Afectación respiratoria en paciente con acrodisostosis: una asociación infrecuente de una enfermedad rara

Respiratory impairment in a patient with acrodysostosis: A rare association of an uncommon pathology

Dra. Patricia Sierrasesúмага Martín^a, Dra. Sara Berrade Zubiri^b, Dra. María J. Chueca Guindulain^b, Dra. Natividad Viguria^c y Dra. Laura Moreno-Galarraga^c

RESUMEN

La acrodisostosis es una displasia esquelética rara, de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de disostosis facial y periférica, talla baja y diferentes grados de obesidad. La acrodisostosis de tipo 1, secundaria a la mutación heterocigota en el gen *PRKAR1A* (17q24.2), se caracteriza por la asociación de resistencia hormonal múltiple con anomalías esqueléticas. Su incidencia está infradiagnosticada debido a que comparte rasgos clínicos y de laboratorio con otras entidades como el pseudohipoparatiroidismo. Presentamos el caso de una niña de 8 años, con acrodisostosis tipo 1, confirmada mediante estudio genético. Además del fenotipo característico descrito, la talla baja y la resistencia hormonal, la paciente presentó una afectación progresiva de la función pulmonar: un patrón pulmonar obstructivo no reversible. En la literatura revisada, no se han encontrado otros casos que describan esta asociación entre acrodisostosis y afectación respiratoria.

Palabras clave: Acrodisostosis, osteochondrodysplasias, pruebas de función respiratoria, espirometría.

ABSTRACT

Acrodysostosis is a rare skeletal dysplasia, of autosomal dominant inheritance, characterized by the presence of facial and peripheral dysostosis, short stature and obesity. Type 1 acrodysostosis is secondary to a mutation in the *PRKAR1A* (17q24.2) gene, which results in multi hormonal resistance and skeletal anomalies. This syndrome is under-diagnosed as it shares analytical and clinical characteristics with other entities, such as pseudohypoparathyroidism. We report the case of an eight-year-old girl with genetically confirmed type 1 acrodysostosis. In addition to the characteristic phenotype described, the short stature and the hormonal resistance, the

patient suffered a progressive lung function deterioration: an irreversible pulmonary obstructive pattern. We have not found in previous literature cases reporting an association between acrodysostosis and lung function impairment.

Key words: Acrodysostosis, osteochondrodysplasias, respiratory function tests, spirometry.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e340>

Cómo citar: Sierrasesúмага Martín P, Berrade Zubiri S, Chueca Guindulain MJ, Viguria N, Moreno-Galarraga L. Afectación respiratoria en paciente con acrodisostosis: una asociación infrecuente de una enfermedad rara. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e340-e344.

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

CPT: capacidad pulmonar total.

CRF: capacidad residual funcional.

CVF: capacidad vital forzada.

FEM₂₅₋₇₅: flujo espiratorio medio o mesoflujos.

PKA: proteincinasa A.

PTH: paratohormona u hormona paratiroidea.

Rtot: resistencias pulmonares totales.

SRtot: resistencias pulmonares totales específicas, por su sigla en inglés.

TSH: tirotropina u hormona tirotrópica.

VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

VR: volumen residual.

INTRODUCCIÓN

La acrodisostosis, también llamada síndrome de Graham-Arkless o de Maroteaux-Malamut, es una forma poco frecuente de displasia ósea congénita autosómica dominante,¹ y pertenece al grupo 15 de la Nosología y clasificación de las displasias esqueléticas de Mortier (OMIM #101800 y #614613).² Se caracteriza por talla baja, braquidactilia, disostosis facial y diferentes grados de obesidad y/o discapacidad intelectual.^{3,4} Suele asociarse con edad ósea acelerada y cierto grado de resistencia multihormonal que afecta, sobre todo a la paratohormona (PTH) y la tirotropina (TSH). Se desconoce su

- Servicio de Pediatría, Clínica San Miguel, Pamplona, España.
- Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España.
- Neumología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra. IdisNa, Instituto de investigación sanitaria de Navarra, España.

Correspondencia: Dra. Laura Moreno Galarraga:
laura.moreno.galarraga@cfnavarra.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-8-2020

Aceptado: 25-1-2021

incidencia y, con frecuencia, se confunde con el pseudohipoparatiroidismo de tipo IA, con el que comparte la alteración hormonal y los rasgos fenotípicos.

En 2012, Michot y cols.,⁵ describieron dos grupos: el primero constituye la actual acrodisostosis de tipo 1, compuesto por pacientes

con mutación heterocigota inactivante en el gen *PRKAR1A* (OMIM #188830). Esta mutación causa una disminución de la sensibilidad de la proteína cinasa A (PKA) al adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que se traduce en una resistencia hormonal múltiple y anomalías esqueléticas.^{6,7} El segundo grupo, o acrodisostosis de tipo 2,

FIGURA 1. Niña de 8 años con diagnóstico de acrodisostosis de tipo 1. Imagen de la mano izquierda donde se aprecia la braquidactilia

FIGURA 2. Radiografía de la mano izquierda (con 7 años) que muestra braquimetacarpia en especial en el 4° y 5° dedos, con metacarpos toscos y cortos y epífisis en forma de conos. Paciente con diagnóstico de acrodisostosis de tipo 1

con mutaciones heterocigotas en el gen *PDE4D* (OMIM #600129), presenta rasgos faciales similares, con discapacidad intelectual moderada y ausencia de resistencia hormonal.⁸

Se reporta el caso de una paciente con acrodisostosis de tipo 1 quien, además de presentar la clínica típica del síndrome, presentó síntomas respiratorios con disnea de moderados esfuerzos y progresiva afectación del patrón pulmonar respiratorio. Esta asociación, en nuestro conocimiento, no ha sido descrita previamente en la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente nacida de una primera gestación de padres sanos, no consanguíneos, con retraso del crecimiento intrauterino. Parto eutócico, de término, con bajo peso para la edad gestacional (peso: 2400 g en Pc <3; talla: 49 cm en Pc 30). Ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatales por hipoglucemia, hipotonía axial y estudio de fenotipo peculiar (facies tosca, *filtrum* amplio, labios finos, nariz aplanada con raíz nasal deprimida e hipertelorismo mamario). Se solicitó estudio genético (cariotipo normal, 46XX), ecografía cerebral y abdominal, fondo de ojo y potenciales evocados auditivos y visuales sin hallazgos relevantes, y recibió el alta tras mejora clínica sin diagnóstico. En los primeros años de vida presentó buen desarrollo psicomotor, algún episodio de bronquitis, varios episodios de otitis media y un ingreso hospitalario por neumonía neumocócica complicada.

Tras este ingreso, fue remitida a consultas de endocrinología para estudio por talla baja (antropometría con 3 años: peso 14,5 kg en Pc 35

y talla 91 cm en Pc 4). Se realizó un laboratorio general en el que destacaba la elevación de TSH 14,13 μ UI/mL (0,67-3,72) y PTH 117,2 pg/mL (14-80) con metabolismo calcio-fósforo normal. El estudio de serie ósea evidenció metacarpianos cortos y toscos (en especial, el 4° y 5° metacarpianos) con diagnóstico de braquidactilia (Figuras 1 y 2), sin otras alteraciones en cráneo, columna, o huesos largos. Los valores hormonales elevados junto con el “fenotipo Albright” de la paciente (talla baja y braquidactilia) sugerían el diagnóstico inicial de pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia de Albright), pero el estudio genético descartó alteraciones en el gen *GNAS*, por lo que se realizó una secuenciación de exones codificantes y regiones de unión exón-intrón del gen *PRKAR1A*, en la que se encontró una mutación *de novo* en heterocigosis en el exón 9 (c.8454>G), con sustitución del aminoácido glutamina en posición 285 por arginina (p. Q285R), causante de la acrodisostosis de tipo 1. Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina, calcio y vitamina D3, con seguimiento y controles periódicos en endocrinología.

A nivel respiratorio, la evolución fue buena, sin repetir cuadros de neumonía, ni clínica asmática; permaneció asintomática varios años. En las primeras pruebas de función respiratoria, la paciente presentaba una espirometría basal forzada con capacidad vital forzada (CVF: 89 %) normal, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁: 89 %), cociente VEF₁/CVF y mesoflujos (FEM₂₅₋₇₅) normales para la edad.

A los 8 años comenzó a presentar disnea con ejercicio físico moderado (disnea de clase II-III según clasificación de la *New York*

TABLA 1. Evolución de las pruebas de función pulmonar durante el seguimiento de paciente con acrodisostosis de tipo 1

Edad	8 años	9 años	9,5 años	10 años	11 años	12 años
Espirometría basal forzada*						
CVF	1,26	1,24	1,23	1,58	1,80	2,00
CVF (%)	82 %	68 %	66,8 %	74,5 %	88 %	92,4 %
VEF ₁	1	0,89	0,87	1,29	1,54	1,63
VEF ₁ (%)	75 %	58 %	54,8 %	68,5 %	88	87,7
VEF ₁ /CVF	80	72	71	82	85	81,41
FEM _{25/75}	0,84	0,57	0,49	1,25	1,86	1,56
FEM _{25/75} (%)	45 %	29 %	25 %	54 %	80 %	63 %
T. broncodilatación:	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

* Pruebas de función respiratoria realizadas mediante espirómetro Jaeger, por un técnico de función pulmonar y utilizando como valores de referencia la normativa SEPAR.

CVF: capacidad vital forzada, VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEM_{25/75}: flujo espiratorio medio.

Heart Association). En las pruebas de función respiratoria se observó la aparición de un patrón pulmonar mixto progresivo (CVF 66 %, VEF₁ 58 %, cociente VEF₁ / CVF 72 %, y FEM₂₅₋₇₅ 29 % con test de broncodilatación negativo (*Tabla 1*). La prueba de broncoprovocación mediante ejercicio físico fue negativa. La pletismografía confirmó una disminución de la capacidad vital forzada (CVF 64 %, VEF₁ 61 %, VEF₁ / CVF 79 %, con marcado incremento de resistencias pulmonares totales (R_{tot} 175 %) y específicas (SR_{tot} 258 %) con volumen residual aumentado (VR 191 %), capacidad residual funcional aumentada (CRF 133 %) y capacidad pulmonar total normal (CPT 97 %) confirmando un déficit ventilatorio obstructivo moderado no reversible (pruebas realizadas con espirometro Jaeger utilizando valores de referencia de la normativa SEPAR). El test de difusión y la fracción exhalada de óxido nítrico fueron normales. La tomografía axial computarizada torácica presentó parénquima pulmonar normal con signos de atrapamiento aéreo. Con los resultados de las espirometrías, se pensó al inicio en un patrón pulmonar mixto con componente restrictivo, pero la pletismografía con valores pulmonares totales normales descartó un verdadero patrón restrictivo, y se confirmó así un déficit ventilatorio obstructivo moderado no reversible con marcado atrapamiento aéreo.

Los estudios complementarios, incluidos el test del sudor, estudio alergológico (pruebas cutáneas de alergia [*prick test*] a neumoalergenos e IgE en sangre), estudio de la inmunidad (inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias y complemento), y ecografías cardíaca y abdominal, fueron normales. Se inició tratamiento inhalado combinado (corticoide inhalado y broncodilatador de acción larga) a dosis bajas sin mejora inicial, con persistencia de la disnea y empeoramiento progresivo en las pruebas de función respiratoria. La paciente fue seguida de manera estrecha y se pautó un ciclo de corticoide oral, azitromicina alterna, montelukast, tratamiento inhalado combinado a altas dosis y fisioterapia respiratoria. La espirometría basal forzada presentó una recuperación lenta pero progresiva de los valores (CVF 92 %, VEF₁ 88 %, y VEF₁ / CVF 81 %).

Actualmente, la paciente tiene 12 años (peso: 49,9 kg [Pc 65]; talla: 143,6 cm [Pc 10]; índice de masa corporal: 24,2 kg / m² [Pc 75-90], DE: +1,9), está cursando en pubertad y no ha tenido la menarquia. Presenta valores normales de función pulmonar y la disnea de esfuerzo ha desaparecido. El tratamiento respiratorio se pudo

disminuir, y sigue solo con tratamiento inhalado combinado a dosis bajas.

DISCUSIÓN

En primer lugar, nos parece importante resaltar el diagnóstico diferencial de esta patología infrecuente, debido a que el fenotipo de la acrodisostosis se parece al clásicamente llamado "fenotipo Albright" (talla baja, cara redondeada, obesidad, y braquidactilia).^{9,10} Por este motivo, no es raro que en el diagnóstico diferencial de estos pacientes se incluya el pseudohipoparatiroidismo, un trastorno endocrino debido a la resistencia de la PTH en sus órganos diana que causa hipocalcemia e hiperfosfatemia.^{11,12} En estos casos, es importante analizar en primer lugar el locus *GNAS* y en caso de no hallarse ninguna alteración, continuar el análisis de otras alteraciones más infrecuentes de la vía AMPc / PKA, como los genes *PPKAR1A* y *PDE4D*.^{13,14}

Además, queremos destacar la peculiaridad de nuestro caso, que radica en la asociación con un patrón pulmonar obstructivo con una limitación marcada de la actividad física, que no conocemos haya sido descrita previamente. Es frecuente encontrar alteraciones respiratorias asociadas o no a hipoplasia pulmonar, en pacientes con otras displasias esqueléticas, principalmente trastornos asociados a anomalías del desarrollo torácico, con tórax en campana, estrechez o malformaciones torácicas que limitan el crecimiento pulmonar y asocian patrones ventilatorios restrictivos y mala dinámica ventilatoria.¹⁵ Sin embargo, no se encontró en la literatura revisada artículos que mencionen una asociación entre acrodisostosis y compromiso de la función pulmonar.

La paciente presentó un patrón obstructivo con empeoramiento progresivo y sin respuesta a broncodilatadores de acción corta, pero tras la fisioterapia respiratoria y el tratamiento de base, la evolución ha sido buena. En los últimos controles, la función pulmonar se ha normalizado y la niña permanece asintomática.

Consideramos que la publicación de este caso, donde reportamos una asociación infrecuente entre acrodisostosis y enfermedad pulmonar, puede ser de interés para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad poco común. Es importante también resaltar la importancia del seguimiento multidisciplinar de estos pacientes, que deberían ser controlados en un centro hospitalario de tercer nivel que garantice su adecuado seguimiento por los diferentes especialistas, proporcionado una atención integral.

Los pacientes con alteraciones esqueléticas y trastornos hormonales pueden tener patología pulmonar asociada. Por este motivo, es importante incluir en sus protocolos de seguimiento el control regular de su capacidad pulmonar mediante pruebas de función pulmonar.

Son necesarios estudios de series de casos y estudios de colaboración entre distintos centros y distintos países, para comprender mejor este tipo de enfermedades infrecuentes y establecer mejores protocolos de seguimiento y tratamiento a nivel respiratorio. ■

REFERENCIAS

1. Steiner RD, Pagon RA. Autosomal dominant transmission of acrodysostosis. *Clin Dysmorphol*. 1992; 1(4):201-6.
2. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2393-419.
3. Maroteaux P, Malamut G. L'acrodysostose. *Presse Med*. 1968; 76(46):2189-92.
4. Robinow M, Pfeiffer RA, Gorlin RJ, McKusick VA, et al. Acrodysostosis: a syndrome of peripheral dysostosis, nasal hypoplasia, and mental retardation. *Am J Dis Child*. 1971; 121(3):195-203.
5. Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(4):740-5.
6. Linglart A, Menguy C, Couvineau A, Auzan C, et al. Recurrent PRKARIA mutation in acrodysostosis with hormone resistance. *N Eng J Med*. 2011; 364(23):2218-26.
7. Offiah AC, Hall CM. The radiologic diagnosis of skeletal dysplasias: past, present and future. *Pediatr Radiol*. 2020; 50(12):1650-7.
8. Lee H, Graham JM Jr, Rimoin DL, Lachman RS, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations in acrodysostosis. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(4):746-51.
9. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev*. 2001; 22(5):675-705.
10. Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implicaciones en pediatría del primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(2):125.e1-12.
11. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(5):501-13.
12. Liu J, Erlichman B, Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit Gs alpha is imprinted in human thyroid glands: implications for thyroid function in pseudohypoparathyroidism types 1A and 1B. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(9):4336-41.
13. Domínguez García A, Castaño González LA, Pérez-Nanclares G, Quinteiro González S, et al. Aspectos clínicos en dos casos de pseudohipoparatiroidismo (1a y 1b) y estudio molecular del locus GNAS. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(5):319-24.
14. Michot C, Le Goff C, Blair E, Blanchet P et al. Expanding the phenotypic spectrum of variants in PDE4D/PRKARIA: from acrodysostosis to acroscaphodysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26(11):1611-22.
15. Alapati D, Shaffer TH. Skeletal Dysplasia: Respiratory Management during Infancy. *Respir Med*. 2017; 131:18-26.