

Identificación clínica, imagenológica y molecular del síndrome de Schinzel-Giedion en paciente pediátrico del suroccidente colombiano*

Mariana Ardila-Marín^a ■ Maria Camila Arturo-Terranova^b ■ Juan David Cabrera^c ■ José María Satizabal^d ■ Daniela Arturo Terranova^e

Resumen: Introducción: El síndrome de Schinzel-Giedion (sgs) es un trastorno autosómico dominante ultrarraro que se caracteriza por un fenotipo con compromiso cognitivo severo, rasgos faciales distintivos y múltiples anomalías congénitas que involucra los sistemas cardíaco, esquelético, genitourinario y renal, además de asociarse a convulsiones y mortalidad prematura. Es causado por variantes en el gen *SETBP1* que codifica para la proteína de unión a SET. Se han encontrado aproximadamente 88 casos a escala mundial, 33 de estos pacientes con diagnóstico molecular. El objetivo es describir a un paciente pediátrico colombiano con sgs en sus dimensiones clínica, imagenológica y molecular. **Caso clínico:** Se reporta el caso de un paciente masculino de 3 años y 6 meses, producto de primer embarazo de padres no consanguíneos sin antecedentes perinatales ni familiares, que presentó cuadro de convulsiones refractarias al manejo con inicio en el periodo neonatal, con facies dismórfica, retraso del neurodesarrollo, hipotonía, microcefalia y malformaciones genitales. Se le realizó estudio molecular mediante secuenciación del exoma completo y estudio genómico-bioinformático utilizando tecnología in-silico, encontrando una variante missense (c.2612T > C; p.Ile871Thr) en el gen *SETBP1*; por bioinformática se determinó que esta variante tenía un significado clínico patogénico. **Conclusión:** Este caso corresponde al primer reporte colombiano del sgs que logra proporcionar datos actualizados de la enfermedad, incluyendo presentación clínica, técnicas

* Reporte de caso.

- a** Estudiante de Medicina en la Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.
Correo electrónico: marianaardila542@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7194-4542>
- b** Médica de la Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Valle, Colombia.
Correo electrónico: maría.arturo01@uceva.edu.co; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7715-912X>
- c** Médico. Magíster. Universidad del Valle, Cali, Colombia.
Correo electrónico: jdcabrera96@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5520-1055>
- d** Doctora en Ciencias Biomédicas - Genética Médica. Universidad del Valle, Cali, Colombia.
Correo electrónico: jose.satizabal@correounivalle.edu.co; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0317-6664>
- e** Doctora en Ciencias Biomédicas. Docente. Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.
Correo electrónico: danielaarturo00@usc.edu.co; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5914-0601>

de neuroimagen y confirmación por estudios moleculares, bioinformáticos, que aportan al avance en el diagnóstico temprano.

Palabras clave: síndrome de Schinzel-Giedion; SETBP1; neonato; fenotipos; retraso del neurodesarrollo (DeCS)

Recibido: 15/08/2024 **Aceptado:** 01/12/2024 **Disponible en línea:** 09/05/2027

Cómo citar: Ardila Marín, M., Arturo Terranova, M. C., Cabrerías, J. D., Satizabal Soto, J. M., & Arturo Terranova, D. (2024). Identificación clínica, imagenológica y molecular del síndrome de Schinzel-Giedion en paciente pediátrico del suroccidente colombiano. *Revista Med*, 33(1), 121-132. <https://doi.org/10.18359/rmed.7524>

Clinical, Imaging, and Molecular Identification of Schinzel-Giedion Syndrome in a Pediatric Patient from Southwestern Colombia

Abstract: Introduction: Schinzel-Giedion syndrome (SGS) is an ultra-rare autosomal dominant disorder characterized by a phenotype that includes severe cognitive impairment, distinctive facial features, and multiple congenital anomalies affecting the cardiac, skeletal, genitourinary, and renal systems. It is also associated with seizures and premature mortality. The syndrome is caused by variants in the SETBP1 gene, which encodes the SET-binding protein. To date, approximately 88 cases have been reported worldwide, with only 33 confirmed at the molecular level. This study aims to describe the clinical, imaging, and molecular findings of a Colombian pediatric patient diagnosed with SGS. **Case Report:** We present the case of a 3-year-6-month-old male patient, the first child of non-consanguineous parents, with no perinatal or family history, who exhibited refractory seizures from the neonatal period, dysmorphic facial features, neurodevelopmental delay, hypotonia, microcephaly, and genital malformations. Molecular analysis, including whole-exome sequencing and an in silico genomic-bioinformatics study, identified a missense variant (c.2612T > C; p.Ile871Thr) in the SETBP1 gene. Bioinformatic analysis classified this variant as clinically pathogenic. **Conclusion:** This case represents the first Colombian report of SGS, providing updated data on the disease, including clinical presentation, neuroimaging techniques, and molecular and bioinformatics confirmation. These findings contribute to advances in early diagnosis and understanding of the syndrome.

Keywords: Schinzel-Giedion Syndrome; SETBP1; Neonate; Phenotypes; Neurodevelopmental Delay (DeCS)

Identificação clínica, imagiológica e molecular da síndrome de Schinzel-Giedion em um paciente pediátrico do sudoeste colombiano

Resumo: Introdução: a síndrome de Schinzel-Giedion (SGS) é um transtorno autossômico dominante ultrarraro caracterizado por um fenótipo com comprometimento cognitivo severo, traços faciais distintos e múltiplas anomalias congênitas que envolvem os sistemas cardíaco, esquelético, geniturinário e renal, além de estar associada a convulsões e mortalidade prematura. É causada por variantes no gene *SETBP1*, que codifica a proteína de ligação a SET. Aproximadamente 88 casos foram registrados mundialmente, sendo 33 com diagnóstico molecular confirmado. O objetivo deste

estudo é descrever um paciente pediátrico colombiano com SGS em suas dimensões clínica, imagiológica e molecular. **Caso clínico:** relata-se o caso de um paciente do sexo masculino, de 3 anos e 6 meses, filho de uma primeira gestação de pais não consanguíneos, sem antecedentes perinatais ou familiares, que apresentou quadro de convulsões refratárias ao tratamento desde o período neonatal, além de face dismórfica, atraso no neurodesenvolvimento, hipotonia, microcefalia e malformações genitais. Foi realizado um estudo molecular por meio da sequenciação do exoma completo e análise genômico-bioinformática utilizando tecnologia *in silico*, identificando uma variante *missense* (c.2612T > C; p.Ile871Thr) no gene *SETBP1*. A análise bioinformática determinou que essa variante possui significado clínico patogênico. **Conclusão:** este caso corresponde ao primeiro relato colombiano da SGS que fornece dados atualizados sobre a doença, incluindo apresentação clínica, técnicas de neuroimagem e confirmação por estudos moleculares e bioinformáticos, contribuindo para o avanço no diagnóstico precoce.

Palavras-chave: síndrome de Schinzel-Giedion; *SETBP1*; neonato; fenótipos; atraso no neurodesenvolvimento (DeCS)

Introducción

El síndrome de Schinzel-Giedion (SGS) (MIM #269150), descrito por primera vez en 1978 (1), es un trastorno autosómico dominante ultrarraro asociado con numerosas anomalías congénitas, que involucran los sistemas cardíaco, esquelético, genitourinario, y se manifiesta con discapacidad intelectual grave, convulsiones y mortalidad prematura (2). La prevalencia estimada del síndrome es $< 1/1\ 000\ 000$, y se menciona que la mayoría de los pacientes no sobreviven más allá de la primera década (2,3,4). En 2010 este síndrome se asoció con variantes heterocigotas, de novo, en el gen *SETBP1* (5), ubicado en el cromosoma 18q12.3 y que codifica para la proteína de unión a SET. Todas las variantes patogénicas tipo missense en este gen han ocurrido en una región de solo once nucleótidos que afecta a cuatro aminoácidos consecutivos (D868, S869, G870 y I871), región homóloga de SKI, localizada en el exón 4 (3,6).

Las variantes en *SETBP1* se relacionan directamente con la acumulación de la proteína y el aumento en la expresión de SET, una oncoproteína multifuncional que actúa como inhibidor de la fosfatasa 2A (*PP2A*) y modulador epigenético en las histonas, además de ser un factor promotor de tumores reportado en varios tipos de cáncer (7).

La presentación del SGS es muy heterogénea; sus principales manifestaciones clínicas se reportan en el anexo 1. En 2008 se establecieron criterios diagnósticos para el SGS, como el fenotipo que consiste en frente prominente, hipoplasia mediofacial y nariz corta y respingona, además de cualquiera de las otras dos características fundamentales que son la hidronefrosis y dos de las cuatro anomalías esqueléticas típicas: base del cráneo esclerótica, sincondrosis occipital ancha, aumento de la densidad o espesor cortical y costillas anchas (8). Sin embargo, una década después, se planteó tipificar a los pacientes que cumplen con el fenotipo típico planteado por Lehman (tipo I), así como los pacientes con fenotipos atenuados (tipos II y III) que tengan retraso en el desarrollo, sobre todo en el lenguaje expresivo, la característica más llamativa, y un hallazgo molecular en el gen *SETBP1* (9). Adicionalmente, se describen hallazgos comunes

inespecíficos que se observan por medio de neuroimagen que pueden acompañar la presentación clínica del SGS, como la atrofia cerebral acompañada de ventriculomegalia *ex vacuo*, proceso de mielinización retardada, defectos en el cuerpo caloso y quistes en el plexo coroideo (10, 11).

El SGS se caracteriza por cambios progresivos y su diagnóstico es difícil, debido a los relativamente pocos fenotipos que se presentan durante el periodo neonatal (12). Hasta la fecha (2024) se han descrito en la literatura mundial un total de 88 casos de SGS, 58 de ellos con diagnóstico clínico y 33 pacientes con diagnóstico molecular (9). En Colombia, el SGS se encuentra listado dentro de las 2247 enfermedades huérfanas de la Resolución 023 de 2023 con el código Q870. De acuerdo con el informe de eventos de enfermedades huérfanas-raras (EHR) del Instituto Nacional de Salud (INS, 2021), de los 45 560 casos reportados solamente tres se relacionaron con SGS. En este estudio investigamos las características genéticas de un paciente masculino de 3 años y 6 meses que presentó una variante en *SETBP1* y destacamos la importancia de la presentación clínica correcta, las técnicas de neuroimagen y la confirmación con el análisis molecular, bioinformático, para correlacionar y mejorar la precisión del diagnóstico de los pacientes con SGS por medio de la identificación de variantes patogénicas causales en la expresión genotipo-fenotipo, brindando así un diagnóstico oportuno, un tratamiento específico y una atención dirigida.

Presentación del caso

Paciente masculino de 3 años y 6 meses, producto de primer embarazo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas y metabólicas (figura 1), sin historia de exposición a tóxicos o teratógenos durante el embarazo. Nacido a las 38 semanas de gestación, sin complicaciones documentadas durante el parto, con medidas antropométricas de peso de 3176 gramos, talla 50,5 cm, perímetro cefálico de 33 cm y con adaptación neonatal Apgar 8-9-10.

A los quince días de nacido debuta con síndrome epiléptico de convulsiones focales que posteriormente fueron generalizadas y el cual presentó refractariedad a múltiples fármacos anti-

convulsivantes, como clobazam, levetiracetam, vigabatrina y fenobarbital, con diagnóstico de encefalopatía mioclónica temprana. Desde entonces, el paciente registra múltiples hospitalizaciones por ese motivo, además de observarse trastorno de la deglución, y episodios broncoaspirativos que llevaron a infecciones de la vía aérea inferior y apnea obstructiva del sueño. Al examen físico con evidencia de microcefalia y rasgos dismórficos faciales, frente prominente, depresión mediofacial, hipertelorismo, puente nasal ancho, hipertelorismo, nariz corta y respingada, narinas antevertidas, orejas de implantación baja, rotoescoliosis, tórax excavado, abdomen globoso con presencia de gastrostomía, micropene, criptorquidia bilateral e hipospadias, hipotonía, espasticidad, retraso global del neurodesarrollo y peso para la talla inferior a menos de 2 DE (figura 2).

Por otra parte, en la evaluación oftalmológica los medios oculares fueron transparentes, fondo de ojo normal y en la valoración otorrinolaringológica por medio de fibrolaringoscopia se documentó estrechez de coanas.

Se le realizó un panel de genes de epilepsia y ataxias que no reportaron variantes que individualmente justificaran el cuadro clínico. Los resultados de estudios de laboratorio previos reportaron función tiroidea (TSH y T4L), función renal (creatinina y BUN), pruebas de función hepática, como tiempos de coagulación protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), perfil hepático de daño celular (Alanina aminotransferasa [ALT] y Aspartato aminotransferasa [AST]), niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), testosterona total, androstenediona, cortisol en la mañana dehidroepiandrosterona sulfato y dihidroprogesterona, y creatina fosfoquinasa total (CPK) dentro de los límites de normalidad; sin embargo, se evidenciaron niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) ligeramente elevados, niveles de hormona paratiroidea (PTH) y LH disminuidos, además de que el perfil hepático de colestasis muestra aumento de las bilirrubinas directa e indirecta con fosfatasa alcalina normal (tabla 1). Paciente con dificultad para la alimentación, con reporte de videodeglución en el cual se observa succión débil y arrítmica, ascenso leve de alimento a nasofaringe, con periodos de

desaturación del 80 %, dolico colon y reflujo gastroesofágico supracarinal de aclarado lento, por lo cual se procede a realizar gastrostomía.

Presenta reporte de estudios diagnósticos de radiografía de huesos largos de esqueleto axial y apendicular en parámetros normales, radiografía de cráneo simple sin alteraciones, radiografía de tórax que muestra desviación sinistroconvexa del eje coronal dorsal y ecografía de vías urinarias que evidencia hidronefrosis derecha leve. Dentro de los estudios imagenológicos cuenta con ecografía transfontelar que muestra lesiones quísticas en ambos surcos caudotalámicos que sugieren hemorragia matriz germinal. Tomografía de cráneo que reporta leve hidrocefalia y resonancia magnética cerebral con disgenesia del cuerpo caloso, *cavum septum pellucidum* (CSP) en su margen superior, además de quistes periventriculares bilaterales. Tomografía axial computarizada de senos paranasales con hipoplasia de coanas, pero permeables. También tiene un electroencefalograma de larga duración con resultado anormal y configuración inadecuada de los ritmos del trazado de fondo asociado a actividad epileptogénica interictal frontal central derecha.

El paciente cursa con enfermedad de compromiso multisistémico, polimalformativo que afecta su calidad de vida de forma significativa. En consecuencia, requiere un diagnóstico específico con el fin de instaurar un tratamiento dirigido, con pautas pronósticas y de seguimiento estricto. Por la complejidad del cuadro clínico, se le solicitó un estudio molecular mediante la secuenciación del exoma completo + análisis de deleciones y duplicaciones por NGS que permitiera identificar variantes en su ADN que justifiquen el fenotipo descrito para brindar una atención dirigida y personalizada.

Pruebas moleculares

Se realizó la extracción del ADN por muestra de sangre periférica. Para realizar la secuenciación del exoma completo se utilizó un secuenciador masivo de última generación DNB-SEQ400 usando una librería de exoma MGI-V5. Posteriormente se analizaron las variantes identificadas en genes con asociación clínica conocida y relacionados con

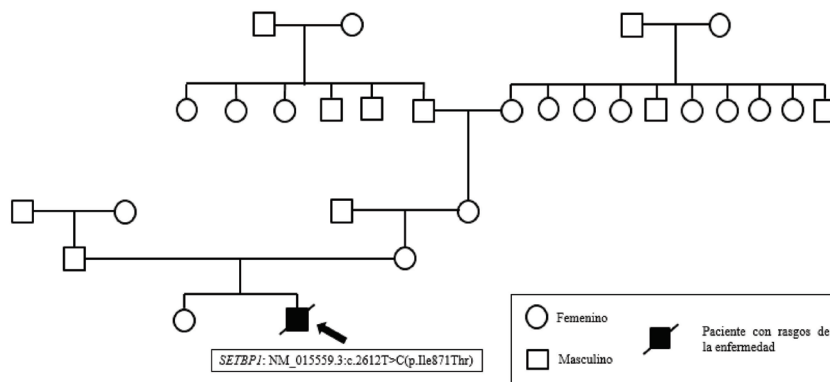
enfermedades monogénicas en relación con el fenotipo y manifestaciones descritas en el paciente. Los genes se examinaron con una cobertura promedio superior al 98 % y una profundidad mínima de 20x. La identificación y lineamientos de variantes se realizó por protocolos bioinformáticos analizados con respecto al genoma de referencia hg19.

Con estos resultados se procedió a realizar el análisis bioinformático y de predicción de efecto funcional de las variantes identificadas.

Análisis *in silico*: para el análisis de variantes se utilizaron diferentes *softwares* bioinformáticos:

Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), PRO-VEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>), el predictor UMD (<http://umd-predictor.eu/>), POLYPHEN (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Human Splicing Finder (<http://umd.be/Redirect.html>), Varsome (<https://varsome.com/>), EIGEN (<http://www.columbia.edu/~ii2135/eigen.html>), DANN (<https://maayanlab.cloud/datasets2tools/landing/tool/DANN>), FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>) y Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

Figura 1. Genealogía de la familia



Nota: La flecha indica el paciente estudiado y los símbolos huecos significan no afectado. Se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante. En la historia familiar la variante descrita es novo.

Figura 2. Hallazgos clínicos del paciente*



Nota: (A) Notable rotoescoliosis. (B) Rasgos faciales dismórficos, depresión mediofacial, frente prominente, puente nasal ancho y nariz corta y respingona, orejas de implantación baja. (C) Evidencia de tórax excavado, abdomen globoso con presencia de gastrostomía y malformaciones genitales: micropene y criptorquidia bilateral.

* Fotografía con consentimiento informado de los padres.

Tabla 1. Reporte de paraclínicos del paciente

Paraclínicos		
Prueba	Resultado	Valor de referencia
TSH (mUI/ml)	1,21	0,79-5,85
Tiroxina libre (T4L) (ng/dL)	0,88	0,61-1,12
Creatinina (mg/dL)	0,34	0,30-0,88
Examen de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) (mg/dL)	5,09	4,0-19,0
Tiempo de protrombina (TP) (seg.)	12,3	9,4-12,5
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT) (seg.)	36,1	25,1-36,5
ALT AST (U/L)	18,1 30,75	0-41 0-37
Bilirrubina total	1,90	0,2-1,2
Bilirrubina directa	0,46	Hasta 0,2
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1,44	0,0-1,0
Fosfatasa alcalina (FA) (U/L)	287	Hasta 483
Hormona foliculoestimulante (FSH) (mUI/ml)	0,17	0-5,5
Hormona leutinizante (LH) (mUI/ml)	0,23	0,8-7,6
Testosterona total (ng/ml)	< 0,20	0,1-0,2
Androstenediona (ng/ml)	< 0,30	0,05-0,45
Cortisol a. m. (ug/dl)	14,4	5-25
Dehidroepinandrosterona (ug/dl)	< 15,0	10-60
Dihidroprogesterona (ng/ml)	0,79	0,11-1,7
Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)	9,52	12-68
Creatina fosfoquinasa total (CPK) (U/L)	64,48	39-308
Deshidrogenasa láctica (LDH) (U/L)	273,71	140-271

Fuente: elaboración propia.

Resultados

El resultado del estudio molecular permitió evidenciar una variante missense en estado de heterocigosis en el gen de la proteína de unión a SET 1 (SETBP1) (tabla 2).

Tabla 2. Variante identificada por secuenciación del exoma completo + CNV por NGS

Gen	Variante ADN	Variante proteica	Radio alélico	Cigosis
SETBP1	c.2612T > C	p.Ile871Thr	0,43	Heterocigosis

Fuente: elaboración propia.

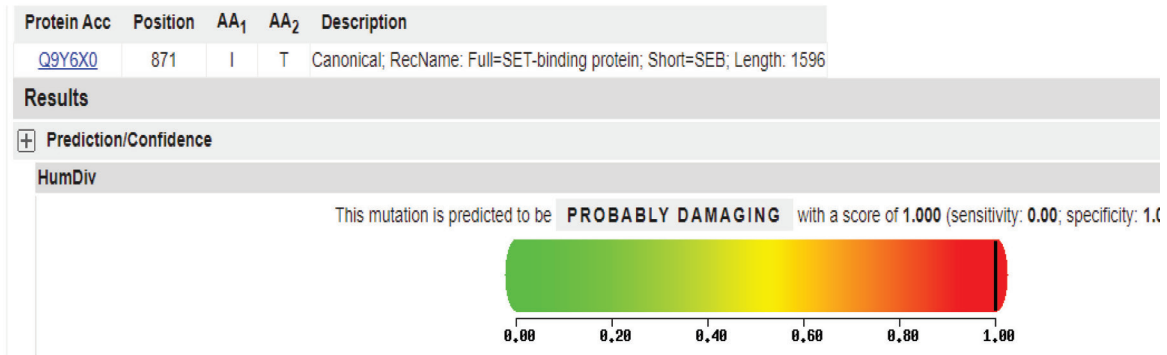
Esta variante consiste en el cambio de una timina por una citosina en la posición 2612 del ADN, en el exón 4 del gen (c.2612T > C) y que en la proteína produce el cambio missense de una isoleucina por una treonina en el aminoácido 871 (p.Ile871Thr),

un aminoácido parcialmente conservado evolutivamente, localizado en un *hotspot* mutacional. De acuerdo con los *softwares* de predicción, se estableció un significado clínico patogénico de la variante identificada en nuestro paciente (tabla 3).

Tabla 3. Análisis bioinformático por tecnología *in-silico* realizado por los autores

Gen	Variante	Clinvar	Varsome	UMD-Predictor	POLYPHEN	HSF	SIFT	Provean	Mutation Taster	FATHMM	FATHMM-XF	DANN	BLOSUM	LRT	EIGEN	DbSNP	Cosmic	HGMID	DEOGENZ	
SETBP1	p.Ile871Thr	P	P	PP	PP	PP	PP	PP	B	VOUS	VOUS	VOUS	VOUS	PP	PP	PP	PP	PP	PP	VOUS

B: Benigno, P: Patogénico, PP: Probablemente patogénico, VOUS: Significado incierto.



Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, no se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en los genes en los que se recomienda reportar hallazgos secundarios según el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) acorde con el listado SF v3.2. Los genes analizados tienen que ver con fenotipos de cáncer, fenotipos cardiovasculares, errores innatos del metabolismo y con fenotipos misceláneos (13).

Discusión

El gen SETBP1 se ubica en el cromosoma 18q12.3 y codifica para la proteína de unión a SET. Para esta proteína existen dos variantes transcripcionales que dan lugar a sus dos isoformas, SETBP1a y SETBP1b. La función de esta última es en gran parte desconocida. En humanos, esta proteína tiene una región homóloga del gen promotor del cáncer (región homóloga de SKI) que contiene los residuos del debrón canónico, seis secuencias PEST, tres repeticiones consecutivas de PPLPPP y tres motivos de gancho AT (7,14). La función más estudiada de esta proteína es la inhibición de PP2A mediante la estabilización de la proteína SET, una oncoproteína multifuncional,

moduladora epigenética y factor promotor de tumores en varios tipos de cáncer hematológico (7).

Las variantes en SETBP1 se han asociado con el desorden del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 29 (MRD29) (MIM # 616078) y con el Síndrome de Schinzel-Giedion (MIM #269150). El MRD29 es una condición que involucra retraso mental, problemas del habla y del lenguaje y rasgos faciales no específicos, cuyas variantes reportadas son de cambio de marco y sin sentido en el gen SETBP1. Por otro lado, el SGS se caracteriza por retraso en el crecimiento, rasgos faciales distintivos y múltiples deformidades, entre otros; la mayoría de las variantes reportadas son variantes de cambio de sentido en SETBP1, con un punto caliente típico de variantes en el cuarto exón (15). De acuerdo con la literatura, se ha sugerido que los pacientes con variantes de cambio de marco y variantes sin sentido en SETBP1 presentan haploinsuficiencia y un fenotipo de MRD29, mientras que las variantes heterocigotas de cambio de sentido en puntos calientes de SETBP1 generan efectos dominantes negativos o de ganancia de función, lo que lleva a que los pacientes desarrollen un fenotipo de SGS (2,16,17).

En 2010 Hoischen *et al.* (5), asociaron las variantes heterocigotas de novo, en el gen SETBP1 al SGS, un trastorno descrito por primera vez en 1978 por Schinzel-Giedion (1) en un hermano y una hermana que vivieron 24 y 16 meses, respectivamente. En su fenotipo se identificaron características como hipoplasia grave del tercio mediofacial, hipertricosis, retraso en el crecimiento, discapacidad intelectual variable, epilepsia, cardiopatía congénita, hidronefrosis y múltiples malformaciones esqueléticas como base de cráneo esclerótica, huesos wormianos, suturas craneales y fontanelas anchas, entre otras. Este síndrome se hereda por patrón autosómico dominante y los individuos afectados tienen un compromiso polimalformativo que involucra los sistemas cardíaco, nervioso, esquelético y genitourinario, causado por la presencia de variantes patogénicas (2). Como se mencionó, el SGS es una enfermedad autosómica dominante, donde la variante descrita de novo aparece en la historia familiar del paciente estudiado, tal como se observa en la figura 1. También se ha descrito que las variantes en SETBP1 inhiben la función del gen p53 y dificultan su acetilación, llevando a cabo procesos de proliferación aberrante, desregulación de oncogenes y supresores, daño en el ADN no codificante y resistencia a la apoptosis, lo que lleva a un proceso neurodegenerativo fundamental en la patogénesis del SGS (18).

Antes de determinar la base genética de esta enfermedad, se tuvieron en cuenta los criterios clínicos planteados por Lehman *et al.* (2008) (8) para realizar el diagnóstico del SGS, que incluyeron las características faciales típicas: frente prominente, hipoplasia mediofacial y nariz corta y respingona, además de una de las dos manifestaciones fundamentales que son la hidronefrosis o dos de las cuatro malformaciones esqueléticas, como base de cráneo esclerótica, sincondrosis occipital ancha, aumento de la densidad o espesor cortical y costillas anchas. Sin embargo, diez años más tarde y con los avances en el conocimiento de este síndrome, Liang Liu *et al.* (2018) (9) proponen clasificar a los pacientes afectados en tres tipos según sus manifestaciones clínicas y el hallazgo molecular. Los pacientes tipo I (complejo y clásico) presentan retraso en el desarrollo y el fenotipo descrito por

Lehman en sus criterios diagnósticos; los tipos II (medio) revelan los rasgos faciales distintivos, sin hallazgo de hidronefrosis ni anomalías esqueléticas, con existencia de variante en el gen SETBP1, y los tipos III (simple) con la presencia de variante en SETBP1 y con el síntoma principal de retraso del desarrollo, especialmente del lenguaje expresivo, como rasgo más destacado.

El diagnóstico del SGS en el periodo neonatal es difícil, debido a la presencia de síntomas muy inespecíficos, que involucran malformaciones genitales, capacidad de succión reducida, hipotonía y anomalías en la forma de onda del electroencefalograma (EEG), además de sus manifestaciones clínicas típicas ya explicadas (19,20). Las convulsiones se registran en la mayoría de los casos analizados en nuestro estudio (29/33) y es frecuente su inicio en los primeros meses de vida; sin embargo, se documenta el caso de Kovačević *et al.* (10) en el que se presentan en el primer día de vida (periodo neonatal temprano) y en nuestro caso dentro de los primeros 15 días (periodo neonatal tardío). Otras anomalías importantes del sistema nervioso es el retraso del desarrollo (30/33) que también presenta nuestro paciente, la discapacidad visual (16/33) y la discapacidad auditiva (21/33). Los hallazgos imagenológicos cerebrales son relevantes en el SGS, por lo que Lestner *et al.* (21) describieron que los más comúnmente encontrados son la hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso (8/33), la ventriculomegalia (15/33), quistes en el plexo coroideo (3/33), la atrofia cortical difusa (5/33), y otros menos reportados como la hipoplasia de los ganglios basales, el cierre insular incompleto aislado, la polimicrogiria, entre otros. En la neuroimagen de nuestro paciente se registraron hallazgos no descritos anteriormente en la literatura, como lesiones quísticas en ambos surcos caudotalámicos, la disgenesia del cuerpo calloso y los quistes periventriculares bilaterales. Las anomalías estructurales más vistas son las esqueléticas típicas que se agregan a los criterios diagnósticos (24/33), así como la hidronefrosis (28/33), aunque también se listan las malformaciones genitales, destacándose la criptorquidia, el micropene e hipospadias en individuos de sexo masculino, y las malformaciones cardíacas como defectos septales, la displasia valvular, los

ventrículos hipoplásicos y el conducto arterioso persistente (3,8,9,10).

La correlación genotipo-fenotipo de las variantes en el gen *SETBP1* es clínicamente relevante, aunque muy complicada de realizar (3,4,22). En nuestro estudio, mediante la secuenciación del exoma completo, identificamos la variante c.2612T > C (p.Ile871Thr) en el exón 4 del gen *SETBP1* y por bioinformática, utilizando tecnología *in-silico*, se determinó su significancia clínica patogénica. Esta variante ya había sido descrita anteriormente en la literatura mundial (2,5,21,22,23,24,25) y fue documentada en 10/33 alelos totales. Todos los pacientes con SGS que fueron afectados por esta variante se clasifican como tipo I (fenotipo complejo y clásico) según los últimos criterios diagnósticos planteados. En los estudios se afirma que las variantes patogénicas tipo missense en el gen *SETBP1* han ocurrido en una región de solo once nucleótidos que afectó a cuatro aminoácidos consecutivos (D868, S869, G870 e I871), región homóloga de *SKI*, localizada en el exón 4 (3,6), además de verse que las variantes causantes de SGS tenían una ganancia de función o un efecto dominante negativo, mientras que la haploinsuficiencia o la pérdida de función de *SETBP1* se vinculaba con un fenotipo más leve (4,26,27).

Con respecto al conocimiento del SGS en Colombia, al estar reportado como enfermedad huérfana dentro de la Resolución 023 de 2023, es necesario que el personal de salud identifique y registre los casos de nueva aparición. En el suroccidente colombiano, en el informe anual de eventos de interés en salud pública de Santiago de Cali de 2021 se reportó un solo caso asociado con el SGS (28); sin embargo, en este caso no se presentó reporte molecular que confirmara genéticamente la enfermedad. Asimismo, al hacer la búsqueda bibliográfica en bases de datos académicas como PubMed, LILACS y Ovid MEDLINE, resúmenes de congresos colombianos de genética y literatura general, no se reportaron casos en Colombia en donde se encuentre un asunto similar, por tanto, este se convierte en el primero a escala nacional.

Finalmente, la confirmación molecular de la enfermedad mediante los estudios genómicos es fundamental para proporcionar una buena consejería

genética y brindar información adecuada sobre el curso del SGS, además de controlar las expectativas sobre la eficacia del tratamiento antiepiléptico y el pronóstico de las crisis (10). Estos últimos son los mayores retos con respecto a nuestro paciente, debido a la refractariedad a múltiples fármacos para el manejo óptimo de las convulsiones.

Conclusión

El presente estudio corresponde al primer reporte colombiano en la literatura del síndrome de Schinzel-Giedion, que muestra a un paciente pediátrico con el fenotipo característico de la enfermedad, con hallazgos de neuroimagen que no son los que comúnmente se evidencian, y que cumple con los últimos criterios diagnósticos para clasificarse como clásico o complejo (Tipo I), así como los casos que describen la variante c.2612T > C (p.Ile871Thr) en el exón 4 del gen *SETBP1*, identificada en nuestro paciente por medio de la secuenciación del exoma completo luego de que el panel de epilepsia y ataxias no reportara variantes que explicaran individualmente el cuadro clínico. Por bioinformática y utilizando los *softwares* de predicción *in-silico* fue posible determinar que la variante encontrada tiene una significancia clínica patogénica, por lo que se destaca el uso de técnicas genómicas y análisis de variantes para realizar la correlación genotipo-fenotipo, proporcionar un diagnóstico específico y un tratamiento oportuno, brindar una atención individualizada y multidisciplinaria basada en las 6P de la medicina: personalizada, predictiva, preventiva, participativa, poblacional y de precisión.

Aspectos bioéticos

Protección de personas: los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, y se adapta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM); el nivel de esta investigación se ha categorizado como riesgo mínimo, ya que presenta un riesgo muy bajo de daño físico al participante al tratarse de un estudio retrospectivo de revisión de resultados.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes y han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes y que se obtuvo el respectivo consentimiento y asentimiento informado para el procesamiento de muestras y uso de datos de forma confidencial por el representante legal del paciente.

Agradecimientos

Agradecemos a la familia del paciente su colaboración y consentimiento para compartir sus datos clínicos y la publicación de sus fotografías.

Conflicto de intereses y financiación

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- (1) Schinzel A, *et al.* A syndrome of severe midface retraction, multiple skull anomalies, clubfeet, and cardiac and renal malformations in sibs. *Am J Med Genet.* 1978;1(4):361-75. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320010402>
- (2) Sullivan JA, *et al.* A pathogenic variant in the SETBP1 hotspot results in a forme-fruste Schinzel-Giedion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(8):1947-51. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61630>
- (3) Acuna-Hidalgo R, *et al.* Overlapping SETBP1 gain-of-function mutations in Schinzel-Giedion syndrome and hematologic malignancies. *PLoS Genet.* 2017;13(3):e1006683. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006683>
- (4) Yang H, *et al.* Detection of a novel SETBP1 variant in a Chinese neonate with Schinzel-Giedion syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.920741>
- (5) Hoischen A, *et al.* De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel-Giedion syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(6):483-5. <https://doi.org/10.1038/ng.581>
- (6) Piazza R, *et al.* Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2013;45(1):18-24. <https://doi.org/10.1038/ng.2495>
- (7) Kohyanagi N, *et al.* The impact of SETBP1 mutations in neurological diseases and cancer. *Genes Cells.* 2023;28(9):629-41. <https://doi.org/10.1111/gtc.13057>
- (8) Lehman AM, *et al.* Schinzel-Giedion syndrome: Report of splenopancreatic fusion and proposed diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(10):1299-306. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32277>
- (9) Liu W-L, *et al.* Schinzel-Giedion syndrome: a novel case, review and revised diagnostic criteria. *J Genet.* 2018;97(1):35-46. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12041-017-0877-5>
- (10) Kovačević G, *et al.* Schinzel-Giedion syndrome: a rare cause of psychomotor delay and refractory seizures. *Global Pediatrics.* 2024;7(100124):100124. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.gpeds.2023.100124>
- (11) Takeuchi A, *et al.* Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet.* 2015;58(8):369-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.05.006>
- (12) Yang H, *et al.* Detection of a novel SETBP1 variant in a Chinese neonate with Schinzel-Giedion syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.920741>
- (13) Miller DT, Liu Z, Chen D, Lin W, Wang L, Chen T, *et al.* ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2023;25(8):100866. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2023.100866>
- (14) Cocco N, *et al.* SETBP1 dysregulation in congenital disorders and myeloid neoplasms. *Oncotarget.* 2017;8(31):51920-35. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17231>
- (15) Wang L, *et al.* Novel SETBP1 mutation in a chinese family with intellectual disability. *BMC Med Genomics.* 2023;16(1):233. <http://dx.doi.org/10.1186/s12920-023-01649-x>

- (16) Piazza R, *et al.* SETBP1 induces transcription of a network of development genes by acting as an epigenetic hub. *Nat Commun.* 2018;9(1):2192. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-04462-8>
- (17) Leonardi E, *et al.* Identification of SETBP1 mutations by gene panel sequencing in individuals with Intellectual Disability or with “developmental and epileptic encephalopathy”. *Front Neurol.* 2020;11:593446. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.593446>
- (18) Banfi F, *et al.* SETBP1 accumulation induces P53 inhibition and genotoxic stress in neural progenitors underlying neurodegeneration in Schinzel-Giedion syndrome. *Nat Commun.* 2021 jun. 30;12(1):4050. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24391-3>
- (19) Zheng J, *et al.* Novel SETBP1 D874V adjacent to the degron causes canonical Schinzel-Giedion syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2024 may. 6;24(1):309. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04779-y>
- (20) Leone MP, *et al.* The recurrent SETBP1 c.2608G > A, p.(Gly870Ser) variant in a patient with Schinzel-Giedion syndrome: an illustrative case of the utility of whole exome sequencing in a critically ill neonate. *Ital J Pediatr.* 2020 may. 27;46(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00839-y>
- (21) Lestner JM, *et al.* Unusual neuroradiological features in Schinzel-Giedion syndrome: A novel case. *Clin Dysmorphol.* 2012;21(3):152-4. <https://doi.org/10.1097/MCD.0b013e3283518f1e>
- (22) Leonardi E, *et al.* Identification of SETBP1 mutations by gene panel sequencing in individuals with Intellectual Disability or with “developmental and epileptic encephalopathy”. *Front Neurol.* 2020;11: 593446. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.593446>
- (23) Miyake F, *et al.* West syndrome in a patient with Schinzel-Giedion syndrome. *J Child Neurol.* 2015;30(7):932-6. <https://doi.org/10.1177/0883073814541468>
- (24) Takeuchi A, *et al.* Progressive brain atrophy in Schinzel-Giedion syndrome with a SETBP1 mutation. *Eur J Med Genet.* 2015;58(8):369-71. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.05.006>
- (25) Abacan MAR, *et al.* A Filipino child with Schinzel-Giedion Syndrome. *Acta Med Philipp.* 2023;57(4):63-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.47895/amp.vi0.519>
- (26) Carvalho E, *et al.* Schinzel-Giedion syndrome in two Brazilian patients: Report of a novel mutation in SETBP1 and literature review of the clinical features. *Am J Med Genet A.* 2015;167(5):1039-46. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36789>
- (27) Coe BP, *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* 2014;46(10):1063-71. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>
- (28) Secretaría de Salud Pública Distrital. Informe Anual 2021. Eventos de interés en salud pública, Santiago de Cali. Cali: Alcaldía de Santiago de Cali; 2021.