

# Síndrome de Shprintzen Goldberg.

Guglielmo MC<sup>1</sup>, Dicembrino M<sup>1</sup>, Casanovas AP<sup>1</sup>, Kannemann AL<sup>1</sup>, Strawich FR.<sup>1</sup>, Vely AG<sup>1</sup>, Gutierrez M<sup>2</sup>.

## Resumen

El Síndrome de Shprintzen Goldberg, es un cuadro clínico poco frecuente, cuyo diagnóstico se basa en la combinación de rasgos clínicos característicos que pueden o no estar presentes en su totalidad, junto con un típico hábito marfanoide. Incluye también alteraciones vasculares, y retraso mental. Es un síndrome de etiología génica atribuido a dos posibles anomalías en los genes de la Fibrilina o del TGFBR2, relacionado también en el síndrome de Marfan y fibrilopatías, con los que comparte numerosas características.

El objetivo de este artículo es presentar un paciente con diagnóstico probable de este síndrome, y realizar una actualización bibliográfica.

**Palabras claves:** Síndrome de Shprintzen Goldberg, Síndrome de Marfan.

## Abstracts

*The Shprintzen-Goldberg syndrome is a rare disease. The diagnosis is based mainly on the characteristic clinical appearance and depends on recognition of characteristic combination of features and marfanoid habitus. Usually shows cardiovascular anomalies and develops mental delay.*

*Recent studies reported mutations in the gene for fibrillin and TGFBR2, which cause Marfan syndrome and fibrillinopathies too.*

*The aim of this paper is to report a patient with probable diagnoses of this syndrome, and make a bibliographic revision.*

**Keyword:** Shprintzen Goldberg syndrome, Marfan's syndrome.

## Introducción

El síndrome de Shprintzen Goldberg, es un desorden descrito por primera vez en el año 1981 por Sugarmen and Vogel. Un año más tarde Shprintzen y Goldberg, describen dos casos de similares características asumiendo el síndrome el nombre de estos últimos investigadores. Dicho cuadro forma

parte de un conjunto de entidades, aún no muy bien delineadas que integran los llamados "síndromes con hábito marfanoide", que reúnen algunas características similares al Síndrome de Marfan y otras que permiten diferenciarlos.

Dentro de los hallazgos clínicos se reconocen alteraciones cráneo-faciales, esqueléticas, neurológicas, cardiovasculares, así como también del tejido conectivo en general. Dos tercios de los pacientes observados en trabajos publicados, presentan hipertelorismo, hendidura palpebral baja, marcado arco palatino, micrognatia e implantación baja y rotada de orejas. También se describe craneosinostosis, dolicocefalia, ptosis palpebral, exoftalmia, estrabismo, hipoplasia del maxilar y malformaciones del pabellón auricular<sup>1</sup>. Las malformaciones esqueléticas más frecuente son la aracnodactilia, deformidades esternales, camptodactilia, escoliosis e hiperlaxitud de articulaciones<sup>2,3</sup>. No presenta signos patognomónicos y su diagnóstico depende de la reunión de éstas alteraciones. Hasta el momento, sólo se han publicado alrededor de 45 casos en el mundo, y serían en su mayoría reportes de casos esporádicos<sup>1</sup>.

Si bien la causa es incierta, se cree que la base molecular se hallaría en la mutación del gen de la fibrilina 1 (FBN 1), responsable también del síndrome de Marfan y otras fibrilopatías con quienes comparte anomalías; por lo que éstos pacientes presentan estudio de cariotipo normal<sup>4,5</sup>. También estarían asociadas mutaciones del gen del receptor del factor Beta transformador del crecimiento Transforming Growth Factor Beta Receptor (TGFBR2).

El presente artículo, describe al síndrome de Shprintzen Goldberg a través del reporte de un caso clínico, evaluado en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde durante el año 2008 y en seguimiento por servicio de Genética.

## Caso Clínico

Paciente de 5 años de edad, sexo femenino, nacida de padres fenotípicamente normales sin antecedentes de consanguinidad, de término con peso adecuado, que presenta como antecedentes personales internación a los 6 meses de edad por gastroenteritis aguda y varicela a los 2 años. Madre refiere adquisición de pautas madurativas según edad esperada. Hermano mayor de la paciente con diagnóstico de arritmia cardíaca, sin seguimiento cardiológico.

<sup>1</sup> Residentes de Clínica Pediátrica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

<sup>2</sup> Jefa del Servicio de Genética Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

**Dirección Postal:** María Cecilia Guglielmo Hospital general de Niños Pedro de Elizalde. E-mail: cecilia\_guglielmo@yahoo.com.ar

Consulta al servicio de traumatología del Hospital Pedro Elizalde por dificultad en la marcha de dos meses de evolución. Se diagnostica pie bot bilateral y se indican férulas ortopédicas, derivándose al servicio de genética por presentar fenotipo peculiar. Una semana más tarde, la paciente arriba a dicho servicio donde se realiza examen físico exhaustivo, constatándose peso y talla en percentilo 10-25, macrocefalia, dolicocefalo e implantación baja de orejas. Facie peculiar, frente prominente, hipertelorismo, puente nasal chato; exoftalmos bilateral con estrabismo bilateral divergente, escleróticas azuladas e hipoplasia del maxilar inferior. Se constata boca con dentición en buen estado y úvula bífida.

El examen del tórax revela pectum carinatum y leve escoliosis dorsolumbar.

A nivel abdominal presenta hernia umbilical reducible, incoercible. Genitales acorde a sexo y edad. A la auscultación cardiaca R2 de tono aumentado, soplo sistólico 2/6 precordial, latidos y pulsos periféricos irregulares en frecuencia, amplitud e intensidad.

Aparato osteoarticular con hiperlaxitud de articulaciones mayores y menores, pie bot bilateral, ambas manos con aracnodactilia y camptodactilia.

Tono muscular disminuido, trofismo muscular disminuido; reflejos superficiales, profundos y osteotendinosos conservados.

Debido a la combinación de los hallazgos ya descriptos se considera prioritaria la evaluación cardiológica, realizándose ecocardiograma que informa: dilatación severa de Aorta (aneurisma)

desde porción sinusal hasta tronco braquiocefálico (anillo aortico: 2,15 cm, porción Sinusal: 3,90 cm, porción sinotubular: 2,13 cm.), insuficiencia aortica leve, prolapso mitral con insuficiencia mitral leve. Función sistólica conservada. Se indica 25 mg/día de atenolol, restricción de actividades físicas y controles mensuales.

La evaluación oftalmológica informa fondo de ojo normal. Se realiza cariotipo con resultado normal. No se realiza detección del gen codificante de la Fibrilina o del TGFBR2, debido a que no están disponibles en nuestro país al momento.

Debido a las características clínicas mencionadas, se establece diagnóstico probable de Síndrome de Shprintzen-Goldberg.

## Discusión

El síndrome de Shprintzen Goldberg es una entidad cuyo diagnóstico se basa en la presunción clínica en un paciente con características fenotípicas compatibles ya descritas. La confirmación se realiza mediante el estudio del gen que codifica la proteína fibrilina-1, estudio no realizado en nuestro país.

El diagnóstico diferencial plantea aquellos desórdenes genéticos con hábito marfanoide, que comparten en su gran mayoría la alteración del mismo gen<sup>6</sup>. Dentro de los mismos, se describen el síndrome de Marfan, cuyas manifestaciones cardinales involucran alteraciones oculares (desprendimiento de retina, glaucoma y cataratas), esqueléticas (escoliosis, laxitud de articulaciones y excesivo crecimiento óseo) y cardiovasculares (dilatación aórtica, válvula aortica bicúspide y prolapso válvula mitral)<sup>5</sup>, y el síndrome de Loeys-Dietz, caracterizado por idénticas anomalías clínicas, en el que además se observan, de manera constante, úvula bífida o paladar hendido, aneurisma aórtica con tortuosidad de vasos periféricos y escleróticas azuladas<sup>7</sup>.

No existen reportes que ofrezcan datos relacionados con la expectativa de vida y pronóstico del paciente con síndrome de Shprintzen Goldberg, pero se ha relacionado a la muerte temprana asociada con disección aórtica<sup>8</sup>.

Por todo lo expuesto se concluye que la sospecha clínica, acompañada de un examen físico exhaustivo y los estudios complementarios pertinentes, permiten llegar al diagnóstico presuntivo de esta entidad y permite el control de las posibles complicaciones pudiendo de esta manera poder disminuir la morbi-mortalidad asociada en estos pacientes.

**Agradecimiento:** Al Dr Fernando Ferrero (Comité de docencia del Hospital Elizalde) por la revisión del reporte.

### FOTOS N° 1/2

Paciente con fenotipo peculiar.



COMENTARIO: SE CUENTA CON AUTORIZACIÓN DE LOS PADRES DE LA PACIENTE PARA LA PUBLICACIÓN DE LA FOTOGRAFÍA DE LA NIÑA.

## Bibliografía

1. **Robinson P., Neumann L., Demuth S.** Shprintzen-Goldberg Syndrome: Fourteen New Patients and Clinical Analysis. *Am J of Med Genetics* 135A:251-262, 2005.
2. **Jödicke A., Hahn A., Berthold L.**: Dysplasia of C-1 and Craniocervical instability in Patients with Shprintzen-Goldberg Syndrome. *Journal Neurosurg (3 suppl pediatrics)* 105: 238-241, 2006.
3. **Adès L.C., Morris I.I., Power R.G.**: Distinct Skeletal Abnormalities in Four Girls with Shprintzen-Goldberg Syndrome. *Clin Dymorphol* 11(1):1-7, 2002.
4. **Adès L.C., Sullivan K., Biggin A.**: FBN1, TGFB1, and the Marfan-Craniosynostosis/ Mental Retardation Disorders Revisited. *Am J of Med Genetics Part A* 140 A: 1047-1058, 2006.
5. **Kosaki K., Takahashi D., Udaka T.**: Molecular Pathology of Shprintzen-Goldberg Syndrome. *Am J Med Genetics* 140A: 104-108, 2006.
6. **Stoll C.**: Shprintzen-Goldberg Marfanoid Syndrome: a case followed up for 24 years. *Clin Dymorphol* 11: 1-7,2002.
7. **Loeys B.L., Chen j., Neptune E.R.**: A Syndrome of Altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and Skeletal development caused by mutations in TGFB1 OR TGFB2. *Nat Genet* 37(3): 275-281, 2005.