

PRESENTACIÓN DE CASOS

Síndrome Dyggve-Melchior-Clausen: hallazgos clínicos y radiológicos en tres casos de dos familias de Pinar del Río.

Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: clinical and radiological findings in three cases from two Pinar del Río families.

Reinaldo Menéndez García,^I Miladys Orraca Castillo,^{II} Jesús Juan Rodríguez,^{III} Idefonso Friol Sánchez,^{IV} Madelín Rodríguez Ríos,^V Lourdes Reyes Puentes.^{VI}

Resumen

Las displasias espóndilo epimetafisiarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que comprenden más de 20 entidades distintas con diferentes modos de herencia, en las cuales existe una combinación de anomalías vertebrales y en las regiones de las epífisis y metáfisis óseas. Estos pacientes generalmente presentan baja talla desproporcionada. El diagnóstico se basa en las manifestaciones esqueléticas y las características extra esqueléticas que aparecen en el curso de la enfermedad. El síndrome Dyggve-Melchior-Clausen es una displasia espóndilo epimetafisiaria con una forma autosómica recesiva rara y otra recesiva ligada al X, producida la primera por la delección o mutación del gen DYM, mapeado en 18q12-21.1, que codifica para un producto de 669 aminoácidos (Dymeclin) cuya función era desconocida previamente. Los pacientes presentan tronco corto, baja talla, un llamativo “tórax en barril” con protrusión esternal, cifoscoliosis, microcefalia y variadas deformidades distales que incluyen genu valgo o varo, disminución de la movilidad articular y un grado variable de retraso mental. Se reportan tres miembros afectados de dos familias de la provincia Pinar del Río, Cuba.

Palabras clave: Displasia. monogénico, consanguinidad, autosómico recesivo.

Abstract

The spondylous-epi-metaphyseal dysplasias form a heterogeneous group of disorders comprising more than 20 distinct entities with different inheritance modes; all defined by a combination of vertebral, epiphyseal and metaphyseal abnormalities. These patients generally show a disproportionate low height. Diagnosis is based on skeletal manifestations and the extra-skeletal characteristics that appear along the progression of the disease. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome is a spondylous-epi-metaphyseal dysplasia having a rare autosomic recessive form and another one, also recessive, linked to the X chromosome. The first one is due to the loss or mutation affecting the DYM gen function, mapped in 18q12-21.1 that encodes a product of 669 amino acids (Dymeclin) which function was previously unknown. These patients have short torso, low height, and a gaudy “barrel-like thorax” with protruded sternum, kyphoscoliosis, microcephaly and various distal deformities including genu valgum or varum, decreased mobility and a variable degree of mental retardation. Three affected member of two families in the Pinar del Río province are reported.

Keywords: Dysplasia, monogenic, consanguinity, recessive autosomal.

^I Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.
E-mail: generey@princesa.pri.sld.cu.

^{II} Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

^{III} Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Servicio Municipal de Genética de Mantua. Pinar del Río. Cuba.

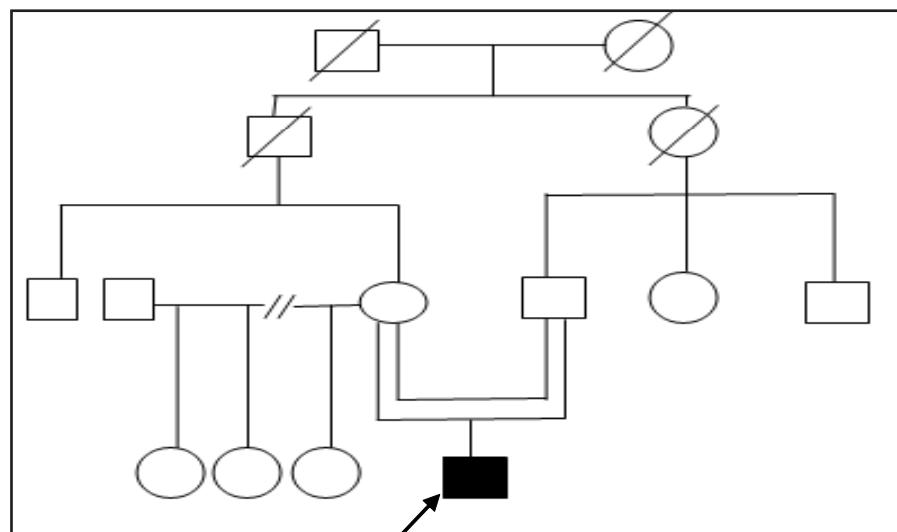
^V Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Servicio Municipal de Genética de Mantua. Pinar del Río. Cuba.

^{VI} Especialista de Segundo Grado en Radiología e Imagenología. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico Provincial “Pepe Portilla”. Pinar del Río. Cuba.

Introducción

El síndrome Dyggve-Melchior-Clausen es una displasia esquelética progresiva rara del tipo espónfido epimetafisiaria, con una forma autosómica recesiva (MIM 223800) y otra recesiva ligada al X (MIM 304950), descrita por Yunis en 1980 en una familia colombiana. La primera, que es la que ocupa este reporte, es producida por la pérdida o mutación que afecta la función del gen DYM, mapeado en 18q12-21.¹ Los pacientes se caracterizan por presentar un tronco corto y ancho, “en forma de tonel”, protrusión esternal, cifoscoliosis, platiespondilia severa, huesos iliacos irregulares, acortamiento rizomélico de los miembros, microcefalia, cara con rasgos grotescos y un grado variable de retraso mental. Esta condición es extremadamente rara y su diagnóstico se hace difícil, si no existe una experiencia previa con casos similares.² Han sido reportados solamente 58 casos en todo el mundo, principalmente en Líbano (por lo que en ocasiones se describe el síndrome como “cara de libanés”), Marruecos, Groenlandia y dos casos en India.³ La forma que presenta herencia autosómica recesiva se produce por una mutación que causa la pérdida o disminución de la función del gen *dymeclin* (DYM), el cual codifica una proteína del mismo nombre, de 669 aminoácidos, de la cual no se conoce bien su función específica. Han sido reportadas al menos 21 mutaciones distintas del mismo.⁴ Las células con mutaciones del gen DYM muestran múltiples defectos en el transporte citoplasmático que se evidencian por agrandamiento y dispersión del retículo endoplasmático y aumento del número de las vesículas de la membrana intracitoplasmática, lo que provoca un trastorno de almacenamiento.⁵

Figura 1. Árbol genealógico de la familia PJZM.



El síndrome Dyggve-Melchior-Clausen tiene similitudes clínicas con otras entidades lo que provoca confusiones diagnósticas iniciales y necesariamente se debe realizar diagnóstico diferencial en primer lugar con la forma ligada al cromosoma X (MIM 304950), con la mucopolisacaridosis tipo IV o síndrome Morquio (MIM 253010), desorden lisosomal debido a la deficiencia de las enzimas N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa o la beta-galactosidasa,⁶ una variante más rara como la displasia de Smith-McCort (MIM 607326), la displasia espónfido epifisiaria tarda (MIM 313400), y la displasia espónfido epifisiaria congénita (MIM 183900).

A pesar de la poca frecuencia del síndrome y los escasos reportes en la literatura, en la provincia Pinar del Río, Cuba, han sido identificados tres pacientes con cuadro clínico similar en dos familias, provenientes de una misma región geográfica, por lo que se sugiere que las mismas están relacionadas.

La enfermedad no es de conocimiento generalizado en las diferentes especialidades que deben atender a estos pacientes, por lo que exponer sus características clínicas, patrón de herencia y diagnóstico diferencial facilitará la atención multidisciplinaria y el asesoramiento genético.⁷

Presentación de los casos clínicos

Se presentan tres casos procedentes de dos familias. Dos hermanos (ABS y YBS, de 37 y 21 años respectivamente) del municipio Guane y el paciente PJZM de 35 años, residente en Mantua; ambos territorios ubicados en la parte más occidental de la provincia Pinar del Río. (Figura 1)

Motivo de consulta:

Hermanos ABS y YBS: Deformidad ósea y dificultad para caminar (Figura 2).

Figura 2. Paciente YBS. Obsérvese el tronco corto con protrusión del esternón, similar a la mucopolisacaridosis Tipo IV o Síndrome de Morquio.



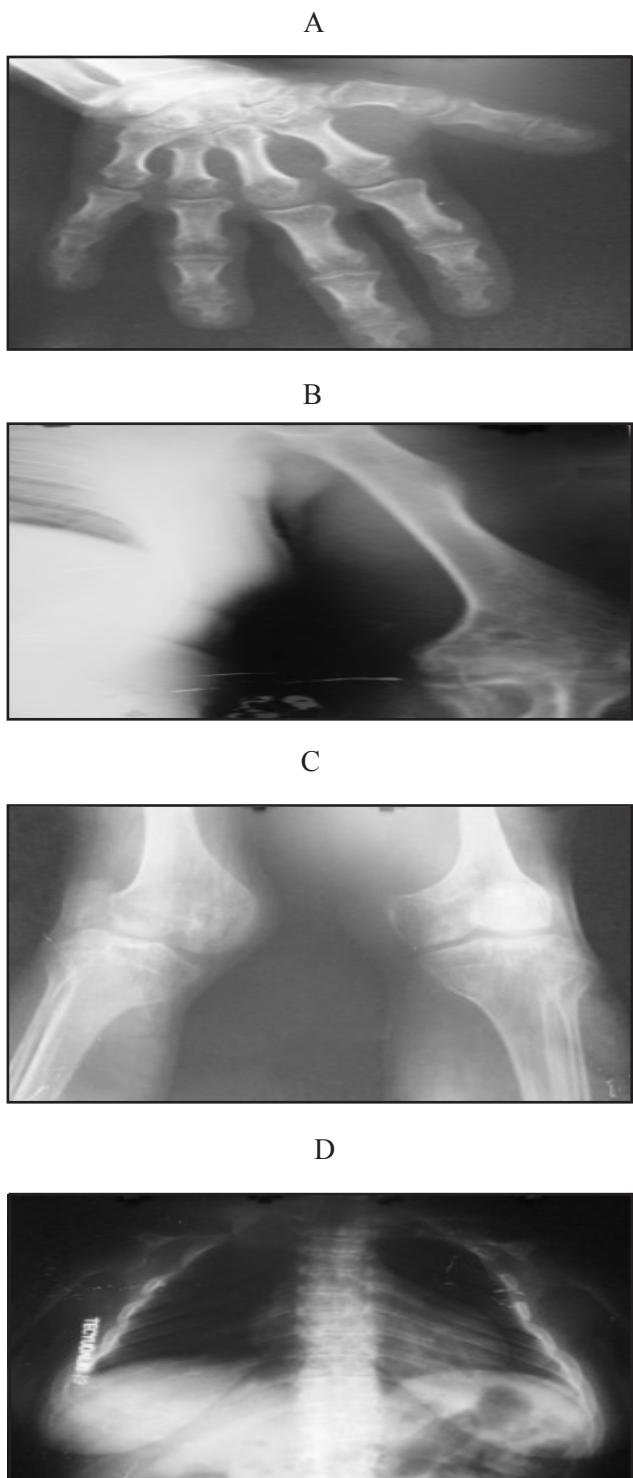
PJZM: Deformidad ósea y sospecha de error innato del metabolismo.

Examen físico:

Hallazgos al examen físico	Paciente ABS	Paciente YBS	Paciente PJZM
Fascie tosca	+	+	+
Microcefalia	-	-	-
Manos grandes y toscas	+	+	+
Baja talla de aparición postnatal	+	+	+
Tronco corto	+	+	+
Protrusión esternal	-	+	+
Tórax "en barril o tonel"	+	+	+
Cifoscoliosis	+	+	+
Hiperlordosis lumbar	+		+
Restricción de movimientos articulares	+	+	+
Deformidad en articulaciones	+	+	+
Genu valgo	- (varo)	- (varo)	+
Dificultad para la marcha	+	+	+
Retraso mental	Moderado	Moderado	Ligero

Complementarios comunes para todos (Figura 3-6):

Figuras 3-6. Características radiológicas de los pacientes reportados donde se observan signos de osteoporosis (A, B, C) ensanchamiento epimetafisiario (A, B, C), platiespondilia (D) y alteraciones generales de densidad y modelaje (A, B).



Radiografía de huesos largos incluyendo manos y pies: Existen alteraciones generales de la densidad y modelaje óseo con signos de osteoporosis. Ensanchamiento del tercio proximal de los huesos tibiales, con encorvamiento en tipo varo. Ensanchamiento a nivel metafisiario de ambos cíbitos y radios. Acortamiento y ligero ensanchamiento del 1er metacarpiano. Hipoplasia parcial del carpo con signos de osteoporosis.

Radiografías de los codos: Signos de osteoporosis periarticular con ensanchamiento de la región metaepifisiaria distal de ambos húmeros.

Radiografía de rodillas: Signos de osteoporosis periarticular con discretararefacción y ensanchamiento epifisiario.

Radiografía columna total anteroposterior (AP) y lateral: Cifoescoliosis acentuada con rotación y angulación secundaria del eje vertebral; protrusión esternal, vértebras con signos variables de aplastamiento (platispondilia) que provocan el acortamiento tronco.

Radiografía cráneo: Ligera disminución del diámetro anteroposterior.

Radiografía antero-posterior selectiva de caderas: Ligera hipoplasia de alas ilíacas con irregularidades en su modelaje. Aplastamiento de las cabezas femorales.

Ecografía abdominal: Riñones, bazo e hígado de tamaño y arquitectura normal. No alteraciones en otros órganos intraabdominales.

Examen oftalmológico: En el paciente PJZM se informa hipermetropía.

Otoscopia: Normal.

Otros complementarios según paciente:

Debido a la sospecha inicial de que el cuadro clínico-radiológico en dos de los casos de este reporte se confundió con un error innato del metabolismo, se realizaron exámenes específicos como se señala a continuación.

Paciente PJZM:

Determinación de actividad enzimática lisosomal para las enzimas: α -L iduronidasa (Mucopolisacaridosis Tipo I), arilsulfatasa B (Mucopolisacaridosis Tipo VI), β -glucuronidasa (Mucopolisacaridosis Tipo VII), α fucosidasa (α Fucosidosis), α manosidasa (α Manosidosis) y la β -galactosidasa (GM1 Gangliosidosis): En todos los estudios realizados se comprobó una actividad enzimática dentro de límites normales con relación al control.

Pruebas metabólicas en orina (Azul de Toloidina):

Negativo.

Cromatografía en capa delgada (TLC) para aminoácidos: Negativo.

Paciente ABS:

Determinación de actividad enzimática lisosomal para las enzimas: α -L iduronidasa (Mucopolisacaridosis Tipo I), arilsulfatasa B (Mucopolisacaridosis Tipo VI), β -glucuronidasa (Mucopolisacaridosis Tipo VII): Actividad enzimática dentro de límites normales con relación al control.

Pruebas metabólicas en orina (Azul de toloidina): Negativo.

Cromatografía en capa delgada (TLC) para aminoácidos: Negativo.

Electrocardiograma: Normal.

Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC): Umbral de ambos oídos normal.

Electroencefalograma: Trazado que se mantiene en frecuencias rápidas. Actividad β en regiones anteriores, concomitando con ritmos α en región occipital. No otras alteraciones.

Discusión

El síndrome Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) tipo recesivo es una rara displasía esquelética causada mutaciones gen dymeclin (DYM), caracterizada por la asociación de displasía espóndilo epi-metafisiaria y retraso mental de moderado a severo, cuyo cuadro clínico se hace más evidente a partir de los 5 años de vida, afectando el desarrollo del esqueleto y la calidad de vida de los individuos que lo padecen.

Una de las mutaciones identificadas en el gen es la producida en el exón 8 y resulta extremadamente rara. Ha sido reportada en pacientes con ancestros españoles en Chile, Argentina, Islas Guam y en paciente francés pero con antecedentes familiares ibéricos.⁸

En Cuba, país colonizado por España y perteneciente a esta área geográfica, hace pensar en la hipótesis de que los pacientes reportados con la enfermedad pudieran presentar esta variante molecular proveniente de la península Ibérica y descendientes de españoles y/o portugueses.

Llama la atención que en dos de los tres pacientes que se reportan, uno de cada familia, antes de la evaluación integral en el Servicio de Genética Clínica, la primera impresión diagnóstica fue la sospecha de un error innato del metabolismo (Mannosidosis y las mucopolisacaridosis tipo síndrome Hurler, síndrome Morquio y síndrome San Filippo). Aspectos que tienen explicación en la literatura y que se discutirán en este reporte.⁹

Las características clínicas y radiológicas del DMC son muy parecidas al síndrome Morquio (Mucopolisacaridosis Tipo IV), desorden lisosomal que se produce por deficiencia de cualquiera de las enzimas N-acetilgalactosamina 6 sulfatasa y betagalactosidasa, causa por la cual puede existir un error inicial diagnóstico, como sucedió en uno de los casos. Los estudios bioquímicos donde se compruebe un nivel normal de la enzima y la no acumulación de sustratos, además de la detallada delineación clínica rectifica ese error.⁹

La presencia de retraso mental en el DMC y la ausencia en él de opacidad corneal, hiperextensibilidad de las articulaciones, sordera, defectos valvulares en el corazón y mucopolisacariduria hacen la diferencia entre ambas condiciones.¹⁰

Existe otra rara entidad, conocida como displasia de Smith-McCort (MIM 607326), también un tipo de displasia espóndio epi-metafisiaria autosómica recesiva que resulta ser una forma alélica del síndrome Dyggve-Melchior-Clausen. Ambos fenotipos son casi idénticos desde el punto de vista clínico y radiológico. El gen responsable es el mismo (*dymeclyn*) localizado en 18q21.1. La mutación del gen ha sido identificada en 13 familias con Dyggve-Melchior-Clausen y en dos con displasia de Smith-McCort. La diferencia entre las dos entidades radica en la ausencia de retraso mental en la última.^{10,11} Ambas a su vez, se distinguen del síndrome DMC con herencia ligada al X recesiva, descrito por Yunis por la presencia de un típico patrón de herencia ligado al sexo. Fue descrito en Colombia al encontrar 10 varones afectados con edades comprendidas entre 13 y 15 años de edad, en tres generaciones. Todos presentaban inteligencia normal.¹

En pacientes con DMC se han observado anomalías de un tipo específico de sulfatasa y/o deficiencia

de una glicoproteína, defectos en el catabolismo o degradación de las macromoléculas de proteoglicano, así como alteraciones en el metabolismo de los mucopolisacáridos por lo que también tiene similitud clínica a algunas enfermedades de depósito lisosomal como las mucopolisacaridosis, causa de frecuentes dudas diagnósticas.³

En otras osteocondrodisplasias como la displasia espondilo epifisiaria tarda con herencia ligada al cromosoma X cuyo gen se localiza en Xp22.2 y la displasia espondilo epifisiaria congénita, producida por un gen mapeado en 12q13.11, existen características clínicas parecidas a esta entidad, por lo que es importante una buena delineación clínico-radiológica y la determinación del patrón de herencia y del coeficiente de inteligencia (CI) del paciente.

Una de las formas de herencia del síndrome Dyggve Melchior Clausen (la autosómica recesiva), coincide en las dos familias de este reporte. Es reconocida la influencia de los matrimonios consanguíneos en la herencia de rasgos con este tipo de condición. En el árbol genealógico del paciente PJZM, el caso índice es hijo de dos primos hermanos y aunque en la otra familia esto no ocurre así, o por lo menos no se refiere por los padres, es llamativo que ambas familias tienen familiares de generaciones anteriores, incluyendo abuelos y tíos, que proceden de una misma localidad, con ubicación rural, pocos habitantes y alejado relativamente de los principales núcleos poblacionales de la provincia. Si además se considera la baja frecuencia de esta enfermedad con aproximadamente 60 casos reportados en todo el mundo,⁸ se podría suponer algún fenómeno de consanguinidad no declarado u oculto, que explique el origen de la enfermedad que se presenta y que por tanto ambas familias estén relacionadas.

Referencias bibliográficas

1. Yunis, E. Fontalvo, J., Quintero, L. X-linked Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Clin Genet. 1980;18:284-290.
2. Osipovich AB, Jennings JL, Lin Q, Link AJ, Ruley HE. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: chondrodysplasia resulting from defects in intracellular vesicle traffic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct 21;105 (42):16171-6.
3. Dimitrov A, Paupe V, Gueudry C, Sibarita JB, Raposo G, Vielemeyer O, Gilbert. The gene responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome encodes a novel peripheral membrane protein dynamically associated with the Golgi apparatus. Hum Mol Genet. 2009 May 1;18(9):1714-6.
4. Paupe V, Gilbert T, Le Merrer M, Munnich A, Cormier-Daire V, El Ghazzi V. Recent advances in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Mol Genet Metab. 2004 Sep-Oct;83(1-2):51-9.
5. Rastogi SC, Clausen J, Melchior JC, Dyggve HV, Jensen GE. Lysosomal (leucocyte) proteinase and sulfatase levels in Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) syndrome. Acta Neurol Scand. 1977 Nov;56(5):389-96.
6. Galasso C, Fabbri F, Pagnotta G, Palusci A, Sanna ML, Serrao Arnone D, Scirè G. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: description of 2 further cases. Pediatr Med Chir. 1995 Nov-Dec;17(6):573-6.
7. Lantigua Cruz Araceli. Introducción a la Genética Médica. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2004. Cap.18.

Prevención de las enfermedades genéticas y Asesoramiento Genético: 251-283.

8. Dyggve HV, Melchior JC, Clausen J, Rastogi SC. The Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) syndrome. A 15 year follow-up and a survey of the present clinical and chemical findings. *Neuropädiatrie*. 1977 Nov;8(4): 429-42.
9. Coëslier A; Boute-Bénéjean O; Moerman A; Fron D; Manouvrier-Hanu S. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: differential diagnosis of mucopolysaccharidosis type IV or Morquio disease. *Arch Pediatr*. 2001 Aug;8(8):838-42.
10. Ehtesham N; Cantor RM; King LM; Reinker K; 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 Oct;71(4):947-51.
11. Neumann LM; El Ghouzzi V; Paupe V; Weber HP; Fastnacht E; Leenen A; Lyding S; Klusmann A; Mayatepek E; Pelz J; Cormier-Daire V. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome and Smith-McCort dysplasia: clinical and molecular findings in three families supporting genetic heterogeneity in Smith-McCort dysplasia. *Am J Med Genet*. 2006 Mar 1; 140(5):421-6.