

Primer caso reportado en Panamá de: Síndrome de Baraitser Winter

[First reported case in Panama of Baraitser Winter Syndrome]

Teresa Chavez¹, Oleg Saldaña Bethancourth¹, Mirna Chung¹, Barbara Fuentes², Ilka Chávez², Indira Herrera¹

1) Servicio de Genética Médica y Genómica, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Panamá; 2) Escuela de Medicina, Universidad Interamericana de Panamá, Panamá, Rep. de Panamá.

Correspondencia: Oleg Saldaña Bethancourth / Email: teresachavez444@gmail.com

Recibido: 5 de septiembre de 2023

Aceptado: 10 de noviembre de 2023

Publicado: 30 de abril de 2024

Palabras clave: enfermedades raras, discapacidad intelectual, Síndrome de Baraitser Winter.

Keywords: Rare disease, intellectual disability, Baraitser Winter Syndrome.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran la obtención del consentimiento informado de los padres del paciente.

Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la preparación de este manuscrito.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

DOI:

10.37980/im.journal.rssp.20242225

Resumen

El síndrome cerebro-frontal-facial de Baraitser-Winter (BWCFF) se origina a partir de mutaciones sin sentido, heterocigóticas, en uno de los dos genes ubicuos que codifican la actina citoplásmica, ya sea ACTB o ACTG1. Este síndrome es una combinación de malformaciones faciales y cerebrales. Entre las malformaciones faciales que podemos observar, destacan el coloboma de iris, la ptosis bilateral, el hipertelorismo, el puente nasal ancho y los pliegues epicánticos prominentes. Las malformaciones cerebrales incluyen la paquigiria, la heterotopia de banda subcortical y las anomalías del cuerpo calloso. En este contexto, presentamos el caso de una niña de 11 años que presentaba algunos rasgos faciales distintivos, además de malformaciones cerebrales, baja estatura, discapacidad cognitiva moderada, y retraso del habla y lenguaje. Mediante secuenciación por exoma clínico dirigido, se identificó una variante sin sentido heterocigota de Novo en ACTB: c.617G>A (p. Arg206Gln).

Abstract

The Baraitser-Winter cerebral-front-facial syndrome (BWCFF) is caused by heterozygous nonsense mutations in one of the two ubiquitous genes encoding cytoplasmic actin, either ACTB or ACTG1. The syndrome combines facial and cerebral malformations. Among the facial malformations that can be observed are iris coloboma, bilateral ptosis, hypertelorism, broad nasal bridge, and prominent epicanthic folds. The cerebral malformations include pachygyria, subcortical band heterotopia, and anomalies of the corpus callosum. We present the case of an 11-year-old girl who had some distinctive facial features, as well as cerebral malformations, short stature, moderate cognitive disability, and speech and language delay. Targeted clinical exome sequencing identified a heterozygous de novo nonsense variant in ACTB: c.617G>A (p. Arg206Gln).

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Baraitser-Winter es una condición genética autosómica dominante causada por una mutación de ganancia de función en ACTB o ACTG1, los cuales codifican para actina citoplasmática [1]. ACTB y ACTG1 codifican la β -actina y γ -actina citoplasmática, respectivamente [2]. La actina es esencial para brindar soporte a las estructuras celulares y participa en los movimientos celulares [2,3]. Del mismo modo, la actina juega un papel central en la proliferación y migración de las células precursoras neuronales [4]. Estos genes, responsables de esta rara enfermedad genética, están involucrados en el desarrollo del sistema nervioso, la función visual y las estructuras faciales. Entre las características distintivas de esta patología se encuentran el telecanto marcado, las cejas arqueadas, el filtrum largo y las mejillas prominentes; además, las personas con este síndrome suelen tener baja estatura y anomalías en los pabellones auriculares. En cuanto al desarrollo del sistema nervioso, pueden presentar retraso en el desarrollo cognitivo, discapacidad intelectual y, en algunos casos, epilepsia [5,6]. El déficit intelectual varía en gravedad, desde leve hasta profundo, y se corresponde con la gravedad de las anomalías cerebrales y la presencia de convulsiones, que pueden ser resistentes a los medicamentos. Durante la infancia, los problemas neurológicos son prominentes y el dismorfismo facial es menos obvio. La limitación de movimiento de las articulaciones grandes se vuelve más evidente en la adolescencia y afecta la marcha en la edad adulta [7].

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1988 por los Dr. Michael Baraitser y Robin Winter, quienes informaron sobre tres pacientes (dos hermanos y un paciente no relacionado) que mostraban una combinación inusual de rasgos dismórficos, incluyendo coloboma ocular, ptosis palpebral, hipertelorismo y telecanto, asociados a retraso mental y baja estatura [6,8].

En el año 2000, se notificó la existencia de una entidad aparentemente distinta en dos pacientes que presentaban ptosis palpebral, nariz grande, hiperqueratosis palmo-plantar, paquigiria frontal y limitación de la extensión articular, definida como síndrome de Fryns-Aftimos [8].

Se consideraba una condición independiente, con manifestaciones clínicas superpuestas (6,9,10), junto con el síndrome cerebrofronto-facial y el síndrome de Baraitser-Winter (BWCF) [6,9,10]; sin embargo, al identificar las mutaciones de sentido erróneo

en ACTB y ACTG1 en pacientes con los tres trastornos, Verloes et al. propusieron un diagnóstico unificado de BWCF en 2015 [1].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 11 años, el segundo hijo de padres panameños no consanguíneos. La paciente nació por cesárea de emergencia a las 38 semanas debido a la preeclampsia severa de la madre, con un peso de 3.95 kg, una altura de 49 cm, un perímetro cefálico de 35 cm y un Apgar de 9/9.

A los 22 meses de edad, fue referida a la Consulta de Genética debido a la presencia de dismorfias menores. En ese momento, su desarrollo psicomotor era adecuado para su edad, y no se encontraron antecedentes familiares destacables.

A los tres años y medio, se reevaluó y se detectó un retraso en el habla y el lenguaje, lo que marcó el inicio del proceso diagnóstico. Se realizó un cariotipo, el cual mostró un resultado normal femenino (46, XX). La hibridación genómica comparativa (Array CGH 180 K no reveló hallazgos patológicos, y el exoma clínico develó una variante patogénica en el exón 4 del gen ACTB c. 617G>A (p. Arg206Gln), lo que confirmó el diagnóstico de Síndrome de Baraitser Winter tipo 1 (figura 1).

En el examen físico actual, la paciente tiene un peso de 41.3 kg (IMC 20.77), una altura de 141.5 cm (-1DE) y una circunferencia cefálica normal de 56.5 cm. Se observan características faciales distintivas, como una frente alta, cejas arqueadas, fisuras palpebrales largas y anchas con epicanto, telecanto y ptosis parcial bilateral. También presenta pabellones pequeños en retroposición, nariz bulbosa ancha con punta nasal ancha, mejillas rellenas, filtrum largo, labio superior delgado, macrostomía y mentón puntiagudo. El cuello es corto y ancho, y muestra hiperlaxitud en las articulaciones. Además, presenta braquidactilia e hipoplasia leve de las uñas de los pies (figura 2).

Se realizaron pruebas complementarias, incluyendo una radiografía de columna que mostró datos de escoliosis y una reso-

Figura 1. Resultado de exoma clínico.

Variante patogénica en el exón 4 del gen ACTB
ACTB(NM_001101.5):c.617G>A, (p.Arg206Gln)
Profundidad 124X, VF 46.7%
hg19 Ch7r: 5568097

nancia magnética cerebral que reveló disgiria y disminución del volumen de la sustancia blanca supratentorial (figura 3). También se identificó un quiste aracnoideo de la fosa craneal medial izquierda Galassi tipo 1 y disgenesia del tallo cerebral. El ultrasonido renal fue normal, al igual que las pruebas tiroideas y el IGF-1.

A los 7 años y 9 meses de edad cronológica, su edad ósea fue evaluada y se determinó que era de 5 años y 9 meses según el atlas de Greulich y Pyle. La evaluación cardíaca y neurológica no revelaron alteraciones ni convulsiones. En las evaluaciones psicológicas, se obtuvo un coeficiente intelectual total de 55 puntos correspondiente a un diagnóstico de discapacidad cognitiva moderada a los 5 años y 1 mes. En una reevaluación a los 10 años y 10 meses con la prueba o test de RAVEN, mantuvo el nivel de discapacidad cognitiva conocido con un puntaje de 10.

La paciente ha sido manejada con terapias de lenguaje y ocupacionales, adaptaciones escolares y tutores. Ha mostrado independencia en hábitos personales y ha experimentado una mejora sustancial en su lenguaje. También se ha evaluado su audición debido a la tendencia a tener cerumen impactado, lo que afecta las pruebas auditivas (curvas tipo B).

DISCUSIÓN

El Síndrome de Baraitser Winter es una patología genética extremadamente rara y poco conocida, que se caracteriza principalmente por discapacidad intelectual, asociada a características craneofaciales típicas, entre otras alteraciones [1].

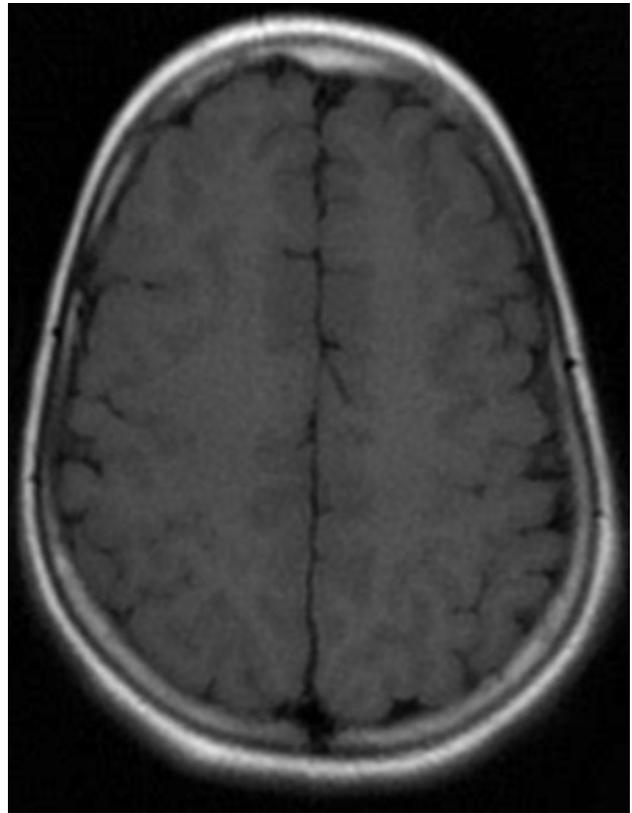
En el caso clínico presentado, se describe una paciente con 11 años actualmente, quien a pesar de sus parámetros antropométricos dentro de límites considerados normales es remitida a los 22 meses a genética por dismorfias menores, hasta ese momento con desarrollo psicomotor adecuado, pero no es hasta los 3 años y medio cuando se identifica un retraso en el habla y lenguaje y se inicia el abordaje diagnóstico y terapéutico por este retraso.

Debido a sus dismorfias menores y un retraso significativo en el habla y lenguaje; Inicialmente, se llevó a cabo un cariotipo y un análisis de hibridación genómica comparativa (CGH) para descartar posibles anomalías cromosómicas y micro duplica-

Figura 2. Fenotipo paciente con Síndrome Baraitser Winter



Figura 3. Disgiria en Resonancia Magnética cerebral.



ciones o microdeleciones genómicas. Ambos estudios resultaron normales y no revelaron hallazgos patológicos.

Ante la persistencia de los síntomas y acentuación del fenotipo, además de confirmada la discapacidad cognitiva, a pesar de las diferentes terapias ofrecidas, se decidió realizar un análisis molecular, mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), donde se identificó una variante patogénica específica en el gen relacionado con el Síndrome de Baraitser

Winter. El hallazgo de esta variante patogénica del gen ACTB en el exón 4 confirmó de manera concluyente el diagnóstico de Síndrome de Baraitser Winter tipo 1.

El Síndrome de Baraitser Winter es un trastorno genéticamente heterogéneo, causado por mutación heterocigota, relacionada al patrón de herencia autosómica dominante [7]. El ACTB, localizado en 7p22 [7], a quien se le atribuye un 55% de los casos, es un gen que codifica una proteína llamada actina beta, que desempeña un papel crucial en la función y estructura celular, facilitando los movimientos celulares y generando fuerzas para la migración celular y contracción muscular [11].

Variantes identificadas en el gen ACTG1, quien también codifica para la proteína actina y está localizado en 17q25, también se han visto asociadas en un 35% a Síndrome de Baraitser Winter [1], mientras que un 10 %, aún su causa es desconocida. Todas las variantes patogénicas que han sido notificadas hasta la fecha son variantes sin sentido en ACTB o ACTG1, por lo que el diagnóstico molecular de la entidad se realiza mediante secuenciación [7].

El examen físico de la paciente en el caso clínico proporciona una descripción detallada de las características clínicas asociadas al Síndrome de Baraitser Winter. Estas características están en línea con los hallazgos descritos en la literatura, en la tabla 1 las relacionamos.

Otras características presentes en nuestro paciente y que se mencionan en la literatura son:

Fisuras palpebrales largas y anchas inclinadas hacia arriba, pero a menudo son hacia abajo, con o sin pliegues epicánticos, pabellones auriculares pequeños en retroposición, con alteración del plegamiento de la concha, hipoplasia de las regiones malares, que se refiere a la falta de desarrollo adecuado de los huesos de las mejillas, macrostomia, las anomalías en la cavidad oral son frecuentes en este síndrome, nuestra paciente presenta paladar ojival con apiñamiento dental.

Es importante destacar que el manejo de los pacientes con Síndrome de Baraitser Winter se basa en un enfoque multidisciplinario que aborda las necesidades individuales de cada paciente [11]. En el caso clínico, la paciente ha recibido terapias

de lenguaje y ocupacionales, así como adaptaciones escolares, lo que ha mejorado sustancialmente su lenguaje y su independencia en los hábitos personales. Este enfoque de manejo integral está respaldado por la literatura médica, que enfatiza la importancia de una evaluación multidisciplinaria que involucre a especialistas en genética, neurología, terapia del habla, fisioterapia, entre otros.

Al tratarse de una patología con un patrón de herencia autosómica dominante, y dado que ninguno de los padres presenta el fenotipo, nos encontramos ante una variante de novo. Durante la asesoría, se señala que existe una probabilidad del 50% de heredar esta condición en la descendencia de nuestra paciente.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Baraitser Winter es una patología extremadamente rara y poco conocida, cuyo diagnóstico puede ser un desafío debido a su fenotipo variable, secundario a su heterogeneidad genética, y la falta de conocimiento generalizado sobre ella.

En el caso clínico presentado, se destaca la importancia de la secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico de entidades como ésta donde hay un espectro de fenotipo y heterogeneidad genética. La identificación de una variante patogénica en el gen ACTB confirmó de manera concluyente el diagnóstico de Síndrome de Baraitser Winter en la paciente.

En base a este escrito, vale la pena mencionar la evolución de las técnicas de diagnóstico molecular en pacientes con fenotipos poco característicos.

Las técnicas de secuenciación masiva han aumentado significativamente las posibilidades diagnósticas, ya que han permitido analizar de manera simultánea un grupo o panel de genes, regiones codificantes de todos los genes (exoma) e incluso toda la información genética en su conjunto (genoma). Esta tecnología ha demostrado ser muy útil en pacientes con trastornos del neurodesarrollo con fenotipos poco característicos.

REFERENCIAS

- [1] Verloes A, Di Donato N, Masliah-Planchon J et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(3):292-301. doi:10.1038/ejhg.2014.95
- [2] Dugina VB, Shagieva GS, Kopnin PB. Biological Role of Actin Isoforms in Mammalian Cells. *Biochemistry (Mosc).* 2019 jun;84(6):583-592. doi: 10.1134/S0006297919060014. PMID: 31238858.
- [3] Pollard TD, Cooper JA. Actin, a central player in cell shape and movement. *Science.* 2009 nov 27;326(5957):1208-12. doi: 10.1126/science.1175862. PMID: 19965462; PMCID: PMC3677050.
- [4] Kojic M, Wainwright B. The Many Faces of Elongator in Neurodevelopment and Disease. *Front Mol Neurosci.* 2016 nov 1; 9:115. doi: 10.3389/fnmol.2016.00115. PMID: 27847465; PMCID: PMC5088202.
- [5] Yates TM, Turner CL, Firth HV, Berg J, Pilz DT. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Clin Genet.* 2017 jul;92(1):3-9. doi: 10.1111/cge.12864. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27625340.
- [6] Baraitser M, Winter RM. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. *J Med Genet.* 1988 Jan;25(1):41-3. doi: 10.1136/jmg.25.1.41. PMID: 3351890; PMCID: PMC1015421.
- [7] Verloes A, Drunat S, Pilz D, Di Donato N. Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial Syndrome. 2015 Nov 19 [updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26583190.
- [8] Rossi M, Guerrini R, Dobyns WB, Andria G, Winter RM. Characterization of brain malformations in the Baraitser-Winter syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics.* 2003 Dec;34(6):287-92. doi: 10.1055/s-2003-44666. PMID: 14681753.
- [9] Fryns JP, Aftimos S. New MR/MCA syndrome with distinct facial appearance and general habitus, broad and webbed neck, hypoplastic inverted nipples, epilepsy, and pachygyria of the frontal lobes. *J Med Genet.* 2000 Jun;37(6):460-2. doi: 10.1136/jmg.37.6.460. PMID: 10928857; PMCID: PMC1734613.
- [10] Winter RM. Cerebro-fronto-facial syndrome: three types? *Clin Dysmorphol.* 2001 Apr;10(2):79-80. doi: 10.1097/00019605-200104000-00001. PMID: 11311000.
- [11] Orphanet: Síndrome cerebrofrontofacial de Baraitser Winter. Orpha.net. Recuperado el 21 de julio de 2023, de https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=2995
- [12] Bissonnette B, Luginbuehl I, Engelhardt T (Eds.). Baraitser-winter syndrome (bws). In: *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications*, 2e. McGraw Hill. <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2674§ionid=22052203>