



## Sobre el diagnóstico de una displasia ósea rara en un paciente mexicano

Dr. Raúl Eduardo Piña-Aguilar,\* Dra. Aurea Vera-Loaiza,\*\* Dra. Yuritzi Santillán-Hernández\*\*\*  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, D.F.

Estimado Editor:

Escribimos en relación con el artículo Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, evolución de un caso y revisión de la literatura, de la Dra. Karina Cecilia Téllez Berrocal y el Dr. José Cortés Gómez publicado en la *Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica* en 2010, designado como el primer paciente mexicano afectado por el síndrome Dyggve-Melchior-Clausen, una displasia esquelética rara.<sup>1</sup> En dicho artículo los autores afirmaron: «El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Morquio y el SDMC es difícil. Algunos autores plantean que se trate de una mucopolisacari-dosis y aportan datos bioquímicos, sin embargo hasta el momento no se tiene resultados concluyentes. Actualmente la presencia de los signos clínicos y radiológicos y ausencia de mucopolisacariduria se consideran como criterio diagnóstico de DMC».<sup>1</sup>

Este paciente actualmente tiene 23 años y tiene seguimiento en genética y otros servicios del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE. El paciente comenzó su atención en nuestro centro médico al ser dado de alta del Instituto Nacional de Pediatría por cumplir la mayoría edad. En esta carta quisiéramos ampliar el conocimiento actual sobre su probable padecimiento, dar cuenta de lo que hemos realizado en el paciente para descartar los diagnósticos de síndrome de Morquio A y B y realizar algunos comentarios sobre las implicaciones para su diagnóstico definitivo y seguimiento en la edad adulta.

La displasia de Dyggve-Melchior-Clausen (OMIM 223800) corresponde al grupo 13 de la nosología y clasificación de los desórdenes esqueléticos genéticos,<sup>2</sup> un sistema de clasificación consensado que agrupa 456 padecimientos esqueléticos hereditarios conocidos. El grupo 13 se denomina como el de las displasias espondilo-epi(meta)fisiarias, donde se encuentran otras 13 enfermedades que comparten la afectación ósea a este nivel.

El síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen es una displasia ósea caracterizada por retraso mental, talla baja y, a nivel óseo, platispondilea con vértebras con imagen de doble giba, acortamiento del primer metacarpiano y cresta ilíacas en «encaje». Las mutaciones en el gen DYM (OMIM 607461) como causantes de este padecimiento fueron descritas en 2002 por dos grupos independientes,<sup>3,4</sup> lo que estableció que este padecimiento no estaba relacionado con la enfermedad de Morquio. Interesantemente, se ha descrito que mutaciones en DYM causan otra displasia ósea conocida como la displasia de Smith-McCort<sup>3</sup> (OMIM 607326), que es indistinguible radiológicamente del síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, pero los pacientes no presentan retraso mental. En genética, este tipo de enfermedades diferentes causadas por el mismo gen se denominan enfermedades alélicas y las diferencias entre ellas dependen del tipo de mutación y el dominio funcional del gen que afectan.

Por el otro lado, la enfermedad de Morquio corresponde a dos padecimientos genéticos lisosomales que se conocen también como mucopolisacari-dosis (MPS) tipo IV y se dividen en tipo A y B. Las MPS tipo IV están agrupadas dentro del grupo 27 de la nosología y clasificación de los desórdenes esqueléticos genéticos,<sup>2</sup> que corresponden al grupo de desórdenes de almacenamiento lisosomal con involucro esquelético (grupo de disostosis múltiple). La MPS tipo IVA (OMIM 253000) es la forma más común, los pacientes cursan con talla baja, tronco corto, ausencia de retraso mental y xifosis; también se puede presentar facies tosca,

\* Médico Genetista, adscrito a la División de Medicina Genómica.

\*\* Médico Residente de la Especialidad en Genética Médica.

\*\*\* Médico Genetista, encargada del Servicio de Genética Médica.

opacidad corneal, hipoacusia, valvulopatía cardíaca y hepatomegalia leve.<sup>5</sup> Radiológicamente se caracteriza por presentar platispondilea con cuerpos vertebrales ovoideos, hipoplasia de odontoides, xifoesciosis e hiperlordosis y, a nivel de huesos largos, presenta alteración espondiloepifisiaria; esta afectación ósea en conjunto integra la disostosis múltiple.<sup>5</sup> La MPS IV A está ocasionada por mutaciones en el gen GALNS (OMIM 612222) que genera una deficiencia enzimática en la sulfatasa de sulfato-6-N-acetilgalactosamina, y por tanto, la determinación de la actividad enzimática permite el diagnóstico.<sup>5</sup> La MPS IVB (OMIM 253010) es la forma más rara; es ocasionada por una deficiencia en la actividad  $\beta$ -galactosidasa ocasionado por mutaciones en el gen GLB1 (OMIM 611458). Las características clínicas y radiográficas de la MPS IVB se superponen con las de la MPS IVA, lo que hace necesario la determinación de actividad enzimática para diferenciarlas.<sup>6</sup>

Las MPS son las únicas displasias esqueléticas en las que se dispone una terapia farmacológica. En el caso de la MPS IVA, recientemente la FDA ha aprobado la comercialización de una terapia de remplazo enzimático recombinante desarrollada por el laboratorio BioMarin Pharmaceuticals, denominada elosulfasa alfa (Vimizin®).<sup>7</sup> En México, esta terapia está próxima a estar disponible, por ello es que el laboratorio BioMarin México ofrece apoyo para el diagnóstico de los pacientes con Morquio A realizando la actividad GALNS en muestras de sangre seca.

En el caso del paciente descrito,<sup>1</sup> a nosotros no nos parece que las MPS tipo IV sean un diagnóstico compatible, ya que el paciente presenta retraso mental y no tiene radiológicamente características de disostosis múltiple. Sin embargo, por la posibilidad de una terapia se realizó la determinación de la actividad enzimática con apoyo de la empresa Biomarin. La actividad enzimática en sangre seca de galactosa 6-sulfatasa fue 11.5  $\mu\text{mol/L/20 hrs}$  (valor de referencia mayor a 8.0) y la de  $\beta$ -galactosidasa fue 76.7  $\text{nmol/h/L}$  (valor de referencia 30.4-128.4). Estos resultados descartan que el paciente tenga MPS IV A o B como fue considerado por los autores.<sup>1</sup>

Recientemente se ha descrito que algunos casos de MPS tipo IV o tipo VI (enfermedad de Maroteux-Lamy) fueron considerados inicialmente o radiológicamente como displasias espondiloepifisiarias congénitas, displasias epifisiarias múltiples<sup>8</sup> o incluso como enfermedad Legg-Calves-Perthes bilateral.<sup>9</sup> Por tanto, en el caso del paciente también realizamos la determinación de actividad de la enzima arilsulfatasa B que tuvo un valor de 15.3 (valor de referencia mayor a 5.0),

descartando que el paciente estuviera afectado por una MPS tipo VI.

El diagnóstico de síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen en el paciente publicado<sup>1</sup> pudiera ser apropiado con base en los hallazgos clínicos, en especial por el retraso mental. No obstante para el diagnóstico correcto de una displasia ósea se requieren radiografías en etapa prepuberal, de las que no disponemos. En las imágenes del reporte,<sup>1</sup> el paciente ya presentaba desarrollo puberal y metafisis cerradas.

Aunque los autores<sup>1</sup> indicaron que el paciente presentaba «las mismas características que los casos reportados en la literatura mundial, talla baja y parámetros antropométricos clínicos y radiográficos». La platispondilea en las Figuras 3 y 4 es muy leve y sólo en la Figura 6 se aprecia la doble giba en algunas vértebras sin platispondilea franca. En las radiografías y TAC de columna que realizamos en nuestro hospital, el paciente presenta características radiológicas que no son claras para el padecimiento como el tamaño de las epífisis (también visibles en la Figura 1),<sup>1</sup> el adelgazamiento severo de la diáfisis de huesos largos (apreciable en la Figura 2)<sup>1</sup> y las estrías bilaterales en epífisis distales de la tibia, por lo que es obligado a considerar como diagnóstico diferencial las otras displasias del grupo 13,<sup>2</sup> principalmente la displasia sponastrime (OMIM 271510) u otros desórdenes con afectación espondilometafisiaria.

La confirmación diagnóstica del síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen en el paciente requeriría la secuenciación del gen DMY lo que no se dispone en México y tiene un alto costo en el extranjero. Otra alternativa que podría apoyar el diagnóstico sería la valoración por microscopía de luz y electrónica de una biopsia de cresta iliaca; no obstante en nuestro centro no se tiene experiencia para establecer este tipo de diagnóstico con un análisis ultramicroestructural.

Este paciente ejemplifica uno de los retos más grandes a nivel mundial que enfrentan los pacientes con enfermedades genéticas raras: la transición del seguimiento pediátrico al seguimiento adulto. En México esta transición se complica mayormente porque los servicios de genética clínica están principalmente en hospitales pediátricos que no continúan el seguimiento de los pacientes al pasar a la edad adulta. En el caso del ISSSTE, somos de los pocos servicios de genética que valoramos pacientes pediátricos y adultos. Lamentablemente el paciente ha desarrollado una serie de complicaciones como una osteoporosis severa, espondilolisis con canal cervical estrecho y afectación importante en la conducta que dificultan su seguimiento y manejo en su edad actual.

Finalmente, es claro que mientras más conozcamos de la fisiopatología molecular de los desórdenes esqueléticos genéticos y se describan nuevas entidades, se requerirán equipos médicos multidisciplinarios e interinstitucionales que conjunte áreas como radiología, endocrinología, genética y ortopedia para poder mejorar el diagnóstico y la calidad de atención. Lo que permitiría en México constituir redes o centros de referencia<sup>10</sup> para pacientes con displasias esqueléticas como se tienen en Estados Unidos o Europa.

## REFERENCIAS

1. Téllez-Berrocal KC, Cortés-Gómez J. Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, evolución de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Ortop Ped*. 2010; 12(1): 53-58.
2. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(5): 943-968.
3. Ehteshami N, Cantor RM, King LM, Reinker K, Powell BR, Shanske A, Unger S, Rimoin DL, Cohn DH. Evidence that Smith-McCort dysplasia and Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia are allelic disorders that result from mutations in a gene on chromosome 18q12. *Am J Hum Genet*. 2002; 71(4): 947-951.
4. El Ghouzzi V, Dagoneau N, Kinning E, Thauvin-Robinet C, Chemaitilly W, Prost-Squarcioni C, Al-Gazali LI, Verloes A, Le Merrer M, Munnich A, Trembath RC, Cormier-Daire V. Mutations in a novel gene Dymeclin (FLJ20071) are responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Hum Mol Genet*. 2003; 12(3): 357-364.
5. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2): 54-64.
6. Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, Procopio E, Catarzi S, Ferri L et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812(7): 782-790.
7. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, Jones SA et al. STRIVE Investigators, Slasor P, Lounsbury D, Dummer W. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomized placebo-controlled study. *J Inher Metab Dis*. 2014. [Epub ahead of print].
8. Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, Kano H et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol*. 2014; 43(3): 359-369.
9. Mendelsohn NJ, Wood T, Olson RA, Temme R, Hale S, Zhang H, Read L, White KK. Spondyloepiphyseal dysplasias and bilateral legg-calvé-perthes disease: diagnostic considerations for mucopolysaccharidoses. *JIMD Rep*. 2013; 11: 125-132.
10. University of California, Los Angeles. The International Skeletal Dysplasia Registry [Internet]. [acceso 23 de agosto de 2014]. Disponible en: <http://ortho.ucla.edu/body.cfm?id=279>

Correspondencia:  
Dr. Raúl Eduardo Piña-Aguilar  
División de Medicina Genómica  
Centro Médico Nacional  
«20 de Noviembre», ISSSTE,  
San Lorenzo Núm. 502E, Col. Del Valle,  
Del. Benito Juárez, México, D.F.  
E-mail: rpina.a@hotmail.com