

A propósito de una enfermedad huérfana: síndrome de Seckel asociado a diabetes mellitus

SALOMÉ JIMÉNEZ RODRÍGUEZ ¹, LAURA CAMILA CASTILLO RENDÓN²,
DIANA MARCELA ALZATE GARCIA³

Recibido para publicación: 28-02-2025. Versión corregida: 06-08-2025. Aprobado para publicación: 21-08-2025.

Modelo de Citación:

Salomé Jiménez S., Castillo Rendón L.C., Álzate Garcia D.M. **A propósito de una enfermedad huérfana: síndrome de Seckel asociado a diabetes mellitus. Reporte de caso.** Arch Med (Manizales). 2025;25(2). <https://doi.org/10.30554/archmed.25.2.5364.2025>

Resumen

Introducción: el enfoque de talla baja es complejo, puesto que hay múltiples diagnósticos genéticos, como el síndrome de Seckel y el enanismo primordial osteodisplásico. Para este caso, se presentan las manifestaciones fenotípicas y radiográficas para precisar su diagnóstico a pesar de su heterogeneidad. Este proceso debe ser acucioso cuando las manifestaciones clínicas son variables y no se logra clasificar al paciente en la literatura, lo cual limita y sesga la evaluación para diagnosticar un desorden genético. **Presentación del caso:** en el caso clínico que nos ocupa, la paciente presentó diabetes mellitus (DM), por lo cual se estudió la relación genética con el síndrome de Seckel, a pesar de no encontrar un vínculo directo entre estos, se describe el aumento en la concentración del IGF-1, por daño en su receptor y la asociación con Seckel. Se realizó una búsqueda bibliográfica de la clínica del síndrome de Seckel, de baja prevalencia en todo el mundo y considerada una enfermedad rara, este caso fue hallado en Colombia, y nos previene sobre la necesidad de conocer esta entidad. **Conclusión:** se busca que el personal de salud adquiera fundamentos académicos a fin de sospechar y diagnosticar enfermedades, como la de nuestro trabajo, con sus complicaciones, en este caso endocrinas, a su vez que diferenciarlo de otras patologías de talla baja, como el MOPD II, aún sin accesibilidad a estudios moleculares.

Palabras claves: enanismo; microcefalia; enfermedad rara; diabetes mellitus; informe de caso.

1 Médica general, ciudad: Montreal, Canadá, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5668-2173>
Correo electrónico: salomejr05@gmail.com

2 Médica general, Centro de reconocimiento médico, ciudad: Sevilla, España.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5097-4916> Correo electrónico: lauraccastillorendon@gmail.com

3 Médica general, ciudad: Santiago, Chile. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5643-9619>
Correo electrónico: alzatediana99@gmail.com

About an orphan disease: Seckel syndrome associated with diabetes mellitus. Case report.

Abstract

Introduction: The approach to short stature is complex, as there are multiple genetic diagnoses such as Seckel syndrome and primordial osteodysplastic dwarfism. This case presents the phenotypic and radiographic manifestations to specify its diagnosis despite the heterogeneity of these conditions. This process must be meticulous when clinical manifestations are variable and the patient cannot be classified within existing literature, which limits and biases the evaluation for diagnosing a genetic disorder. **Case presentation:** In this clinical case, the patient presented DM, so the genetic relationship with Seckel syndrome was studied. Although no direct link was found between them, an increase in IGF-1 concentration due to receptor damage and its association with Seckel syndrome is described. A literature review of the clinical features of Seckel syndrome was conducted, a condition which has a low prevalence worldwide and considered a rare disease, with this case found in Colombia, highlighting the need to be aware of this entity. **Conclusion:** The aim is for healthcare professionals to gain academic knowledge to suspect and diagnose rare diseases such as Seckel syndrome and its complications, in this case endocrine, and differentiate it from other forms of short stature such as MOPD II, even without access to molecular studies.

Keywords: dwarfism; microcephaly; rare diseases; diabetes mellitus; case report.

Sobre uma doença órfã: síndrome de Seckel associada ao diabetes mellitus. Relato de caso.

Resumo

Introdução: A abordagem da baixa estatura é complexa, pois há múltiplos diagnósticos genéticos, como a síndrome de Seckel e o nanismo primordial osteodisplásico. Nesse caso, as manifestações fenotípicas e radiográficas são apresentadas a fim de esclarecer o diagnóstico, apesar de sua heterogeneidade. Esse processo precisa ser meticuloso quando as manifestações clínicas são variáveis e o paciente não pode ser classificado na literatura, o que limita e enviesava a avaliação para diagnosticar um distúrbio genético. **Apresentação do caso:** Nesse caso clínico, o paciente apresentava diabetes mellitus (DM), por isso foi estudada a relação genética com a síndrome de Seckel, apesar de não ter sido encontrada uma ligação direta entre elas, sendo descrito o aumento da concentração de IGF-1, devido a danos em seu receptor e a associação com Seckel. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre as manifestações clínicas da síndrome de Seckel, que tem uma baixa prevalência em todo o mundo e é considerada uma doença rara, encontrando esse caso na Colômbia e demonstrando a necessidade de conhecer essa entidade. **Conclusão:** O objetivo é que o pessoal de saúde adquira bases acadêmicas para suspeitar e diagnosticar doenças raras como

a síndrome de Seckel, com suas complicações, nesse caso endócrinas, e diferenciá-la de outras patologias de baixa estatura, como a MOPD II, mesmo sem acesso a estudos moleculares.

Palavras-chave: nanismo; microcefalia; doença rara; diabetes mellitus; relatos de casos.

Introducción

El enfoque del paciente con talla baja es complejo y más en etiologías genéticas de escasa prevalencia. En el texto se hace la descripción clínica de un caso de síndrome de Seckel, se evalúa el diagnóstico diferencial de MOPD (su variante MOPD-II), ya que presenta características fenotípicas compatibles con las halladas en la evaluación del paciente. En el primero, hay afectación del gen ataxia telangiectasia (ATR/3q22.1-q24) y tiene relación con la consanguinidad [1,2]. Los estudios de mapeo genético identificaron que la mutación en el splicing de ataxia-telangiectasia y Rad3-related protein (ATR), genera un fenotipo de enanismo y microcefalia marcada, compatible con síndrome de Seckel, pero su ubicación en el mapa físico no ha sido definida [3,4]. En MOPD presenta como afección principal una mutación en el gen de la pericentrina (PCNT/21q22.3), al igual que Seckel [4-8]. Además, se encontró que las mutaciones en la pericentrina ocasionan defectos en la señalización del punto de control dependiente del gen ATR [7].

Adicionalmente, en este caso la paciente presenta DM asociada al síndrome genético. La DM se clasifica principalmente en tipo I, II y monogénica (MODY I, II Y III) [9]. En MODY III, hay mutación en el gen HNF-1 α , lo que genera una expresión disminuida, este gen regula el gen de la insulina y el IGF-1 [10,11], lo que contribuye a la proliferación deficiente de las células β y al retraso del crecimiento. En el síndrome de Seckel hay un incremento de la concentración de IGF-1 [4] por un deterioro en su receptor [11]. Empero sus similitudes genéticas, no se ha logrado demostrar una asociación exacta entre Seckel y MODY, pero se

conoce que hay endocrinopatías relacionadas con Seckel y MOPD II.

Lo anterior puede generar confusión en el diagnóstico sin una prueba genética confirmatoria, por la heterogeneidad fenotípica del síndrome de Seckel, por ende, se expone cómo realizar una diferenciación diagnóstica por medios clínicos, metabólicos, genéticos y radiográficos para que el personal de salud tenga bases académicas para afrontar este tipo de casos.

Descripción del caso clínico

Paciente femenina de 17 años, con antecedentes perinatales de nacimiento pretérmino y diagnóstico de síndrome de Seckel (sin estudios genéticos realizados). En cuanto a los antecedentes familiares, presenta historia de diabetes mellitus tipo II insulino dependiente en madre, abuela y cuatro tíos maternos. La madre falleció por enfermedad cerebrovascular; el padre, por infarto agudo de miocardio y el hermano mayor fue mortinato de etiología desconocida.

En el ámbito social, reside en una zona rural. Presenta mala adherencia a su tratamiento farmacológico y los controles clínicos ambulatorios son limitados debido a factores socioeconómicos.

Fue hospitalizada en contexto de DM de novo con difícil clasificación y mal control metabólico. Al examen físico presenta microcefalia, cuello corto, discordancia en la sensibilidad facial, ojos grandes, cornetes hipertróficos, nariz con protrusión en pico, orejas de implantación baja, facies en cabeza de pájaro (figuras 3 y 4), micrognatia y retrognatia, hipoplasia cigomática, hipoplasia del maxilar inferior, lengua

geográfica, caries dental, agenesia dental, desalineación e hipoplasia del esmalte (Figura 1). Cifoesciosis, escoliosis con desviación a la izquierda, 12 costillas por radiografía de tórax (Figura 5). Genitales: labios menores hipertróficos, hiperpigmentados sin clitoromegalia; tan-

ner IV. Acantosis nigricans en pliegues (Figura 2). Retraso en el neurodesarrollo.

Medidas antropométricas

Peso: 19.4 kg; talla: 103 cm; índice de masa corporal: 18.4 kg/m²; perímetro cefálico: 42 cm.



Figura 1. Agenesia dental e hipoplasia del esmalte.



Figura 2. Acanthosis nigricans en pliegue axilar.



Figura 3. Facies en cabeza de pájaro (frontal).



Figura 4. Facies en cabeza de pájaro (lateral).



Figura 5. Radiografía de tórax.

Paciente con diagnóstico de síndrome de Seckel y DM de novo, en estudio para clasificación, con anticuerpos negativos (anticuerpos antiinsulina: 0.36 U/mL, anti-GAD: 0.40 U/mL y anticuerpos antiislotes de Langerhans: 0.5 U/mL) y péptido C (valor: 2.95ng/mL) en rangos de normalidad, según los valores de referencia de laboratorio, lo cual indica producción endógena de insulina conservada y se descarta DM tipo I.

Ante el mal control metabólico y alta resistencia a los análogos de insulina exógenos, se concluye posible DM tipo II versus diabetes monogénica (MODY), que no pudo ser estudiada por falta de pruebas moleculares; sin embargo, fue manejada como DM tipo II insulino dependiente, fue tratada al inicio con sulfonilureas. Actualmente con biguanidas e insulinas (glulisina-glargina), y seguimiento ambulatorio por especialidades, limitado por causas derivadas del contexto socioeconómico.

Discusión

Se presenta a una paciente adolescente que, bajo criterios clínicos, se diagnostica con síndrome de Seckel concomitante con DM, se cuestiona el padecimiento de MOPD II por el hallazgo de la insulinoresistencia de difícil manejo y por tener hallazgos clínicos similares; sin embargo, solo puede realizarse

el diagnóstico diferencial por medio de una serie ósea radiológica en los primeros años de vida [4] y/o por estudios genéticos, de los cuales no se dispone.

El diagnóstico del síndrome de Seckel se basa principalmente en los hallazgos clínicos [12,13]: retraso en el crecimiento intrauterino y posnatal, bajo peso al nacer, microcefalia grave, discapacidad intelectual moderada/severa [14-16], enanismo y nariz prominente en forma de pico [4,16,17], los cuales hacen parte de las manifestaciones mencionadas en el examen físico de la paciente. También hay características poco frecuentes: mal posición e hipoplasia del esmalte dental y retraso en la maduración ósea [18], pero en la paciente estos fueron hallazgos marcados y característicos de la manifestación de la enfermedad. Algunos tienen 11 pares de costillas [4], lo que no está presente; sin embargo, hay adelgazamiento de los arcos costales, como en otros reportes bibliográficos [4,18]. Este síndrome tiene heterogeneidad fenotípica [19], con múltiples manifestaciones clínicas, y se puede asociar a endocrinopatías [6,15,18,20], en este caso se asocia a DM y sus complicaciones. Estas descripciones clínicas cobran todavía más importancia en el contexto de países en vías de desarrollo, donde la población no puede acceder de manera efectiva a tecnologías genéticas avanzadas que permitan diagnósticos confirmatorios.

El descontrol metabólico de la paciente es severo y su manejo a lo largo del tiempo ha sido difícil por la mala adherencia farmacológica y posible diagnóstico de DM tipo II versus DM monogénica. Esta última, por edad, antecedente familiar de primer grado (herencia autosómica dominante), evolución lenta y progresiva [9]. No obstante, en este caso, la paciente presenta dependencia exógena a la insulina sin evidencias de déficit en la producción endógena, ya que los niveles de péptido C se encuentran dentro del rango normal. Esta situación genera incertidumbre respecto al diagnóstico y resalta

la necesidad de realizar pruebas moleculares para una evaluación más precisa.

Muchos artículos mencionan detalles sobre la consanguinidad [1,2,16,21] y la importancia de los antecedentes prenatales, perinatales y neonatales [21], de los cuales carecemos de información, puesto que su progenitora falleció y la información del padre no está disponible.

El síndrome de Seckel es una enfermedad huérfana poco conocida en el ámbito clínico, lo que debería alertar a las autoridades sanitarias para evitar que estos casos de difícil diagnóstico pasen desapercibidos, además, su adecuada diferenciación clínica puede llevar a la sospecha de enfermedades asociadas y de sus complicaciones [22]. Por lo anterior, se presenta este caso para orientar a los profesionales, fomentar la identificación precoz y promover una actuación temprana mediante el asesoramiento genético dirigido a padres y familiares [23].

Uno de los diagnósticos diferenciales a destacar es MOPD II, por sus características clínicas, radiológicas, endocrinopatías (DM) y disfunción intelectual leve o ausente [4-6]. Se descarta este diagnóstico porque el caso cumple más criterios clínicos de Seckel, incluyendo la disfunción intelectual moderada/severa [15], fenotipo facial, talla baja, microcefalia, entre otros. Lo que permite diferenciar entre síndrome de Seckel y MOPD II es la evaluación clínica y los fundamentos radiográficos [1,22] por sus múltiples anomalías esqueléticas en este último [12].

La importancia de esta diferenciación radica en la especificidad del tratamiento, ya que en ambas entidades el manejo es netamente sintomático [24]. La paciente de este caso no tiene un diagnóstico molecular confirmatorio

debido a determinantes sociales de la salud. Es importante poder reportar estos casos, otorgando herramientas y características clínicas que permitan hacer un enfoque diferencial de estas entidades, que, si bien son similares entre sí, sus repercusiones pueden variar, ocasionando que un diagnóstico errado desemboque en un tratamiento inadecuado.

Conclusiones

Las enfermedades huérfanas de baja prevalencia y con heterogeneidad fenotípica, requieren tanto manejo interdisciplinario como estudios paraclínicos específicos para lograr un diagnóstico precoz. Se debe informar a cada progenitor consanguíneo que la presencia de este síndrome está asociada con un mayor riesgo de recurrencia en gestaciones futuras.

En este caso, la diferenciación entre síndrome de Seckel y MOPD ocurre por las características clínicas. Existen diferentes síndromes genéticos asociados a DM, sería conveniente estudiar genéticamente la asociación con Seckel para la prevención primaria y terciaria.

La confirmación diagnóstica de esta enfermedad se hace por medio de pruebas moleculares, que en este caso fueron inaccesibles, lo que obligó al despliegue de habilidades clínicas para lograr un manejo integral, un control metabólico y un impacto biopsicosocial. Es esencial ahondar en políticas públicas enfocadas en los determinantes sociales de la salud que faciliten el acceso a pruebas diagnósticas y al tratamiento de enfermedades huérfanas.

Conflicto de intereses

Las autoras de este reporte de caso declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Goodship J, Gill H, Carter J, Jackson A, Splitt M, Wright M. Autozygosity mapping of a Seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1-q24. *Am J Hum Genet.* 2000;67(2):498-503. doi: 10.1086/303023.
2. Pekkola Pacheco N, Pettersson M, Lindstrand A, Grigelioniene G. Expanding the phenotype of Seckel syndrome associated with biallelic loss-of-function variants in CEP63. *Am J Med Genet Part A.* 2023;191(7):1929-34. doi: 10.1002/ajmg.a.63200.
3. O'Driscoll M, Ruiz-Perez VL, Woods CG, Jeggo PA, Goodship JA. A splicing mutation affecting expression of ataxia-telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(4):497-501. doi: 10.1038/ng1129.
4. Tama Viteri FA, Sánchez CMD. Síndrome de Seckel: enanismo "cabeza de pájaro". Presentación del primer caso descrito en Ecuador. *Rev Fac Cienc Méd Univ Guayaquil.* 2013;(Supl. 1):5-19. doi: 10.13140/RG.2.2.17878.68164.
5. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, Ekici AB, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science.* 2008;319(5864):816-9. doi:10.1126/science.1151174.
6. Willems M, Geneviève D, Borck G, Baumann C, Baujat G, Bieth E, et al. Molecular analysis of pericentrin gene (PCNT) in a series of 24 Seckel/microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) families. *J Med Genet.* 2010;47(12):797-802. doi: 10.1136/jmg.2009.067298.
7. Griffith E, Walker S, Martin CA, Vagnarelli P, Stiff T, Vernay B, et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet.* 2008;40(2):232-6. doi: 10.1038/ng.2007.80.
8. Huang-Doran I, Bicknell LS, Finucane FM, Rocha N, Porter KM, Tung YCL, et al. Genetic defects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes. *Diabetes.* 2011;60(3):925-35. doi: 10.2337/db10-1334.
9. Mazza CS. Diabetes MODY: enfoque pediátrico. *Rev Hosp Pediatr Garrahan [Internet].* 2018;25(4):315-21. Disponible en: <http://www.medicinainfantil.org.ar>.
10. Kitanaka S. Role of HNF-1 α and HNF-1 β on insulin, IGF-1 and other potential target genes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(4):441-52. doi: 10.1586/17446651.3.4.441.
11. Schmidt A, Chakravarty A, Brommer E, Fenne BD, Siebler T, De Meyts P, et al. Growth failure in a child showing characteristics of Seckel syndrome: possible effects of IGF-I and endogenous IGFBP-3. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(2):293-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01590.x.
12. Sisodia R, Raj RKS, Goel V. Seckel syndrome: a rare case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2014;32(2):160-63. doi: 10.4103/0970-4388.130983.
13. Tatiya N, Kesri R, Ukey A. Seckel dwarfism-a rare autosomal recessive inherited syndrome: a case report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2024;17(2):211-15. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2765.
14. Sugio Y, Tsukahara M, Kajii T. Two Japanese cases with microcephalic primordial dwarfism: classical Seckel syndrome and osteodysplastic primordial dwarfism type II. *Jpn J Hum Genet.* 1993;38(2):209-17. doi: 10.1007/BF01883712.
15. Martín-Rivada Á, Pozo-Román J, Güemes M, Ortiz-Cabrera NV, Pérez-Jurado LA, Argente J. Primary dwarfism, microcephaly, and chorioretinopathy due to a PLK4 mutation in two siblings. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(9-10):567-72. doi: 10.1159/000514280.
16. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Síndrome de Seckel: dos casos en una familia colombiana. *Rev Chil Pediatr.* 2010;81(5):423-36. doi: 10.4067/S0370-41062010000500007.
17. González AAM, Llauradó RRA. Síndrome Seckel. Reporte de un caso. *Rev Cuba Genet Comunit [Internet].* 2014;8(2):52-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64718>.
18. Luna-Domínguez CP, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Rendón-Macías ME, Álvarez NR, Luna CE, et al. Un caso con el síndrome de Seckel-Like. *Rev Mex Pediatr [Internet].* 2011;78(6):252-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33891>.
19. Argente J. Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020;11(Supl. 1):15-25. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Aug.591.
20. Akçay S, Işık T, Yavuz DG. P-32 A Seckel syndrome patient exhibited with metabolic problems. *JCEM Case Rep.* 2024;2(Supl. 1):luad146.035. doi: 10.1210/jcemcr/luad146.035.

Salomé Jiménez S., Castillo Rendón L.C., Álzate García D.M. A propósito de una enfermedad huérfana: síndrome de Seckel asociado a diabetes mellitus. Reporte de caso.
Arch Med (Manizales). 2025;25(2)

21. Baquero Álvarez JF, Tobón Restrepo JC, Alzate Gómez DF. Dos casos con el Síndrome de Seckel en una familia colombiana. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2014;81(2):69-73.
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2014/sp142f.pdf>.
22. Mona AA, Ingo K, Friederike FS, Katja K, Dominique S, Konrad R, et al. Skeletal and neurological features of Seckel syndrome and microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism – a review of the literature. Am J Pediatr. 2020;6(3):373-80. doi: 10.11648/j.ajp.20200603.44.
23. Mahesh N, Sathish S, Naidu L, Reddy S, Reddy JR, Kancherla P. Seckel syndrome: a case report of the rare syndrome. J Dr YSR Univ Health Sci. 2018;7(3):223. doi: 10.4103/JDRNTRUHS.JDRNTRUHS_100_14.
24. Kelana ADDM, Windiani GAT, Arimbawa M, Adnyana GANS, Yuda MD, Murti NLSP, et al. Case of Seckel syndrome in a 9-month-old Girl. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2023;11(C):6-10.
doi: 10.3889/oamjms.2023.10988.

