



Fecha de recepción: noviembre 23 de 2020
Fecha de aceptación: marzo 23 de 2021

CASO CLÍNICO

<http://doi.org/10.14482/sun.37.2.618.928>

Reporte de caso: síndrome de Schaaf Yang

Case report: Schaaf Yang syndrome

BEATRIZ ELENA CANO WILCHES¹, YUDI FERNANDA BALLESTEROS RIVERA²,
ASID DE JESÚS RODRÍGUEZ VILLANUEVA³

¹ Médico Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. bwilches@uninorte.edu.co. Orcid: 0000-0002-3086-5799.

² Médico Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. ballesterosy@uninorte.edu.co. Orcid: 0000-0003-4801-2521.

³ Médico. Maestría en Genética Humana, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Médico Genetista Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. asid-jr00@gmail.com. Orcid: 0000-0003-3275-0191.

RESUMEN

Introducción: El síndrome Schaaf Yang (SHFYNG) constituye un desorden multisistémico caracterizado por un grupo de signos y síntomas relacionados con alteraciones genéticas, congénitas y de expresión clínica multivariable. Fue descrito por primera vez por el Dr. Schaaf y la Dra. Yaping, profesores de Genética Molecular y Humana de la Universidad de Houston y Baylor, respectivamente, en 2013 (1). El síndrome SHFYNG tiene una herencia autosómica dominante con una mutación presente en el alelo paterno, ya que el gen *MAGEL2* tiene una impronta materna y solo se expresa el alelo paterno. A diferencia de otras patologías autosómicas dominantes clásicas, el síndrome SHFYNG puede saltar varias generaciones siempre que la mutación resida en el cromosoma materno.

Presentación del caso. Preescolar femenina, con antecedente de estancia en UCIN por hipotonía neonatal y pobre succión, bronquitis y neumonía. Su fenotipo está caracterizado por facies hipotónicas, frente prominente, epicanto interno, pómulos prominentes, puente nasal bajo, nariz ancha, labio superior delgado, orejas aladas, cuello corto y obesidad central. Presenta retraso en el neurodesarrollo, lenguaje y psicomotor. Estudios genéticos: cariotipo 46,XX e hibridación genómica comparativa con patrón genómico normal, sexo femenino, en exoma trío se identifica una variante patogénica: c.1996dupC (p.Gln666Profs*47) en el gen *MAGEL2* asociada con SHFYNG.

Conclusión. Se informa el primer reporte de este síndrome a nivel nacional con una incidencia mundial muy baja, estimándose aproximadamente $<1/1.000.000$ de nacidos vivos, lo que permite ampliar el conocimiento y sospechar patologías de difícil diagnóstico como esta.

Palabras clave: enfermedades raras, genética, patrón de herencia, hipotonía muscular, trastornos del neurodesarrollo.

ABSTRACT

Introduction: Schaaf Yang Syndrome (SHFYNG) is a multisystemic disorder characterized by a group of signs and symptoms related to genetic, congenital, and multivariate clinical alterations. It was first described by Dr. Schaaf and Dr. Yaping, professors of Molecular and Human Genetics at the University of Houston and Baylor, respectively, in 2013 (1). SHFYNG has an autosomal dominant inheritance with a mutation located in the paternal allele, since the *MAGEL2* gene has a maternal imprint and only the paternal allele is expressed. Unlike other classic autosomal dominant pathologies, SHFYNG syndrome can skip several generations, as long as the mutation resides on the maternal chromosome.

Presentation of the case: Female preschooler, with a history of stay in the Neonatal Intensive Care Unit, due to neonatal hypotonia and poor suction, bronchitis, and pneumonia. Her phenotype is distinguished by hypotonic facies, prominent forehead, internal epicanthus, prominent cheekbones, low nasal bridge, broad nose, thin upper lip, winged ears, short neck, and central obesity.

She presents neurodevelopmental, language, and psychomotor delay. Genetic studies: 46,XX karyotype, comparative genomic hybridization: normal genomic pattern, female sex, trio exam a pathogenic variant c.1996dupC (p.Gln666Profs*47) in the *MAGEL2* gene associated with SHFYNG syndrome.

Conclusion: It is reported to be the first national report of this syndrome, with a very low worldwide incidence, estimating approximately $<1 / 1,000,000$ live births, which allows us to expand knowledge and suspect difficult-to-diagnose pathologies like this one.

Keywords: rare diseases, human genetics, genotype phenotype associations, parental imprinting, neurodevelopmental disorder, Human Mage like 2 protein.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Schaaf Yang (SHFYNG) constituye un desorden multisistémico caracterizado por un grupo de signos y síntomas relacionados con alteraciones, congénitas y de expresión clínica multivariable. Fue descrito por primera vez por el Dr. Schaaf y la Dra. Yaping, profesores de Genética Molecular y Humana de la Universidad de Houston y Baylor, respectivamente, en 2013 (1). Siendo este trastorno una enfermedad de reciente descripción y dado su mecanismo de ocurrencia y sus manifestaciones clínicas ha sido denominada como “Síndrome de Prader Willi-like” (2, 3). Actualmente, la similitud de la sintomatología entre estos dos síndromes genéticos se atribuye a la alteración de la región del brazo largo del cromosoma 15 (15q) en ambas patologías con variable afección (4,5).

El síndrome SHFYNG tiene una herencia autosómica dominante con una mutación presente en el alelo paterno, ya que el gen *MAGEL2* tiene una impronta materna y solo se expresa el alelo paterno. A diferencia otras patologías autosómicas dominantes clásicas, el síndrome SHFYNG puede saltar varias generaciones siempre que la mutación resida en el cromosoma materno. Sin embargo, la probabilidad de que la descendencia de individuos masculinos que portan una variante patogénica en el gen *MAGEL2* se vea clínicamente afectada es del 50 % (5,6).

A continuación se presenta un caso clínico de SHFYNG diagnosticado a través del uso de la técnica de exoma trío.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 52 meses de vida, nació a las 38 semanas de gestación por cesárea. Presentó un apgar de 7 al minuto y de 8 a los 5 minutos, con peso de 3752 g y talla de 58 cm. Desde el nacimiento presenta pobre succión e hipotonía, es ingresada a UCIN durante 12 días. Posteriormente requirió múltiples hospitalizaciones por bronquitis y neumonía entre los 5 y 8 meses.

Fue la segunda hija de padres no consanguíneos. Su hermana mayor nació a las 37 semanas con Apgar 6 al minuto, fue ingresada a la UCI por alteraciones en los movimientos no bien descritos y paladar hendido; posteriormente falleció a los 5 días de vida por enterocolitis necrotizante (ver figura 1).

Examen físico actual: facies características, cuello corto y obesidad central (ver figura 2).

Fuerza en miembros superiores e inferiores disminuida; se sienta con ayuda, no logra la marcha independiente, presentando retardo global en neurodesarrollo.

Dado el cuadro clínico y el fenotipo se realizan CPK, electromiografía, relación lactato/piruvato, ácidos orgánicos en sangre y orina y aminoácidos cualitativos por cromatografía en orina con resultados normales. La resonancia magnética cerebral muestra atrofia cortical difusa.

Se realizó hibridación genómica comparativa con patrón genómico normal, sexo femenino.

Dada la complejidad del cuadro clínico, se solicita un exoma trío, lográndose identificar variante: c.1996dupC (p.Gln666Profs*47) en el gen *MAGEL2*, con clasificación patogénica según ClinVar, asociada con el síndrome SHFYNG.

DISCUSIÓN

El síndrome SHFYNG es un desorden genético que tiene afección multisistémica, con una incidencia mundial muy baja, estimándose aproximadamente $<1/1.000.000$ de nacidos vivos, representando actualmente una prevalencia mundial alrededor de 100 casos (7, 8).

Esta baja incidencia se debe al poco conocimiento del síndrome, al solapamiento de síntomas con el Prader-Willi (SPW), resultando así un subregistro diagnóstico. Lo anterior, sumado al difícil acceso universal que se tiene a la tecnología diagnóstica, impone un reto a la detección del SHFYNG, así como su direccionamiento terapéutico, que haría posible mejorar el pronóstico clínico, la calidad de vida y el asesoramiento preconcepcional.

El SHFYNG es causado por mutaciones en el gen *MAGEL2*, un gen de un único exón, que se encuentra en el dominio Prader-Willi en la localización cromosómica 15q11.2; codifica para una proteína localizada en los endosomas donde forman parte de un complejo proteico que facilita el reciclaje de proteínas endosomales mediante ubiquitinación. Se predice que la interrupción de la función de la proteína *MAGEL2* afectará la autofagia y potencialmente otros procesos celulares dependientes de ubiquitinación. De hecho, se ha demostrado que las variantes en *MAGEL2* dan como resultado una disminución de la autofagia y una mayor expresión de mTOR en fibroblastos de individuos afectados. Las neuronas derivadas de iPSC de pacientes que exhibieron una actividad de mTOR elevada presentaban formación de dendrita alterada, lo que explicaría que SHFYNG se manifiesta a nivel celular como un trastorno del desarrollo neuronal (9).

En el caso anterior, el alelo mutado es heredado por el padre, por lo que se transmitió de forma autosómica dominante a la paciente desarrollando la enfermedad por el mecanismo de impronta paterna. Esto implica que el padre es portador de una variante patogénica, pero no desarrolló esta condición porque el alelo en cuestión es heredado de su madre, resultando “silenciado” por el mecanismo de impronta genómica. Entre las manifestaciones principales del cuadro clínico descritas en el SHFYNG se encuentran principalmente expresiones perinatales, tales como acinesia fetal, hipotonía neonatal, dificultades de alimentación, disnea, apnea, retraso en el desarrollo y severa discapacidad intelectual (2,9). También se han documentado trastornos del espectro autista, convulsiones, alteraciones endocrinas, hipogonadismo, constipación crónica, escoliosis y contracturas articulares con compromiso particular de las articulaciones de los dedos, rodillas y los codos, entre otras (8). El caso estudiado presentó un episodio convulsivo sin tratamiento; se ha encontrado que las convulsiones febriles en este tipo de población se relacionan con deterioro neurológico (10).

Teniendo en cuenta que el SPW se produce por una delección de genes contiguos, entre los que está el gen *MAGEL2*, mientras que el SHFYNG se produce por una variante puntual de dicho gen, existe una similitud clínica entre ambos síndromes. La literatura indica que en todos los casos en los que

esta sea la sospecha diagnóstica de SPW se debe considerar SHFYNG como diagnóstico diferencial; resaltando una menor prevalencia de obesidad e hiperfagia en el SHFYNG en comparación con pacientes con SPW (4, 8) (figura 3).

La sospecha clínica es el pilar fundamental para el diagnóstico, apoyado por las pruebas de laboratorio que permiten amplificar hallazgos compatibles, tales como hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hipogonadismo, disminución de la hormona del crecimiento junto con marcada intolerancia a la glucosa que condiciona una alta prevalencia de diabetes mellitus (7,5,11).

La hermana mayor del presente caso falleció a los pocos días de nacer, sin establecer un diagnóstico etiológico del cuadro clínico. Esto demuestra la importancia de realizar estudios moleculares para lograr un adecuado diagnóstico y asesoramiento genético, evitando que se presenten nuevos casos en parejas con antecedentes.

La confirmación diagnóstica se efectúa mediante el análisis molecular del ADN que consiste en detectar la mutación del gen *MAGEL2* (2,7). Adicionalmente se puede realizar test de metilación para determinar si la mutación se presenta en el alelo activo o inactivo (3). Estos estudios se deben delimitar siguiendo la pertinencia, costo efectividad, partiendo de exámenes de laboratorio, imagenología y electromiografía que permitan orientar hacia el diagnóstico genético adecuado.

CONCLUSIÓN

Se aporta a la literatura médica el caso de un síndrome de Schaaf Yang, siendo este el primer reporte a nivel nacional; se publica poniendo énfasis en fundar sospechas diagnósticas y enfoque diferencial con el SPW, con el objetivo de redireccionar un acertivo y precoz diagnóstico, que atenuaría las graves complicaciones derivadas de la no detección de esta entidad.

REFERENCIAS

1. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* [Internet]. 2013;45(11):1405–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2776>
2. Fountain MD, Aten E, Cho MT, Juusola J, Walkiewicz MA, Ray JW, et al. The phenotypic spectrum of Schaaf-Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med*. 2017;19(1):45–52.

3. Hidalgo-Santos AD, DeMingo-Alemany M del C, Moreno-Macián F, Roselló M, Orellana C, Martínez F, et al. A novel mutation of MAGEL2 in a Patient with Schaaf-Yang Syndrome and Hypopituitarism. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16(3):3–6.
4. Enya T, Okamoto N, Iba Y, Miyazawa T, Okada M, Ida S, et al. Three patients with Schaaf–Yang syndrome exhibiting arthrogryposis and endocrinological abnormalities. *Am J Med Genet Part A.* 2018;176(3):707–11.
5. McCarthy JM, McCann-Crosby BM, Rech ME, Yin J, Chen CA, Ali MA, et al. Hormonal, metabolic and skeletal phenotype of Schaaf-Yang syndrome: a comparison to Prader-Willi syndrome. *J Med Genet.* 2018;55(5):307–15.
6. Crutcher E, Pal R, Naini F, Zhang P, Laugsch M, Kim J, et al. mTOR and autophagy pathways are dysregulated in murine and human models of Schaaf-Yang syndrome. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–13.
7. Tong W, Wang Y, Lu Y, Ye T, Song C, Xu Y, et al. Whole-exome Sequencing Helps the Diagnosis and Treatment in Children with Neurodevelopmental Delay Accompanied Unexplained Dyspnea. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-23503-2>
8. Schaaf-Yang syndrome | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/13316/schaaf-yang-syndrome>.
9. Hao YH, Fountain MD, Fon Tacer K, Xia F, Bi W, Kang SHL, et al. USP7 Acts as a Molecular Rheostat to Promote WASH-Dependent Endosomal Protein Recycling and Is Mutated in a Human Neurodevelopmental Disorder. *Mol Cell.* 2015;59(6):956–69.
10. Negishi Y, Ieda D, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, et al. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–7.
11. Expuestos PNO, Echeverri JMN, Leon MC, Guindulain MJC, Cen- SBZ. 40 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2018;9(Suppl 1):166–220.