

# Síndrome de Langer-Giedion con delección 8q23.1-q24.12, diagnosticado por hibridación genómica comparativa

*Langer-Giedion syndrome with 8q23.1-q24.12 deletion diagnosed by comparative genomic hybridization*

Dr. Felipe Ruiz-Botero<sup>a</sup> y Dr. Harry Pachajoa.<sup>b</sup>

## RESUMEN

El síndrome de Langer-Giedion, también conocido como síndrome tricorriñofalángico tipo II, es una enfermedad hereditaria multisistémica que pertenece al grupo de síndromes por delección de genes contiguos. La causa de este síndrome es una delección heterocigota que compromete, por lo general, la región 8q23.3-q24.11 y afecta, principalmente, los genes TRPS1, RAD21 y EXT1. Este síndrome se caracteriza por osteocondromatosis múltiple en las extremidades, hipertrichosis y fenotipo facial, que incluye pelo escaso en el cuero cabelludo, orejas grandes sobresalientes y nariz larga con una punta bulbosa.

Se reporta el caso de un paciente colombiano con hallazgo de delección en la región cromosómica 8q23.1-q24.12 mediante técnicas de hibridación genómica comparativa y hallazgos clínicos clásicos. Este es el primer caso reportado en Colombia.

**Palabras clave:** síndrome de Langer-Giedion, síndrome tricorriñofalángico tipo II, exostosis múltiple.

## ABSTRACT

The Langer-Giedion syndrome, also known as trichorhinophalangeal syndrome type II, is a hereditary multisystemic disease part of the group of contiguous gene deletion syndromes. The cause of this syndrome is a heterozygous deletion that involves the chromosomal region 8q23.3-q24.11 and mainly affects genes TRPS1, RAD21, and EXT1. This syndrome is characterized by the presence of multiple osteochondromas in limbs, hypertrichosis, and facial phenotype that includes sparse scalp hair, large laterally protruding ears, a long nose with a bulbous tip. We report the case of a Colombian patient with finding of an 8q23.1-q24.12 deletion by comparative genomic hybridization array technique and classical clinical findings, being the first case reported in Colombia.

**Key words:** Langer-Giedion syndrome, trichorhinophalangeal syndrome type II, multiple exostoses.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e228>

a. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) de la Facultad de Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

b. Fundación Clínica Valle del Lili. Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) de la Facultad de Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Correspondencia: Dr. Felipe Ruiz-Botero, [Fruiz@icesi.edu.co](mailto:Fruiz@icesi.edu.co).

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 10-9-2015

Aceptado: 18-1-2016

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Langer-Giedion (*Langer-Giedion syndrome*; LGS, por sus siglas en inglés; OMIM 150230), o síndrome tricorriñofalángico tipo II (*trichorhinophalangeal syndrome II*; TRPS II, por sus siglas en inglés), es una enfermedad hereditaria multisistémica que pertenece al grupo de síndromes por delección de genes contiguos. La causa de este síndrome es una delección heterocigota que compromete, por lo general, la región 8q23.3-q24.11, la cual afecta, principalmente, a los genes TRPS1, RAD21 y EXT1.<sup>1</sup>

El síndrome tricorriñofalángico tipo I (*trichorhinophalangeal syndrome I*; TRPS I, por sus siglas en inglés; OMIM 190350) fue descrito por Giedion en 1966. En 1984, Langer et al. describieron a varios pacientes con síndrome tricorriñofalángico asociado a la presencia de exostosis múltiples, sin déficit cognitivo. Revisaron 32 casos previamente publicados y discutieron la asociación con la delección 8q. A esta variación clínica se le llamó TRPS II o síndrome de Langer-Giedion.<sup>2-4</sup>

El LGS es una patología que presenta hallazgos clínicos que comprenden dos enfermedades independientes autosómicas dominantes, la exostosis múltiple hereditaria (*multiple hereditary exostoses*; MHE, por sus siglas en inglés; OMIM 133700), causada por mutaciones o delecciones en el gen EXT1 o EXT2, y la TRPS I, causada por haploinsuficiencia del gen TRPS1.<sup>1,5</sup>

Entre los hallazgos clínicos descritos en los pacientes con LGS se incluyen pelo escaso en el cuero cabelludo, orejas grandes sobresalientes, nariz larga con una punta bulbosa, surco nasolabial largo y plano, labios delgados, epísis en forma de cono, exostosis múltiples cartilaginosas (ahora conocidas como osteocondromas múltiples) y baja estatura.<sup>2</sup> Sin embargo, el LGS presenta un espectro de variabilidad clínica que depende de los genes afectados en la región deletada.<sup>2,6</sup> Otros hallazgos descritos en la literatura incluyen

déficit cognitivo de leve a moderado, síndrome nefrótico congénito, hidrometrocolpos, hipoacusia conductiva, deficiencia de la hormona de crecimiento, cloaca persistente, secuencia de *prune belly*, hendidura del paladar submucoso.<sup>1</sup> Pese a la variabilidad en el tamaño de la deleción, todos los pacientes con LGS tienen comprometidos los genes EXT1 y TRPS1.<sup>3,7</sup>

A continuación, presentamos el reporte de un paciente de origen colombiano con una deleción 8q23.1-q24.12, detectada por hibridación genómica comparativa *array* (*array comparative genomic hybridization*; a-CGH, por sus siglas en inglés) en asociación a la presencia de osteocondromas múltiples, y fenotipo facial compatible con LGS.

### REPORTE DE CASO

Paciente de origen colombiano y raza mestiza, producto de la primera gesta de padres no consanguíneos. La madre tenía 17 años de edad y el padre, 24 años al momento de la gesta. La historia prenatal materna no evidenció exposición a teratógenos u otras patologías de relevancia. Los reportes ecográficos durante el segundo y el tercer trimestre no mostraron alteraciones morfológicas. La atención del parto vaginal espontáneo se realizó a las 39 semanas de gestación, sin complicaciones.

Durante los primeros años de vida, el paciente presentó dificultades para la alimentación, reflujo gastroesofágico (RGE) y retardo en el desarrollo del lenguaje. A los cuatro años de edad, se evidenció la aparición de osteocondromatosis múltiple en las extremidades e hipertensión arterial sin causa, la cual ha sido manejada con amlodipino. Como antecedente, a los 9 años de edad, le realizaron una herniorrafia umbilical y circuncisión. Actualmente, está pendiente la fundoplicatura para el control del RGE.

El paciente fue remitido, a los 11 años de edad, al Servicio de Genética Pediátrica para la evaluación completa de un posible síndrome polimalformativo. Se realizó un examen físico completo, que evidenció, en cuanto a las medidas antropométricas, talla: 120,5 cm (< P 3); peso: 24,2 kg (P 3-P 10); índice de masa corporal (IMC): 16,64; perímetro cefálico (PC): 46 cm (< P 3). Además, mostró dimorfismo facial consistente en cejas gruesas y pobladas, hipertrichosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo derecho convergente con ptosis palpebral, sinofris, nariz bulbosa, puente nasal ancho, orejas evertidas, con hipoplasia del segmento superior

del hélix, trago bífido, antihélix serpinginoso y rotadas posteriormente. En el segmento inferior facial, un filtrum largo y prominente, maloclusión dental, amelogénesis imperfecta. Genitales: Tanner estadio 2, con escroto en chal. En las extremidades, se evidenciaron múltiples osteocondromas que alteraban la morfología normal de las extremidades, tanto visibles como palpables. En los pies, se observó la separación del segundo y tercer orjejo con desviación del tercero sobre el cuarto. En la piel, múltiples nevus epidérmicos, que predominaban en el tórax, el abdomen, el dorso, el cuello y el rostro (*Figuras 1 y 2*).

Inicialmente, se realizaron estudios de cariotipo bandedo G, debido al dimorfismo facial del paciente en asociación a osteocondromatosis múltiple. Sin embargo, el resultado de este no reportó alteraciones citogenéticas. Estudios complementarios imagenológicos informaron que la resonancia nuclear magnética de cerebro había mostrado signos de pérdida de volumen no acorde a la edad del paciente y había evidenciado un quiste aracnoideo en la fosa posterior. En

FIGURA 1. Paciente de 11 años de edad con síndrome de Langer-Giedion. Nótese la presencia de múltiples osteocondromas que alteran la morfología normal de las extremidades.



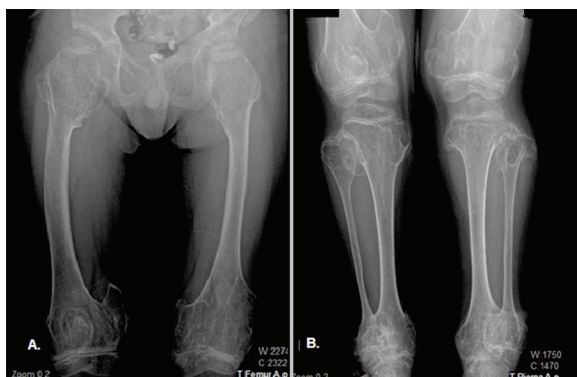
las radiografías de los miembros inferiores en el patrón trabecular se observa alteración en la densidad mineral ósea, ensanchamiento de las metáfisis proximales y distales del fémur, tibia y peroné de contornos irregulares, bien definidos, sin evidencia de trazos de fractura; en el fémur, múltiples lesiones pedunculadas, las cuales se alejaban de la epífisis con alteración en la

FIGURA 2. Nótense las cejas gruesas y pobladas, hipertrichosis, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, estrabismo derecho convergente con ptosis palpebral, sinofris, nariz bulbosa, puente nasal ancho, filtrum largo y prominente, y múltiples nevus epidérmicos.



FIGURA 3. A. Radiografía anteroposterior del fémur bilateral que evidencia la presencia de ensanchamiento de las metáfisis en asociación a osteocondromas múltiples que comprometen segmentos proximales y distales del fémur, que se alejan de la epífisis y alteran la relación articular coxofemoral por irregularidad del acetábulo, más evidente en el fémur derecho. También se observa la presencia de excrecencia ósea, que se proyecta de la cara medial de la diáfisis distal del fémur, más acentuado en el derecho.

3. B. Radiografía anteroposterior de rodillas y piernas que evidencia la presencia de ensanchamiento de las metáfisis proximales y distales del fémur, tibia y peroné, en asociación a la presencia de osteocondromas sésiles.



relación articular coxofemoral por irregularidad del acetábulo, más evidente en el lado derecho (Figura 3).

Las radiografías de los miembros superiores reportaron ensanchamiento de la metáfisis proximal del húmero de manera bilateral con lesiones exofíticas que se alejaban de la epífisis proximal (diámetro de las lesiones en el lado derecho: 3,2 cm; en el lado izquierdo: 4,0 cm). Se mostraron lesiones de similares características que comprometían el radio, la ulna distal y la escápula bilateral (Figura 4). Las lesiones en los miembros superiores e inferiores eran casi simétricas y compatibles con el antecedente de osteocondromatosis múltiple. Se realizó una evaluación neuropsicológica, que evidenció déficit cognitivo leve.

Se realizó un estudio de hibridación genómica comparativa *array*, en el que se identificó una delección de 13.023 Mb en la región cromosómica 8q23.1-q24.12, que implicaba, al menos, los genes EXT1 y TRPS1. Se trató de realizar estudios complementarios en los padres, pero, por motivos sociales, no fue posible.

## DISCUSIÓN

El TRPS I y II son síndromes por haploinsuficiencia de genes específicos.<sup>2,3,8,9</sup> El TRPS I es causado por delección o mutación heterocigota del gen TRPS1, a diferencia del TRPS II, el cual requiere, adicionalmente, la delección concomitante del gen EXT1.<sup>3,8,9</sup> Si solo

FIGURA 4. Radiografía anteroposterior de brazo derecho que evidencia el ensanchamiento de la metáfisis proximal del húmero con lesión ósea exofítica, sésiles que se alejan de la epífisis proximal. Lesiones de características similares comprometen la metáfisis distal de radio y ulna.



se encuentra afectado el gen EXT1, el paciente desarrolla exostosis cartilaginosa múltiple,<sup>2,3,5</sup> por lo que se sugiere que la presencia de copias únicas de dichos genes (dosis génica del 50% de lo normal) no son suficientes para el desarrollo normal, información que ha sido apoyada por la descripción de casos de pacientes con mosaicismo para TRPS II.<sup>10</sup> Los genes TRPS1 y EXT1 participan en la regulación del crecimiento longitudinal óseo. El TRPS1 codifica una proteína dedos de zinc multitempo, que se describe como represora de la activación transcripcional mediada por GATA.<sup>11</sup> El gen EXT1 codifica exostosinas glicosiltransferasas y participa en la biosíntesis de proteoglicanos de heparán sulfato y en la difusión de Hedgehog.<sup>12</sup>

Se considera que los hallazgos clínicos adicionales, como la presencia de déficit cognitivo, son causados por deleciones de mayor tamaño, que comprometen genes contiguos. Sin embargo, en la región afectada descrita para LGS, no se refieren otros genes (aparte de TRPS1 y EXT1) que hayan demostrado estar asociados con la presencia de patologías autosómicas dominantes.<sup>13</sup>

No obstante, en deleciones en las que se afecta la región 8q24, se propone la inactivación del gen CSMD3, el cual es expresado en el cerebro fetal y adulto, y se plantea como gen candidato para epilepsia mioclónica benigna adulta familiar.<sup>13</sup>

Riedl et al., en 2004, utilizando información publicada sobre deleciones en pacientes con LGS por Lüdecke et al. en 1991, concluyeron que el gen CSMD3 se encontraba afectado en todos los pacientes con LGS asociado a la presencia de déficit cognitivo y propusieron dicho gen como posible responsable de episodios convulsivos y déficit cognitivo en pacientes con LGS.<sup>13</sup> El CSMD3 es un gen de, aproximadamente 1.2 Mb, que consta de 73 exones. Es responsable de codificar una proteína transmembrana de múltiples dominios CUB y sushi, la cual se expresa, sobre todo, en cerebros fetales y adultos. Se ha sugerido como gen candidato en casos de epilepsia mioclónica benigna adulta familiar tipo 1.<sup>14</sup>

En el reporte actual, se describe un caso de un paciente, en el inicio de la adolescencia, con fenotipo clásico de LGS, con presencia de múltiples anomalías morfológicas, que incluían múltiples osteocondromas, hipertricosis, retardo en el desarrollo psicomotor y déficit cognitivo. Inicialmente, se realizó un estudio de cariotipo

bandeo G, cuyo reporte fue negativo para alteraciones citogenéticas, por lo que se decidió realizar un estudio de a-CGH, el cual identificó una deleción de 13.023 Mb que comprometía los genes EXT1 y TRPS1. Esto es congruente con el fenotipo reportado para deleciones similares. Cabe notar que se considera que el tamaño de la deleción identificada en el a-CGH debió haber sido detectada en el estudio de cariotipo, por lo que se cree que hubo un error de lectura.<sup>15</sup>

El caso actual presenta, entre sus signos clínicos, déficit cognitivo leve, y el estudio de a-CGH evidencia una deleción que compromete la región 8q24.1, sitio en donde se localiza el gen CSMD3.

Se considera que los hallazgos tanto clínicos como moleculares del caso apoyan la teoría propuesta por Riedl et al. en 2004; sin embargo, es necesaria la elaboración de estudios complementarios en pacientes con LGS que permitan confirmar el rol de CSMD3 como causal del déficit cognitivo y de episodios convulsivos en estos pacientes.

El síndrome de Langer-Giedion o TRPS II es una enfermedad de baja prevalencia causada por deleción de genes contiguos y de compromiso multisistémico.

Hasta la fecha, este es el único paciente reportado en la literatura de origen colombiano; sin embargo, la información presentada en este reporte de caso permite que se considere esta patología como posible diagnóstico diferencial en pacientes con osteocondromatosis múltiple en las extremidades, hipertricosis y fenotipo facial.

De igual manera, los hallazgos descritos en el caso actual apoyan el rol del compromiso del gen CSMD3 como causal de déficit cognitivo en pacientes con LGS. No obstante, se requieren estudios complementarios para confirmar dicha hipótesis. ■

## REFERENCIAS

1. Perez N, Severinski S, Ostojic S, Volk M, 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 A* 2012;158A(3):659-63.
2. Maas SM, Shaw AC, Bikker H, Lüdecke HJ, et al. Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome. *Eur J Med Genet* 2015;58(5):279-92.
3. Selenti N, Tzetis M, Braoudaki M, Gianikou K, et al. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. *Mol Cytogenet* 2015;8:64.
4. Langer LO Jr, Krassikoff N, Laxova R, Scheer-Williams M, et al. The tricho-rhino-phalangeal syndrome with exostoses (or Langer-Giedion syndrome): four additional patients

- without mental retardation and review of the literature. *Am J Med Genet* 1984;19(1):81-112.
5. Lüdecke HJ, Schaper J, Meinecke P, Momeni P, et al. Genotypic and phenotypic spectrum in the tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):81-91.
  6. Lüdecke HJ, Schmidt O, Nardmann J, von Holtum D, et al. Genes and chromosomal breakpoints in the Langer-Giedion syndrome region on human chromosome 8. *Hum Genet* 1999;105(6):619-28.
  7. Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner MJ, Wells DE, et al. Molecular definition of the shortest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;49(6):1197-206.
  8. Cappuccio G, Genesio R, Ronga V, Casertano A, 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.
  9. Chen CP, Lin MH, Chen YY, Chern SR, et al. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54(5):592-6.
  10. Shanske AL, Patel A, Saukam S, Levy B, et al. Clinical and molecular characterization of a patient with Langer-Giedion syndrome and mosaic del(8)(q22.3q24.13). *Am J Med Genet A* 2008;146A(24):3211-6.
  11. Malik TH, Shoichet SA, Latham P, Kroll TG, et al. Transcriptional repression and developmental functions of the atypical vertebrate GATA protein TRPS1. *EMBO J* 2001;20(7):1715-25.
  12. The I, Bellaiche Y, Perrimon N. Hedgehog movement is regulated through tout velu-dependent synthesis of a heparan sulfate proteoglycan. *Mol Cell* 1999;4(4):633-9.
  13. Riedl S, Giedion A, Schweitzer K, Müllner-Eidenböck A, et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer-Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A* 2004;131(2):200-3.
  14. Shimizu A, Asakawa S, Sasaki T, Yamazaki S, et al. A novel giant gene CSMD3 encoding a protein with CUB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3-q24.1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309(1):143-54.
  15. Tsang WK, Yang KW, Fong CM. Langer-Giedion syndrome: the evolving imaging features in hands and beyond. *Skeletal Radiol* 2014;43(2):251-5.