

## Reporte de Caso

### Discondrosteosis de Léri-Weill. Presentación de una familia afectada

Léri-Weill dyschondrosteosis. Presentation of an affected family

**Elayne Esther Santana Hernández**<sup>1</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

**Ana María González Anta**<sup>2</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6297-6330>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica, Holguín, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Fundamentación:** La discondrosteosis de Léri-Weill, displasia ósea de origen genético que afecta la región mesomélica con acortamiento de las extremidades, provoca talla baja con extremidades cortas con deformidad de Madelung; esta enfermedad muestra un patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia.

**Objetivo:** Describir las deformidades de esta discondrosteosis de baja frecuencia con expresividad variable, que se presentó de la misma forma en todos los afectados de esta familia.

**Presentación de caso:** Se reportó una familia con enfermos en tres generaciones con deformidad de Madelung de ambas muñecas y baja estatura de origen mesomélico, que se mantiene seguimiento en consultas de Genética Clínica y Ortopedia.

**Conclusiones:** El examen físico y radiológico imprescindibles para llegar al diagnóstico clínico. El método clínico y la valoración multidisciplinaria resultaron de gran valor para definir esta enfermedad y poder brindar un adecuado asesoramiento genético a esta familia.

**DeCS:** LIPOMATOSIS SIMÉTRICA MÚLTIPLE/genética; DISPLASIA FIBROSA ÓSEA/genética; ACORTAMIENTO MESOMÉLICO; BAJA TALLA ORIGEN GENÉTICO; DEFORMIDADES CONGÉNITAS DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES/genética; ANTEBRAZO/anomalías; MUÑECA/anomalías.

**Palabras clave:** Discondrosteosis; enfermedad de Léri-Weill; deformación de Madelung; enanismo mesomélico; lipomatosis simétrica múltiple/genética; displasia fibrosa ósea/genética; acortamiento mesomélico; baja talla origen genético; deformidades congénitas de las extremidades superiores/genética; antebrazo/anomalías; muñeca/anomalías.

## ABSTRACT

**Background:** Léri-Weill dyschondrosteosis, bone dysplasia of genetic origin that affects the mesomelic region with shortening of the extremities, causes short stature with short extremities with Madelung deformity. This disease shows an autosomal dominant inheritance pattern with high penetrance.

**Objective:** To describe the deformities of this low frequency dyschondrosteosis with variable expressivity which was presented in the same way in all those affected in this family.

**Case presentation:** A family with sick members was reported in three generations with Madelung deformity of both wrists and short stature of mesomelic origin which is followed up in consultations of Clinical Genetics and Orthopedics.

**Conclusion:** The essential physical and radiological examination to reach the clinical diagnosis. The clinical method and the multidisciplinary assessment were of great value to define this disease and to be able to provide adequate genetic counseling to this family.

**MeSH:** LIPOMATOSIS MULTIPLE SYMMETRICAL/genetics; FIBROUS DYSPLASIA OF BONE/genetics; MESOMÉLICO SHORTENING; LOW SIZE GENETIC ORIGIN; UPPER EXTREMITY DEFORMITIES CONGENITAL/genetics; FOREARM/abnormalities; WRIST/abnormalities.

**Keywords:** Dyschondrosteosis; Léri-Weill disease; Madelung deformation; mesomelic dwarfism; lipomatosis; multiple symmetrical/genetics; fibrous dysplasia of bone/genetics; mesomélico shortening; low size genetic origin; upper extremity deformities congenital/genetics; forearm/abnormalities; wrist/abnormalities.

## INTRODUCCIÓN

En 1878, Otto W. Madelung describió una anomalía dolorosa de las muñecas que se iniciaba generalmente en la adolescencia; en 1929, André Léri y Jean A Weill reportaron un caso de enanismo que presentaba la deformación de las muñecas, descritas anteriormente por Madelung caracterizándola como una afección congénita simétrica del desarrollo óseo a la que denominaron discondrosteosis. <sup>(1-3)</sup>

En la actualidad, se considera que la discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) es un síndrome hereditario con carácter dominante y fenotipo caracterizado por baja estatura, acortamiento mesomélico de las extremidades y deformación de Madelung del carpo, pudiéndose encontrar *cubitus valgus*, cuello corto; predomina en mujeres en el orden de 4:1 y la prevalencia se estima en 1/2000 nacidos vivos. <sup>(5,6-8)</sup>

La DLW es una displasia esquelética, con estatura desproporcionadamente baja y deformidad en la muñeca de Madelung. La deformación de Madelung solo puede ser detectada en la pubertad. La deformación de la muñeca es bilateral y se caracteriza por el acortamiento y la inclinación del radio y cúbito, lo que conduce a una luxación dorsal del cúbito distal y limita la movilidad del codo y la muñeca. Esta enfermedad tiene expresividad variable, pero las manifestaciones clínicas son generalmente más graves en las mujeres; los pacientes varones muestran hábito atlético debido a la hipertrofia muscular, sin algún tipo de trastorno muscular subyacente; la inteligencia es normal. <sup>(6-9)</sup>

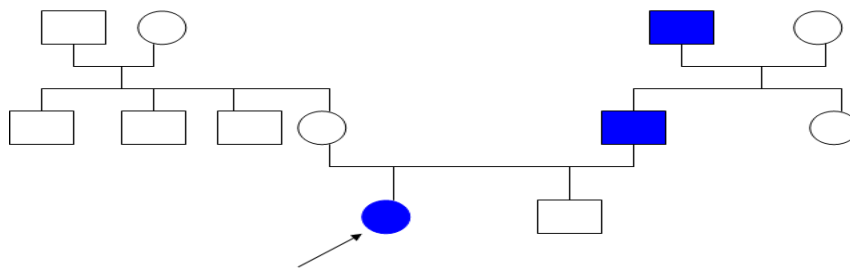
El 70 % de los casos se produce por una haploinsuficiencia del gen *SHOX*, mapeado sobre la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales (Xp22.33 y Yp11.32). El gen *SHOX* codifica un factor de transcripción regulador del crecimiento del segmento medio de las extremidades (radio y tibia) y de los dos primeros arcos faríngeos. La ubicación en esta región supone, además, la posibilidad de que la haploinsuficiencia *SHOX* forme parte del síndrome de genes contiguos del brazo corto distal del cromosoma X. <sup>(8,10,11)</sup>

Por lo infrecuente de esta displasia ósea y por la importancia de su diagnóstico y seguimiento multidisciplinario se representa esta familia con varios afectados, donde los estudios radiológicos permitieron precisar esta enfermedad.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta una familia con tres individuos con baja talla acortamiento de lo miembros y deformidad de Madelung, los cuales pertenecen a tres generaciones diferentes, en la primera generación un varón enfermo que tuvo dos descendientes uno sano y otro enfermo del sexo masculino y este a su vez se lo transmitió a uno de sus dos hijos en este caso la mayor que es de sexo femenino. Esta enfermedad se expresó con un patrón de herencia autosómico dominante, como muestra el árbol genealógico que representamos a continuación en la figura 1.

**Figura 1.** Árbol genealógico de la familia afectada.



En la primera generación, primer individuo masculino afectado con talla de 145 cm y la deformidad de Madelung; en la segunda generación, el otro enfermo con talla de 140 cm y la tercera enferma una adolescente con las mismas deformidades que su papá y su abuelo paterno.

Adolescente femenina de 14 años con talla 135 cm, baja talla a expensa del acortamiento de miembros de tipo mesomélico, de forma simétrica con deformidad de Madelung y subluxación de la articulación del codo de los antebrazos que le impide la extensión completa, como se observa en la figura 2.

**Figura 2.** Características de las deformidades de antebrazos.



Se solicitó a los tres afectados el consentimiento informado para realizarle examen físico y radiológico para llegar al diagnóstico clínico. En el equipo multidisciplinario se valoraron estas deformidades y se estudiaron las radiografías y se empleó el método clínico o de patrón, se compararon con otros casos y se le tomaron fotos para publicar en revistas científicas, a todo lo cual los pacientes aceptaron.

El análisis de las radiografías reveló, subluxación de la articulación de ambos codos causado por la inclinación de radio y el cúbito, con la consiguiente subluxación cubital, así mismo ocurre en ambas muñecas, lo que provoca aumento de volumen y dificultad en la extensión de estas articulaciones por las deformidades, como se puede observar en las radiografías que se muestran en la figura 3.

**Figura 3.** Radiografías de articulación de muñecas y codos de un afectado.



Después de revisada la literatura actualizada y discutir las radiografías de los tres afectados, que se caracterizan por baja talla a predominio de los miembros cortos, con deformidad de Madelung y subluxación de ambos codos que limita la movilidad, se llegó al diagnóstico clínico que estamos en presencia de una familia afectada por una displasia ósea del tipo discondrosteosis de Léri-Weill. Se le brindó asesoramiento genético a la misma y se le explicó el riesgo alto de transmisión a partir de cada afectado a sus descendientes en un 50 %.

## DISCUSIÓN

La discondrosteosis Léri-Weill (LWD) es una displasia ósea de tipo discondrosteosis; la forma clásica cursa con baja estatura, mesomélica y deformidad tipo Madelung. La mesomelia es la manifestación clínica más frecuente que se describe como la parte media de las extremidades más corta relacionado con la porción proximal. La deformidad de Madelung incluye la alineación anormal del radio, cúbito y los huesos del carpo de la muñeca, que por lo general se desarrolla de mediados a finales de la infancia y es más común y severa en las mujeres. <sup>(1-3)</sup> Como lo ocurrido en estos tres enfermos con baja talla y deformidades características en codos y muñecas de forma simétrica.

Los signos radiológicos de la deformidad de Madelung fueron propuestos 1939 por radiografías de antebrazos y muñecas con los siguientes signos: deformación de la proximal del carpo, ensanchamiento de la articulación radio-cubital distal, fusión precoz de la cara cubital de la epífisis radial, radio corto y encorvado, desviación cubital de la superficie articular del radio, deformación triangular de la epífisis radial, cuyo borde externo es llamativamente más grueso que el interno, subluxación dorsal del cúbito. <sup>(4,5)</sup> Esta deformidad es típica en esta displasia ósea y se muestra de la misma forma en las tres generaciones de esta familia no dejando dudas en las radiografías evaluadas.

La deformidad de Madelung del radio distal es el resultado del cierre prematuro de la cara volar medial de la fisura radial distal, dando lugar a una inclinación aumentada de la superficie articular radial, triangulación del carpo con migración proximal del lunado y desplazamiento dorsal del cúbito distal. La deformidad es particularmente frecuente en la discondrosteosis de Leri-Weill, como lo observado en estos enfermos, aunque puede verse asociado a otros defectos óseos; también puede ocurrir aisladamente. <sup>(5-7)</sup>

Las displasias óseas o las anomalías congénitas que cursan con estatura baja abarcan una extensa gama de síndromes y enfermedades. El diagnóstico diferencial debe incluir las otras haploinsuficiencias relacionadas con SHOX y otras enfermedades como el síndrome de Turner y la monosomía distal Xp, condrodiasplasia punctata, ictiosis ligada al cromosoma X, síndrome de Kallmann; incluye traumatismos, infecciones, exostosis múltiple, enfermedad de Ollier, displasia epifisaria múltiple, displasia condroectodérmica (enfermedad de Ellis-van Creveld), enanismo mesomélico (enfermedad de Langer) y mucopolisacaridosis. <sup>(7,8)</sup>

La haploinsuficiencia está provocada por mutaciones heterocigóticas y deleciones en el *SHOX*, o en la *PAR1*, se deben a haploinsuficiencia (déficit monoalélico) del gen *SHOX* en varones y mujeres heterocigotos; aunque en el 30 % se desconoce la causa molecular. <sup>(9,10)</sup>

El diagnóstico puede sospecharse por los hallazgos clínicos y radiológicos, se puede efectuar el diagnóstico clínico, la confirmación de la deleción del gen *SHOX* se realiza por análisis moleculares, el análisis de marcadores microsatélites, FISH o MLPA para las deleciones *PAR1* y fusión de alta resolución (HRM), dHPLC y/o secuenciación de DNA para las mutaciones puntuales, deleciones pequeñas e inserciones de (*SHOX*). <sup>(11)</sup>

En Cuba no contamos con laboratorios que brinden estos estudios moleculares, por lo que es determinante el análisis radiológico para la identificación de las características radiológicas que definen el tipo de displasia ósea.

Por lo característico del fenotipo y los estudios radiológicos tan peculiares que mostraron todos los defectos en las articulaciones implicadas en una misma familia con una enfermedad genética poco frecuente se les tomaron fotos para compararlas con otras deformidades en la región mesomélica, que permitieron el diagnóstico clínico identificando esta displasia ósea del tipo discondrosteosis de Léri-Weill.

Se recomienda efectuar análisis de las radiografías y evaluación multidisciplinaria de casos infrecuentes, apoyados en un examen físico minucioso a todos los familiares posibles, aún sin referir alguna sintomatología porque la expresión de la enfermedad puede ser variable, con alta probabilidad de existir más afectados en una misma familia por el patrón de herencia autosómico dominante; por lo que es necesario brindar un asesoramiento genético a las familias afectadas para que conozcan el riesgo de recurrencia de esta enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

El examen físico y radiológico fue definitorio para llegar al diagnóstico clínico. El método clínico resultó de gran valor para definir esta enfermedad genética y poder brindar un adecuado asesoramiento genético a esta familia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucchetti L, Prontera P, Mencarelli A, Sallicandro E, Mencarelli A, Cofini M, et al. Report of a Novel SHOX Missense Variant in a Boy With Short Stature and His Mother With Leri-Weill Dyschondrosteosis. *Front. endocrinol. (Lausanne)* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 20];9(163):1-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902492/>
2. Salvi AE, Livani B, Florschütz AV. Clinical image of bilateral Madelung deformity. *ANZ J Surg* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Oct 20];88(3):E220-E221. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ans.13335>
3. Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez AI, Santaolalla-Caballero F, Belinchón A, Barreda-Bonis AC, Vasques GA, et al. Heterozygous NPR2 Mutations Cause Disproportionate Short Stature, Similar to Léri-Weill Dyschondrosteosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 20];100(8):E1133-1142. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/8/E1133/2836048>
4. Depeyre A, Schlund M, Nicot R, Ferri J. Dental and Maxillofacial Signs in Leri-Weill Dyschondrosteosis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 10];77(4):762-8. Available from: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0278239118312059?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0278239118312059%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
5. Hirschfeldova K, Solc R. Comparison of SHOX and associated elements duplications distribution between patients (Léri-Weill dyschondrosteosis/idiopathic short stature) and population sample. *Gene* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 20];627:164-8. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/317641171\\_Comparison\\_of\\_SHOX\\_and\\_associated\\_elements\\_duplications\\_distribution\\_between\\_patients\\_Leri-Weill\\_dyschondrosteosisidiopathic\\_short\\_stature\\_and\\_population\\_sample](https://www.researchgate.net/publication/317641171_Comparison_of_SHOX_and_associated_elements_duplications_distribution_between_patients_Leri-Weill_dyschondrosteosisidiopathic_short_stature_and_population_sample)
6. Alexandrou A, Papaevripidou I, Tsangaras K, Alexandrou I, Tryfonidis M, Christophidou-Anastasiadou V, et al. Identification of a novel 15.5 kb SHOX deletion associated with marked intrafamilial phenotypic variability and analysis of its molecular origin. *J. genet.* [Internet]. 2016 [cited 2019 Ago 20];95(4):839-45. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/309519401\\_Identification\\_of\\_a\\_novel\\_155\\_kb\\_SHOX\\_deletion\\_associated\\_with\\_marked\\_intrafamilial\\_phenotypic\\_variability\\_and\\_analysis\\_of\\_its\\_molecular\\_origin](https://www.researchgate.net/publication/309519401_Identification_of_a_novel_155_kb_SHOX_deletion_associated_with_marked_intrafamilial_phenotypic_variability_and_analysis_of_its_molecular_origin)
7. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, et al. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 20];61(7):585-91. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/298798095\\_Systematic\\_molecular\\_analyses\\_of\\_SHOX\\_in\\_Japanese\\_patients\\_with\\_idiopathic\\_short\\_stature\\_and\\_Leri-Weill\\_dyschondrosteosis](https://www.researchgate.net/publication/298798095_Systematic_molecular_analyses_of_SHOX_in_Japanese_patients_with_idiopathic_short_stature_and_Leri-Weill_dyschondrosteosis)



8. Bunyan DJ, Baffico M, Capone L, Vannelli S, Iughetti L, Schmitt S, et al. Duplications upstream and downstream of SHOX identified as novel causes of Leri-Weill dyschondrosteosis or idiopathic short stature. *Am. J. Med. Genet. A* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 May 19];170(4):949-57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.37524>
9. Ogushi K, Muroya K, Shima H, Jinno T, Miyado M, Fukami M. SHOX far-downstream copy-number variations involving cis-regulatory nucleotide variants in two sisters with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 10];179(9):1778-1782. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.a.61275>
10. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, et al. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 20];61(7):585-91. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhg201618?draft=collection>
11. Al Kaissi A, Shboul M, Kenis V, Grill F, Ganger R, Kircher SG. Leri-Weill Dyschondrosteosis Syndrome: Analysis via 3DCT Scan. *Medicines (Basel)* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 10];6(2):60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631815/>

#### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

**Recibido:** 17/03/20

**Aprobado:** 07/05/20



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)