

DIAGNÓSTICO PRENATAL DEL SÍNDROME ROTHMUND-THOMSON TIPO 3

Rodríguez López, Ó¹; Rico Gil, C¹; Narbona Arias, I²; Salazar Palacio, M¹; Fernández Buitrón, M¹; Gavilán Castellero, G¹; Rodríguez Mesa, N¹; Gómez Herranz, D¹

1. Departamento de Biología Molecular. Laboratorio CERBA Internacional SAE. Sabadell. Barcelona.
2. Unidad de Genética. Hospital Regional Universitario. Málaga, Málaga.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El síndrome Rothmund-Thomson tipo 3 (RTS3) es un trastorno ocasionado por mutaciones homocigotas, o heterocigotas compuestas, en el gen *CRIP1*. El fenotipo clínico incluye poiquilodermia, cabello escaso, talla baja y defectos esqueléticos (pectus excavatum, pie equinovaro y anomalías dactilares, entre otros), pero también se han reportado pacientes con microcefalia, retraso del neurodesarrollo moderado-severo y epilepsia.

Se reporta, el primer caso de RTS3 diagnosticado de forma prenatal, mediante técnicas de biología molecular, en una gestante de 18 semanas en la cual, mediante ecografía, se observa malformación fetal: articulación de pies, rodillas y cadera fijas, con pierna izquierda en extensión forzada y pie equinovaro y pierna derecha en flexión forzada con movilización en bloque de ambas extremidades inferiores.



Ecografía en semana 18+2. Se observa pierna izquierda en extensión forzada y pie equinovaro y pierna derecha en flexión forzada.



Ecografía en semana 22+3. Se observa articulación de pies y movilidad de articulaciones de rodillas y caderas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza estudio de QF-PCR para la detección de aneuploidías frecuentes, microarray a una resolución de 100K y estudio de Secuenciación Masiva (NGS) mediante la tecnología TruSight One de Illumina en el secuenciador NextSeq 550Dx, a partir de la muestra prenatal de líquido amniótico. El estudio de secuenciación masiva se dirigió a los siguientes fenotipos según se indicaba en el motivo de estudio: *Ventricular septal defect* (HP:0001629), *Talipes equinovarus* (HP:0001762) y *Clinodactyly* (HP:0030084).

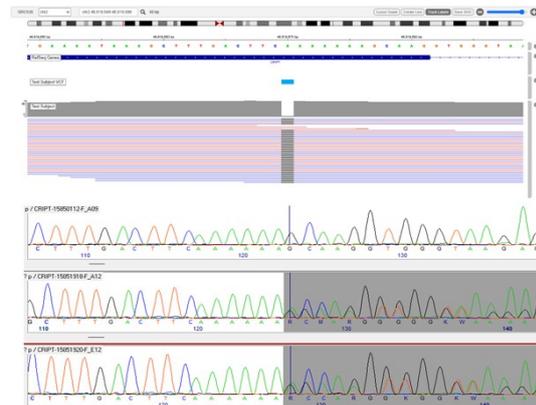
También se realiza estudio de segregación de la variante detectada mediante secuenciación Sanger a partir de muestra de sangre periférica de los progenitores.

RESULTADOS

Mediante QF-PCR y microarray se obtuvieron resultados dentro de la normalidad compatibles con un feto de sexo masculino.

En el estudio de secuenciación masiva se detectó la presencia de la variante patogénica c.132del p.(Ala45GlnfsTer86) en homocigosis el gen *CRIP1*. Se trata de una variante *frameshift* que altera el patrón de lectura y se prevé que cause la pérdida de la función normal de la proteína debido a la creación de una proteína truncada. Esta variante ya había sido reportada previamente en la literatura asociada a RTS3.

El gen *CRIP1* se encuentra claramente asociado con RTS3, siguiendo un patrón de herencia autosómico recesivo, con lo cual la presencia de la variante en homocigosis podría ser compatible con el diagnóstico de la enfermedad. Se realiza estudio de los progenitores mediante secuenciación Sanger y se confirma que ambos son portadores sanos de la variante.



Variante c.132del p.(Ala45GlnfsTer86) en homocigosis el gen CRIP1 en la muestra prenatal visualizada mediante IGV (imagen superior). Secuenciación Sanger de la variante en la muestra prenatal (Homocigota) y en progenitores (Heterocigotos) (imagen inferior).

CONCLUSIONES

El síndrome Rothmund-Thomson tipo 3 es una enfermedad rara, habiéndose descrito hasta la fecha muy pocos casos de pacientes con variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *CRIP1* y ninguno de ellos prenatalmente, bajo nuestro conocimiento. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas en la edad de aparición de la enfermedad, principalmente poiquilodermia. En este caso el diagnóstico precoz, haciendo uso de técnicas moleculares y orientado mediante el estudio ecográfico, permite la posibilidad de asesoramiento genético para la pareja en el embarazo en curso, así como en futuras gestaciones, siendo candidatos a diagnóstico prenatal y preimplantacional.

BIBLIOGRAFIA

- Averdunk, L., Huetzen, M. A., Moreno-Andres, D., Kalb, R., McKee, S., Hsieh, T.-C., Seibt, A., Schouwink, M., Lalani, S., Faqeih, E. A., Brunet, T., Boor, P., and 19 others. Biallelic variants in *CRIP1* cause a Rothmund-Thomson-like syndrome with increased cellular senescence. *Genet. Med.* 25: 100836, 2023. PMID: 37013901.
- Akalın A, Şimşek-Kiper PÖ, Taşkıran EZ, Karaosmanoğlu B, Utine GE, Boduroğlu K. A novel biallelic *CRIP1* variant in a patient with short stature, microcephaly, and distinctive facial features. *Am J Med Genet A.* 2023 Apr;191(4):1119-1127. doi: 10.1002/ajmg.a.63120. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36630262.
- Ruiz Villaverde R, Alonso Corral MJ, Sánchez Cano D, Pacheco Sánchez Lafuente FJ, Síndrome de Rothmund-Thomson. *Anales de Pediatría.* 2005 Vol. 63. Núm. 3. Páginas 271-272. DOI: 10.1157/13078473.