

Cuarto caso de síndrome de Langer-Giedion y TRPS-1 no delecionado. Variabilidad genotipo-fenotipo

Fourth case of Langer-Giedion syndrome without TRPS1 deletion. Genetic and phenotypic variability

Pilar Terrádez Marco¹, Ignacio Güemes Heras², Alberto Cuñat Romero³, Amparo Plasencia Couchud¹, Rosa Fornés Vivas⁴, Antonio Pérez Aytés⁵

¹Endocrinología infantil. Clínica Virgen del Consuelo. Valencia (España). ²Pediatría. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ³Radiología. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ⁴Urgencias Pediátricas. Hospital Católico Universitario Casa de Salud. Valencia (España). ⁵Unidad de Genética Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia (España)

Resumen

El síndrome de Langer-Giedion (LGS) es un síndrome de genes contiguos causado por una deleción del cromosoma 8q 23.3-q24.11 que afecta a los genes *EXT 1* y *TRPS 1*. El espectro clínico incluye retraso mental, talla baja, microcefalia, dismorfismo facial y exóstosis. Presentamos una lactante afecta de LGS con *TRPS1* no delecionado, hasta el momento el cuarto caso comunicado. Adicionalmente presenta deleción de *RAD 21*. Presenta anomalías esqueléticas, dismorfismo facial, retraso mental, además pubarquia prematura, siendo el segundo caso comunicado con LGS y pubarquia. Se evalúa la variabilidad genotipo-fenotipo por afectación de los genes implicados en LGS y el gen *RAD21* relacionado con el síndrome Cornelia de Lange-4 (CdLs-4).

Palabras clave: Síndrome Langer – Giedion, pubarquia precoz, exóstosis, *TRPS1* no delecionado, afectación de *RAD21*.

Abstract

Langer-Giedion syndrome (LGS) is a contiguous gene syndrome caused by a deletion on chromosome

8q23.3-q24.11 involving *TRPS1* and *EXT1* genes. LGS is characterized by the presence of developmental delay, short stature, microcephaly, facial dysmorphism and exostoses. We describe a female baby with LGS but without *TRPS1* gene deletion, this is the fourth case. Additionally *RAD21* is deleted. The case shows skeletal abnormalities, facial dysmorphism, mental retardation and premature pubarche, this is the second case reported with LGS and pubarche. Genotype to phenotype association is evaluated because LGS genes and *RAD21* had been recently found to cause Cornelia de Lange syndrome-4 (CdLs-4).

Key Words: Langer-Giedion syndrome, premature pubarche, exostoses, no *TRPS1* gene deletion, *RAD21* deletion.

Introducción

El Síndrome de Langer Giedion (LGS, OMIM:150230) o síndrome tricornofalángico tipo II (TRPS II), es un síndrome de genes contiguos descrito en 1973⁽¹⁾, causado por una deleción en hemigosis del Cromosoma (Cr) 8q 23.3-q24.11. Aunque la deleción puede ser de varios tamaños, la deleción suele afectar a los genes *EXT1* y *TRPS1*.

El LGS incluye la clínica de dos enfermedades autosómicas dominantes:

- La exóstosis múltiple hereditaria (MHE) por mutación inactivadora o deleción del gen *EXT1*.
- El síndrome tricornofalángico tipo I por haploinsuficiencia del gen *TRPS1*.

Correspondencia:

Pilar Terrádez Marco
Endocrinología infantil
Clínica Virgen del Consuelo, Literato Gabriel Miró
46008, Valencia, España, Tel: 620295250
E-mail: pilarterradez@hotmail.es
E-mail: guemes@pediatralasalud.es

Figura 1. Fotografía clínica de la paciente a la edad de 20 meses.



La afectación del *EXT1*, es la responsable del desarrollo de múltiples exóstosis cartilaginosas, por la afectación de la polimerización del heparan sulfato⁽²⁾, en la metáfisis y ocasionalmente en la diáfisis de huesos largos, siendo estos tumores generalmente benignos. Causan dolor por compresión del nervio⁽³⁾. Por otro lado, el defecto en el *TRPS1* causa un síndrome malformativo con dismorfismo craneofacial, anomalías esqueléticas y talla baja.

El espectro clínico del LGS incluye retraso mental, talla baja, microcefalia, dismorfismo facial y exóstosis. EL LGS muestra variabilidad fenotípica dependiendo de la pérdida de genes adicionales en la región afecta. Se han comunicado casos en la literatura de LGS sin afectación del gen *TRPS1*⁽⁴⁻⁶⁾. El gen *RAD21* se ha relacionado con el síndrome de Cornelia de Lange tipo 4 (CDLS4, OMIM: 614701)^(7,8), síndrome con delección que afecta al cromosoma 8q24.11, cuyo fenotipo incluye talla baja, sinofridia, micrognatia, braquidactilia, anomalías vertebrales y retraso mental.

Presentamos una lactante afectada de LGS con pubarquia, con *TRPS1* no delecionado y afectación del *RAD21*.

Caso Clínico

Estudiamos una lactante mujer de seis meses de edad, que es remitida a la consulta externa de endocrinología pediátrica por presentar vello púbico en el contexto de síndrome dismórfico en estudio.

Se trata de una hija de padres sanos, no consanguíneos, fruto de un embarazo de 34 semanas con Retraso de Crecimiento Intrauterino (RCIU), finalizado por cesárea urgente debido a alteraciones del registro cardiotocográfico. Precisa reanimación tipo I, consiguiendo test de Apgar 6/7, procediéndose al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) por distres respiratorio y muy bajo peso al nacimiento (MBPN). A la exploración física en la UCIN se observa neonato mujer, pequeño para la edad gestacional III (PEG III) con peso de 1300g ($p < 1$, -2,8 DE), talla de 37 cm ($p < 1$, -4,09 DE) y perímetro cefálico de 27 cm ($p < 1$, -2,68 DE)⁽⁹⁾, con el siguiente fenotipo: microcefalia, párpados superiores caídos con pestañas largas, bulbo nasal grande con narinas hipoplásicas que dejan ver columnela, labio superior muy fino con morfología en tienda de campaña, paladar ojival, mentón prominente con barbilla puntiaguda, grandes pabellones auriculares, mamilas separadas e hipotonía muscular.

En la consulta de endocrinología, a los seis meses de vida, en la exploración se evidencia un peso de 5240g ($p < 1$, -2,55DE), una talla de 58,5cm ($p < 1$, -3,11DE), una facies tosca (cejas grandes y frondosas con sinofridia, nariz bulbosa con punta amplia y evertida, filtrum largo, plano y amplio, labio superior fino, vermillón puntiagudo y orejas grandes de implantación baja), existe vello púbico que se extiende sobre todo en labios mayores (Tanner II) (Figura 1), presenta hipotonía axial con tendencia al opistótonos y vómitos continuos.

Se realizan pruebas complementarias que muestran un índice de saturación de transferrina (IST) de 17%, una 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) de 5,18 ng/ml (VN < 3), una dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) de 380,9 microg/dl (VN 31,6-276), siendo el resto de valores normales para su edad. Al estudiar la edad ósea de la paciente, que es informada como acorde a la cronológica, se detecta una deformidad en cúbito izquierdo sugestiva de exóstosis cartilaginosa (Figura 2), por lo que se completa el estudio de imagen con una serie ósea que evidencia ensanchamientos costales en los bordes inferiores (Figura 3). La ecografía abdominal resulta sin hallazgos patológicos, descartándose la presencia de tumoración suprarrenal.

Se practicó un estudio genético a la paciente y a sus progenitores, que evidenció en la paciente un cariotipo convencional 46,XX con un exceso de material cromosómico en Cr14, procediéndose a un estudio con CGH-array (AffymetrixCytoScan 750 array) con

Figura 2. Radiografía de ambos miembros superiores de la paciente.

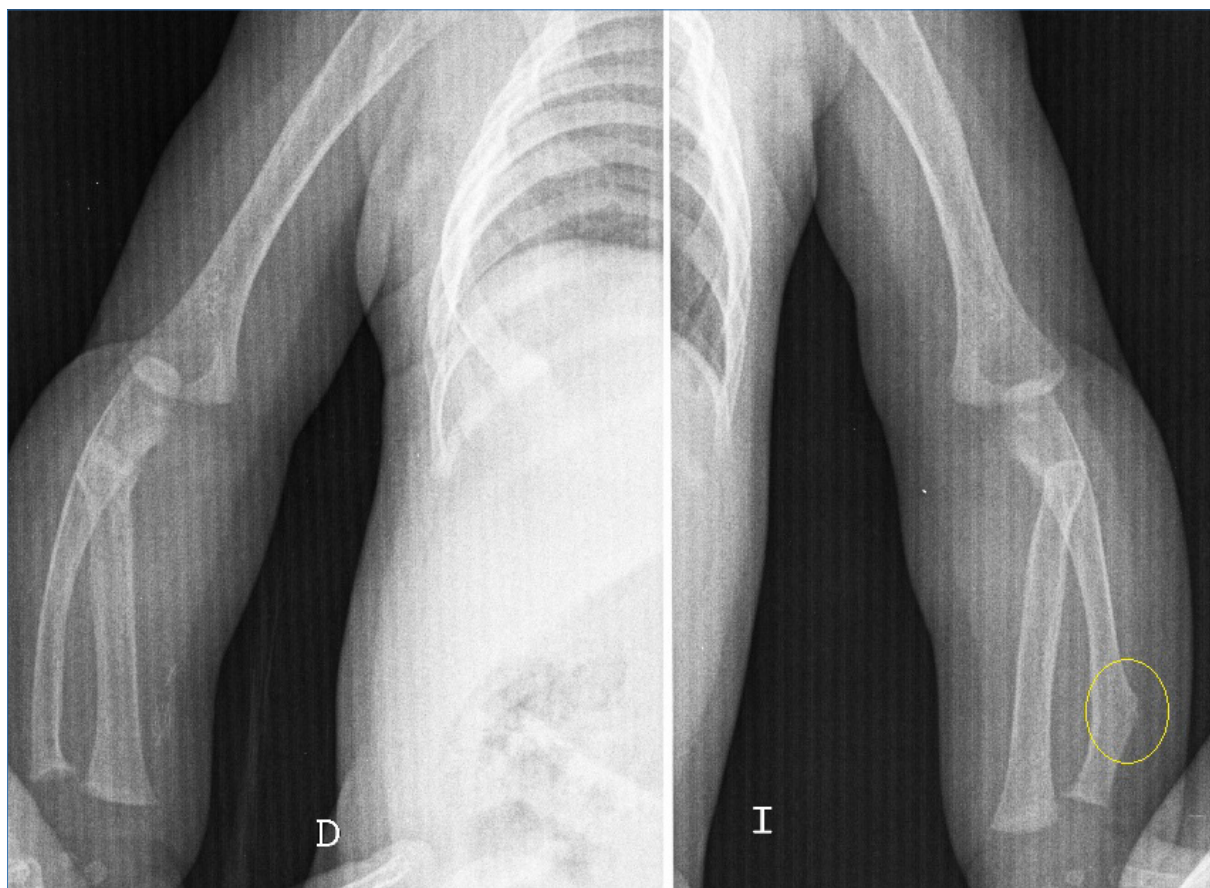


Figura 3. Radiografía posteroanterior de tórax de la paciente.

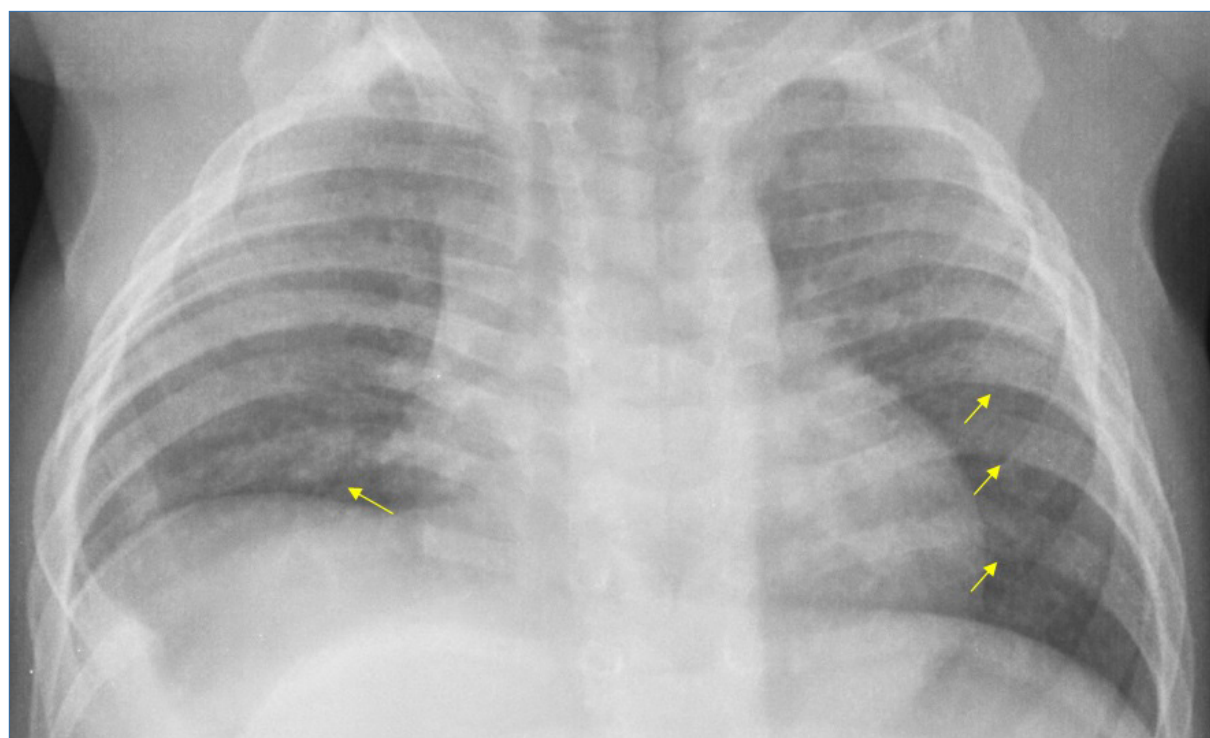
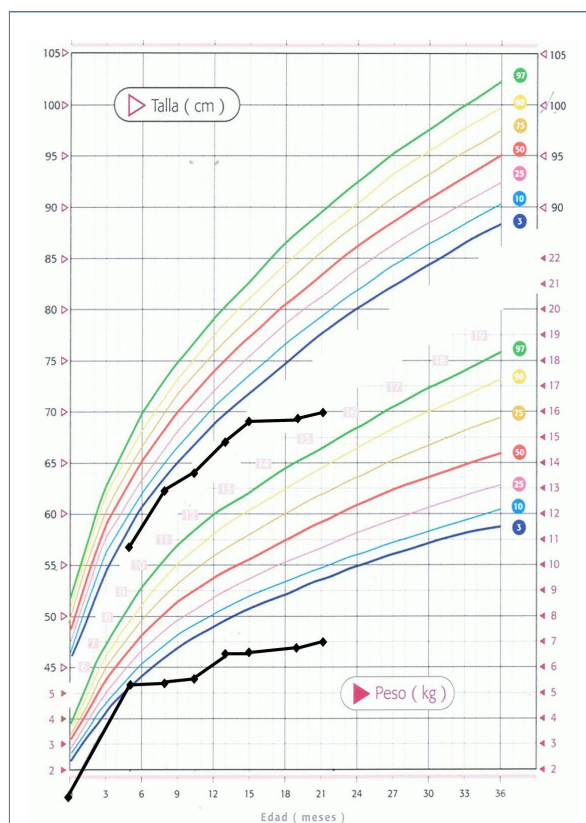


Figura 4. Curva evolutiva de somatometría de la paciente.



una resolución mínima de 100 kb que permite detectar variantes en número de copias. Se informa como:

- Duplicación de 0,5Mb de la región cromosómica 14q32.33; en esta región se han descrito deleciones y duplicaciones descritas en población control.
- Deleción de novo de 2,3Mb de la región cromosómica 8q23.3-24.1, descrita como alteración patológica asociada al síndrome de Langer Giedion, que afecta a la región codificante de los genes *EIF3H*, *UTP23*, *RAD21*, *NCRNA00255*, *C8orf85*, *SLC30A8*, *MED30* y *EXT1*. La deleción descrita no incluye al gen *TRPS1*.
- Los progenitores no son portadores de la deleción.

La evolución pondoestatural de la paciente a los 22 meses de vida (Figura 4), revela un empeoramiento: peso de 7000g (-3,81DE) y talla de 70 cm (-5,12 DE). Sin embargo, desde el punto de vista psicomotor, evoluciona lenta pero favorablemente. Mantiene retraso psicomotor, iniciando deambulación sin ayuda a los 28 meses de vida. Empieza a tener lenguaje verbal con bisílabos y ha desaparecido el cuadro emetizante.

Discusión y conclusiones:

El caso que se presenta, describe una niña con fenotipo LGS confirmado por CGH-Array, que revela una deleción de 2,3 MB en 8q 23.3-24.1, que afecta a la mayoría de los genes delecionados en LGS, excepto *TRPS1*, el cual no está delecionado. Hasta donde te-

Tabla 1. Características fenotípicas de los casos.

	Wuyts ⁵	McBrien ⁶	Pereza ⁴	Terrádez	CdLs4*
Microcefalia	+	+	+	+	+
Talla baja	-	-	-	+	-
Retraso psicomotor	+	+	+	+	+
Exostosis	+	+	+	+	-
Epífisis en cono	-	-	+	+	-
Cabello fino y disperso	-	+	+	+	-
Cejas frondosas	+	+	+	+	+
Sinofridia	+	-	-	+	+
Punta nasal bulbosa	-	-	+	+	-
Filtrum largo y plano	+	+	+	+	+
Labio superior fino	+	+	+	+	+
Orejas largas y prominentes	-	-	+	+	+
Otros hallazgos	Epilepsia	Escroto bifido	Adrenarquia Prematura	Pubarquia Hipotonía axial	

*Síndrome de Cornelia de Lange-4.

nemos constancia, este sería el cuarto caso comunicado.

Nuestra paciente presenta el espectro clínico del LGS, con talla baja, exóstosis, retraso en el desarrollo, presentando, además, hipotonía axial y pubarquia prematura. Dicha pubarquia la comparte con el caso comunicado por Perezza et al ⁽⁴⁾, siendo el nuestro, el segundo caso comunicado con LGS y TRPS 1 no delecionado y pubarquia precoz.

Comparando los cuatro casos de LGS y TRPS1 no delecionado (tabla 1)^(4,5,6) es de destacar que en el fenotipo hay ciertas diferencias entre ellos, siendo los más similares el comunicado por Wuyts et al ⁽⁵⁾ y el presente caso. Ello puede ser debido al tamaño y posición de los genes delecionados, así como al efecto posicional de genes contiguos.

En nuestro paciente, la deleción en el cromosoma 8 incluye los siguientes genes: *EIF3H*, *UTP23*, *RAD21*, *NCRNA00255*, *C8orf85*, *SCL30A8*, *MED30* y *EXT1*.

Las similitudes fenotípicas observadas en la literatura entre algunos casos de LGS, nuestro paciente y los referidos en la literatura con CdLS-4⁽⁷⁾ son atribuibles a la pérdida de material genético que afecte al gen *RAD21* o a la expresividad clínica del LGS, que al ser un síndrome de genes contiguos pudiera causar un defecto de función en el *RAD21*, sin pérdida demostrada de material genético dada la proximidad en el Cr⁽⁸⁾.

En nuestro caso no se ha realizado, por el momento, estudio de neuroimagen con RMN, ni densitometría, ni estudio de la función adrenal, como proponen Cappuccio et al ⁽⁷⁾, dado el antecedente de prematuridad de nuestra niña y su corta edad, situaciones que han motivado retrasar estas pruebas complementarias.

Nuestra paciente presenta signos propios de LGS (talla baja, exóstosis, microcefalia, dismorfia facial) y también comparte hallazgos con el CDLS-4, debido a la citada afectación del *RAD21*. Es de destacar el retraso psicomotor, la hipotonía axial y la pubarquia prematura, descritos en alguno de los cuadros de LGS de la literatura.

Dada la baja incidencia de estos pacientes, su variabilidad genética, la posibilidad de solapamiento de síndromes, que bien pudieran ser variaciones clínicas del mismo genotipo, podría ser de interés la existencia de grupos colaborativos a nivel nacional o internacional como proponen Cappuccio et al ⁽⁷⁾, que centraran los avances con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes, a nivel de rehabilitación e integración social.

Referencias Bibliográficas

1. Giedion A, Burdea M, Fruchter Z, Meloni T, Trosch V. Autosomal-dominant transmission of the tricho-rhino-phalangeal syndrome. Report of unrelated families, review of 60 cases. *Helv Paediat Acta* 1973; 28:249-259
2. MacCormik C, Leduc Y, Martindale D, Mattison K, Esford LE, Dyer AP et al. The putative tumour suppressor EXT 1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet* 1998; 19:158-161
3. Hennekam RCM. Hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 1991; 28:262-266.
4. Perezza N, Severinski S, Ostojić S, Volk M, Maver A, Baraba Dekanić K et al. Third case of 8q23.3-q24.13 deletion in a patient with Langer-Giedion syndrome phenotype without TRPS1 gene deletion. *Am J Med Genet* 2012; Part A. 158A:659-663.
5. Wuyts W, Roland D, Lüdecke HJ, Wauters J, Foulon M, Van Hul W et al. Multiple exostoses, mental retardation, hypertrichosis, and brain abnormalities in a boy with a de novo 8q24 submicroscopic interstitial deletion. *Am J Med Genet* 2002; 113:326-332.
6. McBrien J, Crolla JA, Huang S, Kelleher J, Gleeson J, Lynch SA. Further case of microdeletion of 8q24 with phenotype overlapping Langer-Giedion without TRPS deletion. *Am J Med Genet* 2008; Part A 146A:1587-1592.
7. Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, Izzo A, Riccio MP et al. Complex Chromosomal rearrangements causing Langer-Giedion syndrome atypical phenotype: Genotype-Phenotype correlation and literature review. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(3):753-9
8. Deardoff MA, Wilde JJ, Albrecht M, Dickinson E, Tennstedt S, Braunholz D et al. RAD 21 Mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 1014-1027.
9. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. 'Accesed 5 May 2014' http://www.aeped.es/sites/default/files/eecweb14_09_10.pdf