

Síndrome de meningocele lateral (síndrome de Lehman)

Lateral meningocele syndrome (Lehman syndrome)

Carolina Isaza,^{I,II} Andrés Parra,^{II} Enrico Rubagotti,^{III,IV} Harry Pachajoa^{V,VI}

^IFacultad de Salud. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

^{II}Clínica Neuro-cardio-vascular (DIME). Cali, Colombia.

^{III}Facultad de Ingeniería en Ciencias Aplicadas. Universidad Técnica del Norte. Ibarra, Ecuador.

^{IV}Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica del Norte. Ibarra, Ecuador.

^VCentro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras.

Universidad Icesi. Cali, Colombia.

^{VI}Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de meningocele lateral, o el síndrome de Lehman, es un raro trastorno autosómico dominante caracterizado por múltiples meningoceles espinales laterales, rasgos faciales distintivos, hipermovilidad articular e hipotonía, junto con anomalías esqueléticas y cardíacas.

Presentación del caso: se presenta el caso de un paciente de origen colombiano, con sospecha de síndrome de meningocele lateral, con facies dismórfica, meningoceles laterales múltiples y ectasias durales.

Conclusiones: las características clínicas del paciente evaluado corresponden a un síndrome de meningocele lateral.

Palabras clave: meningocele; anomalías múltiples; hipotonía muscular.

ABSTRACT

Introduction: lateral meningocele syndrome or Lehman syndrome is a rare dominant autosomal disorder characterized by multiple lateral spinal meningoceles, distinctive facies, joint hypermobility and hypotonia and skeletal and heart anomalies.

Case presentation: Colombian patient suspected of having lateral meningocele

syndrome, with dysmorphic facies, multiple lateral meningoceles and dural ectasias.

Conclusions: the clinical characteristics of the assessed patient indicate the presence of lateral meningocele syndrome.

Keywords: meningocele; multiple anomalies; muscle hypotonia.

INTRODUCCIÓN

En 1977 el doctor *Ralph Lehman* describió el caso de una niña de 14 años con meningoceles laterales múltiples, osteoesclerosis generalizada, anormalidades en la columna vertebral y facies especial.¹ Posteriormente, en 1978, 1995 y en 1997, se describieron 6 casos adicionales con fenotipos similares.²⁻⁴

En 2005 *Chen* y otros reportan en California (Estados Unidos), 3 casos nuevos con transmisión vertical de madre a hija, y ampliaron la descripción de las características fenotípicas del síndrome. En esta última publicación se considera que este síndrome es posiblemente un problema del tejido conectivo, con un patrón de herencia autosómico dominante,⁵ y recientemente se ha determinado que el gen responsable de esta condición es NOTCH3.⁶

Se presenta un caso de síndrome de meningocele lateral con un fenotipo compatible con un síndrome de meningocele lateral.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de un año y 6 meses de edad, que asiste a la consulta de Genética por presentar talla baja, meningoceles laterales, gran distensión abdominal y facies especial, consistente en pliegue epicántico bilateral, ptosis palpebral bilateral, hipertelorismo ocular, hipoplasia malar, filtrólaro y mala oclusión dental clase III (figura 1).



Fig. 1. Nótese la postura secundaria a hipotonía, así como el abdomen globoso.

Al examen físico se comprobó peso de 9,8 kg (p3-5), talla de 75 cm (p< 3), y como antecedentes de importancia presentó reflujo gastroesofágico severo y bronconeumonías a repetición en los últimos años, que requirieron hospitalización para su tratamiento.

Con estos hallazgos se decide realizar resonancia magnética de abdomen, y se encontraron meningoceles laterales múltiples y ectasias durales, principalmente en la región dorsolumbar, con ampliación de los neuroforámenes (figura 2).

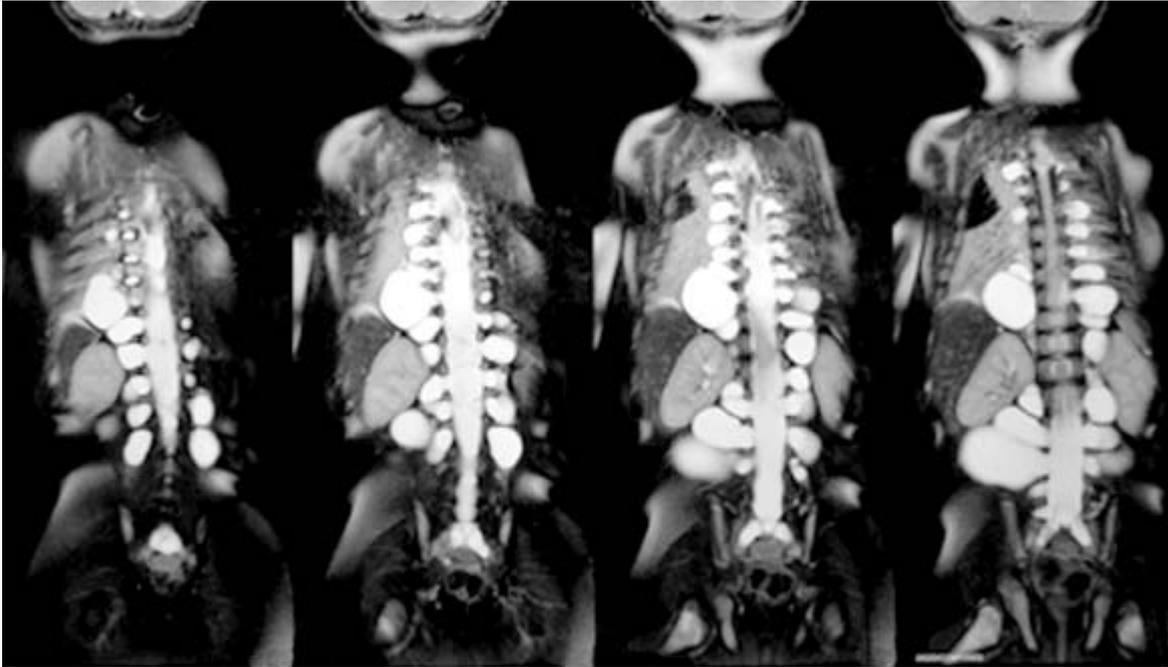


Fig. 2. Resonancia magnética en secuencia T2 coronal con múltiples meningoceles laterales y ectasia dural en la región dorsolumbar, con marcada ampliación de los neuroforámenes y desplazando lateralmente los riñones.

DISCUSIÓN

Los meningoceles son quistes que contienen la duramadre, la aracnoides y el líquido cefalorraquídeo, y protruyen a través de la columna vertebral o el cráneo; su aparición es poco común, y la mayoría de casos se relacionan con defectos en la formación de las vértebras y el cráneo de tipodisrafias, o con enfermedades genéticas, como la neurofibromatosis tipo I⁷ y el síndrome de Marfan.⁸

Estas protrusiones pueden ocurrir a lo largo del sistema nervioso central, con mayor frecuencia a nivel lumbosacro, y en menor medida, torácico y cervical; al igual que pueden ocurrir en cualquier dirección, y son los meningoceles posteriores los más comunes, seguidos de los antero-laterales, y en muy raras ocasiones, anteriores.⁹⁻¹¹

El síndrome de meningocele lateral se considera un trastorno de la matriz extracelular, que incluye un amplio espectro de anomalías, entre las cuales se destaca la presencia de meningoceles laterales asociados a defectos óseos, en especial vertebrales y cráneo-faciales, con un fenotipo craneofacial característico, consistente en hipertelorismo, fisuras palpebrales rotadas inferiormente, ptosis palpebral, pliegue epicánticoderecho inverso, orejas de implantación baja, y rotadas posteriormente, paladar anormal, y micrognatia.⁴ Aunque la mayoría de los casos reportados se deben a mutaciones esporádicas, *Chen* y otros⁵ propusieron un patrón de herencia autosómico dominante.

Finalmente, con la caracterización molecular de la etiología del síndrome de meningocele lateral, en el que se han identificado mutaciones heterocigotas en el último exón codificante del NOTCH3, y es este gen parte de una familia de receptores de superficie celular que regulan el crecimiento y proliferación celular, ha permitido confirmar la función de este gen en el homólogo humano de la *Drosophila*, en el desarrollo embrionario del sistema neurológico.^{12,13}

Todas las mutaciones identificadas en el reporte de *Gripp* y otros⁶ se encontraban localizadas en el último exón del gen NOTCH3. Este exón codifica para el dominio PEST, dominio que tiene como objetivo disminuir la vida media de la proteína Notch.

Cuando un transcrito aberrante incrementa su vida media,¹⁴ la degradación del ARN mensajero mediada por mutación terminadora, tiene la función de degradar transcritos aberrantes.^{15,16} Este es un mecanismo celular empleado para degradar los transcritos aberrantes, pero no actúa cuando se producen mutaciones en el último exón,^{15,16} como en el caso de la condición presentada en este reporte.

Se concluye que las características clínicas del paciente evaluado corresponden a un síndrome de meningocele lateral. Se debe de sospechar este diagnóstico en pacientes con meningocele lateral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehman RA, Stears JC, Wesenberg RL, Nusbaum ED. Familial osteosclerosis with abnormalities of the nervous system and meninges. *The Journal of Pediatrics*. 1977;90(1):49-54.
2. Katz SG, Grunebaum M, Strand RD. Thoracic and lumbar duralectasia in a two-year-old boy. *Pediatric Radiology*. 1978;6(4):238-40.
3. Philip N, Andrac L, Moncla A, Sigaudy S, Zanon N, Lena G, et al. Multiple lateral meningoceles, distinctive facies and skeletal anomalies: a new case of Lehman syndrome. *Clinical Dysmorphology*. 1995;4(4):347-51.
4. Gripp KW, Scott CI Jr., Hughes HE, Wallerstein R, Nicholson L, States L, et al. Lateral meningocele syndrome: three new patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics*. 1997;70(3):229-39.
5. Chen KM, Bird L, Barnes P, Barth R, Hudgins L. Lateral meningocele syndrome: vertical transmission and expansion of the phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;133A(2):115-21.
6. Gripp KW, Robbins KM, Sobreira NL, Witmer PD, Bird LM, Avela K, et al. Truncating mutations in the last exon of NOTCH3 cause lateral meningocele syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):271-81.
7. Miles J, Pennybacker J, Sheldon P. Intra thoracic meningocele. Its development and association with neurofibromatosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1969;32(2):99-110.
8. Altman A, Uliel L, Caspi L. Dural ectasia as presenting symptom of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(3):194-5.

9. Mohd-Zin SW, Marwan AI, AbouChaar MK, Ahmad-Annuar A, Abdul-Aziz NM. Spina Bifida: Pathogenesis, Mechanisms, and Genes in Mice and Humans. *Scientifica*. 2017;2017:5364827.
10. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom*. 2006;46(2):55-67.
11. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15007.
12. Ejaz R, Qin W, Huang L, Blaser S, Tetreault M, Hartley T, et al. Lateral meningocele (Lehman) syndrome: A child with a novel NOTCH3 mutation. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(4):1070-5.
13. Lasky Joseph L, Hong W. Notch signaling, brain development, and human disease. *Pediatric Research*. 2005;57:104R-109R.
14. Nagy E, Maquat LE. A rule for termination-codon position within intron-containing genes: When nonsense affects RNA abundance. *Trends Biochem Sci*. 1998;23:198-9.
15. Khajavi M, Inoue K, Lupski JR. Nonsense-mediated mRNA decay modulates clinical outcome of genetic disease. *Europ J Hum Genet*. 2006;14:1074-81.
16. Bellavia D, Checquolo S, Campese AF, Felli MP, Gulino A, Screpanti I. Notch: From subtle structural differences to functional diversity. *Oncogene*. 2008;27:5092-8.

Recibido: 19 de agosto de 2016.

Aprobado: 17 de enero de 2017.

Carolina Isaza. Carretera 5 # 20 N-75. Cali, Colombia. Correo electrónico: carolinaisadel@gmail.com