



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

**Mutación homocigota en el gen TWIST2 en dos hermanos  
de origen náhuatl con síndrome de Setleis y expresión  
mínima en heterocigotos: Reclasificación de las displasias  
dérmicas focales faciales.**

## TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
GENETICA MEDICA

PRESENTA:  
DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN

TUTOR:  
DR. CAMILO E. VILLARROEL CORTÉS

CO. TUTOR.  
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ

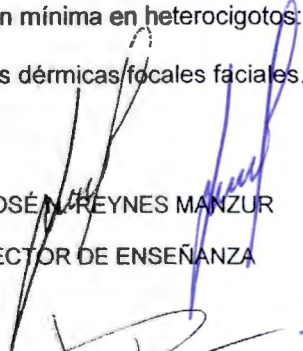
**INP**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2011.

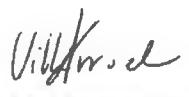


Mutación homocigota en el gen *TWIST2* en dos hermanos de origen náhuatl con síndrome de Setleis y expresión mínima en heterocigotos. Reclasificación de las displasias dérmicas focales faciales.

  
DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

  
DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DR. CAMILO E. VILLARROEL CORTÉS  
TUTOR DE TESIS

  
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUÍZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA

CO-TUTOR DE TESIS



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Camilo Villarroel Cortés por ser mi tutor y por todo el apoyo y asesoría brindado durante el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Victoria Del Castillo por permitirme realizar mi residencia en el Instituto Nacional de Pediatría, y asesoría crítica para la conclusión de este trabajo.

A la Dra. Alma Medrano por su apoyo clínico y dedicación para el presente caso.

A la Dra. Carola Durán por su asesoría clínica y sugerencias.

Al Dr. Robert J. Desnick por la colaboración científica y el apoyo técnico molecular para la realización del trabajo.

A la Dra. Patricia Pérez Vera por su apoyo incondicional durante el desarrollo del proyecto inicial.

El presente trabajo se desarrolló en el Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría bajo la tutoría del Dr. Camilo Villarroel Cortés y la cotutoría de la Dra. Victoria del Castillo, y con la colaboración del Departamento de Genética y Ciencias Genómicas, de la Escuela de Medicina Mount Sinai, Nueva York, E.E.U.U. a cargo del Dr. Robert J. Desnick.

## DEDICATORIAS

### A MI FAMILIA

A mi mamá, que puedo decir si he llegado a este punto es gracias a ti, a tu cariño y a tu amor, gracias por siempre apoyarme en mis sueños y por estar en cada momento a mi lado, por fomentar el esfuerzo, por reflejar tu espíritu trabajador, bueno y correcto en mí, y por ser un ejemplo del que nunca dejaré de admirarme. Simplemente soy lo que soy gracias a ti.

A mis hermanas: Luisa gracias por ser mi mejor guía en este camino y por permitir aprender lo mejor de ti, por ser incondicional, por tu apoyo, por tu amor y tu complicidad. Karla te agradezco todo tu apoyo y cariño brindado por estar siempre en el lugar adecuado y en el momento necesario, por darme valor, fortaleza y amor. Por la unidad que hace que estemos siempre unidos en las buenas y en las malas.

A Felipe: Gracias por apoyarme en mi vida, sin tu presencia sabemos que este sueño que ayudaste a construir no se hubiera logrado. Gracias por tu noble corazón y tu cariño sincero.

A mi papá y abuelitos: Gracias por cuidar de mí por ser mis ángeles guardianes en todo momento. Su guía ha logrado que materialice mis sueños y proyectos en realidades.

A mi tía Conchita por estar en todas tus oraciones y por todo tu cariño y consejos.

A mi tía Mary por estar presente desde mi infancia, y ser un gran apoyo para todos nosotros.

A mi familia por todo su cariño y apoyo.

A Ximena, que te puedo decir mi princesa, tú conoces todos los aspectos de esta historia , gracias por llegar a mi vida en el momento justo y por vivir contigo tantos momentos memorables, por apoyarme, por creer en mí y hacer que crea en mí. Por tu cariño y amor y por caminar juntos por este camino.

### A MIS AMIGOS

A mi querida "Bola": Jonathan gracias por tus consejos y amistad eterna muchacho, Jenny por tu alegría y apoyo incondicional. Cintia por escuchar mis problemas y por tener siempre una sonrisa. Norma por conocerme desde toda la vida y seguir valorando nuestra gran amistad, Marge por tu apoyo y por tu gran actitud, Charlie por tus comentarios atinados y tu gran amistad, Dorita por ser una gran amiga y un ejemplo para mí.

A mis amigos de la Universidad: Susi, Diegazo, Tere, Majo, Xime, Mayte, Chema, Miriam y Paola, por todo su cariño, sus experiencias, apoyo y gran amistad.

A mis amigas de la residencia: Rose gracias por escucharme siempre y por ser una gran amiga, Alma por motivarme y por esas discusiones, por ser una excelente persona, Karlita por tus chistes y apoyo , Xime, Lily , Vianney por ser las mejores residentes del mundo por su dedicación, que es inspiración, por escucharme y por el día a día, Ash gracias por tus consejos y por a pesar del tiempo ser una gran amiga y Majo por ser una gran residente y por tu compromiso. Gracias a todas por ser un soporte no sólo de conocimientos, sino de cariño y apoyo moral, por su amistad a lo largo de estos 3 años, porque mejores compañeras de en este camino no podría haber tenido. Gracias por los recuerdos, por sus detalles, simplemente gracias por estar ahí.

### A MIS MAESTROS

A la Dra. Del Castillo gracias por darme la oportunidad de realizar la residencia en esta institución y por enseñarme lo maravilloso que son las personas del departamento, por sus enseñanzas, apoyo, consejos y cariño a lo largo de estos años.

A mis maestros de Genética Clínica: A Ari por mostrarme la Genética desde el inicio y permitirme ir creciendo como genetista, por todas tus enseñanzas y el cariño mostrado durante todo este tiempo. A Esther por enseñarme el trato con el paciente y por todo tu apoyo en los momentos difíciles. A Camilo por enseñarme que la dedicación es la base de los diagnósticos. A Emiy por tu cariño sincero y por la confianza en lo que puedo lograr. A Normita por toda tu ayuda en las cosas difíciles.

A mis maestras de residencia: A Paola y Mariana por encaminarme hacia los pasos iniciales con gran paciencia y amabilidad. A Ben, Berns y Ash porque continuaron apoyándome y enseñándome, por siempre estar interesadas en mi aprendizaje, con cuestionamientos críticos, pero con el mejor apoyo para continuar día a día.

A mis maestros de Citogenética: Gracias Sara por permitirme realizar el servicio social contigo, por todas las charlas positivas y animadoras, porque aunque estabas hasta el tope de trabajo, siempre tenías un ratito para mí. Berthita por todas tus enseñanzas con esa actitud cariñosa y amable que te caracteriza, por todas tus atenciones y cariño. Ñoñis gracias por ser mi maestra desde el principio, por quererme y apapacharme, por ser una gran maestra y mejor amiga. A Luz por tener la paciencia de enseñarme y nunca desesperarte y por hacer lo imposible. A Mary Paz por todas las llamadas impertinentes atendidas con una voz amable. A Chivis por tus enseñanzas y tu simpatía. A Armando y Óscar por ser excelentes personas, que colaboran y te ayudan cuando tienes un problema. A Leda y Alfredo por sus enseñanzas.

A mis maestros de Biología Molecular: Miguel gracias por enseñarme aunque sea un poco de la cantidad enorme de conocimientos que tienes, y siempre con la mayor calidez y bondad. José José por estar siempre para oírme en mis dudas existenciales de lo molecular y de la vida, por ser un gran amigo. Victor, Rehot, Cesy Nancy y Miriam por ser unas grandes personas, maestros y estar dispuestos a ayudarme sin dudar. A Mario,

Arturo, Lety, Luz, Ara y Martha por sus detalles y hacer de mis rotaciones un lugar placentero.

A mis maestros de Cultivo de Tejido: Paty en verdad no sé como agradecerte toda la paciencia, cariño y simpatía, por ser una gran maestra de vida por todos los consejos y oportunidades y por enseñarme a superarme y creer en mí. Gracias! Chelo por todos los momentos de seriedad y de risa, por tener esa actitud tan llevadera y agradable. Rob por tener esas ganas de enseñar, por las discusiones sabias por el café de la mañana y por todos los buenos momentos. Pily tu simpatía y cariño, y nunca enojarte. Chío por tener la mejor disposición del mundo para ayudar y divertirme al mismo tiempo. A Vero Vero por tu tus casos difíciles, por ayudar sin cuestionar. A Adriana por tener una amable sonrisa para brindar. A Jean Charles y Meche por su toda sus ganas de ayudar.

A mis maestros de rotaciones: A la Dra. Vidalezca por permitirme ser presidente de su club de fans, en verdad gracias por creer en mí, por enseñarme con cariño y sobre todo con paciencia y por no dudar nunca mí. Al grupo del INCAN (Lucy, Olguita, Caty...) por su ayuda. A la Dra. Villanueva (APEC) por su amable enseñanza de la oftalmogenética y por todo su cariño en la rotación. A la Dra. Alonso y al grupo del INNN (David, Lulú, Adriana, Lety) por transmitirme sus conocimientos con cariño y respeto. Al grupo de Errores Innatos del Metabolismo a la Dra. Vela, Dra. Belmont y Sara Guillén por sus enseñanzas, y a Susana por ser una gran maestra que se preocupa por ti con su mejor crítica. A la Dra. Navarrete de PEMEX por darme una gran oportunidad, por su cariño indescriptible y por ser un ángel que me vine a encontrar en esta vida.

Y finalmente a mis mejores maestros los pacientes por permitirme a través de sus experiencias de vida, aprender y ser un mejor médico día a día.

## ÍNDICE

1. Resumen estructurado.....	2
2. Introducción.....	4
3. Descripción Clínica.....	6
3.1 Caso Clínico 1.....	6
3.2 Caso Clínico 2.....	7
4. Análisis molecular del gen TWIST2.....	11
5. Revisión de la literatura.....	14
6. Discusión.....	17
7. Propuesta de reclasificación.....	20
8. Conclusiones.....	22
9. Referencias.....	23
10. Publicación.....	29

**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** Las displasias dérmicas focales faciales (DDFF) son un grupo de defectos hereditarios del desarrollo de la cara, caracterizados por lesiones parecidas a cicatrices bitemporales o preauriculares que recuerdan a “marcas de fórceps”. El síndrome de Setleis corresponde a la DDFF tipo III. Existe controversia con respecto al patrón de herencia de este síndrome, sin embargo recientemente se describieron mutaciones homocigotas sin sentido en el gen *TWIST2*, en pacientes afectados. En este trabajo, se presentan a dos hermanos mexicanos de origen náhuatl con lesiones oftalmológicas y faciales características del síndrome.

**Metodología:** Se realizó evaluación clínica de ambos hermanos y sus familiares de primer grado, de quienes se extrajo DNA genómico para secuenciación del gen *TWIST2*. Además, se realizó revisión de la literatura de las características clínicas y modo de herencia de los reportes previos de DDFF.

**Resultados:** Además de los datos típicos del síndrome, los hermanos afectados presentaron un apéndice cutáneo esternal, y fueron homocigotos para una mutación por corrimiento del marco de lectura en *TWIST2*, c.168delC (p.S57AfsX45). Ambos padres y dos hermanos heterocigotos para la mutación presentaron distiquiasis y ausencia parcial de pestañas inferiores. Las DDFF se reclasificaron, agregando el fenotipo “Brauer-Setleis” (autosómico dominante con expresividad variable) como DDFF tipo II, y pacientes con lesiones preauriculares como un nuevo subtipo, DDFF tipo IV.



**Discusión y conclusiones:** Los hermanos con síndrome de Setleis presentan apéndice cutáneo esternal, una nueva manifestación clínica no descrita previamente en esta entidad. La mutación homocigota c.168delC en *TWIST2* no ha sido reportada previamente, y corrobora que algunos casos del síndrome de Setleis se deben a mutaciones en este gen. Aunque el fenotipo completo es autosómico recesivo, los heterocigotos pueden presentar manifestaciones sutiles de la enfermedad. La revisión de los casos reportados de DDFF resulta en la propuesta de una reclasificación de los subtipos tomando en cuenta el modo de herencia y las manifestaciones clínicas asociadas.

## INTRODUCCIÓN

Las displasias dérmicas focales faciales (DDFF) constituyen un grupo raro de defectos hereditarios del ectodermo, cuya característica en común es la presencia de lesiones parecidas a cicatrices sobre la región temporal o preauricular que recuerdan “marcas de fórceps” [1-4]. Histológicamente estas lesiones se distinguen por la presencia de epidermis delgada, dermis disminuida en su densidad, ausencia de tejido elástico y disminución o ausencia de tejido subcutáneo y anexos [2, 3, 5].

En 1992, Kowalski y Fenske propusieron la clasificación actual de los subtipos de DDFF [3]: Tipo I o síndrome de Brauer (MIM 1368500), que se caracteriza sólo por la presencia de las lesiones temporales uni o bilaterales, con un patrón de herencia autosómico dominante y con penetrancia completa [1, 3]. Tipo II o síndrome de Brauer con patrón de herencia autosómico recesivo (MIM 227260) que incluye pacientes con lesiones preauriculares [3, 6] y el Tipo III o síndrome de Setleis con patrón herencia autosómico dominante y autosómico recesivo (MIM 227260) que además de las lesiones bitemporales, se caracteriza por dismorfias faciales y otras alteraciones particularmente en anexos oculares [3,7-10], que incluyen múltiples hileras de pestañas en el párpado superior (distiquiasis), ausencia de pestañas en el párpado inferior y cejas muy escasas en las porciones laterales. Sin embargo, esta clasificación no incluye aquellos pacientes que presentan “síndrome de Brauer-Setleis” definidos como aquellos pacientes con lesiones temporales y algunas características del tipo III, pero no el fenotipo completo y que presentan herencia autosómica dominante con expresividad

variable [11-18]. Recientemente Tukul y cols. [19] reportaron que los pacientes descritos originalmente por Setleis y cols. en familias originarias de San Sebastián-Aguadilla, Puerto Rico [3] y en una familia árabe con fenotipo de síndrome de Setleis (DDFF tipo III) y con antecedentes de consanguinidad [8] eran homocigotos para mutaciones sin sentido en el gen *TWIST2*, el cual corresponde a un factor de transcripción del tipo hélice-bucle-hélice (bHLH, por sus siglas en inglés). Estos hallazgos confirmaron por primera vez las bases moleculares de una DDFF, así como el patrón de herencia autosómico recesivo en este síndrome, originalmente propuesto por Setleis y cols. [2]. Tukul y cols. también demostraron que el ratón “knock-out” para *twist2* tiene manifestaciones clínicas faciales y oculares equivalentes al síndrome de Setleis.

En el presente trabajo se describen los hallazgos clínicos y moleculares de dos hermanos de origen náhuatl con el fenotipo típico del síndrome de Setleis (Figura 1), homocigotos para una mutación de corrimiento de marco de lectura en el gen *TWIST2*, y cuyos padres y hermanos heterocigotos presentan manifestaciones mínimas en anexos oculares. Además, se realiza una revisión de la literatura sobre los casos previamente reportados con DDFF y se propone una reclasificación de los subtipos basados en sus manifestaciones clínicas y modo de herencia.

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### Caso 1

La propósita fue referida a los 8 años por la presencia de dismorfias faciales (Figura 2, B1-4). La paciente es producto de la gesta I/V de padres de origen náhuatl de una comunidad endogámica en la parte central-este de México. Su embarazo curso sin complicaciones. Se obtuvo por parto a término sin el uso de fórceps, con un peso de 1,800g. Al nacimiento se observaron depresiones bitemporales hipotróficas hiperpigmentadas bien definidas (Figura 2,B1). A la exploración física, además de estas lesiones, se encontró cabello escaso y delgado, con implantación anterior, facies con apariencia de mayor edad, ausencia de la porción externa de las cejas, epicanto bilateral, puente nasal deprimido, septum corto con prominencia inferior y anterior, punta nasal dirigida hacia abajo, hoyuelos localizados de manera lateral a los labios gruesos y prominentes, el inferior con contorno en forma de "V" invertida, y un surco central en el mentón (Figura 2,B2). Además, presentó implantación baja de pabellones auriculares con trago prominente e incisura prolongada (Figura 2,B3). Los padres refirieron que nació con un pequeño apéndice cutáneo sobre el esternón que fue removido quirúrgicamente en la etapa escolar. El examen oftalmológico reveló la presencia de aumento de volumen en la región periorbitaria (similar a la blefarocalasis), así como distiquiasis en los párpados superiores y ausencia de pestañas en los párpados inferiores. (Figura 2,B4). Su desarrollo psicomotor fue normal y por lo demás se encontró en buen estado general. Se realizó cariotipo de sangre periférica con bandas G reportado 46,XX normal y análisis mediante

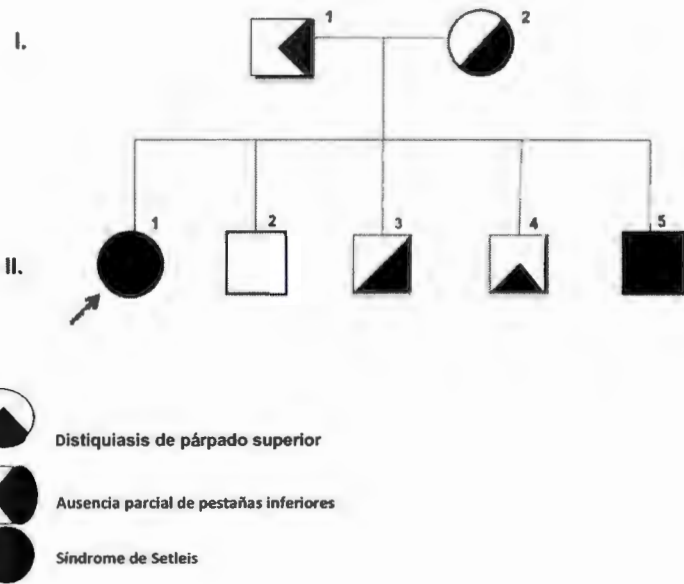
hibridación genómica comparativa acoplada a microarreglos (array-CGH) sin identificar variaciones patológicas en el número de copias.

## **Caso 2**

Hermano menor de la propósita, producto de la gesta V. Su embarazo fue de término sin referir complicaciones, obtenido por parto eutócico sin uso de fórceps, con peso de 3,180g. Al nacimiento se detectó la presencia de las lesiones bitemporales características del síndrome. Al mes de edad, el fenotipo facial era muy similar al de su hermana, incluyendo facies con apariencia de mayor edad, aumento de volumen del área periorbitaria, línea anterior del cabello de implantación baja, cejas escasas con ausencia de su porción lateral, puente nasal deprimido, punta nasal dirigida hacia abajo con septum prominente, hoyuelos en las mejillas, labios gruesos y prominentes, el inferior con forma de "V" invertida, mentón grande con surco central y pabellones auriculares con implantación baja, y prominencia del trago e incisura prolongada (Figuras 2,C1 y C2). De manera adicional, el paciente presentó teletelia con pezones hiperpigmentados (Figura 2,C3) y también un apéndice cutáneo sobre el esternón (Figura 2,C4). La exploración oftalmológica mostró distiquiasis de párpados superiores y ausencia de pestañas inferiores de forma bilateral, así como una úlcera corneal en el ojo derecho. El resto de su exploración física, así como su desarrollo psicomotor se encontraron normales.

Los padres (Figura 1, I-1 y I-2) y sus otros tres hijos aparentemente sanos (Figura 1, II-2, II-3, and II-4), presentaron un fenotipo facial normal sin evidencia de lesiones en la región temporal. Sin embargo, en el examen oftalmológico minucioso ambos padres tenían ausencia parcial de pestañas en párpado inferior,

siendo más notorio en el padre, además la madre presentó distiquiasis leve bilateral en párpado superior y (Figura 3). De los otros tres hermanos, dos (II-3 y II-4) también presentaron ausencia parcial de pestañas en el párpado inferior. Ninguno refirió sintomatología asociada a los hallazgos en anexos oculares.



**Figura.1.** Árbol genealógico de la familia mexicana de origen náhuatl con displasia dérmica focal facial (DDFF) tipo III o síndrome de Setleis.



**Figura. 2. Caso 1** a los 8 años (1B). Se observa línea anterior de cabello baja, depresión en la región temporal bilateral, cejas arqueadas y escasas, facies con apariencia de mayor edad, epicanto interno bilateral, labios gruesos con contorno en forma de "V" invertida y surco vertical en la región central del mentón (panel 1), lesión temporal izquierda grande, punta nasal hacia abajo y hoyuelos en mejilla (panel 2), pabellón auricular izquierdo con prominencia del trago y antitrago con incisura profunda (panel 3), ojo izquierdo distiquiasis del párpado superior y ausencia de pestañas en párpado inferior (panel 4). **Caso 2** al mes de edad (1C), fenotipo similar al de su hermana, destacando las depresiones temporales, el aumento de volumen periorbitario similar a blefarocalasis, labios gruesos y mentón prominente con surco central (panel 1), lesión izquierda temporal hiperpigmentada, punta nasal hacia abajo, columnela prominente y hoyuelo en mejilla (panel 2), pezones hiperpigmentados (panel 3), y apéndice cutáneo en región esternal (panel 4).

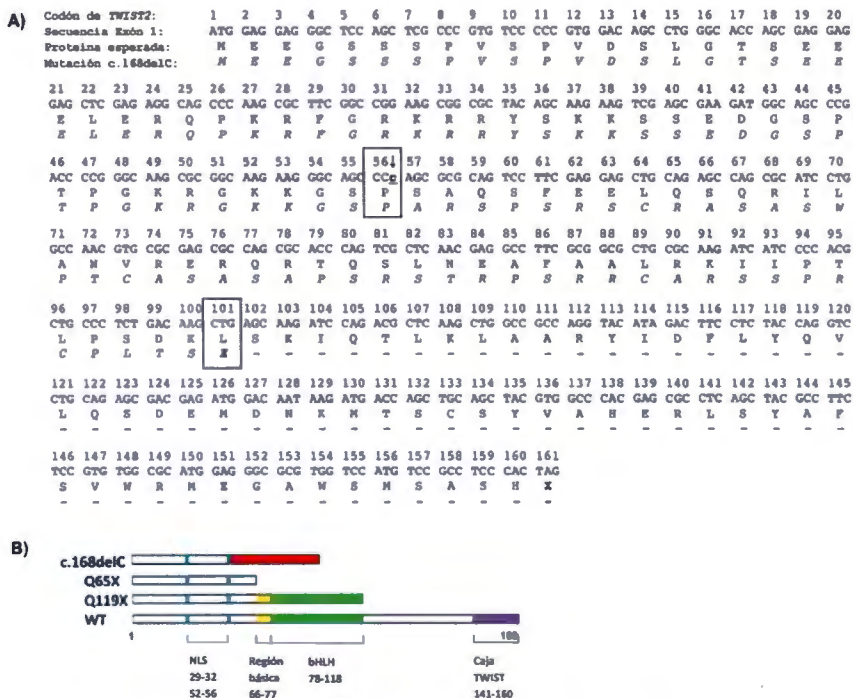




**Figura.3. Características de pestañas en ambos padres.** Panel 1. Ojo derecho del padre con ausencia parcial de las pestañas inferiores. Panel 2. Ojo izquierdo de la madre con ausencia parcial de pestañas y distiquiasis leve en el párpado superior.

## ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN *TWIST2*

Previa firma de carta de consentimiento informado, se realizó extracción de DNA genómico a partir de una muestra de sangre periférica de los miembros de la familia, y se analizó el gen *TWIST2* mediante secuenciación directa de los exones y sus regiones intrónicas adyacentes, de acuerdo al procedimiento descrito por Tukei y cols. [19]. El análisis reportó la delección de una base en estado homocigoto en la posición 168 (c.168delC) en ambos hermanos afectados con el síndrome de Setleis (Figuras 1, II-1 y II-5). Mientras que el padre (I-1), la madre (I-2) y los hermanos II-3 y II-4 fueron heterocigotos para la misma mutación. Esta delección ocasiona un corrimiento de marco de lectura, que altera la secuencia de aminoácidos de los residuos 57 al 100, posterior a los cuales introduce un codón de paro que trunca la proteína (p.S57AfsX45) (Figura 4).



**Figura 4. A)** Representación de la secuencia de DNA del exón 1 del gen *TWIST2*, el número de codón y la secuencia de aminoácidos esperados en el gen normal y con la mutación c.168delC. El cuadro superior indica con una flecha que la citosina 168 del exón 56, ha sido delecionada en los pacientes, que produce un corrimiento de marco de lectura de los residuos 57 a 100, seguido por un codón de paro en el residuo 101 mostrado con en el cuadro inferior, truncando prematuramente el polipéptido de TWIST2, (p.S57AfsX45). **B)** Representación de los dominios funcionales de la proteína TWIST2 (WT) y su afectación en las mutaciones sin sentido previamente reportadas en el gen *TWIST2* por Tukel y cols. (Q65X y Q119X) [19] y la mutación por deleción del presente reporte, que muestra en rojo la secuencia aberrante por el corrimiento de marco de lectura. (Siglas en inglés de NLS: nuclear localization signal, y de bHLH: basic helix-loop-helix domain).

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó revisión exhaustiva de la literatura de todos los casos de DDFF, sin encontrar reportes previos de esta entidad en pacientes mexicanos, ni otros casos con mutaciones caracterizadas en el gen *TWIST2* a excepción de las dos encontradas por Tukul y cols. [19], las cuales son diferentes a las presentadas en nuestro trabajo. Además, se revisaron las manifestaciones clínicas, modo de herencia y clasificación de los 145 pacientes con DDFF reportados en la literatura (Tabla 1). Basados en las características reportadas se encontraron 4 grupos de pacientes y familias: aquellos con lesiones temporales y herencia autosómica dominante (fenotipo Brauer). [1, 4, 5, 20-24] Familias con lesiones temporales y algunos afectados con características similares al fenotipo de Setleis (Fenotipo Brauer-Setleis) con herencia autosómico dominante. [11-18]. Pacientes con fenotipo Setleis y herencia autosómica recesiva [3, 7-10, 23, 25-30] y finalmente, casos con lesiones preauriculares o en mejillas con herencia ya sea autosómico dominante o autosómico recesivo [3, 6, 31-34]. No se encontraron otros casos con apéndice cutáneo esternal.



**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas, herencia y reclasificación de los subtipos de los pacientes reportados con DDFF. Las categorías son definidas de la siguiente manera: **DDFF Tipo I /Brauer** pacientes con lesiones temporales y hallazgos sutiles en cara con herencia autosómico dominante. **DDFF Tipo II / Brauer-Setleis** pacientes as características parecidas a Setleis con herencia autosómica dominante. **DDFF Tipo III/ Setleis** pacientes que presente lesiones temporales y las dismorfias faciales características con herencia autosómica recesiva. (\*) Pacientes en estos reportes provienen de la misma de región de Puerto Rico y es probable que porten la misma mutación en *TWIST2* como causa de Síndrome de Setleis. (\*\*) Otras mutaciones en el gen *TWIST2* se han encontrado en estas familias. Las características en **negrita** se presentan en más del 50% de los pacientes con Síndrome de Setleis. **DDFF Tipo IV/ Displasia dérmica preauricular** pacientes únicamente con lesiones preauriculares circulares, sin otro tipo de lesiones o dismorfias faciales. Se han descrito casos de herencia autosómico dominante como recesiva. (#) Pacientes negativos para mutación en el gen *TWIST2* .

## DISCUSIÓN

En el reciente trabajo de Tükel y cols., se lograron identificar dos mutaciones en estado homocigoto en el gen *TWIST2* en familias no relacionadas con el síndrome de Setleis, que sin embargo no fueron encontradas en pacientes de otras cinco familias estudiadas [19], por lo que *TWIST2*, si bien hasta el momento es el único gen demostrado como causal para el síndrome de Setleis, sin duda no es el responsable de todos los casos. Con respecto a otros tipos de DDFF, hasta donde sabemos el gen *TWIST2* sólo ha sido analizado sin encontrar mutación en dos casos de lesiones preauriculares [33]. Este gen se encuentra localizado en la región 2q37.3, cuenta con 1176 pares de bases y con dos exones que codifican para un producto proteico de 160 aminoácidos, cuya función es la de un factor de transcripción tipo bHLH. Descrito inicialmente en modelos murinos y también conocido como *Dermo1*, este gen ha conservado su homología en un 100% con respecto al *TWIST2* humano. Se sugiere que la función de este factor de transcripción es regular la migración de las crestas neurales sobre los procesos frontonasales y primer arco branquial [19, 35, 36]. Las manifestaciones análogas observadas en el ratón knockout del gen *twist2*, respaldan la participación de este gen en el desarrollo de la cara. [19]

En el presente trabajo, se describe a la tercera familia a nivel mundial con mutación positiva para el gen *TWIST2*, y que corresponde a la primera de origen mexicano. La mutación homocigota c.168delC fue detectada en los dos hermanos cuyo fenotipo es compatible con el síndrome de Setleis, ya que además de las lesiones bitemporales y las dismorfias faciales, los hermanos afectados presentan aumento de volumen en la región periorbitaria, ausencia de las pestañas del

párpado inferior, distiquiasis del párpado superior, cejas escasas y epicanto interno, y estas lesiones características son referidas en los otros casos que se han considerado Setleis o DDFF tipo III [3, 7-10, 23, 25-30]. El apéndice cutáneo esternal, presente en los dos hermanos, podemos considerarlo como una nueva manifestación clínica y se agrega a los escasos hallazgos no craneofaciales del síndrome, tales como cardiopatías congénitas y malformaciones génito-uritarias [13,18, 27, 29].

Los hallazgos oculares en los padres y hermanos portadores para la mutación de esta familia náhuatl (distiquiasis del párpado superior y ausencia parcial de las pestañas inferiores), aunque leves, son del mismo tipo que las presentes en los afectados con la DDFF tipo III, por lo que aportan evidencia de expresión mínima del síndrome en miembros heterocigotos de las familias afectadas. Hasta donde sabemos, también algunos miembros heterocigotos de la familia árabe con la mutación Q119X tienen lesiones bitemporales y/o otros hallazgos del fenotipo como septum nasal prominente, labios gruesos y surco central en el mentón; todos sin afección ocular [8]. En ninguna otra familia se ha considerado la presencia de características sutiles del síndrome en portadores. Esta presencia puede deberse al incremento en la expresión de los genes blanco del desarrollo facial que *TWIST2* normalmente inhibe, por lo que en el caso de heterocigocidad se establece un gradiente de inhibición que puede resultar en manifestaciones faciales mínimas.

Además, la expresión en heterocigotos con mutaciones en *TWIST2*, pudieran explicar la controversia con respecto al modo de herencia del síndrome de Setleis, ya que reportes previos apoyaban la sugerencia de herencia autosómica



dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta, minimizando la posibilidad de herencia autosómica recesiva [11, 12]. Claramente, deben hacerse esfuerzos dirigidos a examinar a los familiares heterocigotos de los casos previamente reportados como síndrome de Setleis para buscar la expresividad mínima del síndrome, así como determinar si presentan mutaciones en el gen *TWIST2*, y del mismo modo, consideramos que debe ampliarse la búsqueda de estas mutaciones en pacientes con los otros subtipos de DDFF.

Nuestro reporte confirma la herencia autosómica recesiva del fenotipo completo de la DDFF tipo III, a *TWIST2* como causa de algunos casos de este tipo de DDFF y apoya la presencia de manifestaciones leves en heterocigotos para mutaciones en este gen.

**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

## PROPUESTA DE RECLASIFICACIÓN

Los reportes previos de pacientes con DDFF se encuentran resumidos en la Tabla 1, la clasificación por subtipos fue revisada en base a las características clínicas, el patrón de herencia de cada familia y los hallazgos moleculares recientes:

Las DDFF tipos I y III permanecen como la clasificación anterior de Kowalski y Fenske [3] el fenotipo Brauer con herencia autosómica dominante [1], y el síndrome de Setleis autosómico recesivo [2], respectivamente. La DDFF tipo II de la clasificación anterior incluía casos con lesiones preauriculares y patrón sugestivo de herencia autosómica recesiva, por lo que en la nueva clasificación estos casos se engloban en la DDFF tipo IV y se propone incluir a los pacientes con fenotipo “Brauer-Setleis” no antes considerados en la clasificación, que presentan herencia autosómica dominante con lesiones bitemporales y expresividad variable de algunas características del síndrome de Setleis, particularmente distiquiasis del párpado superior, ausencia o disminución de las pestañas del párpado inferior y la redundancia periorbitaria. Las diferencias puntuales entre la DDFF tipo II y la tipo III propuestas son la severidad de manifestaciones donde la III incluye todo el espectro de las faciales (por ejemplo septum prominente), y la forma de herencia. La DDFF tipo IV sería un nuevo subtipo, ya que los pacientes tienen sólo lesiones dérmicas preauriculares de forma circular, y para la cual se han descrito herencia autosómica recesiva, como en la familia reportada por Kowalski and Fenske [4] y otras familias con casos esporádicos o con herencia autosómica dominante [6, 31-34]. Es de particular importancia señalar el reporte de Prescott y cols. en 2006, donde analizaron dos

casos no relacionados y esporádicos con lesiones preauriculares (DDFF IV) que no presentaron mutaciones en *TWIST2*.

Las características en común, en especial de los subtipos I, II y III, sugieren un espectro continuo probablemente debido a diferentes genes que pueden estar relacionados entre sí para la vía de formación del ectodermo facial. Estudios en el futuro pudieran determinar si los pacientes con los fenotipos Brauer o Brauer-Setleis presentan mutaciones en el gen *TWIST2* o en otros genes que interactúan con este factor de transcripción y alteran el desarrollo de la cara.

## CONCLUSIONES

- La DDFF tipo III o síndrome de Setleis se debe considerar con herencia autosómica recesiva.
- *TWIST2* es responsable de algunos casos de DDFF tipo III.
- Los heterocigotos de mutaciones en *TWIST2* pueden presentar manifestaciones mínimas del síndrome.
- Se deben encaminar esfuerzos para la búsqueda de gen o genes responsables de los otros casos de DDFF tipo III.
- Definir si los otros subtipos de DDFF también tienen mutaciones en *TWIST2*. Con el conocimiento actual y la revisión de los casos previamente reportados de todas las DDFF, se propone la reclasificación de las mismas.

## REFERENCIAS

1. **Brauer A.** Hereditärer symmetrischer systematisierter naevus aplasticus bei 38 Personen. *Derm Wschr* 1929;**89**:1163-8.
2. **Setleis H, Kramer B, Valcarcel M, Einhorn AH.** Congenital ectodermal dysplasia of the face. *Pediatrics* 1963;**32**:540-48.
3. **Kowalski DC, Fenske NA.** The focal facial dermal dysplasias: Report of a kindred and a proposed new classification. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:575-82.
4. **McGeoch AH and Reed WB.** Familial focal facial dermal dysplasia. *Arch Dermatol* 1973;**107**:591-5.
5. **Magid ML, Prendiville JS, Esterly NB.** Focal facial dermal dysplasia: Bitemporal lesions resembling aplasia cutis congenita. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**:1203-7.
6. **Drolet BA, Baselga E, Gosain AK, Levy ML, Esterly NB.** Preauricular skin defects. A consequence of persistent ectodermal groove. *Arch Dermatol* 1997;**133**:1551-4.

7. **Marion RW, Chitayat D, Hutcheon RG, Goldberg R, Shprintzen RJ, Cohen MM, Jr.** Autosomal recessive inheritance in Setleis bitemporal "forceps marks" syndrome. *Am J Dis Child* 1987;**141**:895-7.
8. **Al-Gazali LI, Al-Talabani J.** Setleis syndrome: Autosomal recessive or autosomal dominant inheritance? *Clin Dysmorphol* 1996;**5**:249-53.
9. **Suñer IJ, Gonzalez C.** Absent meibomian glands in Setleis syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;**34**:378-80.
10. **Frederick DR, Robb RM.** Ophthalmic manifestations of Setleis forceps marks syndrome: A case report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;**29**:127-9.
11. **Di Lernia V, Neri I, Patrizi A.** Focal facial dermal dysplasia: Two familial cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:389-91.
12. **Ward KA, Moss C.** Evidence for genetic homogeneity of Setleis' syndrome and focal facial dermal dysplasia. *Br J Dermatol* 1994;**130**:645-9.
13. **Artlich A, Schwinger E, Meinecke P.** Setleis (bitemporal "forceps marks") syndrome in a German family: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Dysmorphol* 1992;**1**:157-60.

14. **Graul-Neumann LM, Stieler KM, Blume-Peytavi U, Tzschach A.** Autosomal dominant inheritance in a large family with focal facial dermal dysplasia (Brauer-Setleis syndrome). *Am J Med Genet Part A* 2009. **149A**:746-750.
15. **Masuno M, Imaizumi K, Makita Y, Nakamura M, Kuroki Y.** Autosomal dominant inheritance in Setleis syndrome. *Am J Med Genet* 1995;**57**:57-60.
16. **Kent JS, Romanchuk KG, Lemire EG.** Ophthalmic findings in Setleis syndrome: Two new cases in a mother and son. *Can J Ophthalmol* 2007;**42**:471-3.
17. **Tsuda S, Kitamura N, Nishio T, Sasai Y, Yamashita Y, Kato H.** Setleis' bitemporal "forceps marks" syndrome in a Japanese family. *Acta Derm Venereol* 1995;**75**:479-81.
18. **Kaplan P, Krantz I, Mascarenhas M, Tunnessen W, Schulman S.** Evidence that the Setleis and Brauer syndromes of focal dermal hypoplasia are the same entity. *Am J Hum Genet* 1995; **57**(Suppl): A93.
19. **Tukel T, Sosic D, Al-Gazali LI, Erazo M, Casasnova J, Franco HL, Richardson JA, Olson EN, Cadilla CL, Desnick RJ.** Homozygous nonsense mutations in TWIST2 cause Setleis syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;**87**:289-96.

20. **Jensen NE.** Congenital ectodermal dysplasia of the face. *Br J Dermatol* 1971; **84**:410-6.
21. **McGeoch AH, Reed WB.** Preliminary report on familial focal facial dermal dysplasia. *Aust J Dermatol* 1971;**12**:97-100.
22. **García-Minaur S, Linares A.** Setleis ("bitemporal forceps marks") syndrome. *Clin Dysmorphol* 1995;**4**:173-5.
23. **McGaughran J, Aftimos S.** Setleis syndrome: three new cases and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2002;**111A**:376-80.
24. **García-Río I, González Pérez R, Arregui Murua MA, Trébol Urrea I, Carnero González L, Arrue Michelena I, Soloeta Archavala R.** An 11-year-old boy with scars on the temples. *Pediatr Dermatol* 2007; **24**:555-6.
25. **Rudolph RI, Schwartz W, Leyden JJ.** Bitemporal aplasia cutis congenita. Occurrence with other cutaneous abnormalities. *Arch Dermatol* 1974; **110**:615-8.
26. **Vazquez Botet M, Caban F.** Bitemporal aplasia cutis congenita. *P R Health Sci J* 1989;**8**:259-61.



27. **Clark RD, Golabi M, Lacassie Y, Hall B, Seto S.** Expanded phenotype and ethnicity in Settleis syndrome. *Am J Med Genet* 1989;**34**:354-7.
28. **Matsumoto S, Kuno T, Hamasaki Y, Miyasaki S, Miyabara S, Narisawa Y.** Settleis bitemporal “forceps marks” syndrome and its pathogenesis: A case report. *Acta Paediatr Jpn* 1991;**33**:186-90.
29. **Tay YK, Morelli JG, Weston WL.** Focal facial dermal dysplasia: report of a case with associated cardiac defects. *Br J Dermatol* 1996;**135**:607-8.
30. **Rosenberg JG, Drolet BA.** What syndrome is this? Settleis syndrome. *Pediatr Dermatol* 2004;**21**:82-3.
31. **Stone N, Burge S.** Focal facial dermal dysplasia with a hair collar. *Br J Dermatol* 1998;**139**:1136-7.
32. **Wells JM, Weedon D.** Focal facial dermal dysplasia or aplasia cutis congenita: a case with a hair collar. *Australas J Dermatol* 2001;**42**:129-31.
33. **Prescott T, Devriendt K, Hamel B, Pasch MC, Peeters H, Vander Poorten V, Talleras O.** Focal preauricular dermal dysplasia: distinctive congenital lesions with a bilateral and symmetric distribution. *Eur J Med Genet* 2006;**49**:135-9.

34. **Krathen MS, Rosenbach M, Yan AC, Crawford GH.** Focal preauricular dermal dysplasia: Report of two cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2008;**25**:344-8.
35. **Barnes RM, Firulli AB.** A twist of insight – the role of Twist-family bHLH factors in development. *Int J Dev Biol* 2009;**53**:909-24.
36. **Franco HL, Casasnovas J, Rodríguez-Medina JR, Cadilla CL.** Redundant or separated entities? – roles of Twist1 and Twist2 as molecular switches during gene transcription. *Nucleic Acids Res* 2011; **39**:1177-86.

## **PUBLICACIÓN**

La versión para publicación internacional del presente trabajo corresponde a:

**Cervantes-Barragán, D.E., Villarroel C.E., Medrano-Hernández A., Durán-McKinster C., Bosch-Canto V., Del Castillo V., Nazarenko I., Yang A., Desnick R.J.** Setleis syndrome in Mexican-Nahua sibs due to a homozygous TWIST2 frameshift mutation and partial expression in heterozygotes: Review of the focal facial dermal dysplasias and subtype reclassification. *J Med Genet* 2011; **48**: 716-720.

**INP**  
**CENTRO DE INFORMACION**  
**Y DOCUMENTACIÓN**

## COMMUNICATIONS

# Setleis syndrome in Mexican-Nahua sibs due to a homozygous *TWIST2* frameshift mutation and partial expression in heterozygotes: review of the focal facial dermal dysplasias and subtype reclassification

David E Cervantes-Barragán,<sup>1</sup> Camilo E Villarreal,<sup>1</sup> Alma Medrano-Hernández,<sup>1</sup> Carola Durán-McKinster,<sup>2</sup> Vanessa Bosch-Canto,<sup>3</sup> Victoria del-Castillo,<sup>1</sup> Irina Nazarenko,<sup>4</sup> Amy Yang,<sup>4</sup> Robert J Desnick<sup>4</sup>

► Additional materials are published online only. To view these files please visit the journal online (<http://jmg.bmj.com>).

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, National Institute of Pediatrics of Mexico, Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Department of Dermatology, National Institute of Pediatrics of Mexico, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, National Institute of Pediatrics of Mexico, Mexico City, Mexico

<sup>4</sup>Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA

## Correspondence to

Dr Robert J Desnick, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, Fifth Avenue at 100th Street, Box 1498, New York, NY 10029, USA; robert.desnick@mssm.edu

Received 8 June 2011

Revised 26 July 2011

Accepted 29 July 2011

## ABSTRACT

**Background** The focal facial dermal dysplasias (FFDDs) are a group of inherited disorders of facial development, characterised by bitemporal or preauricular scar-like defects, the former resembling 'forceps marks'. Recently, different homozygous *TWIST2* nonsense mutations were reported in unrelated Setleis syndrome (FFDD Type III) patients from consanguineous families, consistent with autosomal recessive inheritance. Mexican-Nahua sibs with facial and ophthalmologic features of FFDD type III were evaluated.

**Methods** Genomic DNAs were isolated for sequencing of the *TWIST2* gene. The clinical features and inheritance of all previously reported FFDD patients were reviewed.

**Results** The affected sibs were homozygous for a novel *TWIST2* frameshift mutation, c.168delC (p.S57AfsX45). Notably, both parents and two heterozygous sibs had distichiasis and partial absence of lower eyelashes. The FFDD subtypes were reclassified: the 'Brauer-Setleis' phenotype (autosomal dominant with variable expressivity) as FFDD type II; and patients with preauricular lesions as a new subtype, FFDD type IV. **Conclusions** FFDD type III heterozygotes with *TWIST2* mutations may have syndromic manifestations. Review of previous FFDD patients resulted in reclassification of the subtypes.

## INTRODUCTION

The focal facial dermal dysplasias (FFDDs) are a group of rare inherited ectodermal disorders characterised by unique facial abnormalities, the unifying feature being the bitemporal or preauricular scar-like lesions, the former resembling 'forceps marks'.<sup>1-4</sup> Histologically, these lesions are distinguished by thin epidermis, reduced dermis, paucity of elastic tissue, and little to no subcutaneous tissue and adnexal structures.<sup>2,3,5</sup>

In 1992, Kowalski and Fenske proposed the current subtype classification of the FFDDs:<sup>3</sup> type I, Brauer phenotype (MIM 1368500) characterised by bitemporal hypoplastic scar-like lesions inherited as an autosomal dominant trait with full penetrance<sup>1,3</sup>; type II, the autosomal recessive form

of the Brauer phenotype (MIM 227260) including patients with preauricular lesions<sup>3,6</sup>; and type III, recessive or dominant Setleis syndrome (MIM 227260) characterised by bitemporal lesions and additional facial and other anomalies,<sup>3,7-10</sup> particularly absence of eyelashes on the lower eyelid, multiple rows of eyelashes on the upper eyelid (distichiasis), and sparse lateral and upslanting eyebrows. However, their classification did not include 'Brauer-Setleis syndrome', patients with bitemporal lesions and various type III syndromic features inherited as an autosomal dominant trait with variable expressivity.<sup>11-18</sup> Recently, Tükel *et al*<sup>19</sup> reported that the patients described by Setleis and colleagues,<sup>3</sup> and the consanguineous Arab sibs who had the Setleis phenotype,<sup>8</sup> were homozygous for nonsense mutations in *TWIST2*, a basic helix-loop-helix (bHLH) transcription factor. These findings provided the first molecular basis for an FFDD, and confirmed the autosomal recessive inheritance of Setleis syndrome. Tükel *et al* also demonstrated that *twist2* knockout mice had the Setleis syndromic manifestations.<sup>19</sup>

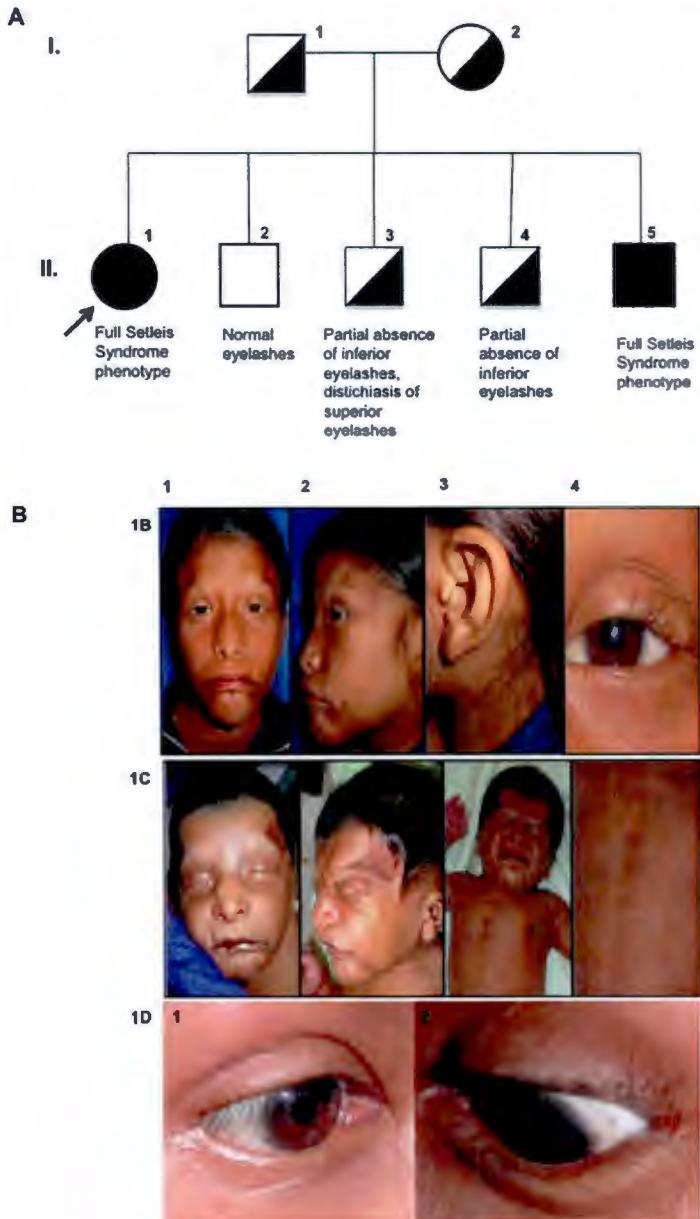
Here we describe two affected sibs of Mexican-Nahua ancestry (figure 1) who had the typical Setleis syndrome manifestations and were homozygous for a novel *TWIST2* frameshift mutation. Of note, both heterozygous parents and two heterozygous sibs had distichiasis of the upper eyelids and partial absence of the lower eyelashes. In addition, we reviewed all previously reported FFDD patients and, based on their manifestations and inheritance patterns, we propose a reclassification of the FFDD subtypes.

## CLINICAL DESCRIPTION

### Case 1

The probanda was referred at the age of 8 years because of facial dysmorphism (figure 1B1-4). She was the eldest of five children of healthy Mexican-Nahua parents from an inbred community in middle-east Mexico (figure 1A). She was the product of a full term, uncomplicated pregnancy. No forceps were used in the delivery. Birth weight was 1.80 kg and bitemporal, well demarcated,

**Figure 1** (A) Pedigree of the Mexican-Nahua focal facial dermal dysplasia (FFDD) type III family. (B) Case 1 at age 8 years. Note the low frontal hairline, temporal skin depression with sparse lateral eyebrows, bilateral epicanthal folds, prominent large lips with an inverted 'V' contour, and a vertical groove of the central chin (panel 1), large bitemporal lesions, downward nasal tip and cheek dimple (panel 2), ears with prominent tragus and antitragus with deep incisura (panel 3), left eye with distichiasis of upper eyelid and absence of inferior eyelashes (panel 4). (C) Case 2 at 1 month of age. Note the low frontal hairline, temporal skin depressions, puffiness surrounding the eyelids resembling dermatochalasis, prominent large lips with an inverted 'V' contour, and a vertical groove of the central chin (panel 1), large pigmented bitemporal lesions, downward nasal tip and cheek dimple (panel 2), hyperpigmented nipples (panel 3), and sternal skin tag (panel 4). (D) Both parents had partial absence of lower eyelashes, bilaterally, and the mother had distichiasis of the upper eyelids: (1D1) father's right eye; (1D2) mother's left eye.



dermal hypotrophic-folded hyperpigmented depressions were noticed at birth (figure 1B1). When examined, she also had sparse, thin hair with a low anterior hairline, absence of the external portion of the eyebrows, bilateral epicanthus, a depressed

nasal bridge with a short and protruding columella, skin dimples located lateral to the lips, a prominent upper vermilion border, thick lips with an inverted 'V' contour, and a prominent chin with a central groove (figure 1B2). She had low set ears with

## Genotype-phenotype correlations

a prominent tragus and prolonged incisura (figure 1B3). The parents reported that she had a skin tag over her sternum which was removed when she was a toddler. An ophthalmologic examination revealed bilateral puffiness of the periorbital area (resembling dermatochalasia), and distichiasis of the upper eyelids with absence of lower lid eyelashes (figure 1B4). Her intellectual development was normal and she was otherwise healthy. A high resolution GTG banded karyotype showed 46, XX, and an array comparative genomic hybridisation analysis did not identify any pathologic copy number aberrations.

## Case 2

This infant male also was the product of a full term, uncomplicated pregnancy and vaginal delivery, without the aid of forceps. His birth weight was 3.18 kg. At birth, the characteristic bitemporal lesions were noted. At 1 month of age, his facial appearance was very similar to his sister's, including puffiness in the periorbital area, low frontal hairline, sparse and laterally deficient eyebrows, depressed nasal bridge with the nasal septum extended below the alae nasi, skin dimples on his cheeks, a prominent upper vermillion and large downturned mouth with thick lips, a prominent chin, and similar ear findings

(figure 1C1,C2). Additionally, the patient had wide spaced, pigmented nipples (figure 1C3) and a skin tag at the sternum (figure 1C4). An ophthalmologic examination revealed bilateral distichiasis of the upper eyelids, and bilateral absence of lower eyelashes. He also had a right corneal ulceration. The remainder of the physical examination was unremarkable and his developmental milestones were normal.

The parents (figure 1A, I-1 and I-2) and their three normal appearing offspring (figure 1A, II-2, II-3, and II-4) did not have bitemporal scars or an abnormal facial phenotype. However, the mother had upper eyelid distichiasis, and both parents had partial absence of the lower eyelashes, which were slightly more marked in the father (figure 1D1 and 1D2). Of the other three siblings, two (II-3 and II-4) also had partial absence of the lower eyelashes. These eye findings were subtle.

## RESULTS

## Molecular genetic studies

Sequencing of the *TWIST2* gene was performed with genomic DNAs isolated from peripheral blood samples from the family members as previously described.<sup>19</sup> Homozygosity for a novel

Table 1 Clinical Manifestations, Inheritance, and Subtype Reclassification of Reported FFDD Patients

FFDD type	Number of families	Number affected	Hair	Face	Ophthalmological										Nose	Lip	Facial groove/pit	Ear	Other systems									
					Bitemporal scarring	Unilateral burning	Preauricular dysplasia	Low frontal hairline	Sparse hair / abnormal whorl	Redundant skin	Periorbital puffiness	Thinned lateral eyebrows	Upward slanting eyebrows	Distichiasis upper lashes						Paucity of lower lashes	Sclerotic folds	Blurring corneal/ocular	Short palpebral fissures	Impaired vision/nyctalmas	Blepharitis/conjunctivitis	Flattened nasal bridge	Bulbous nasal tip	Septum below alae nasi
<b>FFDD Type I/Brauer / Autosomal recessive</b>																												
Brauer et al, 1929	1	38	36	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Jensen et al, 1971	2	7	7	-	3	1	-	5	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
McGeech & Reed, 1973	1	31	25	6	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3								
Magd et al, 1988	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
García-Minaur & Linares, 1995	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
McGaughran & Altinos, 2002	1	2	2	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	2								
García-Río et al, 2007	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-								
<b>FFDD Type II/Brasler / Autosomal recessive</b>																												
Di Lernia et al, 1993	1	2	2	-	-	2	-	1	1	-	2	-	-	-	1	1	2	-	-	-								
Artlich et al, 1992	1	3	3	-	1	3	1	1	2	1	1	1	1	-	-	1	1	-	-	1								
Ward & Moss, 1994	1	3	2	1	-	-	-	3	3	1	2	1	-	-	2	1	1	-	-	-								
Masuro, 1995	1	3	3	-	-	1	-	1	2	1	1	1	1	-	-	1	1	-	-	1								
Tsuai et al, 1995	1	3	3	-	2	-	2	2	-	2	-	-	-	2	2	-	2	-	-	1								
Kaplan et al, 1995	1	2	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	-	1	1	-	-								
Kent et al, 2007	1	2	1	1	-	-	-	2	2	2	2	-	-	1	2	1	1	-	-	-								
Graf-Neumann et al, 2009	1	4	4	-	-	-	1	4	3	3	-	-	-	3	1	-	-	-	-	4								
<b>FFDD Type III/Seteis / Autosomal recessive</b>																												
Seteis et al, 1963*	3	5	5	-	5	2	1	5	4	5	4	4	3	1	1	3	5	4	5	1								
Rudolph et al, 1974*	1	1	1	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1								
Manson et al, 1987*	2	2	2	-	-	1	2	2	2	2	2	2	-	-	2	2	2	1	1	-								
Vazquez-Botet & Cabon, 1989*	1	2	2	-	-	2	2	2	2	2	2	-	-	2	2	2	2	1	-	-								
Clark et al, 1989	3	3	3	-	1	3	2	3	3	3	2	-	-	2	2	2	3	1	1	3								
Matsumoto et al, 1990	1	1	1	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1								
Al-Gazal & Al-Talabani, 1996†	1	2	2	-	1	1	1	2	2	2	1	-	-	1	-	-	2	2	1	2								
Tay et al, 1996	1	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-								
Sumer & Gonzalez, 1997*	1	2	2	-	2	2	2	2	2	2	2	-	-	2	2	2	2	2	2	-								
McGaughran & Altinos, 2002	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	-	-	1	1	1	1	1	1	1								
Rosenberg & Drollet, 2004	1	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	-	-	1	1	1	1	1	1	1								
Current paper†	1	2	2	-	2	1	2	2	2	2	2	1	-	-	2	2	2	2	2	2								
<b>FFDD Type IV/Preauricular / Autosomal recessive or X-linked</b>																												
Kowakli & Fenske, 1992	1	3	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Drollet et al, 1997	7	9	-	-	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Stone & Burge, 1998	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Wells & Weedon, 2001	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
Prescott et al, 2006‡	3	3	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1								
Krathen et al, 2008	1	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								

Categorizations are defined as follows: FFDD type I/Brauer: patients have autosomal dominant inheritance of temporal lesions and few other findings. FFDD type II/Brauer-Seteis: patients have autosomal dominant inheritance of temporal lesions with variable expression of Seteis-like features. FFDD type III/Seteis: patients have autosomal recessive inheritance of bitemporal lesions and typical dysmorphic facial features. FFDD type IV/preauricular dermal dysplasia: patients have only preauricular lesions and no temporal lesions or other dysmorphic features. Both autosomal dominant and recessive inheritance have been described.

Bolded physical features are those that are found in more than 50% of Seteis patients.

\*Patients reported in these papers are from the same region in Puerto Rico and are likely to carry the same *TWIST2* mutations causing Seteis syndrome.

†Other *TWIST2* mutations have been found in these families.

‡Two patients have tested negative for *TWIST2* mutations.

FFDD, focal facial dermal dysplasia.

single base deletion, c.168delC, was detected in both affected sibs (figure 1A, II-1 and II-5). The father (I-1), mother (I-2), and sibs II-3 and II-4 were heterozygous for the mutation. The single base deletion caused a frameshift mutation, which altered the encoded amino acid sequence from residue 57 through 100, after which a stop codon truncated the protein (p.S57AFsX45) (supplement 1).

#### Review of the literature and reclassification of the FFDD subtypes

The clinical manifestations, inheritance, and previous subtype classification of 145 reported FFDD patients were reviewed (table 1). Patients in families with autosomal dominant temporal lesions and essentially no other FFDD manifestations remain classified as type I (Brauer phenotype).<sup>1,4,5,20-24</sup> Patients in families with autosomal dominant temporal lesions and various Setleis-like features were reclassified as type II ('Brauer-Setleis phenotype').<sup>11-18</sup> Patients with the autosomal recessive Setleis syndrome phenotype remain classified as type III.<sup>3,7-10,25-30</sup> Patients with autosomal dominant or recessive preauricular and/or cheek lesions were assigned to a new subtype, type IV.<sup>3,6,31-34</sup>

#### DISCUSSION

Recently, homozygous *TWIST2* mutations were identified in patients with Setleis syndrome from two unrelated consanguineous families, while patients from five other Setleis syndrome families did not have *TWIST2* mutations.<sup>19</sup> The *TWIST2* gene encodes a bHLH transcription factor that is conserved in evolution and plays a role in mammalian facial dermal development.<sup>19,35,36</sup> Analogous manifestations were observed in *twist2* knockout mice, substantiating the role of this bHLH transcription factor in facial development.<sup>19</sup> Here, a third Mexican family is described in which the two affected sibs had the characteristic Setleis syndrome phenotype and a homozygous *TWIST2* frameshift mutation. In addition to the bitemporal lesions, the affected sibs also had the typical facial features including the periorbital puffiness with wrinkled skin, absence of lower eyelashes and upper eyelid distichiasis, sparse lateral and upslanting eyebrows, and the epicanthal folds seen in other type III cases.<sup>3,7-10,23,25-30</sup>

Of note, the heterozygous members of this Mexican family had eyelash manifestations including upper lid distichiasis and partial absence of the lower eyelashes (figure 1). The eye findings in the parents and two heterozygous sibs provide evidence for the subtle expression of the syndrome in heterozygous members of Setleis syndrome families. To our knowledge, the Arab family with the *TWIST2* Q119X mutation is the only other Setleis syndrome family reported in which heterozygous members had the bitemporal scar and/or other syndromic findings.<sup>6</sup> The presence of minor syndromic features in heterozygous relatives may be due to increased expression of the target facial developmental genes that *TWIST2* normally inhibits, such that heterozygosity may establish a gradient of inhibition that may result in subtle facial manifestations. Such expression in these type III FFDD heterozygotes with *TWIST2* mutations may account for the previous controversy concerning the syndrome's mode of inheritance. Clearly, efforts should be directed to examine carefully the heterozygous relatives of previously reported Setleis syndrome patients for subtle expression of syndromic features, as well as to determine if they have *TWIST2* mutations. Thus, the Mexican-Nahua family adds a third Setleis syndrome family with a *TWIST2* mutation, confirms the autosomal recessive inheritance of the full type III FFDD phenotype, and provides support for minor FFDD manifestations in *TWIST2* heterozygotes.

Review of the previously reported FFDD patients led to a reclassification of their subtypes based on their clinical features and inheritance pattern in each family (table 1). Types I and III FFDD remain as the autosomal dominant Brauer phenotype<sup>1</sup> and autosomal recessive Setleis syndrome,<sup>2</sup> respectively. Type II FFDD now includes patients with the 'Brauer-Setleis phenotype' who have autosomal dominant inheritance of the bitemporal lesions and variable expression of some Setleis syndromic features, particularly distichiasis of the upper lashes and absent or decreased lower lashes. FFDD type IV is a new subtype for patients with the unique preauricular dysplasia, including the autosomal recessive family reported by Kowalski and Fenske<sup>4</sup> and other families with sporadic or autosomal dominant inheritance of the preauricular lesions.<sup>6,31-34</sup> Of these, the only two tested, unrelated sporadic patients with preauricular lesions, did not have a *TWIST2* mutation.<sup>33</sup> The shared features of the subtypes indicated in table 1 suggest a syndromic continuum, perhaps due to different, but related, gene defects in the facial ectodermal development pathway. Future studies should determine if the type II 'Brauer-Setleis' patients have *TWIST2* mutations or lesions in other genes that interact with this transcription factor and alter facial development.

**Acknowledgements** We thank the family for their kind collaboration and Nicole Kelly for her administrative expertise.

**Competing interests** None.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** This study was conducted with the approval of the Ethics Committee of the National Institute of Pediatrics, Mexico City, Mexico, and the Institutional Review Board of the Mount Sinai School of Medicine.

**Contributors** DEC and CEV contributed equally to this work. All authors were involved in the concept, design, or analysis and interpretation. DEC, CEV, AY, and RJD were involved in drafting and revising the article. All authors approved the final manuscript.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

#### REFERENCES

- Brauer A. Hereditäre symmetrischer systematischer neevus aplasticus bei 38 Personen. *Derm Wochr* 1929;88:1163-8.
- Setleis II, Kramer B, Valcarlos M, Einhorn AH. Congenital ectodermal dysplasia of the face. *Pediatrics* 1963;32:540-8.
- Kowalski DC, Fenske NA. The focal facial dermal dysplasia: Report of a kindred and a proposed new classification. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:575-82.
- McGeoch AH, Reed WB. Familial focal facial dermal dysplasia. *Arch Dermatol* 1973;107:591-5.
- Majidi MI, Prenchville JS, Esterly NB. Focal facial dermal dysplasia: Bitemporal lesions resembling aplasia cutis congenita. *J Am Acad Dermatol* 1986;18:1203-7.
- Drolet BA, Baselga E, Gossain AK, Levy ML, Esterly NB. Preauricular skin defects. A consequence of persistent ectodermal groove. *Arch Dermatol* 1997;133:1551-4.
- Marion RW, Chitayat D, Hutchison RG, Goldberg M, Sprinztein RJ, Cohen MM Jr. Autosomal recessive inheritance in Setleis bitemporal "forceps marks" syndrome. *Am J Dis Child* 1987;141:895-7.
- Al-Gazali LI, Al-Talabani J. Setleis syndrome: Autosomal recessive or autosomal dominant inheritance? *Clin Dysmorphol* 1996;3:249-53.
- Suiter LJ, Gonzalez C. Absent meibomian glands in Setleis syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:378-80.
- Frederick DR, Robb RM. Ophthalmic manifestations of Setleis forceps marks syndrome: A case report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:127-9.
- Di Lemia V, Neri I, Patrizi A. Focal facial dermal dysplasia: Two familial cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:389-91.
- Ward KA, Moss C. Evidence for genetic homogeneity of Setleis' syndrome and focal facial dermal dysplasia. *Br J Dermatol* 1994;130:645-9.
- Artlich A, Schwinger E, Meinecke P. Setleis (bitemporal "forceps marks") syndrome in a German family: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Clin Dysmorphol* 1992;1:157-60.
- Graef-Neumann LM, Stieler KM, Blume-Peytavi U, Tzschach A. Autosomal dominant inheritance in a large family with focal facial dermal dysplasia (Brauer-Setleis syndrome). *Am J Med Genet Part A* 2009;148A:746-50.
- Masuno MI, Imaizumi K, Makita Y, Nakamura M, Kuraki Y. Autosomal dominant inheritance in Setleis syndrome. *Am J Med Genet* 1995;57:57-60.
- Kent JS, Romanchuk KG, Lemire EG. Ophthalmic findings in Setleis syndrome: Two new cases in a mother and son. *Can J Ophthalmol* 2007;42:471-3.

## Genotype-phenotype correlations

17. **Tsuda S**, Kitamura M, Nishio T, Sasai Y, Yamashita Y, Kato H. Setleis' bitemporal "forceps marks" syndrome in a Japanese family. *Acta Derm Venereol* 1995;75:479-81.
18. **Kaplan P**, Krantz I, Mascarenhas M, Tunnesson W, Schulman S. Evidence that the Setleis and Brauer syndromes of focal dermal hypoplasia are the same entity. *Am J Hum Genet* 1995;57(Suppl):A93.
19. **Tukel T**, Sostic D, Al-Gazali LJ, Erazo M, Casasnova J, Franco HL, Richardson JA, Olson EN, Cadilla CL, Desnick RJ. Homozygous nonsense mutations in TWIST2 cause Setleis syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:289-96.
20. **Jensen NE**. Congenital ectodermal dysplasia of the face. *Br J Dermatol* 1971;84:410-16.
21. **McGeech AH**, Reed WB. Preliminary report on familial focal facial dermal dysplasia. *Aust J Dermatol* 1971;12:97-100.
22. **García-Minaur S**, Linares A. Setleis ("bitemporal forceps marks") syndrome. *Clin Dystrophol* 1995;4:173-5.
23. **McGaughran J**, Affimos S. Setleis syndrome: three new cases and a review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2002;111A:376-80.
24. **García-Río I**, González Pérez R, Arregui Munua MA, Triébol Urria I, Camero González L, Arrue Michelena I, Solórzua Archavala R. An 11-year-old boy with scars on the temples. *Pediatr Dermatol* 2007;24:555-6.
25. **Rudolph RI**, Schwartz W, Leyden JJ. Bitemporal aplasia cutis congenita. Occurrence with other cutaneous abnormalities. *Arch Dermatol* 1974;110:615-18.
26. **Vazquez Botet M**, Caban F. Bitemporal aplasia cutis congenita. *P R Health Sci J* 1989;8:259-61.
27. **Clark RD**, Golabi M, Lacassie Y, Hall B, Seto S. Expanded phenotype and ethnicity in Setleis syndrome. *Am J Med Genet* 1989;34:354-7.
28. **Matsumoto S**, Kuno T, Homasaki Y, Miyasaki S, Miyabara S, Narisawa Y. Setleis bitemporal "forceps marks" syndrome and its pathogenesis: a case report. *Acta Paediatr Jpn* 1991;33:186-90.
29. **Tay YK**, Morelli JG, Weston WL. Focal facial dermal dysplasia: report of a case with associated cardiac defects. *Br J Dermatol* 1996;135:607-8.
30. **Rosenberg JG**, Drolet BA. What syndrome is this? Setleis syndrome. *Pediatr Dermatol* 2004;21:82-3.
31. **Støve H**, Burge S. Focal facial dermal dysplasia with a hair collar. *Br J Dermatol* 1998;139:1136-7.
32. **Wells JM**, Weedon D. Focal facial dermal dysplasia or aplasia cutis congenita: a case with a hair collar. *Australas J Dermatol* 2001;42:129-31.
33. **Prescott T**, Devriendt K, Hamel B, Pasch MC, Peeters H, Vander Poorten V, Talleras O. Focal preauricular dermal dysplasia: distinctive congenital lesions with a bilateral and symmetric distribution. *Eur J Med Genet* 2006;49:135-9.
34. **Krathen MS**, Rosenbach M, Yan AC, Crawford GH. Focal preauricular dermal dysplasia: Report of two cases and review of literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:344-8.
35. **Barnes RM**, Frullis AB. A twist of insight—the role of Twist-family bHLH factors in development. *Int J Dev Biol* 2009;53:909-24.
36. **Franco HL**, Casasnovas J, Rodríguez-Medina JR, Cadilla CL. Redundant or separated entities?—roles of Twist1 and Twist2 as molecular switches during gene transcription. *Nucleic Acids Res* 2011;39:1177-86.





## Setleis syndrome in Mexican-Nahua sibs due to a homozygous *TWIST2* frameshift mutation and partial expression in heterozygotes: review of the focal facial dermal dysplasias and subtype reclassification

David E Cervantes-Barragán, Camilo E Villarroel, Alma Medrano-Hernández, et al.

*J Med Genet* 2011 48: 716-720  
doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100251

---

Updated information and services can be found at:  
<http://jmg.bmj.com/content/48/10/716.full.html>

---

### References

*These include:*

This article cites 36 articles, 6 of which can be accessed free at:  
<http://jmg.bmj.com/content/48/10/716.full.html#ref-list-1>

### Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

---

### Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections  
[Genetic screening / counselling \(685 articles\)](#)

---

### Notes

---

To request permissions go to:  
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:  
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:  
<http://group.bmj.com/subscribe/>

INP  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN