

## Probable displasia acromandibular de presentación temprana. Reporte de caso

### Clinical report of a likely mandibuloacral dysplasia case of early onset

Esther Lombardo-Aburto,<sup>1</sup> Gerardo Rodríguez-González,<sup>2</sup> Victoria Del Castillo-Ruiz,<sup>2</sup> Emiy Yokoyama-Rebollar<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La displasia acromandibular (MAD) es un desorden autosómico recesivo caracterizado por hipoplasia mandibular y clavicular, acroosteólisis y lipodistrofia. La MAD se clasifica en dos tipos: con fenotipos diferentes que dependen del gen mutado, ya sea *LMNA* o *ZMPSTE24*; cuando el fenotipo es de inicio temprano, el gen frecuentemente mutado es el gen *ZMPSTE24*, el cual se asocia al tipo B. Los principales diagnósticos diferenciales por considerar son los síndromes progeroides. Es necesario realizar estudio de exoma en búsqueda de mutaciones de ambos genes reportados, ya sea para confirmar el diagnóstico clínico o para descartarlo.

**CASO CLÍNICO:** Femenino de 7 meses de edad con hipoplasia mandibular, lipodistrofia e hiperpigmentación, que sugiere el diagnóstico de displasia acromandibular de aparición temprana.

**CONCLUSIONES:** Esta entidad requiere de un abordaje integral en un hospital de tercer nivel con seguimiento estrecho de pediatras, ya que las complicaciones en estos pacientes derivan en muerte prematura. Se deben conocer fenotipos progeroides para sospecharlos y diagnosticarlos.

**PALABRAS CLAVE:** displasia acromandibular, lipodistrofia, *ZMPSTE24*.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Acromandibular dysplasia is an autosomal recessive disorder characterized by mandibular and clavicular hypoplasia, acroosteolysis, and lipodystrophy. MAD is divided into two types, with different phenotypes depending on the mutated gene, either *LMNA* or *ZMPSTE24*; when the phenotype is early onset, a variant is found in *ZMPSTE24* gene, which is associated with type B. The main differential diagnoses to consider are progeroid syndromes. It is necessary to carry out an exome study in search of variants of both reported genes, either to confirm the clinical diagnosis or to rule it out.

**CLINICAL CASE:** A 7-month-old female with mandibular hypoplasia, lipodystrophy, and hyperpigmentation, suggesting the diagnosis of early-onset acromandibular dysplasia.

**CONCLUSION:** This entity requires a comprehensive approach in a tertiary hospital, with close follow-up by pediatricians since complications in these patients lead to premature death. Progeroid phenotypes must be known to suspect and diagnose them.

**KEYWORDS:** acromandibular dysplasia, lipodystrophy, *ZMPSTE24*

<sup>1</sup> Jefa del Departamento Consulta Externa Pediatría

<sup>2</sup> Departamento de Genética Humana

Instituto Nacional de Pediatría.

**Recibido:** 21 de febrero de 2022

**Aceptado:** 17 de junio de 2022

#### Correspondencia:

Esther Lombardo Aburto  
elombardoaburto@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Lombardo-Aburto E, Rodríguez González G, Del Castillo-Ruiz V, Yokoyama-Rebollar E. Probable displasia acromandibular de presentación temprana. Reporte de caso. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (4): 230-33.

## ANTECEDENTES

La displasia acromandibular (MAD) (OMIM 248370 y 608612) es una enfermedad genética autosómica recesiva extremadamente rara caracterizada por estatura baja, hipoplasia mandibular y clavicular, hiperpigmentación moteada y acroosteólisis.<sup>1</sup> Se han reportado 100 casos a nivel mundial.<sup>2</sup>

Existen dos tipos de MAD, la MAD-A (gen *LMNA*) genera lipodistrofia parcial<sup>3</sup> y la MAD-B (gen *ZMPSTE24*) que presenta un patrón de inicio más temprano (< 1 año de edad), evolución rápidamente progresiva, patrón generalizado de lipodistrofia, retraso del crecimiento, dificultades en la alimentación, glomerulopatía grave, cambios esqueléticos como osteólisis distal progresiva de falanges y clavículas.

## CUADRO CLÍNICO

Femenino de 7 meses de edad, originaria del Estado de México. Enviada de su hospital Materno-Infantil al Instituto Nacional de Pediatría

al mes de vida con el diagnóstico de probable Pierre-Robin. Valorada por la Consulta Externa de Pediatría con somatometría con peso 2220kg, talla 45.5cm PC 31.5cm con fontanela anterior amplia, hipoplasia malar (**Figura 1a**), cavidad oral pequeña, nariz en pico e hiperpigmentación desde el cuello hasta miembros inferiores (**Figura 1b**).

Fué producto de la Gesta II PII, padres sanos, jóvenes, endogamia y consanguinidad negadas. Control prenatal regular, embarazo con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), ultrasonografía obstétricos normales, de término. Talla al nacer (Z-3.13), peso al nacer (Z-3.56), cursó con sepsis neonatal temprana, RCIU, glosotopsis e hipoplasia de hueso.

En la valoración por Genética se sospechó en una displasia acromandibular (**Figura 1c**) por los datos de RCIU, manchas hiperocrómicas e hipoplasia mandibular, nariz en pico, dificultad para la apertura oral, cabello escaso y delgado, fontanela anterior amplia, hipoplasia de dedos y lipodistrofia. El cariotipo se reportó como



**Figura 1. A)** Frente amplia, cejas escasas, pliegues palpebrales hiperpigmentados, puente nasal ancho, nariz en pico de loro, narinas antevertidas, columnela corta, filtrum plano y largo limitación a la apertura oral, hipoplasia mandibular, pabellones de implantación baja con rotación posterior, cuello hiperpigmentado. **B)** Tórax corto, teletelia, ombligo protruido, lipodistrofia generalizada, extremidades superiores e inferiores hiperpigmentadas en forma de guante. **C)** Radiografía cráneo lateral que muestra reforzamiento del diploe, desproporción cráneo-cara, hipoplasia marcada de maxilar inferior.

46,XX,t(1;9)(p22;q25).<sup>15</sup> Se realizó estudio de microarreglos de CGH (Comparative Genome Hybridization, por sus siglas en inglés), los cuales se reportaron como normales. En la serie ósea se observó hipoplasia medio facial, artrosis temporomandibular, hipoplasia mandibular inferior, fontanela anterior amplia, retardo en los núcleos de osificación tibial y metáfisis tibiales ensanchadas; el ultrasonografía transfontanelar se reportó como normal.

La valoración por el Servicio de Gastronomía al mes de nacida refirió a la paciente con peso de 2,2kg ( $p < 1$ ,  $Z-3.35$ ), talla 45.5cm ( $p < 1$ ,  $Z-3.29$ ), P/T 91.6% ( $Z-0.54$ ), PC34cm ( $P2$ ,  $Z-2.09$ ), lo cual se determinó como restricción del crecimiento por peso y talla bajos para su edad, sin datos clínicos de alteración en la mecánica de deglución y sin compromiso hepático, con adecuada succión, por lo que se indicó técnica de alimentación con fórmula láctea, aporte de vitaminas y zinc y se vigilará su ganancia ponderal; de acuerdo a evolución se analizará realizar gastrostomía.

En la actualidad, y luego de transcurrido 7 meses, la paciente se encuentra con peso 3,9kg ( $p > 1$   $Z-6.64$ ), talla 58cm ( $p < 1$ ,  $Z-5.14$ ) PC 38.8 ( $p > 1$ ,  $Z-3.4$ ), así como retardo global del neurodesarrollo. Continúa con fórmula láctea sin datos de tos o atragantamiento durante la succión, así como en seguimiento por los servicios de cirugía plástica, ortopedia y rehabilitación.

## DISCUSIÓN

Se presenta paciente femenino con defecto a nivel craneofacial, lipodistrofia e hiperpigmentación, datos clínicos que puede ser compatible con una displasia acromandibular (MAD) de inicio temprano, específicamente el tipo B. Hay dos genes asociados a la MAD, el gen *ZMPSTE24*, que generalmente está mutado en pacientes con características clínicas que se presentan desde el nacimiento con progresión rápida, y el gen

*LMNA*, mutado en pacientes con fenotipo de progresión lenta, y que inicia entre los 3 y 14 años de edad.<sup>3</sup>

La MAD tipo B o MAD-B, la cual podría presentar nuestra paciente, se caracteriza por talla baja postnatal, cierre tardío de las fontanelas, venas prominentes en el cuero cabelludo, nariz delgada en forma de pico con hipoplasia alar, huesos faciales hipoplásicos con ojos prominentes, hipoplasia mandibular, boca pequeña, piel fina, moteada e hiperpigmentada principalmente en ingles y axilas, adelgazamiento progresivo y atrofia de la piel, se produce una pérdida de grasa subcutánea que conduce a una apariencia de envejecimiento prematuro. La mayoría de las complicaciones son por resistencia a la insulina y diabetes mellitus, e hipercolesterolemia por la asociación con síndrome progeroide.<sup>4</sup> En el caso de la paciente se realizaron niveles de insulina  $< 2$  mg/dL (Valor normal  $6.67 \pm 2.56$  U/ml) y colesterol de 91 mg/dL (Valor normal  $< 170$  mg/dL).

Los dos cuadros clínicos, tanto la MAD tipo A o MAD-A como la MAD-B, presentan alteraciones en el crecimiento, craneofaciales, en piel, cabello, dientes, tejido graso, y metabólicas, así como defectos en extremidades y a nivel esquelético identificadas por radiología, sin embargo, la principal distinción entre ambos es la progresión del cuadro clínico, una congénita y la otra en la niñez.<sup>5</sup>

Los principales diagnósticos diferenciales por considerar son los síndromes progeroides, dentro de los cuales están el síndrome de Hutchinson-Gilford; dermatopatía restrictiva letal en la infancia temprana; displasia mandibular lipodistrófica (MDPL) caracterizada por hipoplasia mandibular, sordera, y lipodistrofia generalizada, cuya etiología es por mutaciones en el gen *POLD1* y cutis laxa con heterogeneidad genética. Todas estas entidades pueden ser descartadas o confirmadas en un estudio molecular que involucre las regiones codificantes de los genes implicados.<sup>6</sup>

El cariotipo mostró un rearrreglo que involucra 1p22 hasta 1pter. Dentro de esta región se encuentra 1p34.2, locus del gen *ZMPSTE24*. Se han reportado rearrreglos complejos que involucran dicho gen en pacientes con MAD,<sup>7</sup> sin embargo, en el caso de nuestra paciente los microarreglos no reportan pérdidas o ganancia de dicha región que justifiquen el cuadro clínico. Es necesario realizar estudio de exoma en búsqueda de mutaciones de ambos genes reportados, ya sea para confirmar el diagnóstico clínico o para descartarlo.

## CONCLUSIONES

Es importante la presentación clínica del caso por ser extremadamente raro y por la necesidad de un manejo pediátrico integral y atención multidisciplinaria en un hospital de alta especialidad, con la intervención de los servicios de genética, gastroenterología, cirugía plástica, ortopedia y rehabilitación.

En el caso de confirmar el diagnóstico, el seguimiento de esta enfermedad se debe hacer énfasis en la parte nutricional, la presencia de apneas, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, diabetes y afección renal. La importancia del consejo

genético será con base en la confirmación del diagnóstico mediante el estudio de exoma.

## REFERENCIAS

1. Simha, V., Agarwal, A. K., Oral, E. A., Fryns, J.-P., Garg, A. Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88: 2821-2824, 2003.
2. Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1999. Disponible en <http://www.orpha.net>. Último acceso (16 de enero de 2022).
3. Garavelli L, D'Apice MR, Rivieri F, Bertoli M, Wischmeijer A, Gelmini C, et al. Mandibuloacral dysplasia type A in childhood. *Am J Med Genet A.* 2009 Oct;149A(10):2258-64. doi: 10.1002/ajmg.a.33005. PMID: 19764019.
4. Ahmad, Z., Zackai, E., Medne, L., Garg, A. Early onset mandibuloacral dysplasia due to compound heterozygous mutations in *ZMPSTE24*. *Am. J. Med. Genet.* 152A: 2703-2710, 2010.
5. Cenni V, D'Apice MR, Garagnani P, Columbaro M, Novelli G, Franceschi C, Lattanzi G. Mandibuloacral dysplasia: A premature ageing disease with aspects of physiological ageing. *Ageing Res Rev.* 2018 Mar;42:1-13.
6. Burla R, La Torre M, Merigliano C, Verni F, Saggio I. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes. *Nucleus.* 2018 Dec 31;9(1):368-379.
7. Wigard P, Kloosterman, Victor Guryev, Mark van Roosmalen, Karen J. Duran, Ewart de Bruijn, Saskia C.M. Bakker, et al. Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. *Human Molecular Genetics.* 2011;20(10):1916-1924.