil aplanado, orejas de implantación baja, occipucio aplanado, cuello corto, pterigium evidente en cuello, axilas y codos menos marcados en rodillas. El tórax es ancho, presenta escoliosis toracolumbar y pezones umbilicados. Los miembros superiores son asimétricos, de diámetro y longitud mayor a izquierda. Se observa una limitación en la extensión de miembros superiores e inferiores, tanto a nivel de grandes como de pequeñas articulaciones. Las manos presentan hipoplasia de eminencias tenar e hipotenar. Estudios radiológicos de fecha reciente establecen escoliosis congénita toracolumbar; articulaciones coxofemorales de aspecto habitual y acortamiento de 13 cm del miembro inferior derecho (figura 3). El paciente cursa quinto año escolar sin presentar dificultades de aprendizaje ni problemas de interacción social. Recibió tratamiento hormonal para descenso testicular y presenta crisis frecuentes de broncoespasmo. Ecocardiograma (EC) normal. Audición normal con leve hipoacusia. Los hechos clínico-evolutivos del paciente permitieron postular el diagnóstico de síndrome de pterigium múltiple.

#### Secuenciación del gene *CHRNA9*

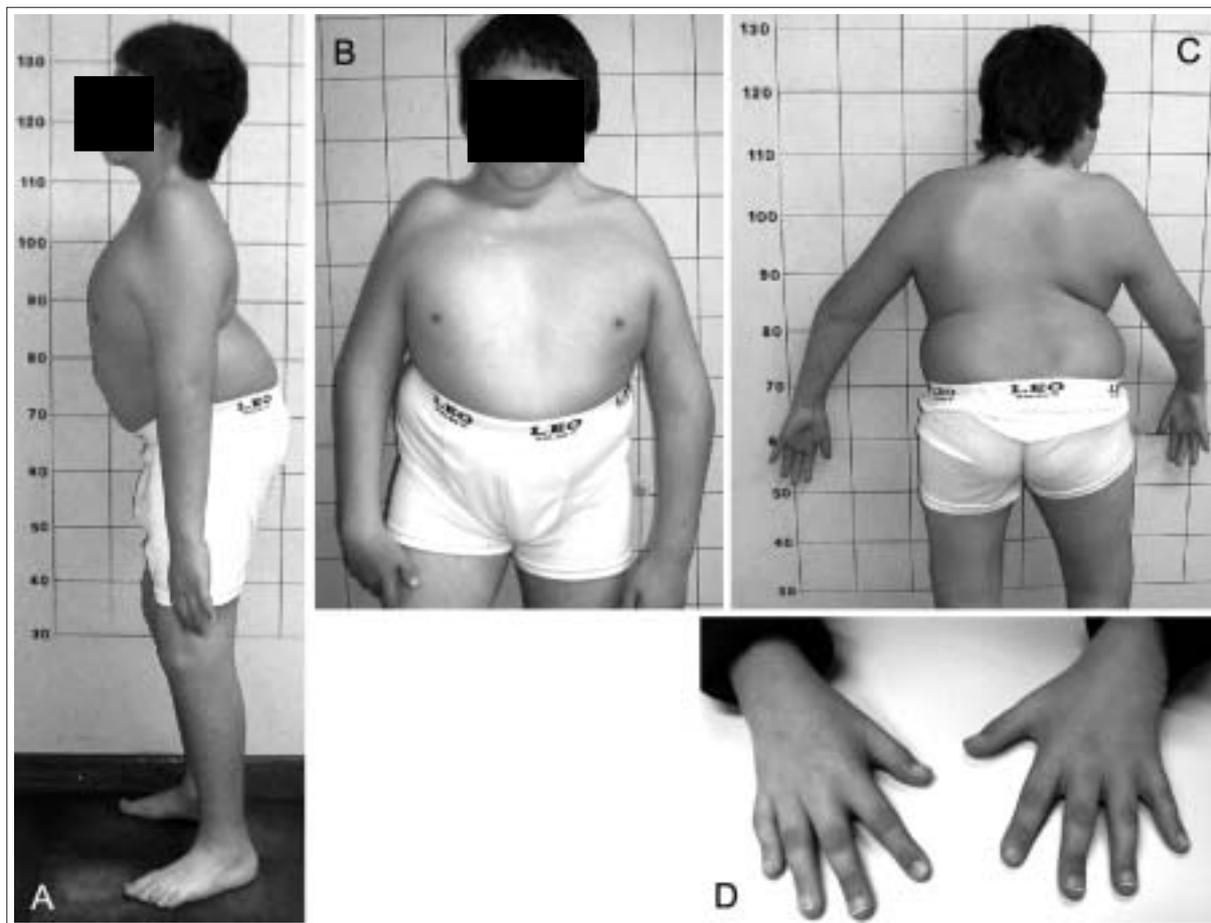
Como parte del proyecto de investigación desarrollado por el Dr. K. Hoffmann, del Instituto de Genética Médica (Charité Berlin, Humboldt University), se realizó la secuenciación de todos los exones codificantes del gene *CHRNA9* según se describe en *Am J Hum Genet* 2006; 79 (2): 303-12.

#### Resultados

Con las técnicas utilizadas no se encontraron alteraciones genéticas moleculares que puedan relacionarse con el fenotipo observado. El estudio realizado no excluye deleciones o inversiones mayores ni mutaciones en regiones no codificantes de elementos reguladores o cambios en el patrón de metilación.

#### Discusión

En el presente trabajo se describe un paciente con diagnóstico de síndrome de Escobar o pterigium múltiple con manifestaciones clínicas características. Destacamos la importancia del seguimiento clínico del paciente para cuyas características se planteó una etiología genética. El fenotipo clínico completó su definición con la edad; en este sentido, algunos elementos de incipiente manifestación, como el pterigium (pilar fundamental para el diagnóstico), se hizo más evidente



**Figura 2.** (A, B) Vista de cuerpo completo y perfil del paciente a los 10 años de edad. (B, C) Se observan las características dismórficas descritas en el texto. (C) Detalles de las manos.

-así como otras características faciales- que permitieron, al reevaluarlo a los 10 años de edad, establecer rápidamente el diagnóstico nosológico de una entidad poco frecuente. Para realizar el diagnóstico diferencial con otras formas de pterigium múltiple se deben considerar las siguientes entidades: artrogriposis congénita múltiple, pterigium poplíteo y la presentación de pterigium en forma aislada.

El paciente que aquí se describe no presenta limitaciones físicas de entidad, ni dificultades de aprendizaje o en su interacción social. Con respecto al tratamiento recomendado para estos pacientes, se promueve una terapia física vigorosa con el objetivo de retener la mayor movilidad posible, y con relación al tratamiento ortopédico, es necesario considerar para cada paciente la deformidad específica, la edad y la actividad funcional para lograr un tratamiento exitoso<sup>(12)</sup>.

La patogenia y fisiopatología del síndrome de Escobar o síndrome del pterigium múltiple no letal aún no está bien definida. Se sugiere un desorden neuromuscular;

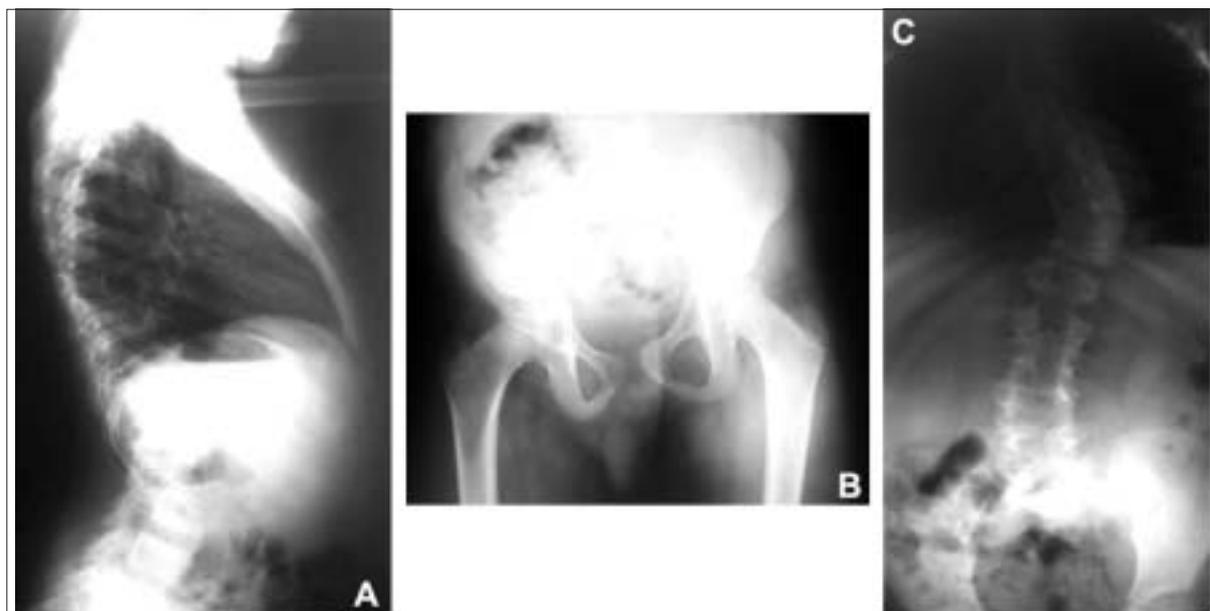
si bien los estudios de electromiografía y velocidad de conducción resultan normales, los estudios patológicos de biopsia muscular muestran la presencia de degeneración muscular y desorganización de miofibrillas, y los estudios inmunohistoquímicos e inmunofluorescentes no muestran una reacción específica<sup>(6,11)</sup>.

Según Hoffmann y colaboradores, el síndrome de Escobar podría estar causado por una mutación en el gene *CHRNA3* que codifica la subunidad  $\gamma$  del receptor de la acetilcolina (AChR).

El AChR fetal se expresa en sitios y momentos de la vida fetal que se corresponden con el desarrollo del fenotipo clínico del síndrome.

El receptor de la acetilcolina está compuesto por cinco subunidades que están invariablemente presentes. La subunidad  $\gamma$  está presente en humanos antes de la 33ª semana de gestación y es reemplazada por la unidad  $\epsilon$ , en el período fetal tardío, manteniéndose esta última durante la vida posnatal.

El receptor de la acetilcolina ayuda a establecer la



**Figura 3.** (A) Remodelación torácica y (B) de cadera; (C) Escoliosis tóraco-lumbar.

unión primaria entre el músculo y el axón por lo que la subunidad  $\gamma$  no sólo contribuye a la transducción de la señal neuromuscular sino que también es importante para la organogénesis neuromuscular.

Las mutaciones del gene *CHRNA1* originarían una subunidad  $\gamma$  mutada o ausente que impediría la expresión del AChR fetal reduciendo la fuerza y el movimiento muscular prenatal. Esto explicaría consecuencias dismórficas como contracturas, pterigium, paladar alto y criptorquidia en varones<sup>(7)</sup>. Dado que la subunidad  $\gamma$  generalmente desaparece en el desarrollo fetal tardío siendo sustituida por la subunidad  $\epsilon$ , los pacientes no presentan signos o avances de miastenia luego del nacimiento, a diferencia de otros pacientes con mutaciones en otras subunidades del AChR<sup>(7)</sup>.

El estudio molecular en el paciente no mostró alteraciones genéticas en la región codificante del gene *CHRNA1*. Sin embargo, dicho resultado no descarta otras posibles alteraciones genéticas en regiones del ADN no exploradas aún y evidentemente relacionadas con la expresión del fenotipo clínico. Además, existen otros genes relacionados con la expresión del AChR que podrían estar involucrados en la expresión del fenotipo clínico u otros posibles genes candidatos también bajo estudio.

Si bien, hasta el momento, no se ha podido establecer el defecto molecular, el diagnóstico clínico permite ofrecer asesoramiento genético respecto del pronóstico y tratamiento del paciente, así como del riesgo de recurrencia de igual patología en la familia, especialmente para la hermana y las dos medio hermanas, clínicamente normales que, por tratarse de una enfermedad genética

con mecanismo de herencia autosómico y recesivo de baja frecuencia presentan muy bajo riesgo de descendencia afectada con parejas no consanguíneas.

#### Agradecimientos

Al Dr. K. Hoffmann del Instituto de Genética Médica (Charité Berlin, Humboldt University) por los estudios moleculares. Al paciente y su familia por su amable participación y contribución a este trabajo.

#### Base de datos online

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

#### Referencias bibliográficas

1. **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.
2. **Jones KL.** Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Saunders, 2006.
3. **Escobar V, Bixler D, Gleiser S, Weayer DD, Gibbs T.** Multiple pterygium syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 132 (6): 609-11.
4. **Cruz M, Bosh J.** Atlas de malformaciones congénitas. Barcelona: Espaxs, 1998.
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. **Ramer JC, Ladda RL, Demuth WW.** Multiple pterygium syndrome. An overview. *Am J Dis Child* 1988; 142 (7): 794-8.

7. **Hoffmann K, Muller JS, Stricker S, Megarbane A, Rajab A, Lindner TH, et al.** Escobar syndrome is a prenatal myasthenia caused by disruption of the acetylcholine receptor fetal gamma subunit. *Am J Hum Genet* 2006; 79(2): 303-12.
8. **Morgan NV, Brueton LA, Cox P, Grealley MT, Tolmie J, Pasha S, et al.** Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNA3) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 390-5.
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 pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17: 809-26.
10. **Isaacson G, Gargus JJ, Mahoney MJ.** Lethal multiple pterygium syndrome in an 18-week fetus with hydrops. *Am J Med Genet* 1984; 17: 835-9.
11. **Chen H, Chang CH, Misra R, Peters H, Grijalba N, Opitz J.** Multiple pterygium syndrome. *Am J Med Genet* 1980; 7: 91-102.
12. **McCall RE, Budden J.** Treatment of multiple pterygium syndrome. *Orthopedics* 1992; 15(7): 1417-22.

**Correspondencia:** Alicia Vaglio.  
Instituto de Genética Médica, Hospital Italiano.  
Bulevar Artigas 1632, CP 11600.  
Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico: 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**

---