

Síndrome Meier Gorlin tipo 1

Soto-Brambila Ada Paloma, Marín-Medina Alejandro.

Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.
Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com.

Palabras clave: gen ORC1, 1p32, SMG, síndrome de Meier Gorlin, síndrome oído-patela-talla baja.
Keywords: Meier Gorlin Syndrome, ear-knee-short stature syndrome, ORC1 gene, 1p32, MGS.



Síndrome Meier Gorlin tipo 1

Soto-Brambila Ada Paloma, Marín-Medina Alejandro

Resumen

El Síndrome Meier Gorlin (SMG) (#224690), es conocido también como Síndrome “oído-patela-talla baja”. Es causado principalmente por una mutación en el gen *ORC1*, ubicado en el cromosoma 1p32. Presenta heterogeneidad genética, existen 6 tipos. Se caracteriza por retardo en el crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia, microtia bilateral y aplasia o hipoplasia de rótula, con intelecto generalmente normal. El objetivo es presentar dos pacientes no relacionados un varón y una mujer de 10 años de edad portadores del síndrome de Meier Gorlin tipo 1, siendo este el segundo reporte en población mexicana. Discusión y conclusión: Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución, manejo y asesoramiento genético. Diagnósticos diferenciales: Síndrome de Seckel, Síndrome Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico tipo I, II y III, RAPADILINO.

Palabras clave: *gen ORC1, 1p32, SMG, síndrome de Meier Gorlin, síndrome oído-patela-talla baja.*

Meier Gorlin Syndrome

Abstract

Meier Gorlin Syndrome (SMG) (# 224690) is also known as "ear-knee-short stature" syndrome. It is mainly caused by a homozygous or heterozygous mutation composed of the ORC1 gene, located on chromosome 1p32. It has genetic heterogeneity, there are 6 types, most with autosomal recessive inheritance. It is characterized by intrauterine growth retardation (IUGR) and postnatal growth, microcephaly, bilateral microtia and aplasia or hypoplasia of patella, with generally normal intellect. The objective is to present two unrelated patients with a 10-year-old male and female patients with Meier Gorlin syndrome type 1, the latter being the second report in the Mexican population. Discussion and conclusion: Recognizing and giving multidisciplinary follow-up will help to know the etiology of the disease, as well as its evolution, management and genetic counseling. Differential Diagnosis: Seckel Syndrome, Osteodysplastic Microcephalic Primordial Dysmenial Syndrome (MOPD) Type I, II and III, RAPADILINO.

Key words: *Meier Gorlin Syndrome, "ear-knee-short stature" syndrome, ORC1 gene, 1p32, MGS*

a. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social

b. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Autor para correspondencia

Ada Paloma Soto Brambila, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P.44340. 3336189410, 3336683000. Contacto al correo electrónico: adasoto_20@hotmail.com.

Introducción

El Síndrome Meier Gorlin (SMG) (#224690), es conocido también como Síndrome “oído-patela-talla baja”. Es causado principalmente por una mutación homocigota o heterocigota compuesta del gen *ORC1*, ubicado en el cromosoma 1p32. Presenta heterogeneidad genética (Tabla 1), existen 6 tipos, la mayoría con herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y postnatal, microcefalia, microtia bilateral y aplasia o hipoplasia de rótula, con intelecto generalmente normal.¹⁻⁴

Presentación del caso

Se reportan dos casos diagnosticados y abordados en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

Caso A: Femenina de 10 años 9 meses, única gesta, embarazo normo-evolutivo, ultrasonido prenatal reporta RCIU, obtenida a las 38 semanas de gestación (SDG) por parto, peso 1.825 kg (Pc <10), talla 40 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales, sin retraso psicomotor.

Caso B: Masculino de 10 años 5 meses, producto de segunda gesta, embarazo de alto riesgo con múltiples infecciones, se detecta RCIU al mes 4 de gestación, obtenido por cesárea a las 39 SDG, peso 1.650 Kg (Pc <10), talla 42 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales. Actualmente en talla baja (Pc <3) Rotula bipartita (Tabla 2 y Figura 1).

Radiológicamente se observa edad ósea retrasada 1-2 años, en caso B con hipoplasia de rótulas.

Discusión

El síndrome de Meier-Gorlin tipo 1 es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo, las mutaciones están localizadas en el gen *ORC1*, el cual codifica para la subunidad 1 del complejo de reconocimiento de

Tabla 2. Características clínicas de ambos casos con SMG

Características clínicas	Caso A	Caso B
Talla baja proporcionada	+	+
RCIU y posnatal	+	+
Microtia grado I-III	+	+
Aplasia patelar	-	-
Hipoplasia patelar	+/-	+/-
Microcefalia	+	+
Coficiente intelectual normal	+	+/-
Problemas de alimentación en lactancia	+	+/-
Enfisema pulmonar	+/-	+/-
Hipoplasia labios mayores/ criptorquidia	-	-
Boca pequeña	-	+
Vermillones carnosos	+	+/-
Micro-retrognatia	+	+/-
Nariz convexa estrecha	+	+/-
Edad ósea retrasada	+	+
<i>Genu recurvatum</i>	+/-	+/-

SMG, síndrome de Meier Gorlin; RCIU, restricción en el crecimiento intra-uterino.

Tabla 1. Características de tipos de síndromes de Meier Gorlin

Síndrome	Mutación puntual en el Gen	Cromosoma	Herencia
SMG-1 (224690) MGORS1	ORC1 (601.902)	1p32	AR
SMG-2 (613800)	ORC4 (603.056)	2q23	AR
SMG-3 (613803)	ORC6 (607.213)	16q11	AR
SMG-4 (613.804)	CDT1 (605.525)	17q21	AR
SMG-5 (613.805)	CDC6 (602.627)	17q21	AR
SMG-6 (616835)	GMNN (602.842)	6p22	AD
SMG-7	CDC45L (603465)	22q11	AR

Tipos de Síndromes, genes afectados, localización y modo de herencia (heterogeneidad genética). Las mutaciones son puntuales o génicas del subtipo sustitución, inversión, y desfasamiento por error en el marco de lectura. SMG, síndrome de Meier Gorlin; AR, autosómica recesiva.

origen, esencial para el inicio de la replicación del DNA en las células eucariontes⁴. Las características clínicas principales incluyen talla baja, microtia bilateral e hipoplasia de rótula; dentro de las características clínicas asociadas se encuentran anomalías urogenitales, enfisema pulmonar y algunas características faciales como nariz prominente, boca pequeña, labios llenos y microretrognatia⁵.

En cohorte realizada por Sonja A. de Munnik y cols,² se estudiaron 45 pacientes, de esta cohorte las características clínicas más frecuentes fueron la talla baja, la microcefalia presente en el 43% de los pacientes, la hipoplasia mamaria que se observó en las 10 mujeres incluidas y el enfisema pulmonar presente en el 43 de los pacientes, las anomalías cardíacas solo estuvieron presentes en el 7% de los pacientes. Las características clínicas observadas en los pacientes de este reporte se muestran en la tabla 2.

El diagnóstico diferencial se realiza con algunas entidades como el síndrome de Rapadilino un acrónimo de aplasia o hipoplasia de rotulas, paladar hendido, diarrea, luxación articular, talla baja, malformaciones de miembros, inteligencia normal y nariz larga y afilada, pero difiere del

Tabla 2. Características clínicas de ambos casos con SMG

País	Autor	Características clínicas	Afectados	Mutación
Reino Unido, Bélgica	Meier y Rothschild (1959) Gorlin et al. (1975)	Microtia, rótulas ausentes, y micrognatia + Camptodactilia osteocondritis disecante de Blount y necrosis aséptica bilateral cóndilos femorales	1 varón adolescente	ORC1 1p32
Reino Unido	Cohen et al. (1991)	Sx oído, rótula, estatura baja. Microtia bilateral, rótulas ausentes, estatura baja, peso bajo, y rasgos faciales característicos + luxación del codo, costillas delgadas y huesos largos, modelado anormal glenoidal con clavículas en gancho y clinodactilia.	2 hermanas	ORC1 1p32
Reino Unido	Hurst et al. (1988) Cohen et al. (1991)	Apariencia facial durante el envejecimiento.	2 hermanos	No estudio
Países Bajos	Bongers et al. (2005)	Apariencia facial durante el envejecimiento.	2 hermanos	No estudio
Países de África	Boles et al. (1994)	Enanismo severo proporcional con microcefalia, hipoplasia mandibular, labios gruesos, boca pequeña, microtia, rótulas ausentes e hiperextensibilidad.	2 hijas de padres de EUA	
Italia	Lacombe et al. (1994)	Microtia bilateral, micrognatia, pie equinvaro bilateral, criptorquidia unilateral, rótulas ausentes, baja estatura, escoliosis leve, y campodactilia, necrosis aséptica bilateral de los cóndilos femorales laterales.	3 hermanos	No mutaciones
Bélgica	Loeys et al. (1999)	Sordera severa y anomalías congénitas laberínticas, apariencia inusual craneofacial y genitales hipoplásicos, RPM.	2 hermanos	ORC4 2q23
Países Bajos	Bongers et al. (2001)	Microtia bilaterales, aplasia/hipoplasia patelar y estatura baja, micrognatia, microstomía, labios gruesos y en edad avanzada (frente alta vertical, nariz estrecha, y el puente nasal alto). Hipoplasia de los cuerpos cavernosos y del segmento medio de la uretra.	6 mujeres y 2 varones de 7 familias	ORC4 2q23
Países Bajos	Bongers et al. (2005)	Microtia bilateral y labios gruesos.	Niño de 5 años	No descrito
Japón	Terhal et al. (2000)	Hipoplasia patelar, talla baja e hipoplasia de mamas.	2 pacientes	No descrito
Italia	Cohen et al. (2002)	Microtia, rótulas ausentes, RCIU. GH ningún efecto beneficioso, con defecto congénito de la túnica vaginal.	1 varón adolescente	No mutaciones
EUA	Shalev y Hall (2003)	Retraso grave del crecimiento con un crecimiento desacelerado de la cabeza, inteligencia normal, hipoplasia de mamas, personalidad alegre, frente alta y pliegues nasolabiales acentuados, microtia bilateral.	1 mujer 25 años	No descrito
Arabia Saudita	Faqeih et al. (2005)	Microtia bilaterales, aplasia de rótula y estatura baja, edad ósea retrasada. Enfisema del lóbulo superior izquierdo congénita, hernia de Morgagni. Deficiencia de (GH).	1 mujer	No descrito
Inglaterra	De Munnik et al. (2012)	Microtia, aplasia patelar / hipoplasia y una estatura baja proporcionada. Microcefalia, problemas de alimentación, enfisema pulmonar, hipoplasia de labios mayores y menores, boca pequeña con labios carnosos y micro-retrognatia, hipoplasia mamaria.	45 pacientes de 35 familias: 27 mujeres y 18 varones	10 (29%) ORC1, 7 (20%) en ORC4, 7 (20%) en ORC6, 10 (29%) en CDT1, y 1 (3%) en CDC6; 10 pacientes de 9 familias sin diagnóstico
México	Martínez-Barrera LE, et al. (2014)	Anormalidades del hemisferio cerebral izquierdo y del sistema ventricular: espectro clínico ampliado	Varón 10 años, padres consanguíneos	No descrito



Figura 1. A) Fenotipo de paciente masculino y femenino. Ambos pacientes de 10 años de edad, presentan talla baja proporcionada, facies peculiares, microcefalia y microretrognatia. B) Microtia grado II en ambos casos. C) Hipoplasia de rótulas en caso masculino

SMG en que en este no se presentan defectos radiales y en el Rapadilino no hay microtia⁶. Otro diagnóstico a considerar es el síndrome de Seckel un padecimiento autosómico recesivo que se caracteriza por talla baja proporcionada, retraso mental y facies de pájaro, que difiere del SMG ya que estos pacientes no presentan alteraciones intelectuales ni las facies de pájaro⁷. Otro diagnóstico a considerar es Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico (MOPD) tipo 1 y 3, se caracterizan por RCIU y posnatal, microcefalia, dismorfia facial (que incluye nariz prominente con puente nasal plano, ojos saltones y micrognatia), displasia esquelética y alteraciones cerebrales, en estos síndromes, a diferencia del SMG, la talla baja es desproporcionada y presentan displasia esquelética⁸. Si se presentan anomalías

rotulianas sin microtia y talla baja se debe considerar el síndrome uña-rotula, una enfermedad con patrón de herencia autosómico dominante y que suele acompañarse de glaucoma y sordera neurosensorial⁹. En la tabla 3 se incluye una revisión de diferentes casos publicados con las características clínicas encontradas en los pacientes.

Conclusión

Se presentó el segundo reporte de casos del SMG en población mexicana con la finalidad de reconocer la enfermedad y dar seguimiento multidisciplinario conociendo la etiología, así como su evolución, manejo y asesoramiento genético.

Es de considerarse que en la actualidad está infra diagnosticado, puesto que existen diagnósticos diferenciales como el Síndrome de Seckel, Síndrome Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico (MOPD) tipo I, II y III y RAPADILINO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Boles RG, Teebi AS, Schwartz D *et al*. Further delineation of the ear, patella, short stature syndrome (Meier-Gorlin syndrome). *Clin. Dysmorph.* 3: 207-214, 1994.
- Cohen B, Temple IK, Symons JC *et al*. Microtia and short stature: a new syndrome. *J. Med. Genet.* 28: 786-790, 1991.
- De Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S *et al*. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 598-606, 2012.
- Tatsumi Y, Ohta S, Kimura H *et al*. The ORC1 cycle in human cells: I. cell cycle-regulated oscillation of human ORC1. *J Biol Chem.* 2003 Oct 17;278(42):41528-34.
- Munnik SA, Hoefsloot EH, Roukema S *et al*. Síndrome de Meier-Gorlin. *Bio Med Central.* 10: 114, 2015.
- Kaariainen H, Ryöppy S., Norio R. RAPADILINO syndrome with radial and patellar aplasia/hypoplasia as main manifestations. *Am. J. Med. Genet.* 33: 346-351, 1989.
- Faivre L, Le Merrer M, Lyonnet S *et al*. Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 112: 369-383, 2002.
- Abdel-Salam GMH, Abdel-Hamid MS, Issa M *et al*. Expanding the phenotypic and mutational spectrum in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type I. *Am. J. Med. Genet.* 158A: 1455-1461, 2012.
- Duba HC, Erdel M, Löffler J *et al*. Nail patella syndrome in a cytogenetically balanced t(9;17)(q34.1;q25) carrier. *Europ. J. Hum. Genet.* 6: 75-79, 1998.