



ORIGINAL BREVE

Discondrosteosis de Leri-Weill. Mutación en gen SHOX y expresividad variable

I. Llano-Rivas^{a,*}, J. Fernández-Toral^a e I. Navarro-Vera^b

^a Unidad de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Laboratorios CAGT, Zaragoza, España

Recibido el 22 de julio de 2010; aceptado el 17 de enero de 2011

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Leri y Weill;
Displasia mesomélica;
Deformidad de Madelung;
Gen SHOX

KEYWORDS

Leri-Weill syndrome;
Mesomelic dysplasia;
Madelung's deformity;
SHOX gene

Resumen

Introducción: La primera descripción de una displasia mesomélica con acortamiento de extremidades fue realizada por Leri y Weill en 1929. De entonces se ha conocido el gen causal: SHOX, localizado en Xp22 y en Yp11.3, cuyas mutaciones se identifican entre el 56 y el 100% de los pacientes.

Pacientes y métodos: Una de nuestras observaciones es familiar y la otra, aislada. Los diagnósticos en ambos casos fueron clínicos, apoyados por la radiología y el estudio molecular del gen SHOX por MLPA.

Conclusiones: Su conocimiento tiene implicaciones terapéuticas dada la favorable evolución con hormona de crecimiento, además de posibles actuaciones quirúrgicas y del asesoramiento genético, dado su carácter hereditario autosómico dominante.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Leri-Weill dyschondrosteosis. A variable expression SHOX gene mutation

Abstract

Introduction: A mesomelic dysplasia with shortened limbs was first described by Leri and Weill in 1929. Since then the causal gene has been known as SHOX (short stature homeobox) gene, located in Xp22 and Yp11.3, with mutations being identified in between 56% and 100% of the patients.

Patients and methods: One of the observations is familial and the other is an isolated case. The diagnosis in both cases was clinical, supported by radiology and a molecular study of the SHOX gene using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isallano@gmail.com (I. Llano-Rivas).

Conclusions: Knowledge of this condition has therapeutic implications, given the favourable progress with growth hormone treatment, as well as possible surgical procedures and genetic counselling, due to its autosomal dominant hereditary character.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La primera descripción de talla baja por acortamiento mesomélico fue realizada por Leri y Weill en 1929¹. Desde entonces, se han publicado otras entidades con acortamiento predominante de dicho segmento². El síndrome de Leri-Weill (SLW) es una de ellas y afecta a las 4 extremidades, mostrando cúbitus valgus, subluxación distal cubital, fusión prematura de las epífisis, y metacarpos y metatarsos cortos. Otras alteraciones son paladar alto, anomalía de las orejas y cuello corto³. Una característica clínica y radiológica es el incurvamiento del radio y la deformidad de Madelung, que se desarrolla, en la mayoría de los casos, durante la adolescencia y es más frecuente en mujeres. Se describe como «en dorso de tenedor», con ensanchamiento importante de la articulación de la muñeca, generalmente bilateral⁴. Su definición radiológica es una incurvación del radio con la epífisis distal en forma triangular, el ápex dirigido a la línea media, luxación dorsal del cúbito y aumento del espacio entre éste y el radio en el tercio distal⁵.

Una de las causas genéticas más frecuentes de talla baja son las mutaciones en el gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas Xp22 e Yp11.3, y en el que se han descrito más de 50 sobre todo en pacientes con la llamada «idiopática», en los diagnosticados de síndrome de Leri-Weill o en el de Langer⁶.

Pacientes y métodos

Caso 1

Dos hijos varones de un matrimonio no consanguíneo hasta dos generaciones previas, procedentes de una zona rural ancestralmente aislada del occidente de Asturias. Padres sanos, ambos de talla baja, sin desproporción de segmentos. Él mide 155 cm y ella 145,5 cm. Otro hijo, varón, sano. En la radiografía de carpo, ambos tienen un ángulo carpal dentro de los límites normales (fig. 1), aunque con una evidente inclinación de la cabeza radial, discreta incurvación externa y ensanchamiento diafisario bilateral, sin evidencia de deformidad de Madelung.



Figura 1 Imagen radiográfica del antebrazo del padre.

El primer hijo presentó desde lactante un progresivo hipocrecimiento, con acortamiento mesomélico en las 4 extremidades. Actualmente, adulto, mide 140 cm con envergadura de 117 cm. Muestra engrosamiento y deformación en «dorso de tenedor» en ambas muñecas. En la radiografía, acortamiento cubital bilateral, y la cabeza proximal del cúbito está luxada. Ambos radios son curvos y con ensanchamiento de la diáfisis en forma de «J», más afilamiento de la carilla articular distal, conformando todo ello la deformidad de Madelung. En las extremidades inferiores, tibias cortas, ensanchadas.

El segundo hijo, también adulto actualmente, mostró desde neonato acortamiento y ensanchamiento de ambos segmentos mesomélicos en las extremidades superiores. Radiológicamente, los hallazgos son similares a los del hermano mayor (fig. 2).

El análisis molecular del gen SHOX (técnica MLPA con SALSA P018C SHOX MLPA Kit: MRC Holland, Ámsterdam), se realizó en ambos padres e hijo mayor. En el padre y en el hijo se encuentra un patrón anómalo deleciónado de las sondas específicas del gen SHOX y de otras complementarias a XpPAR (fig. 3).

Caso 2

Paciente de 13 años y 10 meses, con talla baja. Hija única de pareja sana, no consanguínea y de talla normal, sin antecedentes familiares de hipocrecimiento. Nació con longitud



Figura 2 Imagen radiográfica evolutiva (infantil y adulta) del antebrazo de uno de los hijos afectados.

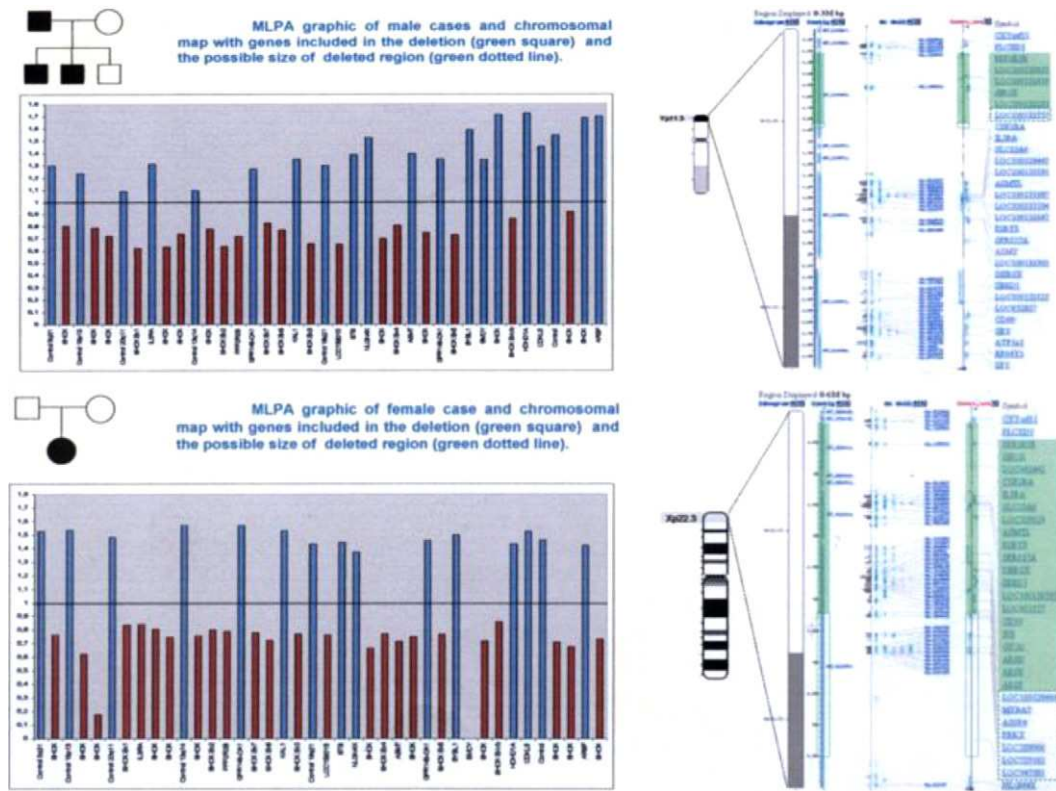


Figura 3 Estudio MLPA de los pacientes reseñados: Arriba, casos de la familia 1, y abajo, caso 2.

de 46 cm (p3), peso de 3.250 g (p50) y perímetro cefálico de 34 cm (p50). A los 4 años, se apreció un acortamiento del cúbito y en las radiografías una inclinación de la metafisis del radio en ambos antebrazos. Actualmente su talla es 147,5 cm (< P3), el peso está en p75 y el perímetro cefálico en p70, la envergadura es 137,5 cm y la edad de maduración ósea 14 años, siendo el desarrollo puberal normal, con menarquía a los 11 años y 10 meses. No refiere dolores óseos ni limitaciones funcionales, salvo la supinación incompleta.

Muestra acortamiento mesomélico, ensanchamiento de región distal del antebrazo y deformidad de Madelung. No presenta otros rasgos dismórficos.

El cariotipo, 46, XX. En la radiografía se aprecia una subluxación de la cabeza distal del cúbito, acortamiento e incurvación del radio y acuñamiento triangular del carpo (fig. 4).

El estudio molecular del gen SHOX detecta un patrón anómalo deleciónado de las sondas específicas y de otras complementarias a la región cromosómica Xp PAR1 (fig. 3). El estudio radiológico y molecular de ambos padres es normal, por lo que se concluye que la mutación es no heredada, aunque no puede descartarse la posibilidad de un mosaico germinal en un progenitor.

Discusión

El diagnóstico de SLW es fundamentalmente clínico y radiológico. La disminución de la talla es variable, aunque suele ser de intensidad moderada y su instauración, progresiva a lo largo del período de crecimiento. En todos los casos existe algún grado de deformidad de Madelung o muñeca en «dorso

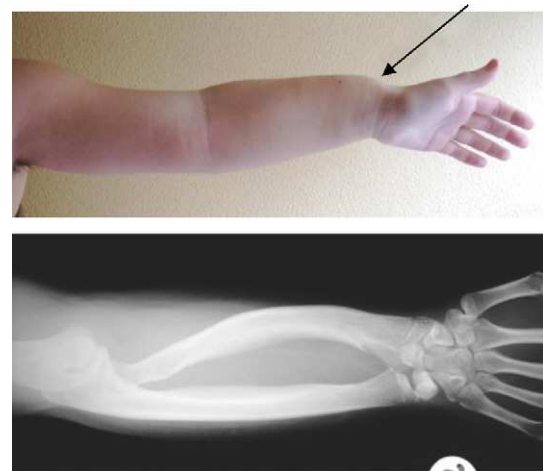


Figura 4 Antebrazo y muñeca y su correlación radiológica en el caso 2.

de tenedor», si bien puede pasar desapercibida hasta la adolescencia. Esta requiere de tres criterios radiológicos para su diagnóstico: a) acortamiento del radio; b) angulación de las carillas de la articulación radio-cubital, y c) acuñamiento de los huesos del carpo entre el cúbito y el radio⁷. Radiológicamente, podemos clasificarla en 2 tipos: a) distal, cuando sólo está afectada la porción distal del radio, y b) completa, cuando la morfología de todo el antebrazo está alterada. En el 69% de los pacientes con SLW se presenta la deformidad distal y en el 31% es completa, uni o bilateral⁸.

En 1997 se describió por dos grupos, Rao et al y Ellison et al, el gen SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) como un candidato para actuar sobre el crecimiento lineal y el desarrollo esquelético². Codifica para un factor de transcripción de 225 a 239 aminoácidos. La proteína inducida está involucrada en la regulación del desarrollo, diferenciación y organogénesis, con una expresión limitada en espacio y tiempo^{2,7}.

En pacientes con talla baja idiopática, se han encontrado deleciones génicas completas o intragénicas (predominio de mutaciones sin sentido) entre un 2 y un 22%⁹; en el SLW, entre un 56 y un 100% en heterocigosis^{2,9}, y en homocigosis en la displasia de Langer¹⁰. Están localizadas a lo largo de toda la secuencia génica, aunque una mutación puntual en el exón 5 (C674T) que ocasiona una proteína truncada por un codón de terminación prematura se ha encontrado en varios pacientes con SLW y/o talla baja idiopática, por lo que su presencia se valora como un probable «punto caliente»⁸.

La relación fenotipo-genotipo es muy pobre, pues ella no existe entre la disminución de la talla o de la severidad de la deformidad de Madelung con grandes deleciones o mutaciones puntuales. El fenotipo está dado por la cantidad de deficiencia del producto génico funcional y no por el tipo de mutación génica, ya que mientras la haploinsuficiencia origina el SLW, la deficiencia completa se manifiesta como la displasia mesomélica de Langer¹¹. Los pacientes con haploinsuficiencia del gen SHOX y SLW, o con síndrome de Turner, muestran manifestaciones clínicas: acortamiento del segmento mesomélico de las extremidades, deformidad de Madelung e hipertrofia muscular⁵, siendo la talla baja desproporcionada la característica más común y constante.

Las mutaciones del gen SHOX son entonces la causa principal del SLW, sin evidencia actual de la acción de otros genes en la patogénesis de la enfermedad¹². El hallazgo de una mutación específica en un SLW lo confirma, aunque no encontrarla no excluye el diagnóstico. Este tiene implicaciones terapéuticas pues la hormona de crecimiento puede mejorar la talla final^{2,7}. Otras actuaciones, quirúrgicas, son la corrección de la angulación radiocarpiana o el alargamiento óseo en caso de dolor, trastornos funcionales o hipocrecimiento patológico no corregido con la hormona de crecimiento⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Leri A, Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseuse: la dyschondrosteose. *Bull Soc Med Hop.* 1929;53:1491–4.
2. Spranger JW, Brill P, Poznanski A. Bone dysplasias. An atlas of genetic disorders of skeletal development. 2.^a ed. Nueva York: Oxford University Press; 2001.
3. Leka S, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Ikanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX Gene. *Hormones.* 2006;5:107–18.
4. Grigelioniene G, Schoumans J, Neumeyer L, Anders S, Eklöf O, Enkvist O, et al. Analysis of short stature homeobox-containing gene (SHOX) and auxological phenotype in dyschondrosteosis and isolated Madelung deformity. *Hum Genet.* 2001;109:551–8.
5. Schiller S, Spranger S, Schechinger B, Fukami M, Merker S, Drop SLS, et al. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Leri Weill syndrome. *E J Hum Genet.* 2000;8:54–62.
6. Rappold G, Blum W, Shavrikova E, Crowe B, Roeth R, Quigley Ch. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007;44:306–13.
7. Solís Sánchez G, Alonso Villa MJ, Cepeda Martínez A, Díaz Vázquez C, López Benito MM, Barreiro Daviña J, et al. Dyschondrosteosis de Leri-Weill. Nueva aportación familiar. *An Esp Pediatr.* 1993;39:441–4.
8. Zebala LP, Manske PR, Goldfarb ChA. Madelung's deformity: a spectrum of presentation. *J Hand Surg.* 2007;32A:1393–401.
9. Benito-Sanz S, Thomas S, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla J, et al. A Novel class of pseudoautosomal region 1 deletions downstream of SHOX is associated with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet.* 2005;77: 533–44.
10. Rappold G. SHOX deficiency – The past and the future. *Topical Endocrinology.* 2001;Suppl 10:16–8.
11. Zinn A. SHOX deficiency: genetic variations. *Topical Endocrinol.* 2001;Suppl 10:18–9.
12. Falcinelli C, Lughetti L, Percespe A, Calabrese G, Chiarelli F, Cisternino M, et al. SHOX point mutations and deletions in Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Med Genet.* 2002;39:e33.