

Reporte de Caso

Fenocopia de síndrome de Larsen asociado con el uso de misoprostol: Reporte de caso

Phenocopy Larsen syndrome associated with use of misoprostol: Case report

MARÍA AMPARO ACOSTA ARAGÓN¹, GLORIA ELIZABETH MARTÍNEZ OROZCO²,
GUSTAVO ADOLFO ÁNGEL ÁNGEL³, ANNIE CRISTINA LASSO TORRES³

Resumen

Introducción: El síndrome de Larsen (SL) es un trastorno caracterizado por la presencia de luxaciones congénitas múltiples de diversas articulaciones que incluyen rodillas, caderas y codos, además de la deformidad podálica marcada, pie equino varo y valgo, asociado con rasgos fenotípicos característicos como depresión del puente nasal, hipertelorismo y frente prominente. Fue descrito inicialmente 1950 por Larsen *et al.* Se presenta el caso de un recién nacido con esta rara y distintiva displasia esquelética conjunta, se describen adicionalmente hallazgos clínicos y revisión de la literatura médica disponible. **Caso clínico:** Recién nacido, hijo de madre de 17 años con antecedente de uso de misoprostol en dosis de 2200 µg vía vaginal y 800 µg vía oral durante las semanas 4 y 16 de gestación; interconsulta al servicio de genética clínica por presentar múltiples luxaciones articulares bastante llamativas sobre todo la presencia de flexión de caderas e hiperextensión de rodillas que le otorgaban una posición bastante peculiar. Después de un estudio clínico y paraclínico se llegó al diagnóstico de síndrome de Larsen. **Conclusiones:** El abordaje inicial del paciente con síndrome de Larsen es complejo, el reconocimiento puede ser limitado y merece un enfoque multidiscipli-

nario que mejora la evaluación clínica y el tratamiento rehabilitador de los pacientes, lo que a su vez mejora el pronóstico.

Palabras clave: Articulación, Caso clínico, Luxación, Misoprostol, Síndrome de Larsen,

Abstract

Introduction: The syndrome of Larsen (SL) is a disorder characterized by the presence of multiple congenital luxations of diverse articulations that include knees, hips and elbows; besides deformity podálica marked, foot equino varo and cost, associated to shots fenotípicos characteristic like depression of the nasal bridge, hipertelorismo and prominent front. It was described initially 1950 by Larsen and collaborators. It presents the case of a recently been born with this rare and distinctive conjoint skeletal dysplasia, describe incidentally clinical findings and review of available medical literature. **Clinical case:** Recently born, son of mother of 17 years with antecedent of use of Misoprostol in dose of 2200 µg vaginal road and 800 µg oral road during the weeks 4 and 16 of gestation. The patient was deferred to the service of clinical genetics for presenting multiple articular luxations

¹ Profesora, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán. Médica, Universidad del Cauca, PhD en Genética de Poblaciones Humanas, Universidad de Compostela, España. Integrante, Grupo de Investigación Lactancia Materna y Alimentación Complementaria Colciencias, Universidad del Cauca. e-mail: morin1924@gmail.com

² Profesora, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. Médica y Cirujana, Especialista en Pediatría, Universidad del Cauca. e-mail: gloriamartinezo@gmail.com

³ Médico interno, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. e-mail: gadolfo@unicauca.edu.co
Recibido: abril 1 de 2016 Revisado mayo 18 de 2016 Aceptado: mayo 31 de 2016

Cómo citar: Acosta Aragón MA, Martínez Orozco GE, Ángel Ángel GA, Lasso Torres AC. Fenocopia de síndrome de Larsen asociado con el uso de misoprostol: Reporte de caso. *Rev Colomb Salud Libre*, 2016; 11 (1): 62-6.

quite striking particularly the presence of flexión of hips and hiperextensión of knees that awarded him a quite peculiar position after a clinical study and paraclínico ruled arrived to the diagnostic of syndrome of Larsen.

Conclusions: The initial boarding of the patient with syndrome of Larsen is complex, the recognition can be limited and deserves an approach multidisciplinario that improves the clinical evaluation and the treatment rehabilitador of the patients, what to his time improves the prognosis.

Keywords: *Articulation, Clinical case, Luxation, Misoprostol, Syndrome of Larsen.*

Introducción

El síndrome de Larsen (SL) es una entidad que fue descrita por primera vez en el año de 1950 por Joseph Larsen, cuando describieron pacientes con displasia esquelética congénita que se acompañaba de rasgos faciales típicos como frente prominente, puente nasal deprimido e hipertelorismo, laxitud ligamentaria, dislocaciones articulares y deformidades de diversas articulaciones¹. Se han descrito casos en donde se encuentran patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo e incluso casos esporádicos².

Se trata de una enfermedad relativamente rara por lo que existen pocos casos reportados en la literatura, se estima que su incidencia aproximada es de 1 por cada 100.000 nacidos vivos³. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de dimorfismo facial producido por hipertelorismo, puente nasal deprimido y abombamiento de la frente, además de esto hiperelasticidad articular que usualmente afecta la articulación de la rodilla, caderas, deformidad en quino varo y/o talo valgo³, se han descrito anomalías asociadas como paladar hendido, traqueomalacia, laringomalacia, defectos cardíacos e incluso retraso mental⁴. De manera particular las deformidades de la columna vertebral son bastante comunes en estos pacientes, incluyendo espina bífida, hipoplasia de cuerpos vertebrales, escoliosis

dorso lumbar, inestabilidad de la articulación atlanto-axoidea y cifosis cervical, esta última de particular importancia por el riesgo potencial de compresión de los respectivos segmentos medulares cervicales⁵.

Su causa no es muy clara, se piensa que se trata de un desorden embrionario generalizado del tejido conectivo durante la gestación, este defecto se ha visto implicado en la alteración del locus 3p21.1-14 y microdeleciones en la proteína del citoesqueleto Filamina B, la cual es una proteína citoplasmática que regula la comunicación intracelular entre la membrana y la red del citoesqueleto para así guiar el adecuado desarrollo esquelético⁶.

SL es una entidad difícil de tratar; la literatura reporta resultados inconsistentes probablemente debido a la rareza relativa y diferente gravedad de este síndrome en la evaluación clínica inicial. Los pacientes por lo general necesitan de tratamientos ortopédicos para las múltiples dislocaciones articulares; quizás la más común y difícil de tratar es la luxación congénita de la rodilla que puede requerir incluso reparación quirúrgica. Por otro lado el tratamiento conjunto de dislocaciones de grandes articulaciones es bastante difícil y lo más importante es que existe un alto riesgo de recurrencia⁷.

Descripción de caso clínico. Paciente masculino de 1 día de vida producto del primer embarazo no programado de una madre estudiante universitaria de 17 años de edad y un padre agricultor de 23 años quienes proceden del área rural del municipio de La Sierra en el departamento del Cauca, Colombia. La paciente nace el 25 de febrero 2016 en el Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca; su madre ingresó en fase activa del trabajo de parto, su nacimiento fue por cesárea a las 33 semanas y 1 día de gestación debido a presentación podálica; el apgar al nacer fue 6-8-9. Por prematurez y síndrome de dificultad respiratoria requirió hospitalización en la unidad de cuidado inten-

sivo neonatal donde se interconsulta al servicio de genética clínica por la presencia de luxación congénita de múltiples articulaciones. Como antecedente de importancia se encontró que la madre se administró misoprostol en dosis de 2200 μg vía vaginal y 800 μg vía oral durante las semanas 4 y 16 de gestación.

Al examen físico se encuentra paciente con peso de 1.710 g, talla 48 cm, perímetro cefálico 34 cm, perímetro abdominal 28 cm, perímetro torácico 27 cm, distancia intercántica 25 x 65 mm, pabellón derecho 3x1.5 cm, pabellón izquierdo 3x1.5 cm, distancia intermamilar 8 cm, relación segmento superior/segmento inferior 0.7 y filtrum de 10 mm. Cráneo con turricefalia, facies aplanadas, cabello con línea de implantación alta, frente prominente, orejas con línea de implantación baja sin apéndices preauriculares, cejas escasas, hipertelorismo evidente, pestañas escasas, puente nasal deprimido, tabique alineado en la línea media, labios, comisura labial, paladar y úvula sin alteraciones (Figura 1).



Figura 1. Síndrome de Larsen. Cráneo con turricefalia, facies aplanadas, cabello con línea de implantación alta, frente prominente, cejas escasas, hipertelorismo, pestañas escasas, puente nasal deprimido, tabique alineado en la línea media (A), orejas con línea de implantación baja (B).

Cuello corto y grueso sin adenopatías, examen pulmonar sin alteraciones; a nivel cardíaco presenta soplo sistólico grado I/IV audible sobre todo en foco aórtico, glándulas mamarias de características normales no secretantes. En abdomen se encuentra hernia inguinal izquierda sin signos de sufrimiento de asa, genitales externos masculinos en cuya bolsa escrotal no se palpa testículo izquierdo, ano perforado de

localización usual, Ortolany-barlow no realizable, en extremidades superiores e inferiores, presenta hiperlaxitud, se observa flexión de caderas con hiperextensión de rodillas y pie equino varo bilateral, miembros superiores con braquidactilia y clinodactilia bilateral además pliegues de flexión distales en manos (Figura 2). En cuanto al neurodesarrollo se encuentra alerta, reactivo a estímulos con reflejo palmo-plantar y reflejo de búsqueda presentes.



Figura 2. Extremidades superiores e inferiores presentan hiperlaxitud, se observa flexión de caderas con hiperextensión de rodillas y pie equinovaro bilateral, miembros superiores con braquidactilia y clinodactilia bilateral además pliegues de flexión distales en manos.

Reporte de estudios prenatales. Amniocentesis que concluye cariotipo 46XY. Ecografía obstétrica del tercer trimestre: "Embarazo de 32.15 feto podálica peso 1932 g, placenta lateral derecha grado II, pie equino varo bilateral, hueso nasal hipoplásico". Pruebas maternas negativas para TORCH.

Reporte de estudios posnatales. Radiografía abdominal total: "Se observa normalidad en la distribución del gas intestinal, densidad hepática normal, se observa malformación en las extremidades inferiores con pie equino varo y signos de luxación congénita de cadera las

cuales se encuentran en abducción extrema, en la columna vertebral no se observan signos de espina bífida y los cuerpos vertebrales se observan de forma y tamaño normales” (Figura 3).

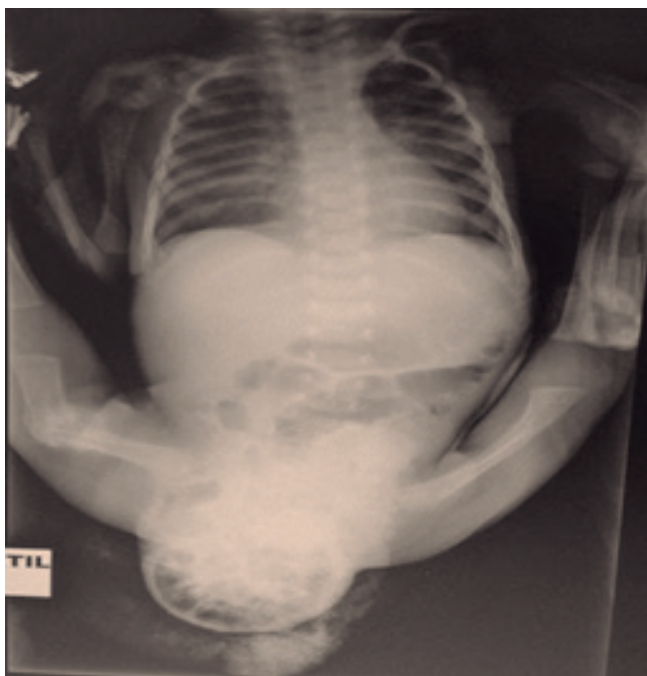


Figura 3. Malformación en las extremidades inferiores con pie equinovaro y signos de luxación congénita de cadera las cuales se encuentran en abducción extrema, la columna vertebral no se observan signos de espina bífida y los cuerpos vertebrales se observan de forma y tamaño normales.
Radiografía abdominal total.

Ecografía abdominal: “Pielectasia bilateral mayor a la izquierda, hiperecogenicidad renal que sugiere nefropatía incipiente”. Ecocardiograma: “Evidencia HTAP leve en resolución con presión pulmonar de 30 mm hg, no se observa ductus, persistencia del foramen oval permeable”. Ecografía transfontanelar: “Asimetría de ventrículos laterales. Potenciales auditivos evidencian hipoacusia leve en oído derecho”. TAC cerebral: “Sistema ventricular normal. Septum Cavum pellucidum y septum Cavum vergae como variedades anatómicas, hipodensidades en la sustancia blanca debidas a mielinización incompleta por la edad del paciente, no se evidencia calcificaciones patológicas ni lesiones isquémicas o hemorrágicas.” Ecografía inguino escrotal derecha: Hernia inguinoescrotal derecha, criptorquidia izquierda. Las pruebas moleculares para SL fueron negativas.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico clínico de SL por la presencia de características fenotípicas consistentes en múltiples dislocaciones de cadera, rodilla y codos con deformidades en pies equinovaro, anomalías craneofaciales con hipertelorismo, frente prominente, puente nasal deprimido y aplanado, alteración de la audición⁸, sin embargo llama la atención que las pruebas moleculares diagnósticas para esta entidad fueron negativas, es por esto que se considera que las anomalías que el paciente presenta son atribuibles a la exposición prenatal que este tuvo al misoprostol aunque fenotípicamente imite el SL.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes no es simple y deben ser descartadas varias entidades como parte del diagnóstico diferencial, entre ellas la disostosis húmero espinal, síndrome de Ehlers-Danlos y la artrogriposis múltiple congénita⁵. El paciente no presentaba otras características que pudieran justificar cualquiera de los diagnósticos antes mencionados.

La artrogriposis tiende a confundirse bastante con el SL porque las dos poseen anomalías en extremidades; la diferencia en el presente caso es la luxación anterior de la rodilla bilateral, con laxitud articular en forma de hipermovilidad lo que le diferencia de mal posiciones debidas a artrogriposis en la cual las articulaciones son rígidas⁹.

Por otra parte destaca en la historia clínica que el paciente estuvo expuesto a misoprostol durante su vida intrauterina. Estadísticamente, se ha asociado con un aumento en el riesgo de la ocurrencia de múltiples casos de anomalías congénitas asociadas por su efecto teratogénico. Existe asociación de este medicamento y la aparición de síndrome de Moebius cuya característica principal es la presencia de parálisis congénita bilateral de los nervios VI y VII, lo que produce parálisis facial bilateral y

del músculo recto externo; estas alteraciones no se observan en el paciente pese a que estuvo expuesto al medicamento en el primer trimestre de vida intrauterina¹⁰.

Se considera que el diagnóstico de fenocopia de SL puede ser correcto sobre la base clínica y los hallazgos radiológicos. Aunque esta entidad se hereda de forma autosómica dominante, surgen muchos casos de SL esporádicos, como parece ser el caso presentado.

Agradecimientos

Al paciente, su familia y al Dr. Roberth Ortiz por su aporte académico.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflicto de interés.

Referencias

1. Angsanuntsukh C, Tomlinson LA, Dormans JP. Review of cervical kyphosis in Larsen syndrome, spine deformity preview issue. August 27, 2012: 119-23. Disponible en [www.spine-deformity.org/article/S2212-134X\(12\)00009-3/pdf](http://www.spine-deformity.org/article/S2212-134X(12)00009-3/pdf). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspd.2012.04.008>
2. Zhang D, Herring JA, Swaney SS, McClendon TB, Gao X, Browne RH, et al. Mutations responsible for Larsen syndrome cluster in the FLNB protein. *J Med Genet*. 2006; 43 (5): e24. doi: 10.1136/jmg.2005.038695. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648377>
3. Camacho FLA, Haces GF, Galván LR, Verdugo HA. Síndrome de Larsen: 22 casos, evolución y tratamiento. *Acta Ortop Mex*. 2007; 21 (1): 20-3. Disponible en <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=11247>
4. Le Marec B, Chapuis M, Treguier C, et al. A case of Larsen syndrome with severe cervical malformations. *Genet Couns*. 1994; 5 (2): 179-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7917129>
5. Hermanns P, Unger S, Rossi A, Perez-Aytes A, Cortina H, Bonafé L, et al. Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis. *Am J Hum Genet*. 2008; 82 (6): 1368-74. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.05.006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18513679>
6. Stossel TP, Condeelis J, Cooley L, Hartwig JH, Noegel A, Schleicher M, et al. Filamins as integrators of cell mechanics and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2 (2): 138-45. doi: 10.1038/35052082. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11252955>
7. Kaissi AA, Ganger R, Klaushofer K, Grill F. The management of knee dislocation in a child with Larsen syndrome. *Clinics*. (Sao Paulo) 2011; 66 (7): 1295-9. doi: 10.1590/S1807-59322011000700030. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148481/>
8. Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr*. 1950; 37 (4): 574-81. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347650802688>
9. Bonilla-Musoles F, Machado L, Bailao LA, Osborne N, García-Galiana S, Bailao TCRS, et al. Artrogriposis múltiple congénita (contracturas congénitas múltiples): revisión. *Prog Obstet Ginecol*. 2002. 45 (4): 150-6. doi: 10.1016/S0304-5013(02)75753-1. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-articulo-artrogriposis-multiple-congenita-contracturas-congenitas-S0304501302757531>
10. Ramírez-Cheyne JA, González P, Rojas I, Saldarriaga W, Isaza C, Pachajoa H. Reporte de un nuevo caso de síndrome Möbius y exposición prenatal a misoprostol. *Rev Cienc Salud*. 2015; 13 (3): 505-11. doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revsalud13.03.2015.10>. Disponible en: <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/4364>