



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SECRETARÍA DE SALUD

MUTACIÓN EN GEN *ECEL1* EN UNA FAMILIA
MEXICANA CON CLÍNICA DE ARTROGRIPOSIS
DISTAL TIPO 5D

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. PAULINA VIANEY ALVAREZ QUIROZ

TUTOR:

DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR

CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



MUTACIÓN EN GEN *ECEL1* EN PACIENTES MEXICANAS CON
CLÍNICA DE ARTROGRIPOSIS DISTAL TIPO 5D

DR. JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GENÉTICA MÉDICA

DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios porque sin Él no habría podido llegar hasta aquí.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mi familia y a mis profesores.

INDICE

- I. Resumen
- II. Antecedentes
- III. Planteamiento del Problema
- IV. Justificación
- V. Objetivo General y Específicos
- VI. Material y Métodos
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusión
- X. Bibliografía
- XI. Anexos

RESUMEN

Los síndromes de artrogriposis distal (AD) muestran una amplia variabilidad clínica y los hallazgos suelen sobrelaparse entre ellos. La AD tipo 5D es una enfermedad autosómica recesiva, con variabilidad clínica incluso dentro de la misma familia, y se caracteriza por contracturas articulares distales, contracturas de la extensión de rodillas, luxación congénita de cadera, pie equinovaro, ptosis palpebral y otros hallazgos oculares, lengua surcada y escoliosis.

El objetivo de este trabajo es reportar el primer caso de dos hermanas mexicanas, producto de padres consanguíneos, con características clínicas de AD tipo 5D con una nueva mutación en el gen *ECEL1* (Endothelin-Converting Enzyme-Like 1). La primera es una paciente femenina de 2 años 7 meses de edad, obtenida vía abdominal por oligohidramnios, con peso y talla bajos, al nacer se detecta artrogriposis distal, ptosis palpebral izquierda y paladar hendido. Cuenta con una hermana de 17 años con artrogriposis distal, ptosis palpebral izquierda, paladar hendido submucoso, displasia congénita de cadera y limitación a la extensión bilateral de rodillas.

Nuestras pacientes comparten dismorfias faciales entre ellas y con otros pacientes previamente descritos en la literatura, en quienes se reportan distintas variantes patogénicas en el gen *ECEL1*. Dentro de las características clínicas que comparten están ptosis palpebral, características faciales distintivas, camptodactilia de manos y dedos, contracturas de pies y deformidades a nivel de rodilla.

La proteína ECEL1 es una endopeptidasa neuronal, que se expresa en cerebro y nervios periféricos durante las etapas tempranas del desarrollo intrauterino, así como en el desarrollo de las uniones neuromusculares y la ramificación axonal intramuscular. Sin embargo, el mecanismo por el cual la pérdida de ECEL1 afecta la arborización axonal distal del músculo esquelético se desconoce. En estas pacientes se encontró una variante patogénica en gen *ECEL1*, no reportada previamente en la literatura.

En los últimos 30 años, se ha logrado un gran progreso en la distinción de los diferentes tipos específicos de artrogriposis, reconociendo los genes responsables, y entendiendo las múltiples vías que pueden conducir a dicha alteración. La artrogriposis es particularmente interesante porque es una ventana dentro del movimiento embrionario, fetal y de todos los elementos que deben estar presentes para el desarrollo del movimiento normal en el útero,¹ por lo que un diagnóstico etiológico es importante para ayudar a establecer un pronóstico y a su vez un adecuado asesoramiento genético.

ANTECEDENTES

Los términos descriptivos artrogriposis (arthro=articulación; gryp=curva) y artrogriposis múltiple congénita han sido usados en el último siglo para describir a un grupo muy heterogéneo, que se identifican en el periodo neonatal, por presentar múltiples contracturas congénitas. La artrogriposis es un signo más que un diagnóstico lo que implica la presencia de contracturas en múltiples áreas del cuerpo, generalmente en las extremidades, pero también puede presentarse limitación del rango completo del movimiento de la mandíbula, cuello y columna al nacimiento. Las contracturas son usualmente no progresivas y mejoran con el tiempo mediante fisioterapia temprana y cuidado ortopédico apropiado.¹ Aproximadamente 1% de los niños nacen con algún tipo de contractura; 1 de cada 300 nacimientos presentarán pie equinovaro y 1 de cada 200, camptodactilia (dedos flexionados) o luxación congénita de cadera.²

Aunque la artrogriposis ha sido considerada como una condición rara, se sabe que se presenta en 1 por cada 3,000 a 5,000 recién nacidos vivos (RNV), sin embargo, cada tipo específico es relativamente raro.¹ De los pacientes con artrogriposis, 1/3 tendrán únicamente las extremidades afectadas, 1/3 tendrán las extremidades más otra área del cuerpo afectada con inteligencia normal y, 1/3 tendrá alteración del SNC.²

En los estudios epidemiológicos del Registro Europeo de Anomalías Congénitas y Gemelares (EUROCAT) que va de 1908 a 2006, en los 8.9 millones de nacimientos, se reportaron 757 casos de artrogriposis múltiple congénita (AMC), dando una prevalencia de 8.5 por 100,000 RNV; 504 casos de AMC (67%) fueron nacimientos vivos, 199 casos (26%) fueron terminación de embarazo por anomalía fetal y en 54 casos (7%) ocurrió muerte fetal. Además, se registraron 282 casos (37%) de contracturas articulares aisladas, 385 casos (51%) de contracturas articulares y anomalías estructurales múltiples mayores, 41 casos (5%) tenían un síndrome identificable, mientras que en 49 casos (7%) tenían alguna anomalía cromosómica como síndrome de Down y síndrome de Edwards. La mortalidad perinatal asociada con AMC fue de 32%; durante la primera semana de vida sobrevivieron 381 de los 504 nacidos vivos, de los cuales 87 (23%) murieron posterior a ésta.² En cuanto a la

distribución por sexo, la mayoría de los tipos de artrogriposis no tienen una preferencia de género, pero en series de casos se ha reportado aproximadamente 52% de género masculino y 45% género femenino incluso, se han descrito algunas formas diferentes de artrogriposis ligadas al X. En México, no existen registros epidemiológicos.²

Muchos tipos de artrogriposis tienen una base genética, otros tipos ocurren como un evento aislado en familias y son de causa desconocida; y un tercer grupo ha sido reconocido por tener etiología ambiental. La etiología posible y las causas potenciales de acinesia fetal incluyen: 1) procesos miopáticos, 2) procesos neuropáticos (incluyendo sistema nervioso central y periférico), 3) anomalías de la placa neuromuscular, 4) anomalías de tejido conectivo, 5) limitaciones del espacio que conduce a la restricción del movimiento in útero, 6) enfermedad materna, 7) exposiciones maternas, 8) compromiso de flujo sanguíneo de placenta o embrión/feto, 9) alteraciones metabólicas y 10) desordenes epigenéticos.^{1,3,4} (Figura 1). Entre más temprano ocurra la disminución de movimientos en el desarrollo fetal, más severas e incapacitantes serán las contracturas.⁵

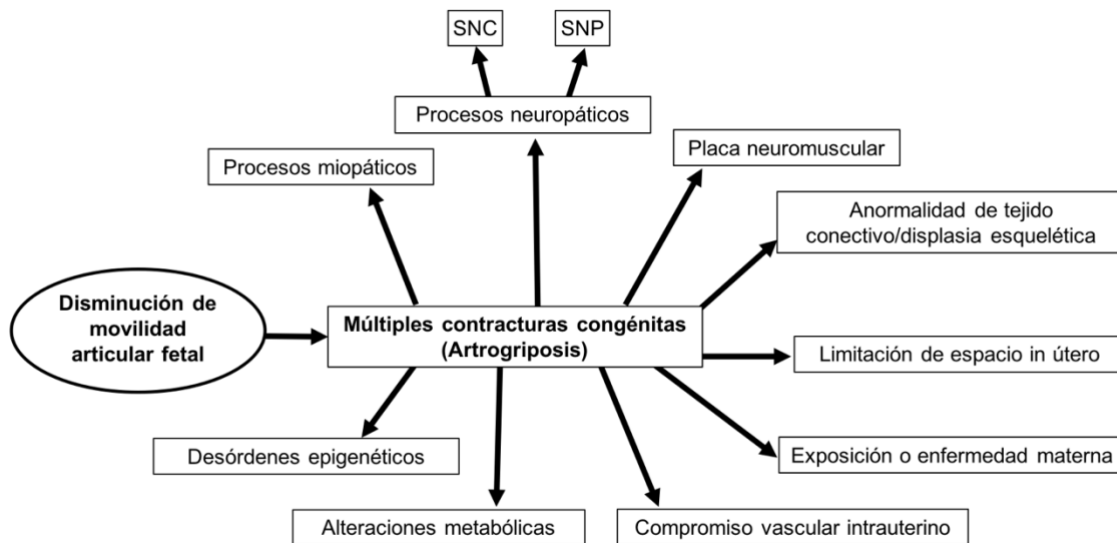


Figura 1. Etiología de acinesia fetal

En estudios de animales como de humanos, se ha observado que cualquier situación que conduzca a una disminución del movimiento *in útero*, incluyendo la hipotonía prologada, puede conducir a contracturas congénitas articulares. En

estudios realizados en embriones de pollos, se demostró que una parálisis temporal resultaba en múltiples contracturas congénitas en diferentes articulaciones dependiendo del tiempo en la morfogénesis en que ocurría la inmovilización. Asimismo, se ha visto en ratas que la extracción de líquido amniótico durante la gestación podría conducir a la limitación del movimiento de las articulaciones y al retraso del crecimiento intrauterino, desarrollándose artrogriposis. Esto se debe a un proceso llamado “respuesta colagénica”, que presenta un engrosamiento de la cápsula articular y desarrollo fibroso en el tejido muscular. El embrión o feto en crecimiento que tiene una limitación de movimiento, puede desarrollar contracturas aún más marcadas debido a que el proceso de crecimiento puede agravar las contracturas que conducen a una deformación adicional. En este sentido, la mayoría de las contracturas congénitas pueden considerarse deformaciones en lugar de malformaciones primarias, ya que las extremidades generalmente se forman normalmente y luego desarrollan cambios secundarios.⁶

Cuando se reconoce la disminución de movimientos fetales en útero, una evaluación cuidadosa puede conducir a la categoría del diagnóstico y dar a la familia y a los médicos opciones previas al parto.⁷ La falta de movilidad y posición anormal de las articulaciones son hallazgos típicos del ultrasonido. Sin embargo, 75% de las artrogriposis congénitas múltiples no son diagnosticadas previas al parto y solo las severas pueden ser descubiertas por el tamizaje de ultrasonido. Los movimientos fetales no son rutinariamente evaluados por el tiempo que representa y también es difícil detectar movimientos fetales anormales durante el primer trimestre. La micrognatia, el volumen de líquido amniótico alterado, el edema nucal aumentado e higroma quístico también se han reportado como hallazgos comunes en el ultrasonido. Dada la mejor visualización de estructuras anatómicas pequeñas, el uso de ultrasonido 4D permite un diagnóstico temprano.⁴ La mayoría de los bebés con una artrogriposis diagnosticada prenatalmente deben nacer en un centro de atención de tercer nivel para evitar trauma innecesario y fracturas de huesos perinatales, y estar preparados para darles la posibilidad de apoyo ventilatorio.⁷

Hay diversos subgrupos de artrogriposis múltiple congénita basados en los signos, síntomas y sus causas. La Artrogriposis Distal (AD), es un subgrupo de artrogriposis múltiple congénita caracterizado por limitación articular congénita con

afección especialmente de articulaciones distales de las extremidades, sin manifestar signos musculares o neurológicos.^{1,3,5,7-11} La clasificación ampliamente aceptada de artrogriposis congénita múltiple fue por primera vez publicada en 2009 por Bamshad.¹² Hasta la fecha existen al menos 10 tipos diferentes de artrogriposis distal que han sido descritos y están clasificados del tipo 1 al tipo 10¹² (Tabla 1):

- AD1, el prototipo de AD, está caracterizado por camptodactilia y pie equinovaro.
- AD2A, fué descrita por primera vez en 1938 como síndrome de Freeman-Sheldon, sus características típicas incluyen contracturas de los dedos de pies y de manos, cifosis, escoliosis, y cara característica, la cual es también llamada cara de silbador.
- AD2B ó síndrome Sheldon- Hall, tiene características clínicas similares a aquellas en AD1 y AD2A.
- AD3 ó síndrome de Gordon, es raro y presenta talla baja, así como palatosquisis como su principal característica.
- AD4, que está caracterizado por contracturas y escoliosis severa.
- AD5, es distinguida por anomalías oculares, como limitación a movimiento ocular, ptosis y estrabismo. El involucro de músculos de pared torácica también se ha observado y puede desarrollarse hipertensión pulmonar a causa del movimiento respiratorio restringido.
- AD6, es muy raro y está caracterizado por anomalías auditivas neurosensoriales.
- AD7, también llamada síndrome trismus-pseudocamptodactilia, el cual está caracterizado además del trismus y la pseudocamptodactilia, por talla baja y músculos paralizados acortados.
- AD8, es el síndrome de pterigium múltiple autosómico dominante.
- AD9 ó síndrome de Beals, se caracteriza por aracnodactilia congénita y hábitus marfanoide que recuerda síndrome de Marfan, pero sin anormalidades cardiovasculares.
- AD10, se caracteriza por contractura de flexión plantar congénita del pie.

Tabla 1. Síndromes de Artrogriposis Distal

| Síndrome | Tipo | Gen | Locus |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Artrogriposis distal tipo 1: Camptodactilia y pie equinovaro | DA1 | <i>TPM2</i> | 9p13.3 |
| Artrogriposis distal tipo 2 A o Síndrome de Freeman Sheldon: Contracturas de los dedos de pies y de manos, cifosis, escoliosis, y cara característica, la cual es también llamada cara de silbador | DA2A | <i>MYH3</i> | 17p13.1 |
| Artrogriposis distal tipo 2 B o Síndrome de Sheldon Hall: Características clínicas similares a aquellas en AD1 y AD2A | DA2B | <i>TMP2</i> <i>TNNI2</i> <i>TNNT3</i> <i>MYH3</i> | 9p13.3 11p15.5 11p15.5 17p13.1 |
| Artrogriposis distal tipo 3 o Síndrome de Gordon: Talla baja, paladar hendido y palatosquisis | DA3 | <i>PIEZO2</i> | 18p11.22-p11.21 |
| Artrogriposis distal tipo 4: Contracturas y escoliosis severa | DA4 | | |
| Artrogriposis distal tipo 5: Limitación a movimiento ocular (oftalmoplegia), ptosis y estrabismo. | DA5 | <i>PIEZO2</i> | 18p11.22-p11.21 |
| Artrogriposis distal tipo 6: Anomalías auditivas neurosensoriales (Hipoacusia neurosensorial) | DA6 | | |
| Artrogriposis distal tipo 7: Trismus y pseudocamptodactilia, talla baja y músculos paralizados acortados. | DA7 | <i>MYH8</i> | 17p13.1 |
| Artrogriposis distal tipo 8: Síndrome de Pterigium múltiple autosómico dominante | DA8 | <i>MYH3</i> | 17p13.1 |
| Artrogriposis distal tipo 9 o Síndrome de Beals: Aracnodactilia contractural congénita, los pacientes son fenotípicamente similares a Síndrome de Marfan, pero sin anomalías cardiovasculares | DA9 | <i>FBN2</i> | 5q23.2 |
| Artrogriposis distal tipo 10: Contractura del pie con flexión plantar congénita | DA10 | | 2q31.3-q32.1 |

El modo de herencia más común de las artrogriposis distales es autosómico dominante, sin embargo, también se han reportado formas autosómicas recesivas. La Artrogriposis Distal 5D (AD5D) causada por mutaciones en el gen *ECEL1* (enzima convertidora de endotelina tipo 1), se describió recientemente y presenta un tipo de herencia autosómica recesiva, el cual fue identificado por secuenciación de genoma completo.¹⁰ La AD5D está caracterizada clínicamente por contracturas articulares distales congénitas, contracturas de extensión de rodilla, lengua surcada, escoliosis, ptosis y otras alteraciones oculares.¹³

Hasta la fecha, se han reportado 41 pacientes de 23 familias con variantes patogénicas en el gen *ECEL1*.¹⁴ Los hallazgos prenatales en reportes de casos descritos con artrogriposis distal tipo 5D estuvieron limitados a la disminución de movimientos fetales y constante limitación a la extensión de rodilla en el ultrasonido durante el tercer trimestre. Tres pacientes presentaron al nacimiento retraso en crecimiento intrauterino; todos los pacientes mostraron artrogriposis distal con contracturas de flexión en dedos III-V, limitación de flexión de rodilla y talón, talo valgo o deformidad en varo de los pies. Los miembros inferiores fueron más afectados que los superiores. Todos los casos tuvieron involucro de cadera que consistió en luxación congénita de cadera o movilidad limitada. En ningún paciente se encontró pterigium. Otro de los hallazgos observados frecuentemente fueron cuello corto y atrofia muscular, predominantemente en los miembros inferiores. Tres pacientes tuvieron hiperlaxitud y contracturas de las articulaciones distales. Los reflejos osteotendinosos se encontraron abolidos en regiones severamente amiotróficas, pero estuvieron presentes en aquellos pacientes que presentaban solo atrofia muscular moderada; la escoliosis leve a severa fue una complicación frecuente. Se observó ptosis palpebral en la mayoría de los pacientes; otros hallazgos clínicos oculares en pacientes con mutaciones en *ECEL1* incluyen lagofthalmos, pseudo-exoftalmos y en un paciente se reportó síndrome de Duane en ojo izquierdo. Todos los pacientes presentaron oculomotricidad normal, con excepción del paciente con síndrome de Duane.⁸

También se han identificado mutaciones en el gen *ECEL1* en individuos con ptosis, características faciales distintivas, camptodactilia severa, contracturas en pie y dedos de pies y deformidades de rodilla. Estos pacientes se clasificaron como AD5D basados en la presencia de ptosis, pero sin oftalmoplegía. También se encontraron mutaciones en *ECEL1* en individuos con síndrome de artrogriposis distal caracterizado por ptosis, atrofia lingual, camptodactilia,

flexión de rodilla limitada y deformidades en pies. Solo un paciente con síndrome de Duane presentó alteración en la movilidad ocular y cinco pacientes desarrollaron enfermedad pulmonar restrictiva.¹⁵ La función del gen *ECEL1* no está bien conocida, pero algunos estudios sugieren que puede ser importante en la señalización de neuropeptidos y desarrollo ocular.¹³

Se reporta caso clínico de pacientes mexicanas con datos clínicos de artrogriposis distal tipo 5, cuyos datos clínicos son compatibles los datos previamente reportados en la literatura, así como el antecedente de consanguinidad y herencia tipo autosómica recesiva, ya que hermana presenta los mismos signos y síntomas clínicos que la paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artrogriposis múltiple congénita es relativamente frecuente. Aproximadamente 1% de los niños nacen con algún tipo de contractura; 1 en 300 nacimientos presentarán pie equinovaro, 1 en 200 camptodactilia (dedos flexionados), así como luxación congénita de cadera. La incidencia de artrogriposis múltiple congénita es de 1:3,000 y 1: 6,000 nacidos vivos.² En los estudios epidemiológicos del Registro Europeo de Anomalías Congénitas y Gemelares (EUROCAT) se reporta una prevalencia de 8.5 por 100,000 NV; entre los años 1980 a 2006 se registraron 282 casos (37%) de contracturas articulares aisladas, 385 casos (51%) con contracturas articulares y anomalías estructurales múltiples mayores, 41 casos (5%) tenían un síndrome, mientras que en 49 casos (7%) tenían alguna alteración cromosómica, como trisomía 21 y trisomía 13. La mortalidad perinatal asociada con artrogriposis múltiple congénita fue de 32%.² En cuanto a la distribución por sexo, se reportaron 397 masculinos (52%) y 339 femeninos (45%).² En México, no hay datos registrados epidemiológicos.

En cuanto a la artrogriposis distal tipo 5D no se conoce una frecuencia específica, ya que en la literatura sólo se reportan 41 pacientes de 23 familias consanguíneas con variantes patogénicas en el gen *ECEL1*.¹⁴ Las mutaciones en el gen *ECEL1* se identificaron en pacientes con características sugestivas de artrogriposis distal tipo 5D, caracterizada por flexión congénita de rodillas, luxación de cadera, escoliosis y ptosis. El fenotipo reportado está caracterizado por contracturas congénitas que afectan la mayoría de las articulaciones distales de las extremidades superiores e inferiores, en particular dedos y rodillas, pie equinovaro, luxación de cadera, talla baja y escoliosis; también son comunes ptosis, micrognatia, lengua surcada y paladar hendido.¹⁴

Se sabe que el gen *ECEL1* codifica para la enzima convertidora de endotelina tipo 1 (ECE1), la cual es una metaloproteasa de zinc transmembrana integral tipo II; se cree que la proteína ECEL1 juega un papel en el desarrollo de las uniones neuronales y subsecuentemente en las uniones neuromusculares durante la etapa fetal tanto en ratones como en humanos. De hecho, los ratones deficientes del gen murino homólogo, *Ecel1*, mueren inmediatamente por falla respiratoria en el periodo neonatal y se ha observado en modelos animales *knock-in* de roedores una disminución significativa de axones motores periféricos, arborización y falla en la formación de uniones neuromusculares, lo que sugiere el mecanismo fisiopatológico clave de las condiciones relacionadas a *ECEL1*.^{14,16}

En general los hallazgos clínicos resaltan el curso clínico complejo de las condiciones relacionadas al gen *ECEL1* y requieren un seguimiento apropiado y multidisciplinario de especialistas en el área neuromuscular, ortopédico, respiratorio y rehabilitación,¹⁴ ya que el objetivo primario es restaurar la habilidad del cuidado personal, movilidad y capacidad funcional.¹²

Dada la gran heterogeneidad clínica en la artrogriposis distal, es difícil llegar a un diagnóstico específico, salvo que se realice estudio molecular para identificar la mutación causal de la enfermedad, ya que hay diferentes genes que causan entidades que presentan artrogriposis distal y sobrelapan signos y síntomas con ésta. Por lo que desde el punto de vista del diagnóstico clínico y dado que el fenotipo se sobrelapa con síndromes contracturales miopáticos similares, se sugiere que se añada el gen *ECEL1* a un panel de genes responsable de miopatías congénitas y/o artrogriposis distales.¹⁴

El espectro alélico de las condiciones relacionadas al gen *ECEL1* es amplio y no se han reportado correlaciones genotipo-fenotipo hasta la fecha. Sin embargo, las variantes patogénicas heterocigoto compuestas u homocigotas del gen *ECEL1* que conducen a una proteína trunca están asociada a una presentación menos severa. Por el contrario, variantes homocigotas de sentido erróneo que afectan aminoácidos altamente conservados del dominio catalítico de la proteína causan una presentación severa fetal de artrogriposis múltiple congénita.¹⁴ Se cree que la coexistencia de variantes patogénicas en otros genes podrían estar implicados en el aumento de severidad de los fenotipos de algunos pacientes y en la variabilidad

intrafamiliar descrita en reportes; por lo que los fenotipos pueden ir desde una artrogriposis múltiple congénita severa hasta formas leves de artrogriposis distal 5D.¹⁴

Se requieren más investigaciones para caracterizar mejor la función de la proteína ECEL1 y el efecto de las variantes patogénicas en el nervio y la función muscular, esto con la finalidad de reconocer el espectro completo de las características patológicas y clínicas asociadas.¹⁴

JUSTIFICACIÓN

La artrogriposis se define como la presencia de 2 o más contracturas articulares en múltiples áreas del cuerpo. Las causas de artrogriposis incluyen condiciones que son intrínsecas al feto como desórdenes neuromusculares, displasias esqueléticas o aneuploidias; así como algunos que resultan de factores extrínsecos como oligohidramnios o exposición teratogénica.¹⁷ La importancia, una vez identificada la artrogriposis, es determinar la etiología subyacente, cuya dificultad radica en que existen más de 300 condiciones caracterizadas por este hallazgo.¹⁷

Entender la etiología e identificar la variante patogénica responsable del cuadro clínico de las pacientes tiene como finalidad corroborar el diagnóstico clínico, así como entender la base biológica de este desorden y permitir al médico genetista brindar un asesoramiento genético de certeza a la familia, así como al médico tratante, para dar un tratamiento específico y oportuno y facilitar el manejo multidisciplinario de los individuos afectados.

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Describir a nivel clínico y molecular a dos pacientes mexicanas con artrogriposis distal tipo 5.

Objetivos Específicos

1. Descripción de manifestaciones clínicas de dos hermanas con artrogriposis distal, compatible con el tipo 5.
2. Obtener diagnóstico específico basado en estudio molecular.
3. Describir resultado de estudio molecular.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Es un estudio primario, descriptivo y observacional, de reporte de caso de una paciente probando y su hermana captadas de la consulta del servicio de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, las cuales ante la exploración física y búsqueda de la bibliografía se observó que tienen características clínicas compatibles con Síndrome de Artrogriposis distal tipo 5D.

Se realiza secuenciación del gen propuesto *ECEL1* como causal de esta entidad, en el Instituto de Ciencias Médicas de Posgrado Sanjay Gandhi en Lucknow, en la India, por lo que se firman consentimientos informados por ambos padres para toma de muestra de sangre periférica y extracción de DNA a probando, hermana, madre y padre. Posteriormente, se realiza extracción de DNA, cuantificación y gel de electroforesis para valorar integridad de DNA, y se envía a Instituto de Ciencias Médicas en la India, previamente mencionado. El resultado de la variante reportada se analizó en *in silico* en Mutation Taster y Mutalyzer, NCBI en el servicio de genética del Instituto Nacional de Pediatría.

b) Población de estudio

Una familia con características clínicas consistentes con Artrogriposis Distal tipo 5 captada en la consulta externa de Genética del Instituto Nacional de Pediatría. Con antecedente

de padres consanguíneos procedentes de Lomas de Aparizio, Zitácuaro, Michoacán (población aproximada de 350 habitantes).

c) Criterios de inclusión

Pacientes que cumplan con el fenotipo clínico descrito en la bibliografía de Artrogriposis Distal tipo 5: camptodactilia severa de las manos, incluyendo aducción de pulgares y muñecas, camptodactilia leve en dedos de pies, pie equinovaro y/o deformidad calcaneovalgo, contracturas de rodilla, ptosis unilateral o más severa de un lado, cara redonda, cejas arqueadas, nariz bulbosa y micrognatia.

d) Criterios de exclusión

Criterios clínicos fenotípicos de otros tipos de artrogriposis.

RESULTADOS

a) Características clínicas de las pacientes:

Paciente femenino de 2 años 7 meses de edad. Madre de 32 y padre de 33 años al momento de embarazo, ambos sanos y originarios de Lomas de Aparizio, Zitácuaro, Michoacán (población aproximada de 350 habitantes), ambos consanguíneos en sexto grado.

Producto de la gesta 4/4, con control prenatal desde los 3 meses de gestación, con cuatro ultrasonidos, los dos últimos reportados con oligohidramnios. Se obtiene producto vía abdominal por oligohidramnios y presentación pélvica a las 35sdg, con APGAR 7/8, peso 2,070 gr, talla 44 cm, lloró y respiró al nacer. Al nacer se detectan dismorfias y alteraciones sugestivas de artrogriposis.

En cuanto al desarrollo psicomotor: sostén cefálico 7 m, sedestación 8 m, rodamiento 12 m, bipedestación 14 m, pinza gruesa 1 año, balbuceo 3 m, monosílabos 7 m. A la exploración física presenta frente prominente con hemangioma frontal central, cejas arqueadas, fisuras palpebrales horizontales con ptosis de ojo izquierdo, pabellones auriculares de adecuada implantación y conformación, puente nasal ancho y alto, hipoplasia de alas nasales, filtrum corto y marcado, cavidad oral con paladar hendido, microretrognatia, hemangioma occipital, cuello corto, extremidades superiores con incapacidad a la extensión de ambas muñecas, mano

derecha con incapacidad a la extensión de articulación interfalángica proximal de tercer dedo y pulgar aducto, sobreposición de segundo dedo sobre el tercero, con pliegue de Sidney; mano izquierda con incapacidad a la extensión de articulación interfalángica proximal de segundo dedo y pulgar aducto, extremidades inferiores con pies en talo valgo y sobreposición de segundo dedo sobre tercer dedo del pie (Figura 2 y 3).

Como antecedente familiar cuenta con una hermana de 17 años que comparte dismorfias con la paciente, con perímetro cefálico en percentil 3, ptosis palpebral izquierda, nariz tubular, probable paladar hendido submucoso, contracturas en dedos de manos bilateral, pliegues equivalentes transversos bilaterales, y limitación a la extensión bilateral de rodillas, con antecedente de artrogriposis de primero y segundo dedo de ambas manos corregidas quirúrgicamente y displasia congénita de cadera (Figuras 4 y 5).

b) Estudio molecular:

Se obtiene resultado preliminar en probando y hermana de variante homocigota c.107-153del en el gen *ECEL1*, localizado en cromosoma 2 brazo largo región 3, banda 7 (2q37), en exón 2. Se reporta como variante patogénica en Mutation Taster; en Mutalyzer se reporta como delección de 35 pares de bases en secuencia codificante que cambia el marco de lectura produciendo un codón de paro y por lo tanto proteína trunca. Se realiza búsqueda en bases de datos y literatura de variante patogénica, y no se ha reportada previamente.

Al no recibir resultado de padres, se planea realizar secuenciación dirigida de exón 2 en Laboratorio de Citogenética en Instituto Nacional de Pediatría para corroborar estado heterocigoto en ambos padres.



Figura 2. A. Frente prominente con hemangioma frontal central, cejas arqueadas, fisuras palpebrales horizontales con ptosis palpebral izquierda, nariz tubular, hipoplasia de alas nasales. B. Pies en talo valgo y sobreposición de segundo dedo sobre tercer dedo del pie derecho. C. Mano izquierda con pulgar aducto e incapacidad a la extensión de articulación interfalángica proximal de segundo dedo. D. Mano derecha con pulgar aducto e incapacidad a la extensión de articulación interfalángica proximal de tercer dedo.

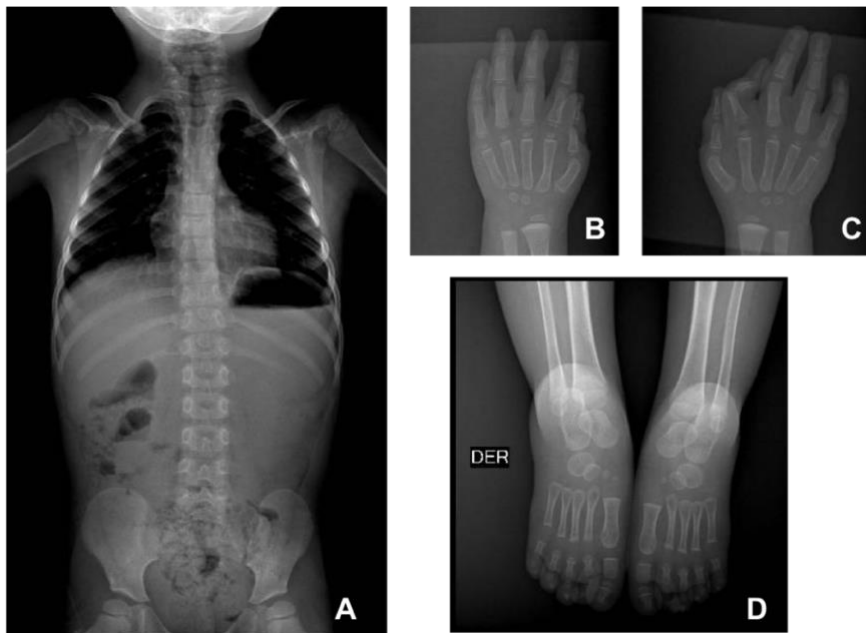


Figura 3. A. Discreta escoliosis dorsal a la derecha y lumbar a la izquierda. B. Mano derecha con pérdida de la alineación de las articulaciones interfalángicas del primer dedo. C. Mano izquierda con pérdida de la alineación de las articulaciones interfalángicas de predominio en el primer y segundo dedos, respetando metacarpos. D. Radiografía comparativa de pies sin alteraciones.



Figura 4. A. Frente amplia, ptosis palpebral izquierda, nariz tubular, hipoplasia de alas nasales, comisuras labiales horizontales. B. Manos con ausencia de pliegue de flexión interfalángica distal de segundo, tercer, cuarto y quinto dedo bilateral, pliegues equivalentes transversos bilaterales. C. Manos con contracturas bilaterales en todos los dedos a nivel de articulación interfalángica distal, presencia de cicatrices correspondientes a cirugía de liberación de pulgares aductos bilateral. D. Pies con sobreposición de segundo dedo sobre primer y tercer dedo bilateral.

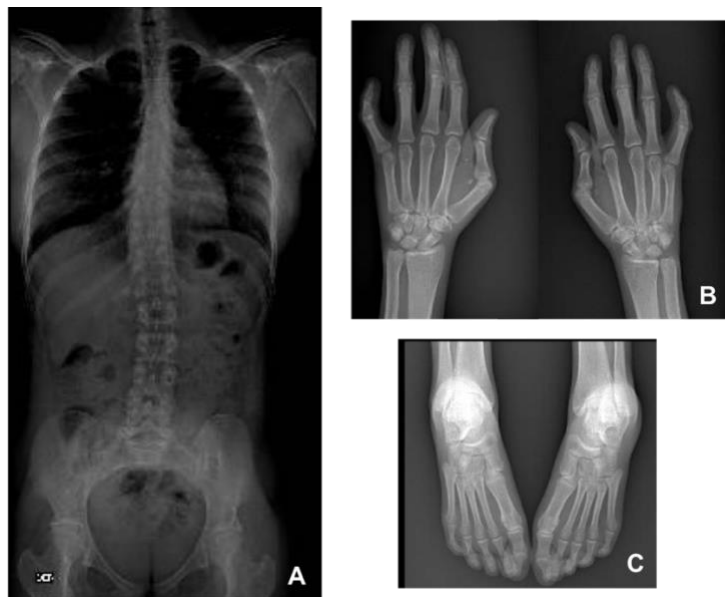


Figura 5. A. Escoliosis dorsal a la derecha y lumbar a la izquierda. B. Disminución del espacio articular de primera articulación metacarpofalángica y de articulaciones interfalángicas distales de ambas manos, subluxación de primera falange distal bilateral. C. Pies con discreta pérdida de la alineación de las articulaciones interfalángicas del primer y segundo dedo de ambos pies, los cuales tienden a sobrelaparse.

DISCUSIÓN

La artrogriposis es un signo que por sus orígenes grecolatinos se refiere a la presencia de contracturas múltiples en diferentes articulaciones, principalmente en extremidades que se presentan en el 1% de recién nacidos vivos.^{1,2}

De forma general, existen dos tipos principales de artrogriposis múltiple congénita; la más común es la Amioplastia, que representa el 40% de los casos (tipo clásico), la cual ocurre en 1:10,000 NV de manera esporádica. El tejido muscular es atrófico y es reemplazado por tejido graso y fibroso. Los individuos con ésta forma usualmente tienen inteligencia normal y no hay malformaciones mayores en sistema nervioso central, corazón, tracto gastrointestinal y sistema genitourinario; en éstos casos las cuatro extremidades están involucradas en un patrón simétrico.^{7,12} La apariencia típica de la Amioplastia se presenta con hombros rotados internamente y aducidos, flexión palmar y contracturas de flexión de articulaciones interfalángicas distales, luxación de cadera, contracturas de extensión de rodillas y deformidad en pie equinovaro severo.¹⁸ Cabe mencionar que la amioplastia no tiene una base genética, aunque puede tener anomalías adicionales asociadas con compromiso vascular.¹⁹

Artrogriposis Distal

El segundo tipo más frecuente es la Artrogriposis Distal (AD), la cual presenta una herencia de tipo autosómico dominante en la mayoría de las veces, y está caracterizada por limitación articular congénita afectando especialmente articulaciones distales de las extremidades.^{1,3,5,7-11} Más de 400 condiciones específicas, incluyendo mutaciones de genes y anomalías cromosómicas, como deleciones y duplicaciones, han sido descritas.¹ Hasta la fecha, el origen genético se ha caracterizado solo en una minoría de artrogriposis distales, afectando casi exclusivamente genes que codifican proteínas asociadas con el aparato contráctil del músculo esquelético, como *MYH2*, *MYH3*, *MYH8*, *MYBPC1*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNI2*, *TNNT3*, *ACTA1*, *NEB* o la homeostasis del calcio en el músculo esquelético: *RYR1*.⁸ El reto es identificar la etiología primaria de un tipo específico de artrogriposis.¹

Artrogriposis distal tipo 5D (AD5D)

Un nuevo subtipo de AD que presenta una herencia autosómica recesiva, es la Artrogriposis Distal (AD) 5D. Se describió recientemente y el gen causante *ECEL1* (enzima convertidora de endotelina tipo 1) fue identificado usando secuenciación de genoma completo,¹⁰ el cual se ha caracterizado como un nuevo gen, y está involucrado en el desarrollo de las uniones neuromusculares.²⁰

Datos clínicos en pacientes con AD5D

El fenotipo reportado se caracteriza por contracturas congénitas que afectan principalmente las articulaciones distales de las extremidades superiores e inferiores, en particular dedos y rodillas, limitación congénita de flexión de rodilla, luxación congénita de cadera, talla baja y escoliosis; y dentro de los hallazgos oculares están ptosis, oftalmoplegia severa y astigmatismo; así como también son comunes micrognatia, lengua surcada y paladar hendido. Incluso se ha reportado una presentación más severa con pterigium múltiple y artrogriposis fetal.¹⁴

Nuestras pacientes mexicanas muestran datos clínicos compatibles de Artrogriposis Distal tipo 5D con los descritos en otros estudios en pacientes reportados con mutaciones en gen *ECEL1*, como ptosis, características faciales distintivas, camptodactilia de manos y dedos, contracturas de pies y deformidades a nivel de rodilla.^{15,21-25}

Se hace una comparación de las características clínicas de nuestras pacientes, así como de las mutaciones, con casos reportados en la literatura (Tabla 2). Los hallazgos más consistentes fueron el antecedente de consanguinidad, ptosis palpebral, micrognatia, cuello corto, contracturas de dedos de manos, displasia congénita de cadera, movimiento limitado de rodillas y deformidad de pie. Como hallazgos adicionales se encuentran paladar hendido reportado en una de nuestras pacientes y en la otra como paladar hendido submucoso, sin embargo, solo en dos familias más se reportó esta alteración; llama la atención seis pacientes reportados con pterigium, lo cual no presentaron nuestras pacientes; así como dos pacientes con retraso psicomotor, lo que se pudiera explicar por las limitaciones motoras.

Tabla 2. Comparación de pacientes con Artrogriposis Distal tipo 5D reportados con mutacions en el gen *ECEL1*

| Características | Nuestros pacientes | Dieterich et al, 2013 | Mc Millin et al, 2013 | Shaheen et al, 2014 | Shaaban et al, 2014 | Barnet et al, 2014 | Patil et al, 2014 | Bayram et al, 2017 | Rezzak et al, 2017 |
|----------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Número familias | 1 | 6 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 |
| Pacientes afectados | 2 | 10 | 9 | 9 | 2 | 2 | 1 | 4 | 1 |
| Consanguíneos | 1/1 | 5/6 | 1/5 | 3/3 | 1/1 | 0/1 | 1/1 | 4/4 | 1/1 |
| RCIU al nacer | | 3/10 | | | | | | | |
| Presentación pélvica | 2/2 | 2/10 | | | | | | | |
| Cara | | | | | | | | | |
| Movimientos cara disminuídos | | 3/7 | 1/9 | | 2/2 | | 0/1 | 3/4 | |
| Ptoxis | 2/2 | 7/10 | 8/9 | 6/9 | 1/2 | 2/2 | 1/1 | 1/4 | 1/1 |
| Oculomotricidad anormal | | 1/10 | | 3/9 | 2/2 | | 0/1 | | |
| Pseudo exoftalmos y lagoftalmos | | 2/10 | | | | | 0/1 | | |
| Nariz bulbosa | 2/2 | | 9/9 | | 2/2 | | 1/1 | 1/4 | |
| Apertura oral mantenida | | 5/10 | | | 2/2 | | 1/1 | | |
| Paladar hendido | 2/2 | | | 1/9 | | | 1/1 | | |
| Micrognatia | 2/2 | | 8/9 | | 2/2 | 2/2 | 1/1 | 2/4 | 1/1 |
| Atrofia lingual | | 7/7 | 1/9 | | | 0/2 | | | |
| Cuello corto | 2/2 | 10/10 | 4/7 | | 2/2 | | 1/1 | 1/4 | 1/1 |
| Extremidades superiores | | | | | | | | | |
| Movimiento hombro limitado | | 2/8 | 6/6 | | 1/2 | 0/2 | 0/1 | | 1/1 |
| Movimiento codo limitado | | 3/7 | 5/5 | | 0/2 | 2/2 | 1/1 | 1/4 | 1/1 |

Gen ECEL1 causante de la AD5D

El gen *ECEL1* consiste en 18 exones y fue identificado como metaloproteasa integral transmembrana de zinc tipo 2 y un miembro de la familia de neprilisina. El análisis de secuencia predice que la proteína consiste en 775 aminoácidos con un dominio citoplásmico corto N-terminal de 59 residuos y un dominio grande extracelular que contiene un motivo característico de zinc de HEXXH. El motivo contiene dos residuos His de unión a zinc, una Glu que tiene un rol catalítico. Hay también un residuo Glu C-terminal que trabaja como un tercer sitio de unión del átomo de zinc.²⁰

La proteína ECEL1 es considerada por tener actividad enzimática en procesamiento y degradación de neuropéptidos y hormonas peptídicas, las cuales son mediadores cruciales de señalización interneuronal, sin embargo, el sustrato exacto de ECEL1 es desconocido.²⁰ El gen *ECEL1* juega un papel importante en la regeneración del nervio y desarrollo neural embrionario, así como de la unión neuromuscular durante la vida fetal en ratones y humanos. El ratón deficiente del gen homólogo, *Ecel1*, muere de falla respiratoria inmediatamente después de nacer. Interesantemente, estos ratones no presentan anomalías macroscópicas, pero en el análisis histoquímico se observa una disminución significativa de arborización terminal del nervio periférico resultando en la falla de la formación de la unión neuromuscular y atrofia muscular secundaria, incluyendo el músculo diafragma.²⁰ La expresión de *ECEL-1* y *Ecel-1* está principalmente limitada a neuronas dentro del sistema nervioso central y sistemas nervioso periférico en humanos y roedores, y en músculo esquelético humano y músculo esquelético humano fetal.²⁰ Dieterich et al. encontraron que la expresión de *ECEL1* estaba presente en el sistema nervioso central y el músculo esquelético durante la embriogénesis en humanos y que tuvo un aumento remarcable en músculo fetal comparado con músculo adulto humano. Esto permitió la hipótesis en que la diferencia entre los patrones de expresión en ratones y humanos podrían explicar la presentación fenotípica altamente diversa *entre las dos especies*.²⁰ El mecanismo por el cual la disfunción de *ECEL-1* afecta la arborización axonal en el músculo esquelético y la localización exacta de la expresión de *ECEL-1* en humanos en diferentes etapas de la vida permanece desconocido.²⁰ En ratones la ausencia de proteína Ecel1 altera la ramificación terminal de las neuronas motoras a la placa muscular esquelética, resultando en una pobre formación de la unión

neuromuscular.²¹ En ratones afectados con deficiencia del gen homólogo *Ecel-1*, los músculos esqueléticos afectados incluyen los músculos intercostales y del diafragma, por lo cual muere inmediatamente después de nacimiento sin respirar. Esta observación sugiere que la enfermedad pulmonar restrictiva observada en algunos individuos con AD5 puede ser causada por efectos similares, aunque menos severos de los músculos respiratorios.^{16,21}

Los resultados de un estudio sugieren que AD5D es genéticamente heterogénea. *ECEL1* es altamente homólogo a *ECE1*, y una mutación de sentido erróneo en *ECE1* C>T resultado de una sustitución en p.Arg742Cys ha sido previamente reportada en un paciente con enfermedad de Hirschsprung, características faciales dismórficas y contracturas congénitas de las manos. Los hallazgos apoyan el rol de *ECEL1* en el desarrollo de la unión neuromuscular en músculos esqueléticos humanos en extremidades y tronco.²¹

Se han reportado numerosas mutaciones en el gen *ECEL1* y con un espectro de características clínicas de la condición asociada, sin embargo, la variante patogénica c. 107_153del no se ha encontrado reportada en la literatura, por lo que éste es el primer caso de pacientes mexicanas con clínica de artrogriposis distal tipo 5D corroborado con estudio molecular y con nueva mutación reportada en gen *ECEL1* (Tabla 3).

A pesar de no estar reportada la mutación, en las pacientes se observa que comparten características clínicas descritas en otros pacientes reportados. Consideramos que es importante realizar estudio molecular en pacientes en donde se tenga sospecha de esta entidad para ampliar correlación genotipo-fenotipo.

Tabla 3. Mutaciones de pacientes con Artrogriposis Distal tipo 5D en el gen *ECEL1*

| Pacientes | Mutaciones |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nuestras pacientes | c.107_153del; p.Gly36Ala fs*50 |
| Dieterich et al, 2013 | Familia 1: c.2278C>T; p.Cys760Arg Familia 2: c.1649C>G; p.Ser550* Familia 3: c.997C>T; p.Arg333* c.1470G>A; p.Trp490* Familia 4: c.874delG; p.Val 292Cysfs*51 Familia 5: c.1685+1G>T Familia 6: c.966+1G>A |
| Mc Millin et al, 2013 | Familia 1: c.716dupA c.344_355 del Familia 2: c.869A>G c.797_801delinsGCT Familia 3: c.1252C>A c.1184.3A>T Familia 4: c.1184G>A Familia 5: c.590G>A c.1252C>T |
| Shaheen et al, 2014 | Familia 1: c.1221_1223dup Familia 2: c.1057dupC Familia 3: c.1210C> T; p.Arg404Cys |
| Shaaban et al, 2014 | c.1819G>A |
| Barnet et al, 2014 | Familia 1: c.1531G> A; p.Gly511Ser c.1797-1G> A |
| Patil et al, 2014 | c.2023G> A; p.Ala675Thr |
| Bayram et al, 2017 | Familia 1 y 2: c.1147C>T Familia 3: c.2023G>A Familia 4: c.1210C>T |
| Rezzak et al, 2017 | c.1184+1G>T |

Abordaje, asesoramiento y manejo de pacientes con artrogriposis congénita

Debido a que se han descrito muchas condiciones con contracturas congénitas múltiples, es necesario realizar una evaluación completa para poder lograr definir el diagnóstico específico de artrogriposis, lo cual es importante para poder determinar el tratamiento correspondiente. La evaluación incluye historia completa de embarazo y parto, historia familiar, examinación física y neurológica, valorar involucro de articulaciones afectadas, fotografías a diferentes edades, mediciones detalladas,

desarrollo intelectual y respuesta a tratamiento. La historia natural de complicaciones y respuesta a terapia puede sugerir un diagnóstico específico.¹

El primer paso es ver si el paciente tiene función neurológica normal. La función neurológica normal sugiere que la artrogriposis congénita múltiple está causada por amioplasia y/o artrogriposis distal.¹² Los criterios clínicos han sido definidos para delinear más certeramente a este subgrupo de otros tipos de artrogriposis múltiple congénita de origen neuromuscular.⁸ Para las extremidades superiores, el criterio diagnóstico mayor incluye camptodactilia o pseudocamptodactilia (extensión articular interfalángica proximal pasiva limitada con hiperextensión de la muñeca), pliegues de flexión ausentes y/o hipoplásicos, apiñamiento digital, y desviación ulnar de la muñeca. Para las extremidades inferiores, el criterio diagnóstico mayor es pie equino varo aducto, pie plano congénito, deformidades en calcáneo valgo y/o metatarsos aductos. Para considerarse afectado, un individuo debe tener dos o más de estos criterios mayores, pero cuando hay un familiar de primer grado (por ejemplo, padre o hermano) que cumple estos criterios diagnósticos, solo se necesita un criterio diagnóstico mayor para considerarse afectado (Tabla 4).¹⁵

Tabla 4. Criterios clínicos diagnósticos de Artrogriposis Distal

| | | |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Criterios mayores | Extremidades superiores | Camptodactilia o pseudocamptodactilia Pliegues de flexión ausentes o hipoplásicos Apiñamiento digital Desviación ulnar de la muñeca |
| | Extremidades inferiores | Talones equinovaros Deformidades calcaneovalgas Metatarsos varos |
| Diagnóstico | 2 ó más criterios mayores | |
| | 1 criterio mayor más un familiar de primer grado afectado (con más de 2 criterios mayores) | |

Otro abordaje para hacer un diagnóstico específico es clasificando las alteraciones en tres grupos (Figura 6):

- a) Aquellos en los cuales solo están primariamente involucradas las extremidades.
- b) Aquellos en los cuales las extremidades y algún otro sistema corporal está involucrado.

c) Aquellos con alteraciones severas de sistema nervioso central o aquellos asociados con muerte a temprana edad.

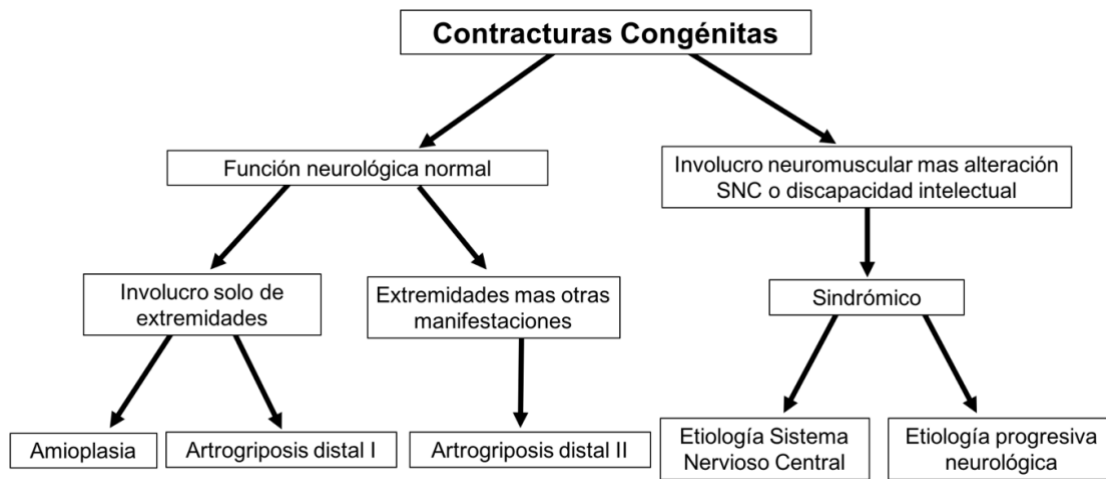


Figura 6. Abordaje clínico de contracturas múltiples congénitas

Todos los individuos con artrogriposis tienen retraso en hitos de desarrollo motores, pero los individuos que también tienen retraso intelectual necesitan una evaluación cuidadosa con estudios de imagen de sistema nervioso central, estudio citogenético o molecular. Los exámenes de laboratorio, estudios electrofisiológicos, exámenes patológicos (incluyendo biopsia de nervio y/o músculo), y secuenciación de genes pueden ayudar al diagnóstico diferencial.^{1,12}

La electromiografía (EMG) puede mostrar patrones neuropáticos, así como patrones miopáticos. El estudio de velocidades de conducción nerviosa suele ser normal.²⁶ La EMG y biopsia muscular por lo general se solicitan de manera temprana en el proceso diagnóstico, pero son más útiles cuando no puede identificarse una causa exógena clara, algún síndrome genético o algún desorden del tejido conectivo en la evaluación inicial.^{27, 28}

Aproximadamente, la mitad de individuos afectados logran un diagnóstico específico en el período de recién nacido, y dos tercios de los individuos afectados logran un diagnóstico a la edad de dos años.¹ Si el niño muere, a través de la autopsia se puede lograr un diagnóstico específico. Los estudios moleculares y exómicos deben considerarse si la familia tiene planes de tener más hijos.¹

Si se diagnostica una condición específica asociada a artrogriposis, el riesgo de recurrencia será el correspondiente a dicha entidad. Sin embargo, si no se hace un diagnóstico específico, el riesgo de recurrencia empírica es aproximadamente del 3% en general y ligeramente más alto, del 7%, para aquellos con involucro de sistema nervioso central.¹⁹

El tratamiento para la artrogriposis múltiple congénita es multidisciplinario e involucra la participación de ortopedistas, neurólogos, anesthesiólogos, terapia física y cuidadores, ya que el objetivo primario es restaurar la habilidad del cuidado personal, movilidad y capacidad funcional.¹² Es también importante iniciar la intervención ortopédica y la rehabilitación lo más temprano posible; sin embargo, la corrección satisfactoria, en estos pacientes que necesitan abordajes quirúrgicos, en la mayoría de los casos es difícil y tienen alta tasa de recurrencia, por lo que es posible que muchos de los pacientes requieran múltiples cirugías para liberar las contracturas y corregir las deformidades. Los procedimientos ortopédicos incluyen: yesos correctivos en las primeras etapas de la vida, liberaciones o alargamiento tendinosos, corrección del pie equinovaro o talo valgo, corrección y mejora de la obstrucción de la vía aérea superior. La terapia física y rehabilitación individualizada es necesaria para tener resultados positivos y preservar las correcciones obtenidas mediante el tratamiento ortopédico.¹²

CONCLUSIÓN

Se describe el caso de una mutación homocigota nueva en el gen *ECEL1* en hermanas con fenotipo consistente con artrogriposis distal tipo 5D. Las hermanas son producto de padres mexicanos consanguíneos heterocigotos para la mutación en *ECEL1*. La etiología es variada; más de 320 genes han sido identificados, permitiendo descubrir una amplia variedad de mecanismos fisiológicos. El proceso diagnóstico debe ser riguroso y dirigido, ya que un diagnóstico etiológico puede ayudar a establecer un pronóstico vital y funcional, lo que, a su vez, puede ser también un aspecto crítico en el asesoramiento genético.

A pesar de no estar reportada la mutación, en las pacientes se observa que comparten características clínicas descritas en otros pacientes reportados. Consideramos que es importante realizar estudio molecular en pacientes en donde se tenga sospecha de esta entidad para ampliar correlación genotipo-fenotipo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):464–472.
- 2) Hoff, Jana Midelfart; Loane Maria et al: Arthrogryposis multiplex congenital: an epidemiologic study of nearly 9 million births in 24 EUROCAT registers; *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 159 (2011) 347-350.
- 3) Kimber, Eva; AMC: amyoplasia and distal arthrogryposis; *Journal of Children Orthopedics*, 2015; 9:427-432
- 4) Gordon, Neil; Arthrogryposis multiplex congenital; *Brain and Development* 20 (1998) 507-511.
- 5) Hall JG, Reed SD, Greene G; The distal arthrogryposes: delineation of new entities—review and nosologic discussion. *Am J Med Genet*; 1982, 11:185–239
- 6) Hall, Judith G.; Chapter 161 Arthrogryposis (Multiple Congenital Contractures); *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Sixth Edition*, 2013, Pages 1-101
- 7) Sucuoglu Hanza; Ornek Nurettin Irem, Caglar Cagkan; Arthrogryposis Multiplex Congenital Joint Contractures; *Case Report in Medicine*, Volume 2015.
- 8) Dieterich, Klaus; Quijano-Roy, Susana; Monnier, Nicole; Zhou, Jie; Fauré, Julien et al; The neuronal endopeptidase ECEL1 is associated with a distinct form of recessive distal arthrogryposis; *Human Molecular Genetics*, 2013, Vol. 22, No. 8
- 9) Hall, Judith; Kiefer Jeff; Arthrogryposis as a Syndrome: Gene Ontology Analysis; *Molecular Syndromology*; 2016; 7:101-109
- 10) Barnett CP, Todd EJ, Ong R, Davis MR, Atkinson V, Allcock R, Laing N, Ravenscroft G. Distal arthrogryposis type 5D with novel clinical features and compound heterozygous mutations in ECEL1; *Am J Med Genet*, 2014, Part A 164A:1846–1849.
- 11) Bamshad M, Jorde LB, Carey JC: A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. *Am J Med Genet* 1996; 65: 277–281.
- 12) Ma L, Yu X: Arthrogryposis multiplex congenital: classification, diagnosis, perioperative care, and anesthesia. *Front Med* 2017, 11 (1): 48-52

- 13) Stattin Eva-Lena; A novel ECEL1 mutation expands the phenotype of distal arthrogryposis multiplex congenita type 5D to Include pretibial vertical skin creases; *Am J Med Genet*, 2018; 1-6.
- 14) Ullman, Urielle, et al. ECEL1 gene related contractural syndrome: long-term follow-up and update on clinical and pathological aspects; *Neuromuscular disorders*; May 2018, pages 1-26
- 15) Shaaban S, Duzcan F, Yildirim C, et al: Expanding the phenotypic spectrum of ECEL1 - related congenital contracture syndromes. *Clin Genet* 2014; 85: 562–567.
- 16) Nagata K, Kiryu-Seo S, Tamada H et al: ECEL1 mutation implicates impaired axonal arborization of motor nerves in the pathogenesis of distal arthrogryposis. *Acta Neuropathol* 2016, 132: 111-126.
- 17) Rink, Britton; *Arthrogryposis: A review and Approach to prenatal Diagnosis*; *Obstetrical and Gynecological Survey*; 2011, Volume 66, Number 6.
- 18) Haliloglu, Goknur and Toplaoglu, Haluk; *Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome*; *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 113, 2013
- 19) Cassidy Suzanne; Allanson, Judith; Chapter 7 *Arthrogryposis*; *Management of Genetics Syndromes*; Third Edition Wiley-Blackwell; 2010, 81-96
- 20) Dohrn N, Le V.Q, Petersen A et al: ECEL1 mutation causes fetal arthrogryposis multiplex congenital. *Am J Med Genet Part A* 167A: 731-743
- 21) McMillin MJ, Below JE, Shively KM, et al: Mutations in ECEL1 cause distal arthrogryposis type 5D. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 150–156.
- 22) Patil SJ, Rai GK, Bhat V, et al: Distal arthrogryposis type 5D with a novel ECEL1 gene mutation. *Am J Med Genet A* 2014; 164A:2857–2862.
- 23) Rezzak A, Nair P, Mohamed M, Saif F et al: A novel variant in the Endothelin-Convertin Enzyme-Like 1 (ECEL1) gene in an emirati child. *Med Princ Pract* 2017; 26:195-198
- 24) Shaheen R, Al-Owain M, Khan AO, Zaki MS, Hossni HA, Al-Tassan R, Eyaid W, Alkuraya FS (2014) Identification of three novel ECEL1 mutations in three families with distal arthrogryposis type 5D. *Clin Genet* 85:568–572
- 25) Bayram Y, Karaca E, Coban Akdemir Z, et al: Molecular etiology of arthrogryposis in multiple families of mostly Turkish origin. *J Clin Invest* 2016; 126: 762–778.
- 26) Amick, Lawrence; Johnson, Warren; Smith, Harris L; *Electromyographic and Histopathologic Correlations in Arthrogryposis*; *Arch Neurol*, 1967, Vol 16, 512-523

- 27) Bamshad, Michael; Anne, E; Heest, Van; Arthrogyrosis: A review and update; The Journal Bone Joint Surgical American; 2009, 91; Suppl 4:40-6
- 28) Kang, Peter B.; Lidov, Hart G.W.; David, William S.; Torres Alcy, et al. Diagnostic Value of Electromyography and Muscle Biopsy in Arthrogyrosis Multiplex Congenita; Ann Neurol 2003; 54:790-795