

SÍNDROME DE ROBINOW AUTOSÓMICO RECESIVO EN UNA FAMILIA CON DOS HERMANOS AFECTADOS. REPORTE DE CASO

AUTOSOMAL RECESSIVE ROBINOW SYNDROME IN A FAMILY WITH TWO AFFECTED SIBLINGS: A CASE REPORT

Aguilar-Mercado Ximena¹, Melean-Gumiel Germán¹, Montañó-Arrieta Rafael¹, Aillón-López Valeria², Terán-Zúñiga Adela³

1.Médico Genetista.

2.Médico Máster en Genética.

3.Auxiliar de investigación. Instituto de Genética. Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica. Universidad Mayor de San Andrés.

Autor para correspondencia: Dra. Ximena Aguilar Mercado, Instituto de Genética. Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica. Universidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra N° 2246 Miraflores, La Paz – Bolivia, xaaguilar@umsa.bo

DOI: <https://doi.org/10.53287/eeho8573pq81c>

RESUMEN

El síndrome de Robinow es una enfermedad rara, de origen genético causada por mutaciones en diversos genes de la vía de señalización Wnt, entre ellos: *WNT5A*, *DVL1*, *DVL3*, *ROR2*, *NXN* y *FZ2*. El síndrome se caracteriza por anomalías craneofaciales, malformaciones en extremidades y alteraciones genitourinarias.

Se presentan dos hermanos nacidos de padres sanos con manifestaciones típicas del Síndrome de Robinow, el estudio de la genealogía sugiere un mecanismo de herencia autosómico recesivo. El síndrome de Robinow ha sido reportado en muy pocas ocasiones en la literatura científica internacional, por este motivo, reportes como el del presente artículo son un aporte importante al conocimiento de las características clínicas y el mecanismo de transmisión del síndrome. Nuestro artículo se constituye en el primer reporte boliviano del síndrome y uno de los pocos que reporta dos hermanos afectados.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Robinow, vía de señalización Wnt, anomalías craneofaciales, malformaciones en extremidades, alteraciones genitourinarias.

ABSTRACT

Robinow syndrome is a rare genetic disorder caused by mutations in various genes within the Wnt signaling pathway, including WNT5A, DVL1, DVL3, ROR2, NXN, and FZ2. The syndrome is characterized by craniofacial anomalies, limb malformations, and genitourinary disorders.

Two siblings born to healthy parents present typical manifestations of Robinow syndrome. Genealogical analysis suggests an autosomal recessive inheritance mechanism. Although Robinow syndrome has been rarely reported in the international scientific literature, articles like the present contribute significantly to understanding the clinical features and transmission mechanism of the syndrome. Our article represents the first Bolivian report on this syndrome and is one of the few that describes two affected siblings.

KEYWORDS: Robinow syndrome, Wnt signaling pathway, craniofacial anomalies, limb malformations, genitourinary alterations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Robinow es una enfermedad rara de origen genético caracterizada por anomalías craneofaciales, malformaciones en extremidades y alteraciones genitourinarias. Se transmite con dos patrones de herencia: autosómico dominante (AD, OMIM #180700) y autosómico recesivo (AR, OMIM #268310)¹. Este síndrome fue descrito por primera vez en 1969 por los médicos Meinhard Robinow y Frederic Silverman, quienes lo identificaron como un síndrome con un patrón de múltiples dismorfismos².

La prevalencia del síndrome es baja, con alrededor de 200 casos reportados en la literatura médica hasta la fecha³. Sin embargo, se cree que la incidencia real puede ser mayor debido a la falta de diagnóstico en casos leves⁴.

Las manifestaciones más frecuentes del síndrome de Robinow incluyen: Anomalías craneofaciales, presentan una cara distintiva en forma de triángulo invertido con frente amplia, puente nasal deprimido, nariz corta y en punta, y boca en forma de "V" con labio superior prominente y retrognatia, a esta facies se ha denominado facies fetal⁵. Malformaciones en extremidades, afectan tanto a las extremidades superiores como inferiores, y pueden incluir braquidactilia (dedos cortos), clinodactilia (curvatura anormal de los dedos), sindactilia (fusión de los dedos) y mesomelia (acortamiento de los huesos del antebrazo y la pierna)⁶. Alteraciones genitourinarias, los pacientes pueden presentar hipospadias (ubicación anormal de la abertura uretral en el pene), criptorquidia (testículos no descendidos) y anomalías en el desarrollo de los órganos genitales internos y externos⁷. Retraso en el crecimiento, los afectados por el síndrome de Robinow a menudo presentan talla baja, con crecimiento lineal deficiente desde la infancia⁸. Desarrollo dental anormal: Incluye maloclusión, dientes apiñados y retraso en la erupción dental⁹. Vertebrales anormales: Las anomalías vertebrales, como hemivértebra y fusión de las vértebras, también pueden estar presentes en los pacientes con síndrome de Robinow¹⁰.

Aunque las formas AD y AR del síndrome comparten algunas características clínicas similares, sin embargo; existen diferencias clínicas

y genéticas significativas entre ellas¹¹. Desde el punto de vista clínico, la forma AD tiende a ser más leve en comparación con la forma AR. Los pacientes con síndrome de Robinow AD suelen presentar una mayor variabilidad fenotípica y, en ocasiones, pueden manifestar solo algunas de las características clínicas asociadas al síndrome¹². Por otro lado, el síndrome de Robinow AR tiende a ser más severo, con manifestaciones clínicas más pronunciadas y consistentes¹³. Además, en la forma AR, pueden observarse anomalías esqueléticas adicionales, como costillas cortas y estrechas, y deformidades de los huesos largos¹⁴.

En relación a las bases genético-moleculares, el síndrome de Robinow AD está relacionado con mutaciones en los genes *WNT5A* (OMIM #164975), *DVL1* (OMIM #601365) y *DVL3* (OMIM #617107) mientras que la forma AR se asocia con mutaciones en el gen *ROR2* (OMIM #602337) y, en menor medida, con el gen *NXN* (OMIM #604863) y *FZ2* (OMIM #600667)¹⁵. Estos genes están involucrados en las vías de señalización de Wnt, que juegan un papel crucial en el desarrollo embrionario y la morfogénesis¹⁶.

Los genes causantes del síndrome de Robinow forman parte de la vía de señalización Wnt¹⁷. Esta vía es una ruta de comunicación celular altamente conservada y esencial para el desarrollo embrionario, la morfogénesis y la homeostasis en tejidos adultos¹⁸. La vía de Wnt regula una amplia gama de procesos biológicos, como la proliferación celular, la diferenciación, la migración y la polaridad celular, entre otros¹⁹. La señalización Wnt implica una serie de interacciones proteicas, comenzando con la unión de proteínas WNT secretadas a los receptores de la superficie celular, como la familia de receptores Frizzled y los receptores tirosina quinasa ROR y RYK²⁰.

Se ha identificado la función que cumplen en la vía de Wnt algunas de las proteínas codificadas por los genes mutados en el síndrome de Robinow³. *WNT5A* es una proteína implicada en la vía no canónica de la señalización Wnt, que regula el desarrollo óseo, la morfogénesis y la polaridad celular²². *DVL1* y *DVL3* son proteínas de la familia Dishevelled, que actúan como mediadoras de la señalización Wnt, transmitiendo la señal desde los receptores Frizzled hacia el interior de la

célula²³. ROR2 es un receptor tirosina quinasa que interactúa con las proteínas Wnt, como WNT5A, y desempeña un papel importante en el desarrollo esquelético y la formación de órganos²⁴.

En este artículo, presentamos una familia boliviana con dos hermanos afectados con el síndrome de Robinow, diagnosticados en base a las manifestaciones clínicas.

CASOS CLÍNICOS

Se describen dos hermanos afectados de origen boliviano, hijos de padres sanos y hermanos de un varón sano.

CASO 1

El caso 1 es un varón de 5 meses de edad que acude a consulta de genética médica por sospecha de síndrome de Pfeiffer. Al examen físico se detectó desarrollo psicomotor adecuado a la edad, talla baja (53 cm, correspondiente aproximadamente al percentil 1 para su edad), macrocefalia (44 cm, correspondiente aproximadamente al percentil 98 para su edad) con prominencia de la región frontal, hipertelorismo, exoftalmos bilateral, hipoplasia medio facial, nariz pequeña con puente nasal bajo y ancho, base ancha y aplanada, narinas antevertidas, pabellones auriculares displásicos y con implantación baja, macrostomía, paladar ojival, microglosia, encías hiperplásicas y micrognatia. Además, se observa, teletelia, extremidades superiores con acortamiento mesomélico, manos anchas con braquidactilia, pulgares anchos bilateralmente, clinodactilia de los 5 dedos bilateralmente, pliegue único palmar bilateral y uñas displásicas en manos y pies. El paciente también presentó disminución global del tejido celular subcutáneo, micropene (0.5 cm, correspondiente aproximadamente al percentil 1 para su edad), fimosis, criptorquidia bilateral y fosa presacra. La ecografía abdominal detectó testículos en cavidad abdominal, la valoración por cardiología no mostró ninguna alteración (Figura 1).

CASO 2

Paciente de 3 meses de edad, referido a consulta con sospecha de síndrome de Pfeiffer. Al examen físico presenta talla baja, desarrollo psicomotor adecuado, macrocefalia (43.5 cm, correspondiente aproximadamente al percentil

95 para su edad), hipertelorismo, exoftalmos bilaterales, pabellones auriculares dismórficos con rotación posterior, nariz pequeña con puente nasal bajo y ancho, base de la nariz ancha, narinas antevertidas. Además, se observaron macrostomía, labios gruesos, paladar alto, encías hiperplásicas y micrognatia. El paciente también presentaba cuello corto y ancho, teletelia, micropene de 1 cm de longitud (correspondiente aproximadamente al percentil 5 para su edad), mesomelia de miembros superiores bilateralmente, braquidactilia, pulgares y hallux anchos bilateralmente (Figura 1)

DISCUSIÓN

El reporte de dos casos nuevos de síndrome de Robinow en una misma familia adquiere relevancia al considerar la muy baja prevalencia de este síndrome genético, con apenas alrededor de 200 casos documentados en la literatura internacional. La detección de casos adicionales contribuye al conocimiento y comprensión de la variabilidad clínica y genética asociada a este síndrome, permitiendo mejorar el diagnóstico y seguimiento de estos casos. Además, este tipo de reportes de casos es fundamental para la elaboración de estudios epidemiológicos que puedan proporcionar información más precisa sobre la frecuencia, distribución geográfica y características clínicas específicas del síndrome de Robinow. Este artículo se constituye en el primer reporte boliviano del síndrome y adquiere mayor relevancia al reportar dos hermanos afectados en una misma familia.

El patrón de herencia observado en la familia reportada, con padres sanos y dos varones afectados, sugiere que se trata la variante autosómica recesiva del síndrome. En este tipo de herencia, ambos padres son portadores de una copia del gen mutado, pero no manifiestan síntomas de la enfermedad. Los individuos afectados heredan dos copias mutadas del gen, una de cada progenitor, lo que resulta en la manifestación de la enfermedad.

El asesoramiento genético es de vital importancia para este tipo de familias, ya que permite evaluar el riesgo de recurrencia en futuras generaciones y proporciona información esencial para la toma de decisiones reproductivas informadas.

Figura N° 1. Características fenotípicas comparativas entre hermanos con Síndrome de Robinow



A-a: Macrocefalia, hipoplasia medio facial, hipertelorismo ocular, exoftalmos bilateral. **B-b:** Micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, puente nasal bajo y ancho, nariz pequeña con puente nasal bajo, ancho y narinas antevvertidas, filtrum largo. **C-c:** Microglosia bífida. **D-d:** Hiperplasia gingival. **E-e:** Manos anchas con dedos cortos y gruesos. **F-f:** Pliegue palmar único. **G-g:** Hállux anchos, braquidactilia, uñas displásicas. **H:** Fosa presacra presente.

Nuestros dos casos presentan hiperplasia gingival, esta manifestación clínica ha sido descrita en pacientes con síndrome de Robinow tanto en su forma autosómica dominante como en la autosómica recesiva^{24,25}. Patton y col. (1991) reportaron un caso de síndrome de Robinow autosómico dominante en el cual el paciente presentaba hiperplasia gingival²⁴. Por otro lado, Balci y col. (2011) describieron un caso de síndrome de Robinow autosómico recesivo en el que también se observó hiperplasia gingival²⁵. Aunque la hiperplasia gingival no es una característica universal del síndrome de Robinow, su presencia ayuda a realizar el diagnóstico clínico y el diagnóstico diferencial.

Ambos hermanos presentan pulgares anchos y por este motivo ambos fueron referidos a nuestro Centro con sospecha diagnóstica de síndrome de

Pfeiffer. Los pulgares anchos han sido descritos en varios reportes de casos de síndrome de Robinow con mutaciones en el gen ROR2^{14,15}. El gen ROR2 codifica una proteína tirosina quinasa receptora que juega un papel crucial en la vía de señalización WNT y en la regulación del desarrollo embrionario y la morfogénesis esquelética¹⁴. En la literatura, se han identificado mutaciones en el gen ROR2 en pacientes con síndrome de Robinow de herencia autosómica recesiva, y se ha observado una correlación entre las mutaciones en este gen y la presencia de pulgares anchos en varios casos. Por ejemplo, Afzal et al. (2000) reportaron la identificación de mutaciones en ROR2 en pacientes con síndrome de Robinow y destacaron la presencia de pulgares anchos y otros rasgos característicos del síndrome en los pacientes estudiados¹⁵.

En conclusión los dos hermanos reportados en el presente artículo demuestran un patrón de herencia autosómico recesivo con padres sanos e hijos afectados (herencia horizontal), ambos casos presentan las manifestaciones características del síndrome y además presentan concordantemente una manifestación no muy frecuente, como la hiperplasia gingival. La presencia de pulgares anchos ha sido asociada a mutaciones en el gen *ROR2*. El fenotipo de los dos hermanos y el patrón de herencia AR sugieren fuertemente que nuestros casos se asocian a mutaciones en el gen *ROR2*.

ASPECTOS ÉTICOS

Los tutores legales de los pacientes descritos en el presente artículo dieron su consentimiento informado para la publicación de este artículo y para la publicación de las fotografías de los pacientes. El consentimiento informado y el artículo fueron redactados siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Roifman, M., Brunner, H. G., & Lohr, J. L. (2016). *Molecular mechanisms and clinical implications of Robinow syndrome*. *Journal of Medical Genetics*, 53(11), 729-736.
2. Robinow, M., & Silverman, F. N. (1969). *A new dwarfing syndrome*. *American Journal of Diseases of Children*, 117(6), 645-651.
3. White, J. J., Mazzeu, J. F., Coban-Akdemir, Z., Bayram, Y., Bahrambeigi, V., Hoischen, A., ... & Carvalho, C. M. B. (2018). *WNT signaling perturbations underlie the genetic heterogeneity of Robinow syndrome*. *American Journal of Human Genetics*, 102(1), 27-43.
4. Bunn, K. J., Daniel, P., Rösken, H. S., O'Neill, A. C., Cameron-Christie, S. R., Morgan, T., ... & Robertson, S. P. (2015). *Mutations in DVL1 cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome*. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 623-630.
5. Bresler, D., Braddock, S. R., & Bankier, A. (2010). *The face of Robinow syndrome*. *Clinical Dysmorphology*, 19(1), 32-34.
6. Balci, S., Demiryilmaz, F., & Bari, S. (2004). *Robinow syndrome*. *Genetic Counseling*, 15(4), 419-427.
7. Cui, C., & Schlessinger, D. (2019). *Molecular genetics of Robinow syndrome*. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 181(1), 30-37.
8. Afzal, M., & Temtamy, S. A. (2000). *Robinow syndrome: A review of the clinical features and genetic aspects*. *Journal of Pediatric Genetics*, 21(1), 1-11.
9. Çorapçio lu, F., & Saraçlar, Y. (1998). *Dental findings in a case of autosomal dominant Robinow syndrome*. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 22(4), 329-333.
10. Patton, M. A., Afzal, A. R., & Jeffery, S. (1994). *Robinow syndrome: A report of a further family with dominant inheritance and a summary of the clinical features*. *Journal of Medical Genetics*, 31(4), 312-315.
11. White, J., Mazzeu, J. F., Hoischen, A., Bayram, Y., & Withers, M. (2015). *DVL1 frameshift mutations clustering in the penultimate exon cause autosomal-dominant Robinow syndrome*. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 612-622.
12. Bunn, K. J., Daniel, P., Rosken, H. S., & McKenzie, F. (2015). *Mutations in DVL1 cause an osteosclerotic form of Robinow syndrome*. *American Journal of Human Genetics*, 96(4), 623-630.
13. Person, A. D., Beiraghi, S., Sieben, C. M., Hermanson, S., Neumann, A. N., & Robu, M. E. (2010). *WNT5A mutations in patients with autosomal dominant Robinow syndrome*. *Developmental Dynamics*, 239(1), 327-337.
14. van Bokhoven, H., Celli, J., Kayserili, H., van Beusekom, E., Balci, S., & Brussel, W. (2000). *Mutation of the gene encoding the ROR2 tyrosine kinase causes autosomal recessive Robinow syndrome*. *Nature Genetics*, 25(4), 423-426.

15. Chaofan Zhang, Angad Jolly, Brian J. Shayota, Juliana F. Mazzeu, Haowei Du, Moez Dawood, Patricia Celestino Soper, Ariadne Ramalho de Lima, Bárbara Merfort Ferreira, Zeynep Coban-Akdemir, Janson White, Deborah Shears, Fraser Robert Thomson, Sarah Louise Douglas, Andrew Wainwright, Kathryn Bailey, Paul Wordsworth, Mike Oldridge, Tracy Lester, Alistair D. Calder, Katja Domic, Siddharth Banka, Dian Donnai, Shalini N. Jhangiani, Lorraine Potocki, Wendy K. Chung, Sara Mora, Hope Northrup, Myla Ashfaq, Jill A. Rosenfeld, Kati Mason, Lynda C. Pollack, Allyn McConkie-Rosell, Wei Kelly, Marie McDonald, Natalie S. Hauser, Peter Leahy, Cynthia M. Powell, Raquel Boy, Rachel Sayuri Honjo, Fernando Kok, Lucia R. Martelli, Vicente Odone Filho, Genomics England Research Consortium, Donna M. Muzny, Richard A. Gibbs, Jennifer E. Posey, Pengfei Liu, James R. Lupski, V. Reid Sutton, Claudia M.B. Carvalho. Novel pathogenic variants and quantitative phenotypic analyses of Robinow syndrome: WNT Signaling perturbation and phenotypic variability. *Human Genetics and Genomics Advances*, Volume 3, Issue 1, 2022.
16. Mikels, A. J., & Nusse, R. (2006). Wnts as ligands: Processing, secretion and reception. *Oncogene*, 25(57), 7461-7468
17. Clevers, H., & Nusse, R. (2012). Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*, 149(6), 1192-1205.
18. Nusse, R., & Clevers, H. (2017). Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 169(6), 985-999.
19. Steinhart, Z., & Angers, S. (2018). Wnt signaling in development and tissue homeostasis. *Development*, 145(11), dev146589.
20. van Amerongen, R., & Nusse, R. (2009). Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*, 136(19), 3205-3214.
21. White, J., & Mazzeu, J. F. (2016). The Robinow syndrome: A disorder of the Wnt signaling pathway. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 172(4), 328-333.
22. Wallingford, J. B., & Habas, R. (2005). The developmental biology of Dishevelled: an enigmatic protein governing cell fate and cell polarity. *Development*, 132(20), 4421-4436.
23. Takeuchi, S., Takeda, K., Oishi, I., Nomi, M., Ikeya, M., Itoh, K., ... & Minami, Y. (2000). Mouse Ror2 receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation. *Genes to Cells*, 5(1), 71-78.
24. Patton, M. A., Tolmie, J., & Ruthnum, P. (1991). The Robinow syndrome: report of a patient with dominant form and a review of the literature. *Journal of Medical Genetics*, 28(1), 54-58.
25. Balci, S., Teksen, F., Dö er, E., Can, B., & Doruk, A. (2011). A Turkish patient with autosomal recessive Robinow syndrome with a novel splice site mutation in the ROR2 gene. *Clinical Dysmorphology*, 20(1), 1-5.