



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**SÍNDROME DE SCHINZEL-GIDEON: EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

**DR. LUIS ENRIQUE MATA GARCÍA**

TUTOR:

**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR**



CIUDAD DE MEXICO.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



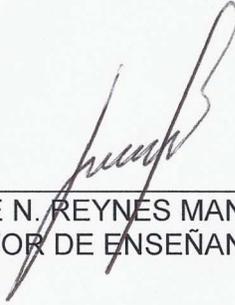
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

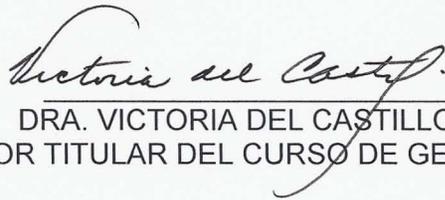
SÍNDROME DE SCHINZEL-GIDEON: EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



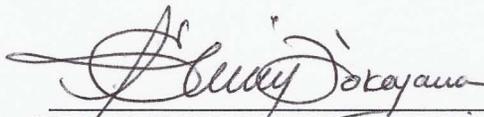
DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA



DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

- A Dios, por permitirme estar donde estoy, darme una familia maravillosa y amigos en quien apoyarme.
- A mi papás, Norberto y Blanca Eugenia, por ser siempre un ejemplo a seguir, enseñarme los valores que rigen mi vida y mostrarme el camino correcto, por ser siempre mi motor y llenar a nuestra familia de amor y felicidad.
- A mi hermano, Jorge Iván, por ser mi compañero y amigo, siempre enseñarme cosas nuevas y apoyarme siempre en todo momento.
- A la Dra. Victoria Del Castillo, así como a mis médicos adscritos, Emiy Yokoyama, Esther Lieberman y Camilo Villarroel, por sus grandes enseñanzas y reflexiones que poco a poco ayudaron a formarme como especialista.
- A todo el personal del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, por sus enseñanzas, haciendo de mi una mejor persona y mejor médico.
- A todos mis compañeros residentes por su amistad y enseñanzas a lo largo de estos años, aportando momentos importantes que hicieron más fácil la residencia.
- A todos los pacientes, por sus enseñanzas y paciencia, sin ellos, el aprendizaje no sería el mismo.

## ÍNDICE

|       |                                      |    |
|-------|--------------------------------------|----|
| I.    | Resumen.....                         | 2  |
| II.   | Antecedentes.....                    | 3  |
| III.  | Planteamiento del problema .....     | 8  |
| IV.   | Pregunta de Investigación .....      | 10 |
| V.    | Justificación .....                  | 10 |
| VI.   | Objetivo general y específicos ..... | 11 |
| VII.  | Material y métodos.....              | 12 |
| VIII. | Resultados .....                     | 13 |
| IX.   | Discusión .....                      | 28 |
| X.    | Conclusiones .....                   | 30 |
| XI.   | Bibliografía.....                    | 31 |

## RESUMEN

Las malformaciones congénitas se presentan en el tres al cinco porciento de los recién nacidos vivos, estas se pueden clasificar en mayores cuando comprometen la vida o la función del órgano o sistema involucrado, o bien, en menores cuando la repercusión es solamente estética y/o no limita la función.<sup>1</sup> Dentro de las malformaciones congénitas, las más comunes son las que involucran la región craneofacial, como es el caso de la retracción y las hendiduras mediofaciales.<sup>1</sup> El poder reconocer patrones constantes de malformaciones en el paciente pediátrico, aumenta la posibilidad de integrar un diagnóstico sindromático.

El síndrome de Schinzel-Gideon (SSG) destaca por la presencia de fontanelas muy amplias, marcada hipoplasia medio facial y defectos en el sistema genitourinario, como es el caso de la hidronefrosis congénita y la criptorquidia en varones <sup>2</sup>.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la experiencia de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, con síndrome de Schinzel-Gideon, que compartan retraso del neurodesarrollo, hipoplasia mediofacial + hidronefrosis y/o alteraciones esqueléticas específicas del síndrome; estos datos clínicos forman parte de los criterios descritos para esta patología <sup>2</sup>.

El difundir los datos clínicos de esta enfermedad, podrá aumentar la sospecha por el médico de primer contacto y este a su vez podrá referir a un centro de tercer nivel donde el paciente podrá recibir atención especializada.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Schinzel-Gideon (SSG) fue descrito por primera vez por Gideon y Schinzel en 1978 en dos hermanos en Zurich, Alemania, un paciente masculino y una paciente femenino con malformaciones detectadas al nacimiento. Entre las características más importantes, cabe destacar que ambos compartían hipoplasia medifacial grave, comunicación interauricular, hidronefrosis, pie equino, hipertricosis generalizada, y alteraciones esqueléticas del cráneo, manos y pies, la niña vivió 16 meses y el varón falleció poco después de nacer.<sup>3</sup>

**Tabla 1.** Características semiológicas y clínicas encontradas en los dos pacientes originalmente descritos por Schinzel y Gideon. Adaptado de Schinzel, A., & Giedion, A. (1978).

| Condición                                     | Paciente 1 | Paciente 2 |
|---|------------|------------|
| Edad gestacional al nacimiento (semanas)      | 41         | 41         |
| Peso al nacer (gramos)                        | 2,900      | 3880       |
| Hipertricosis                                 | +          | +          |
| Fontanelas amplias                            | +          | +          |
| Frente prominente                             | +          | +          |
| Raíz nasal deprimida con narinas antevertidas | +          | +          |
| Comunicación interauricular                   | +          | +          |
| Hidronefrosis congénita                       | +          | +          |
| Hipospadias                                   | NA         | +          |
| Labios mayores y menores hipoplásicos         | +          | NA         |
| Polidactilia postaxial de miembros torácicos  | +          | -          |
| Crisis convulsivas                            | +          | -          |
| Retraso del neurodesarrollo                   | +          | NA         |
| Dentición tardía                              | +          | NA         |

El síndrome de Schinzel-Gideon es una enfermedad genética poco frecuente (<1/1,000,000) y existen cerca de 80 casos documentados en la literatura mundial. Presenta una forma de herencia autosómica dominante, afectando a ambos

géneros por igual y comúnmente es letal en la infancia, siendo frecuente las infecciones recurrentes como la causa de muerte.<sup>4</sup>

El fenotipo clínico se caracteriza por dismorfias como hipoplasia mediofacial, proptosis ocular, surco profundo bajo el párpado inferior, hipertelorismo y rasgos toscos o facies tosca en general. También se han descrito malformaciones urogenitales, siendo la hidronefrosis uni o bilateral el trastorno renal más común, y malformaciones genitourinarias como micropene o hipospadias en varones, y la hipoplasia de labios mayores y menores en mujeres.<sup>2,4</sup> En el 2008 Lehman et al. propusieron criterios diagnósticos con sensibilidad del 100%, los cuales se enumeran a continuación.<sup>2</sup>

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos propuestos por Lehman et al en 2008.

| <b>Criterios diagnósticos</b> |   |
|-------------------------------|---|
| Necesario                     | Retraso del neurodesarrollo   |
|                               | Fenotipo facial: frente prominente, hipoplasia mediofacial, narinas antevertidas  |
| Más                           | 1. Hidronefrosis  |
|                               | 2. O bien, malformaciones esqueléticas (al menos dos):<br>Base del cráneo esclerótica, sincondrosis occipital amplia, densidad cortical aumentada o costillas anchas y gruesas. |

Además de presentarse malformaciones constantes en todos los pacientes, se pueden encontrar otras alteraciones las cuales presentan expresividad variable, como las malformaciones que involucran las regiones de cabeza y cara, que incluyen la retracción mediofacial en el 100%, frente prominente en el 93%, narinas antevertidas en 87%, pabellones auriculares de implantación baja en 80%, fontanela anterior amplia en 76%, hipertelorismo ocular en 67% hipertriosis en 61% y cuello corto en 43% de los casos <sup>2</sup>.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, es posible identificar diferencias en distintas partes del cuerpo<sup>5</sup>.

**Tabla 3.** Hallazgos radiológicos encontrados en series de casos <sup>2</sup>.

| <b>Hallazgos radiológico</b>             | <b>Pocentaje</b> |
|--|------------------|
| <b>Cráneo</b>                            |                  |
| Base del cráneo o mastoides escleróticas | 48               |
| Sincondrosis occipital amplia            | 43               |
| Huesos wormianos                         | 22               |
| <b>Extremidades</b>                      |                  |
| Corticales densas y anchas               | 50               |
| Hipoplasia de falanges distales          | 33               |
| Metáfisis anchas                         | 24               |
| <b>Tórax</b>                             |                  |
| Costillas anchas                         | 72               |
| Primera costilla hipoplásica             | 15               |
| <b>Pélvis</b>                            |                  |
| Sínfisis del púbis hipoplásico           | 26               |

También de forma ocasional se puede identificar otras alteraciones, las cuales están descritas en menos del 10% de los pacientes; encontrar estas malformaciones no aumentan la sospecha diagnóstica debido a la baja especificidad que tienen:

**Tabla 4.** Características presentes en menos del 10% de los casos <sup>2</sup>

| <b>Características reportadas con frecuencia menor al 10%</b> |
|---|
| <b>Neurocraneales</b>   |
| Malformación de Chiari tipo 1                                 |
| Defectos de tubo neural                                       |
| Leucomalacia  |
| Micrognatia   |
| Paladar alto y arqueado                                       |
| <b>Esqueléticas</b>   |
| Dedos y ortijos sobrelapantes                                 |
| Sindactilia   |
| Arqueamiento de tibia   |
| Cifoescoliosis  |
| Asimetría de tórax  |
| <b>Visceral</b>   |
| Hipoplasia pulmonar   |
| Enfermedad de Hirschprung                                     |
| Fusión esplenopancreática                                     |
| Pancreás anular   |
| Estrías ováricas  |
| Hernia umbilical  |

### **SETBP1**

La etiología se basa en la presencia de variantes patogénicas en el gen *SETBP1*, el cual se localiza en el cromosoma 18 en la región q12.3; consta de 15 exones y su expresión es muy elevada a lo largo de toda la vida en endometrio, próstata, ovario, cerebro y vejiga urinaria. Hasta la fecha, en la base de datos ClinVar se han reportado más de 200 variantes, las cuales la mayoría son mutaciones sin sentido que causan haploinsuficiencia, esto a su vez origina en la

proteína resultante una pérdida de función. *SETBP1* codifica una proteína de unión al oncogén SET (*SET binding protein 1*). Dicha proteína posee tres dominios de ganchos AT (*AT hooks*) con los cuales se une al ADN genómico (ADNg) induciendo activación y transcripción de diversos genes a través del reclutamiento de la maquinaria epigenética conocida como complejo HCF1/KMT2A/PHF8 <sup>6</sup>.

Estudios de ontología génica han demostrado que los genes regulados por *SETBP1* son controladores clave en el desarrollo de órganos viscerales, así como en la morfogénesis del sistema nervioso central<sup>6</sup>. Estudios en animales mediante electroporación cerebral *in utero* del gen *SETBP1* mutado causa alteración en la morfogénesis debido a que retrasa la migración neuronal, lo cual podría explicar el retraso psicomotor en los pacientes con síndrome de Schinzel-Gideon.<sup>6,7</sup>

Así mismo, se ha descrito que variantes patogénicas en este gen en células somáticas de médula ósea causan la evolución de leucemia mielomonocítica aguda hacia una leucemia mieloide crónica atípica; en estos casos, las variantes reportadas son mutaciones del tipo cambio de sentido, las cuales modifican la expresión de genes reguladores de la diferenciación celular, causando el fenotipo hematológico<sup>7</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Schinzel-Gideon es un síndrome malformativo con una frecuencia  $<1/1,000,000$  en recién nacidos vivos, por lo que es considerada como una enfermedad rara que afecta a ambos géneros por igual. Hasta la fecha, se han reportado cerca de 80 pacientes, de los cuales 58 se han confirmado mediante técnicas de biología molecular (secuenciación de nueva generación).<sup>2</sup>

En 2018, Liu y colaboradores propusieron que se pueden clasificar en tres tipos distintos dependiendo de la severidad: 1) el tipo I o forma clásica o grave incluye todos los criterios clínicos propuestos por Lehman; 2) el tipo II o forma leve incluye a pacientes con retraso del neurodesarrollo leve o dismorfias faciales características pero sin hidronefrosis ni alteraciones esqueléticas, con una variante patogénica en el gen *SETBP1*; 3) finalmente el tipo III o la forma simple son pacientes que poseen una variante patogénica en el gen *SETBP1* únicamente con retraso del neurodesarrollo; la mayoría de estos pacientes presentan retraso a expensas del área de lenguaje.<sup>2,8</sup>

En cuanto a la etiología, se han reportado más de doscientas mutaciones en el gen *SETBP1*, sin embargo, también se ha reportado que puede ocurrir como síndrome de genes contiguos cuando se encuentra una delección que involucre el locus 18q12.3, por lo que el síndrome de microdelección del(18)(q12.2q21.1) puede incluir el fenotipo del síndrome de Schinzel-Gideon.<sup>8,9,10</sup>

Los pacientes con la microdelección generalmente se encuentran menos afectados que aquellos con una delección puntual y las manifestaciones clínicas son variadas; siendo constante la alteración del sistema nervioso central como ventriculomegalia, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso,<sup>11,12</sup> atrofia cortical y del tallo y quistes del plexo coroideo; además de que hasta el 25% de los pacientes con síndrome de Schinzel-Gideon pueden presentar crisis convulsivas<sup>8,13,14</sup>.

Otra característica importante de estos pacientes es que entre el 15 y el 20% de los pacientes afectados presentar mayor incidencia de tumores neuroepiteliales,<sup>15,16</sup> principalmente teratomas, ependimomas, tumor de Willms y hepatoblastomas,<sup>2,8,17</sup> por lo que en un paciente en el que se sospeche el diagnóstico, el buscar tumores de origen embrionario aumentará la certeza diagnóstica y el manejo integral del paciente.<sup>17,18,19</sup>

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, la mayoría suelen morir en los primeros dos a tres años de vida, generalmente por deterioro neurológico, apneas o infecciones de vías respiratorias recurrentes.<sup>20, 21,22</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuántos pacientes con síndrome de Schinzel-Gideon se han detectado en el Instituto Nacional de Pediatría y cuáles son sus características clínicas?

## **JUSTIFICACIÓN**

El síndrome de Schinzel-Gideon es una enfermedad genética rara con una incidencia global menor a un caso por millón de recién nacidos vivos, se ha descrito que prácticamente todos los pacientes presentan discapacidad intelectual severa y crisis convulsivas, la muerte generalmente ocurre antes de los dos años de vida secundaria a dificultad respiratoria o a infecciones recurrentes, sobre todo de la vía aérea. Además de ser de los pocos síndromes genéticos que cursan con hidronefrosis congénita, este hallazgo se encuentra en más del 90% de los pacientes.

Al ser síndrome genético poco frecuente, no es raro que el pediatra o el médico general desconozcan el diagnóstico, por lo que la descripción de dos pacientes que clínicamente cumplen criterios diagnósticos, ayudará a identificar las características fenotípicas de este síndrome para establecer un diagnóstico certero con la finalidad de brindar un manejo multidisciplinario y un tratamiento paliativo oportuno así como asesoría genética.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir a pacientes pediátricos que cumplen criterios clínicos para diagnóstico de síndrome de Schinzel-Gideon del Instituto Nacional de Pediatría que fueran valorados por el servicio de genética entre los años 1999 al 2019.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Determinar el número de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría con datos clínicos del síndrome de Schinzel-Gideon.
- 2.- Comparar el cuadro clínico de los pacientes descritos en este trabajo con los previamente reportados en literatura internacional.
- 3.- Aumentar en la literatura los casos descritos para promover la identificación clínica del fenotipo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A) DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Es un estudio transversal retrospectivo observacional y descriptivo de pacientes con sospecha clínica de Síndrome de Schinzel Gideon. Se revisaron expedientes clínicos activos de pacientes con dichas características del 1999 al 2019 (20 años).

### **B) POBLACIÓN DE ESTUDIO**

A. **POBLACIÓN OBJETIVO:** Pacientes mexicanos con sospecha clínica de Síndrome de Schinzel Gideon descritos por Lehman et al.

B. **POBLACIÓN ELEGIBLE:** Pacientes mexicanos con sospecha clínica de Síndrome de Schinzel Gideon descritos por Lehman et al., del Instituto Nacional de Pediatría de 1999 a 2019.

#### **C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes hasta 18 años de edad
2. Pacientes de ambos géneros
3. Pacientes que cumplan con los criterios clínicos del síndrome de Schinzel Gideon descritos por Lehman et al.

#### **D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes con expediente depurado o no disponible para revisión, es decir, que no cuenten con expediente activo del Instituto Nacional de Pediatría.

## RESULTADOS

Se revisaron expedientes del Instituto Nacional de Pediatría desde el año 1999 hasta el 2019. Tomando en cuenta el código Q87.0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), se encontraron **827 casos**. Cabe aclarar que en el código Q87.0 se encuentran las siguientes patologías:

Q87 Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados que afectan múltiples sistemas:

Q87.0 Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial:

- Acrocefalopolisindactilia
- Acrocefalosindactilia [Apert]
- Ciclopi
- Facies de silbador
- Síndrome (de):
  - Criptoftalmos
  - Goldenhar
  - Möebius
  - Oro–facio–digital
  - Robin(–Pierre)
  - Schinzel-Gideon

De los 827 casos: 164 pacientes el expediente físico no estaba activo y el electrónico no se encontraba indexado, 74 expedientes tampoco estaban activos ni físico ni electrónico, y solamente se encontraron cuatro pacientes con diagnóstico de síndrome de Schinzel-Gideon (SSG); el resto de los 585 expedientes, tenían otro diagnóstico diferente a SSG.

**Tabla 5.** Calidad de los expedientes clínicos revisados del archivo clínico del Instituto Nacional del Pediatría

| <b>CALIDAD DE LOS EXPEDIENTES CLÍNICOS REVISADOS</b>                        | <b>CANTIDAD</b> |
|---|-----------------|
| <b>EXPEDIENTES CLÍNICOS CON DIAGNÓSTICO Q87.0 REGISTRADO</b>                | 827             |
| <b>EXPEDIENTES CLÍNICOS ACTIVOS</b>   | 589             |
| Expedientes clínicos con diagnóstico de síndrome de Schinzel-Gideon         | 4               |
| Expedientes clínicos con diagnóstico distinto a síndrome de Schinzel-Gideon | 585             |
| <b>EXPEDIENTES CLÍNICOS INACTIVOS</b>                                       | 238             |
| Expediente físico inactivo y electrónico no indexado                        | 164             |
| Expediente físico y electrónico inactivos                                   | 74              |

A continuación se resume los cuatro pacientes encontrados en la revisión:

### **PACIENTE 1**

Masculino que acudió a los 7 meses de edad, producto de la gesta 1, hijo de madre de 17 años al momento de la gestación, sana, dedicada al hogar; padre de 25 años al momento del embarazo, sano con escolaridad secundaria completa, ambos originarios de Zoquitlán, Puebla, niegan consanguinidad, probable endogamia. Control prenatal en 3 ocasiones y 3 ultrasonidos reportados con polihidramnios, refiere ingesta de ácido fólico y hierro; durante la gestación la madre refiere infección del tracto urinario en el 3er trimestre sin especificar manejo; diagnóstico de hipertensión a las 36 semanas de gestación que progresó a preclampsia severa; niega amenazas de aborto, diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo. Se obtiene en Hospital de la Mujer en Tehuacan, Puebla a las 36 semanas de gestación (SDG) por vía abdominal indicado por preclampsia severa, con peso de 3080 gr, talla de 49 cm, APGAR 7-9, Silverman 0-2; llanto y respiración espontáneos, sin embargo, presenta apneas que ceden al estímulo, no se administraron maniobras de reanimación avanzadas. Durante el trabajo de parto,

la madre presenta fiebre y se interna por 5 días por corioamnionitis; por otro lado, el paciente inicia con datos de dificultad respiratoria por lo que se decide hospitalizar durante 14 días, se refiere colocación de onfalocisis durante internamiento, así como datos de sepsis neonatal temprana por lo que se administra aminoglicosido y betalactámico, presentando mejoría clínica y siendo egresado a domicilio.

Inicia el padecimiento actual a los 7 meses de edad al presentar diaforesis y fiebre no cuantificada. Acude con facultativo quien lo refiere estreñido únicamente, y receta fármaco el cual no es especificado por la madre. Al día siguiente persiste diaforético y con fiebre sin cuantificar, a los 3 días posteriores, acude al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en estado de paro cardiorrespiratorio, se realizan dos ciclos de RCP obteniendo pulso a los dos minutos. Al interrogatorio dirigido, refiere que lo nota con irritabilidad desde de tres semanas de evolución.

Se solicitó valoración por el servicio de genética por síndrome dismórfico, encontrando a la exploración física edema generalizado, fontanela anterior que continúa con la posterior, frente amplia, fisuras palpebrales rectas, puente nasal deprimido y ancho, cavidad oral con protusión de lengua, pabellones auriculares diplásicos con hélix doblado, antihélix prominente y lóbulo plegado, tórax con piel marmorea, normolíneo ruidos cardiacos sin soplos, campos pulmonares con buena entrada y salida de aire, abdomen globoso a expensas de edema, no es valorable la palpación para órganos internos, genitales masculinos con escroto edematizado, micropene (no se palpa claramente el falo por el edema), no se palpan gónadas, extremidades no valorables por inmovilización secundaria a edema, pliegues profundos en manos y pies, sobreposición de segundo orjejo sobre primero y tercero de forma bilateral.

Con los datos clínicos encontrados, el paciente fue candidato a realizar estudio citogenético, el cual se reportó como normal 46,XY [30] con 450-550 bandas de resolución; así mismo se obtuvo imagen de resonancia magnética cerebral, en donde se observa atrofia córtico-subcortical y microgiria frontal derecha. El

ultrasonido abdominal confirmó ascitis, hidrocele y reportó derrame pleural bilateral. Así mismo, se realizó potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) los cuales mostraron hipoacusia profunda derecha y severa a tonos altos en oído izquierdo; electroencefalograma el cual evidenció actividad paroxística de puntas, punta-onda atípica a 1-2 Hz. Durante su estancia hospitalaria, presentó infección asociada a catéter central por *A. baumannii*, iniciando manejo antimicrobiano a base de cefepime, a los 19 días de encontrarse hospitalizado presentó falla renal secundaria al choque séptico presentando oliguria, evolucionando a anuria por dos días, sin respuesta a manejo con furosemide, lo que condicionó anasarca, se interconsultó al servicio de nefrología quienes iniciaron manejo con bolos de furosemide de 20mg cada 4 horas, espironolactona 3mg/kg/día y restricción de líquidos a 400mL totales; presentó mejoría al segundo día del manejo establecido, con pérdida total de 3 kilos. El paciente fue valorado por el servicio de Soporte para la calidad de vida ya que el pronóstico de los paciente con síndrome de Schinzel-Giedion es malo a corto plazo por infecciones graves recurrentes.

Al final de su estancia intrahospitalaria en el Instituto, el paciente fue trasladado al IMSS para continuar su tratamiento allí, debido a que los padres son derechohabientes del mismo. Posteriormente se nos comentó vía verbal que el paciente falleció a los pocos meses e iniciar abordaje en dicha Institución.



**Figura 1.** Paciente femenina donde se observa la frente prominente, hipertricosis frontal, cejas pobladas, retracción mediofacial, nariz ancha con narinas antevertidas.



**Figura 2.** Radiografía de columna cervical. Se observa la esclerosis de la base del cráneo, ya que se alcanza a ver parcialmente el cráneo.

## **PACIENTE 2**

Paciente femenina conocida a los 2 meses de vida en este INP, producto de la gesta 3, hijo de madre de 25 años al momento del embarazo, sana, dedicada al hogar; padre de 22 años al momento del embarazo, sano, dedicado al comercio ambulante, ambos originarios del Estado de México; niegan consanguinidad o endogamia; con dos hermanas de 7 y 5 años, aparentemente sanas. Diagnóstico de embarazo a las 8 SDG, con control prenatal en primer nivel de atención, en donde se realiza ultrasonido, donde se identifica polihidramnios y dos malformaciones no especificadas, por lo que es enviada a Hospital de segundo nivel; asimismo, durante la gestación se identificó cifras tensionales elevadas, así como cervicovaginitis de repetición con adecuado manejo médico. Nace a las 36 SDG, con antecedente de asfixia perinatal, con un peso de 2560 gramos y talla de 45 cm, APGAR 6-7, presenta dificultad respiratoria, así como sepsis neonatal de foco urinario y neumonía nosocomial, por lo que permanece en hospitalización. Se le realiza ultrasonido abdominal en donde se reporta ectasia del sistema pielocalicial e hidronefrosis, procediendo a realizar intervención quirúrgica con pieloplastia para colocación de catéter JJ. Es enviada al Instituto por cuadro de infección de vías urinarias y síndrome dismórfico para continuar su manejo.

A su llegada se encuentra paciente de 2 meses de vida, referida de segundo nivel de atención por síndrome dismórfico, encontrándose la paciente a la exploración física con fontanela anterior amplia, posterior cerrada con suturas imbricadas y desplazadas, frente con hipertriosis, puente nasal deprimido y ancho, fisuras palpebrales rectas, punta de nariz bulbosa, labios delgados, paladar íntegro, no se logra observar úvula, pabellones auriculares de implantación baja y displásicas, cuello sin adenomegalias, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen con aumento de volumen al momento de la inspiración, no se palpa diástasis de rectos, hígado palpable a 4 cm del borde costal derecho genitales con aparente clítorimegalia, extremidades superiores con arcos de movilidad pasiva completos, presencia de reflejo palmomentoniano en forma bilateral, no se evocan reflejos osteotendinosos, moviliza segmentos contra gravedad, las manos permanecen

empuñadas con atrapamiento de pulgar, que no libera en forma espontánea, extremidades inferiores con arcos de movilidad pasiva completos, moviliza segmentos contra gravedad; reflejo de Babinski en forma bilateral; a la maniobra de tracción hay signo de gota, con hipotonía axial, pulsos sincrónicos en 4 extremidades.

Se realizó tamiz metabólico sin reporte de alteraciones, y por los hallazgos clínicos la paciente era candidata a estudio citogenético, sin embargo, se transfundió sangre total en 3 ocasiones, fuera de nuestro Instituto, por lo que no se pudo realizar.

Dentro del abordaje se realizó ultrasonido transfontanelar con presencia de surcos y giros cerebrales con adecuado grosor y profundidad, el parénquima cerebral sin evidencia de lesiones focales o zonas sugestivas de hipoxia o hemorragia, los sistemas ventriculares discretamente dilatados principalmente a nivel de cuernos frontales y cuerpos ventriculares; la distribución de la vasculatura cerebral es adecuada. Como método de elección imagenológico se realizó resonancia magnética en donde se evidenció atrofia cerebral corticosubcortical, así como la presencia de hidrocefalia comunicante, hipoplasia cerebelosa, cuerpo calloso adelgazado pero completo, y una mayor amplitud de los espacios subaracnoideos de la convexidad y las cisuras silvianas.

Dentro de la evolución de la paciente, inició con movimientos tónico-clónicos generalizados, se realizó estudio electroencefalográfico, en donde se identificó actividad epileptiforme constituida por ondas agudas en la región fronto temporal, centro parietal y occipital izquierdas, así como central, parietal, frontal y temporal de lado derecho, que se manifiestan como focos independientes, por lo que se inicia manejo con fármaco antiepiléptico. Se realizaron potenciales auditivos con reporte de hipoacusia bilateral.

A nivel cardiológico con presencia de comunicación interauricular de 5 mm con cortocircuito de izquierda a derecha, se inicia manejo anticongestivo con furosemida, espironolactona, captopril. A nivel gastronutricional la paciente se encuentra con desnutrición moderada con detención de la talla, a nivel nefrourológico con estudio de imagen que confirma hidronefrosis grado 3, patología que llevo a múltiples infecciones de tracto urinario con *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido, así como la manipulación quirúrgica en diferentes ocasiones. Se egresó clínicamente estable, por máximo beneficio. Desconocemos si actualmente el paciente tiene seguimiento en alguna otra Institución, ya que no acude a este INP desde el año 2017.



**Figura 3.** Radiografía de columna cervical. Se observa en la proyección la esclerosis de la base del cráneo característica.

### **PACIENTE 3**

Acudió paciente femenino a los 2 meses de edad producto de la gesta 5, ambos padres jóvenes, sanos y no consanguíneos; antecedente de 3 abortos y una hermana de 2 años, sana. Embarazo con adecuado control prenatal, aparentemente cursó sin eventualidades, nace en Hospital de Guerrero, pretérmino a las 34.2 semanas de gestación por Capurro, con peso de 1500 gramos, talla de 40 cm y perímetro cefálico de 30 cm, Apgar 4/7. No presentó respiración espontánea por lo que requirió un ciclo de ventilación con presión positiva. Permaneció hospitalizada durante 25 días con CPAP por dificultad respiratoria y sepsis neonatal, con tratamiento empírico de ampicilina, amikacina, cefotaxima y cefepime, en los hemocultivos realizados no se aisló ningún patógeno. Presentó atelectasias manejadas con broncodilatadores y esteroides inhalados. A la semana de vida se detecta cardiopatía congénita de tipo CIA y PCA con hipertensión pulmonar leve, la cual fue tratada con espironolactona, captopril y furosemida. A los 25 días la madre solicita alta voluntaria y acude a Instituto Nacional de Pediatría.

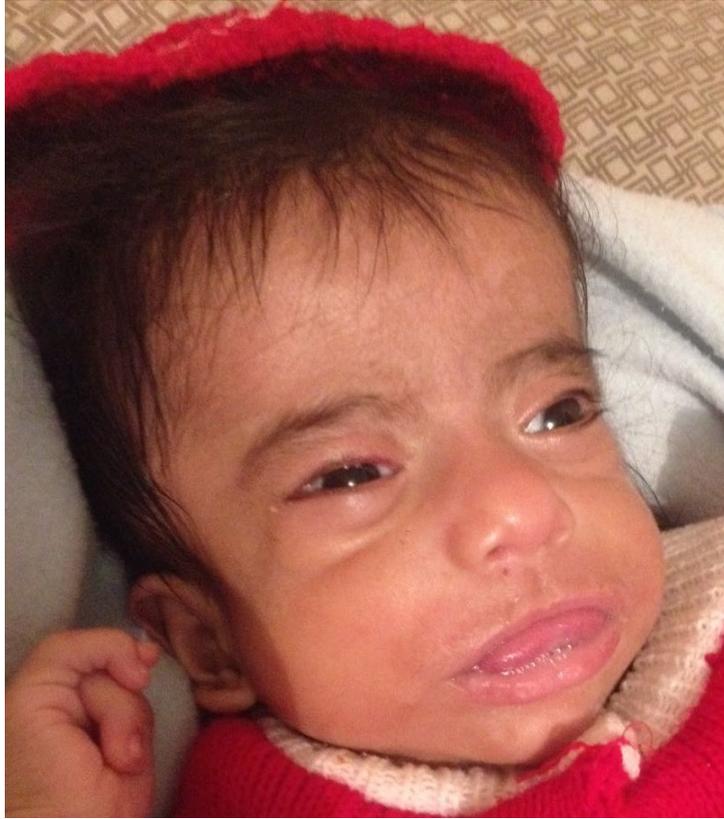
Llega al servicio de urgencias de este Instituto a los dos meses de vida por presentar dificultad respiratoria a expensas de retracción xifoidea, tiraje intercostal y disociación toracoabdominal, con pico febril de 38°C. Durante la hospitalización fue valorada por el servicio de cardiología descartándose mediante ecocardiograma cardiopatía congénita, mencionando que los síntomas de la paciente pueden deberse a la patología pulmonar de base. Se realiza un ultrasonido transfontanelar sin encontrar alteraciones. Debido a deterioro de la función respiratoria se decide intubación orotraqueal.

Se interconsulta al servicio de genética por dismorfias, encontrándose a la exploración: normocéfala, fontanelas amplias, frente amplia, hipertriosis frontal, fisuras palpebrales cortas, epicanto bilateral, retracción medifacial, puente nasal amplio, nariz corta, narinas antevertidas, filtrum corto, labios delgados, cavidad oral paladar íntegro, úvula central, micrognatia, pabellones auriculares de implantación

baja, hélix plegado, cuello corto y ancho, tórax con teletelia, pectus excavatum, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, abdomen blando depresible, hígado 1 cm debajo del reborde costal, genitales femeninos, hipoplasia de labios mayores y menores, extremidades íntegras con sindactilia cutánea del 2° y 3° orjejo de forma bilateral.

La sospecha clínica orientó a un síndrome de Schinzel-Gideon, por lo que durante la estancia hospitalaria se solicitó ultrasonido renal el cual mostró únicamente un quiste de 3 mm de diámetro en cara posterior del riñón izquierdo. Así mismo, se solicitó serie ósea en donde se observa esclerosis de la base del cráneo, huesos ilíacos estrechos, rama corta del pubis y las falanges distales hipoplásicas. Se realizó cariotipo el cual es reportado 46,XX en 15 metafases analizadas. La paciente cumple los criterios clínicos diagnósticos propuestos por Lehman en 2008, con lo que se confirmó el diagnóstico clínico de síndrome de Schinzel-Gideon.

Durante la hospitalización y debido al pronóstico es valorada por el servicio de soporte de calidad de vida y cuidados paliativos. Presenta un paro cardiorrespiratorio de 2 minutos de duración, hemodinamicamente inestable y presenta nuevo paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras de reanimación cardiopulmonar, fallenciendo a los 3 meses de edad.



**Figura 4.** Paciente femenino en donde se observa frente prominente, cejas pobladas, retracción mediofacial y narinas antevertidas.



**Figura 5.** Radiografía lateral de cráneo, donde es evidente la esclerosis de la base del cráneo.

#### **PACIENTE 4**

Masculino que acudió al INP a los 15 días de vida extrauterina referido del Hospital de nacimiento por síndrome dismórfico. Producto de la gesta 2, hijo de madre de 26 años y padre de 23 años, sanos y no consanguíneos, hermano mayor con retraso psicomotor, crisis convulsivas y *pectum excavatum* sin datos que apoyen el diagnóstico de síndrome de Schinzel-Giedeon. Durante el embarazo presentó movimientos fetales disminuidos, se realizó cuatro ultrasonidos, tres de ellos normales y el último a las 31.6 semanas de gestación detectándose polihidramnios y ectasia de riñón izquierdo sugestiva de hidronefrosis. Nace a las 37 semanas de gestación vía abdominal por presentar circular de cordón, polihidramnios y presentación pélvica; con APGAR 8/8, peso de 3,250 g, talla de 52 cm y perímetro cefálico de 39 cm. Al nacimiento se detecta criptorquidia bilateral, así como múltiples dismorfias faciales.

Es referido a la consulta externa de genética para valoración, encontrándose a la exploración física hipotónico con fontanela anterior amplia, estrechamiento bitemporal, frente prominente, fisuras palpebrales rectas, puente nasal deprimido, nariz corta con narinas antevertidas, labios gruesos, pabellones auriculares de adecuada implantación, tórax normolíneo ruidos cardiacos rítmicos sin fenómenos agregados, abdomen depresible sin visceromegalias, genitales masculinos hipoplásicos, pene pequeño con fimosis, escroto poco rugoso e hipopigmentado, no se palpan gónadas, dorso con hipertrichosis, extremidades superiores con pliegue transversal bilateral, clinodactilia del quinto dedo, pulgares anchos, inferiores con primer orje de implantación baja.

Debido al cuadro de hipotonía y el hallazgo del ultrasonido prenatal se decide hospitalizar en el área de neonatología, en el abordaje del paciente dismorfológico se realizó cariotipo el cual es reportado normal 46,XY en 15 metafases analizadas. Durante ese periodo se realizó ultrasonido abdominal el cual confirmó el testículo derecho intraabdominal y el testículo izquierdo retráctil en canal inguinal, además

de hidroureteronefrosis izquierda; este último dato se corrobora por ultrasonido renal. Estos hallazgos permitieron la sospecha de Síndrome de Schinzel-Gideon y para corroborarlo, se solicitó serie ósea encontrando aumento de la densidad ósea de la base del cráneo con hipoplasia mandibular.

Durante la hospitalización presentó deterioro neurológico cayendo en paro cardiorrespiratorio, se realizaron dos ciclos de reanimación cardiopulmonar y a los seis minutos presentó pulsos nuevamente, se realizó una resonancia magnética cerebral la cual reportó atrofia cerebral subcortical, por incremento de la amplitud de las astas temporales de los ventrículos laterales; además, se practicaron potenciales auditivos de tallo cerebral encontrando hipoacusia media bilateral, cursó con mejoría clínica y fue dado de alta. A los 4 meses de edad acudió al servicio de urgencias del Instituto con muerte al arribo, se corrobora mediante trazo electrocardiográfico de asistolia. Debido al antecedente de un hermano con retraso psicomotor con epilepsia se realizó cariotipo en ambos padres siendo normal en los dos: 46,XY en el padre y 46,XX,22pstk+ en la madre, ambos en 15 metafases.

El paciente cumplió con los criterios descritos para realizar diagnóstico clínico de síndrome de Schinzel-Gideon, en este caso se detectó la hidronefrosis de manera prenatal y la serie ósea demuestra la esclerosis de la base del cráneo.

Una vez descritos cada uno de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se comparan los datos clínicos con lo reportado en la literatura (Tabla 6).

**Tabla 6.** Comparación de nuestros casos con los de la literatura<sup>2,4,8</sup>

| <b>Característica</b>                        | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 | Schinzel & Gideon paciente 1 | Schinzel & Gideon paciente 2 | Minn <i>et al</i> paciente 1 | Minn <i>et al</i> paciente 2 | Lehman <i>et al</i> | Liu <i>et al</i> | Porcentaje literatura (Lehman, 20018) |
|--|------------|------------|------------|------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------------------|
| Retracción medio facial                      | +          | +          | +          | +          | +                            | +                            | +                            | +                            | +                   | +                | 100%                                  |
| Frente prominente                            | +          | +          | +          | +          | +                            | +                            | +                            | +                            | +                   | +                | 93%                                   |
| Hipertriosis                                 | +          | +          | +          | +          | +                            | +                            | +                            | +                            | -                   | -                | 61%                                   |
| Narinas antevertidas                         | +          | +          | +          | +          | +                            | +                            | +                            | +                            | +                   | +                | 87%                                   |
| Macroglosia                                  | +          | -          | +          | +          | +                            | +                            | +                            | -                            | +                   | -                | 33%                                   |
| Boca ancha                                   | +          | -          | -          | -          | +                            | -                            | +                            | -                            | +                   | -                | 17%                                   |
| Estrechamiento bitemporal                    | +          | +          | +          | -          | +                            | +                            | -                            | -                            | -                   | +                | 11%                                   |
| Hidronefrosis                                | +          | +          | -          | +          | +                            | +                            | +                            | +                            | +                   | +                | 91%                                   |
| Discapacidad intelectual                     | +          | +          | -          | +          | +                            | -                            | +                            | +                            | +                   | +                | 85%                                   |
| Criptorquidia o hipoplasia de labios mayores | +          | +          | +          | +          | +                            | -                            | +                            | -                            | +                   | +                | 76%                                   |

## DISCUSIÓN

El abordaje del paciente dismorfológico debe iniciar con un cariotipo, preferentemente de alta resolución el cual descarta alteraciones cromosómicas grandes desbalanceadas;<sup>23</sup> de igual manera, los estudios de imagen como una resonancia magnética cerebral, ayudarán a diferenciar si se trata de un defecto de disgenesia cerebral, como es el caso de nuestros pacientes donde se puede observar microgiria el cual es un trastorno de migración neuronal.<sup>23</sup> Con la llegada de nuevas tecnologías de diagnóstico molecular, como la hibridación genómica comparativa y la secuenciación masiva de nueva generación, se ha logrado aumentar la posibilidad de realizar diagnósticos de síndromes monogénicos o de microdeleciones, tal es el caso de la secuenciación del gen *SETBP1* en el cual, al identificar una variante patogénica, permite establecer de forma definitiva el diagnóstico de Schinzel-Gideon.<sup>23,24</sup> Sin embargo, la secuenciación masiva de nueva generación también tiene sus desventajas, como el encontrar variantes de significado clínico incierto (VUS – por su significado en inglés *Variant of Uncertain Significance*), esto es, que no han sido reportadas previamente en la literatura y no se ha identificado si causan alguna alteración en el procesamiento del ARN mensajero ARNm o en la función de la proteína para la cual codifica.<sup>25,26</sup>

En el caso de que los estudios en el gen *SETBP1* no sean informativos (presencia de una VUS), otra posible etiología es una deleción dentro del cromosoma 18, que involucre la región 18q12.3 para lo cual un análisis de hibridación genómica comparativa (aCGH) o análisis de amplificación de sondas múltiples mediante ligación (MLPA) podría determinar el diagnóstico.<sup>27</sup>

El síndrome de Schinzel-Gideon es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante, que se compone de alteraciones en el sistema nervioso central, retraso psicomotor, defectos genitourinarios y/o alteraciones esqueléticas, y los cuatro pacientes que aquí se reportan, cumplían con criterios para realizar diagnóstico clínico. La mayoría fallecen antes de los dos años de edad.<sup>28,29</sup>

No se conocen muchos síndromes que cursen con hidronefrosis o insuficiencia renal durante la infancia. El síndrome de Alport o los síndromes con mutaciones en el gen *WT1*, como el Síndrome de Denys-Drash o el síndrome de Frasier no presentan las malformaciones craneofaciales asociadas como en el síndrome de Schinzel-Gideon, por lo que encontrar hidronefrosis en un paciente neonato, lactante o incluso de forma prenatal mediante ultrasonido,<sup>8</sup> debe levantar altamente la sospecha del síndrome de Schinzel-Gideon,<sup>30</sup> como es el caso de los pacientes descritos en este trabajo; además uno de los pacientes reportados presenta hipoacusia bilateral, la cual ha sido reportado también en la literatura en este grupo de pacientes.<sup>31</sup>

El fenotipo es constante en todos los nuestros pacientes del Insituto (Tabla 6),<sup>32,33</sup> e incluso, los pacientes también presentan muchas de las malformaciones que se describen en otros casos como son la frente prominente, hipertriosis, narinas antevertidas, hipoacusia e hidronefrosis. Según la clasificación propuesta por Wei-Lung, nuestros pacientes tendría el síndrome de Shinzel-Gideon tipo I, el cual se caracteriza por presenta el fenotipo clásico o grave, debido a que cumplen con todos los criterios establecidos, y además, el presentar hidronefrosis los diferencia de los tipos II (leve) y tipo III (simple). Teóricamente, al ser el tipo I, no se necesariamente se requiere confirmar con secuenciación u otra técnica molecular, ya que al cumplir con los criterios completos se debería considerar como diagnóstico definitivo,<sup>8</sup> sin embargo, el contar con estudio molecular, daría por sentado diagnóstico desde el punto de vista molecular y facilitaría el dar un asesoramiento genético de certeza a la familia. Desafortunadamente tres de los cuatro pacientes fallecieron, e incluso no tenemos información del cuarto paciente.

## **CONCLUSIONES**

El abordaje de un paciente con una enfermedad rara siempre debe de incluir la valoración de un médico especialista en genética, ya sea en síndromes malformativos, síndromes con alteración en el neurodesarrollo; o bien, en casos de presentación atípica, como una edad de presentación no habitual o que involucren múltiples órganos o sistemas. En todos los casos, realizar una correcta semiología de la evolución del paciente, así como la genealogía del caso y el uso de criterios diagnósticos previamente descritos, ayudará a integrar una etiología de la enfermedad para brindar un manejo adecuado del paciente.

Los estudios moleculares tienen como finalidad realizar el diagnóstico definitivo del paciente, conocer el patrón de herencia según el gen afectado y esto permite al genetista informar a la familia (o en su caso, al paciente) del riesgo de recurrencia, así como al equipo médico de permanecer al pendiente de la evolución y las posibles complicaciones.

En muchas enfermedades genéticas, no es forzosamente necesario realizar análisis molecular del gen sospechoso, debido a que se considera que los criterios existentes cuentan con una sensibilidad y especificidad lo suficientemente alta como para establecer un diagnóstico clínico de certeza.

## BIBLIOGRAFÍA

1.- Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, Carey JC, Elements of Morphology Consortium. 2013. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet Part A* 161A:2726–2733.

2.- Lehman AM, McFadden D, Pugash D, Sangha K, Gibson WT, Patel MS. Schinzel–Giedion syndrome: Report of splenopancreatic fusion and proposed diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(10):1299-306.

3.- Schinzel A, Giedion A. 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.

4.- Minn D, Christmann D, De Saint-Martin A, Alembik Y, Eliot M, Mack G, Fischbach M, Flament J, Veillon F, Dollfus H. Further clinical and sensorial delineation of Schinzel-Giedion syndrome: Report of two cases. *Am J Med Genet*. 2002;109(3):211-7

5.- Al-Mudaffer M., Oley C., Price S., Hayes I., Stewart A., Hall C. M. et al. 2008 Clinical and radiological findings in Schinzel–Giedion syndrome. *Eur. J. Pediatr*. 167, 1399 1407.

6.- Piazza, R., Magistroni, V., Redaelli, S., Mauri, M., Massimino, L., Sessa, A., ... Gambacorti-Passerini, C. (2018). SETBP1 induces transcription of a network of development genes by acting as an epigenetic hub. *Nature communications*, 9(1), 2192.

7.- Hu, WangQiang & Wang, XiaoXia & Yang, RongRong & Xie, YaoSheng & Zhang, Zhuo & Lu, Hong & Wu, LianFeng & Lai, MeiMei & Yu, Kang. (2015). A novel

mutation of SETBP1 in atypical chronic myeloid leukemia transformed from acute myelomonocytic leukemia. *Clinical Case Reports*. 3. 10.1002/ccr3.243.

8.- Liu, W.-L., He, Z.-X., Li, F., Ai, R., & Ma, H.-W. (2018). Schinzel–Giedion syndrome: a novel case, review and revised diagnostic criteria. *Journal of Genetics*, 97(1), 35–46.

9.- Schinzel A., Binkert F., Lillington D. M., Sands M., Stocks R. J., Lindenbaum R. H. et al. 1991 Interstitial deletion of the long arm of chromosome 18, del(18)(q12.2q21.1): a report of three cases of an autosomal deletion with a mild phenotype. *J. Med. Genet* 28, 352–355.

10.- Marseglia G., Scordo M. R., Pescucci C., Nannetti G., Biagini E., Scandurra V. et al. 2012 372 kb microdeletion in 18q12.3 causing SETBP1 haploinsufficiency associated with mild mental retardation and expressive speech impairment. *Eur. J. Med. Genet* 55, 216–221.

11.- Ozkinay F. F., Akisu M., Kultursay N., Oral R., Tansug N. and Sapmaz G. 1996 A genesis of the corpus callosum in Schinzel–Giedion syndrome associated with 47. XXY karyotype. *Clin. Genet*. 50, 145–148.

12.- Lestner J. M., Chong W. K., Offiah A., Kefas J. and Van- dersteen A. M. 2012 Unusual neuroradiological features in Schinzel–Giedion syndrome: A novel case. *Clin. Dysmorphol*. 21, 152–154.

13.- Elliott A. M., Meagher-Villemure K., Oudjhane K. and der Kaloustian V. M. 1996 Schinzel–Giedion syndrome: further delineation of the phenotype. *Clin. Dysmorphol*. 5, 135–142.

- 14- KoJ.M.,LimB.C.,KimK.J.,HwangY.S.,RyuH.W.,Lee J. H. et al. 2013 Distinct neurological features in a patient with Schinzel–Giedion syndrome caused by a recurrent SETBP1 mutation. *Childs Nerv. Syst.* 29, 525–529.
- 15.- Matsumoto F., Tohda A., Shimada K. and Okamoto N. 2005 Malignant retroperitoneal tumor arising in a multicystic dysplastic kidney of a girl with Schinzel–Giedion syndrome. *Int. J. Urol.* 12, 1061–1062.
- 16.- McPherson E., Clemens M., Hoffner L. and Surti U. 1998 Sacral tumors in Schinzel–Giedion syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 79, 62–63.
- 17.- Kishimoto K., Kobayashi R., Yonemaru N., Yamamoto H., Tsujioka T., Sano H. et al. 2015 Refractory sacrococcygeal germ cell tumor in Schinzel–Giedion syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 37, e238–e241.
- 18.- Herenger Y., Stoetzel C., Schaefer E., Scheidecker S., Manière M. C., Pelletier V. et al. 2015 Long term follow up of two independent patients with Schinzel–Giedion carrying SETBP1 mutations. *Eur. J. Med. Genet* 58, 479–487.
- 19.- Robin N. H., Grace K., DeSouza T. G., McDonald-McGinn D. and Zackai E. H. 1993 New finding of Schinzel–Giedion syndrome: A case with a malignant sacrococcygeal teratoma. *Am. J. Med. Genet.* 47, 852–856.
- 20.- Sandri A., Manazza A. D., Bertin D., Silengo M., Basso M. E., Forni M. et al. 2003 Schinzel–Giedion syndrome with sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25, 558– 561.
- 21.- Pul M., Yilmaz N. and Komsuoglu B. 1990 The Schinzel–Giedion syndrome. A case report and review of the literature. *Clin. Pediatr. (Phila)* 29, 235–239.

22.- Okamoto N., Takeuchi M., Kitajima H. and Hosokawa S. 1995 A patient with Schinzel–Giedion syndrome and a review of 20 patients. *Jpn. J. Hum. Genet.* 40, 189–193.

23.- Rauch, A., Hoyer, J., Guth, S., Zweier, C., Kraus, C., Becker, C. Trautmann, U. (2006). Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140A(19), 2063–2074.

24.- Hoischen A., van Bon B. W., Gilissen C., Arts P., van Lier B., Stehouwer M. et al. 2010 De novo mutations of SETBP1 cause Schinzel–Giedion syndrome. *Nat. Genet.* 42, 483–485.

25.- Filges I., Shimojima K., Okamoto N., Röthlisberger B., Weber P., Huber A. R. et al. 2011 Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel–Giedion syndrome. *J. Med. Genet.* 48, 117–122.

26.- López-González V., Domingo-Jiménez M. R., Burglen L., Ballesta-Martínez M. J., Whalen S., Piñero-Fernández J. A. et al. 2015 Schinzel–Giedion syndrome: A new mutation in SETBP1. *An. Pediatr. (Barc)*. 82, e12–e16

27.- Buysse K., Menten B., Oostra A., Tavernier S., Mortier G. R. and Speleman F. 2008 Delineation of a critical region on chromosome 18 for the del(18)(q12.2q21.1) syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 146, 1330–1334.

28.- Touge H., Fujinaga T., Okuda M. and Aoshi H. 2001 Schinzel–Giedion syndrome. *Int. J. Urol.* 8, 237–241.

29.- Verloes A., Moes D., Palumbo L., Elmer C., Francois A. and Bricteux G. 1993 Schinzel–Giedion syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 152, 421–423.

- 30.- Albano L. M., Sakae P. P., Mataloun M. M., Leone C. R., Bertola D. R. and Kim C. A. 2004 Hydronephrosis in Schinzel–Giedion syndrome: An important clue for the diagnosis. *Rev. Hosp. Clin.* 59, 89–92.
- 31.- Alembik Y., Christmann D., de Saint Martin, Eliot A., Dollfus M., Pauly H. et al. 1999 Schinzel–Giedion syndrome with severe deafness and neurodegenerative process. *Ann. Genet.* 42, 225–230.
- 32.- Silengo M., Ferraris L., Silvestro L., Testra A., Lacer R., Marras E. et al. 1997 La sindrome di Schinzel–Giedion (SGS): Descrizione di un caso e revisione della letteratura. *Riv. Ital. Pediatr.* 23, 1058–1061.
- 33.- Alavi S., Kher A. and Bharucha B. A. 1994 Schinzel–Giedion syndrome. *Indian Pediatr.* 31, 1111–1114.