



# Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen, evolución de un caso y revisión de la literatura

Dra. Karina Cecilia Téllez Berrocal,\* Dr. José Cortés Gómez\*\*  
*Ortopedia Pediátrica del INP*

## RESUMEN

El síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) es una enfermedad de baja incidencia con herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen Dymeclin recientemente identificado. Se reporta un caso clínico de un paciente de 16 años con dismorfismo postnatal, platiespondílea y displasia epifisiaria y metafisiaria; valorándose su evolución, retraso mental, pruebas bioquímicas y hallazgos radiográficos nos orientamos al diagnóstico de DMC. Es importante conocer la entidad que se puede confundir con la enfermedad de Morquio, pues hasta el momento se carece de un marcador bioquímico específico.

Nivel de evidencia: IV

**Palabras clave:** Dismorfismo, retraso mental, mucopolisacaridosis, displasia esquelética.

(Rev Mex Ortop Ped 2010; 1:53-58)

## SUMMARY

The syndrome of Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) is a disease of low incidence with recessive autosomic inheritance, produced by mutations in the recently identified gene Dymeclin. A clinical case of a male patient one of 16 years with postnatal, platiespondilea dysmorphism is reported and displasia epifisiary and metafisiary, evaluating his clinical course, mental imparment, biochemical tests and X-ray findings we oriented ourselves to the DMC diagnosis. It is important to know the organization that can be confused with the disease of Morquio. Then until the moment it is lacked a specific biochemical marker.

Level of evidence: IV

**Key words:** Dismorphism, mental delay, mucopolisacaridosis, skeletal displasia.

(Rev Mex Ortop Ped 2010; 1:53-58)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome es una enfermedad minoritaria con herencia autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen Dymeclin que ha sido recientemente identificado. Se ha caracterizado por la asociación poco frecuente de displasia espondiloepimetafisiaria y retraso mental, con evolución progresiva. Fue descrito en 1962 por Dyggve-Melchior-Clausen (DMC), cuando estudiaron a 3 pacientes hermanos con características de una displasia ósea; en un principio pensaron que se trataba de una variante de la enfermedad de Morquio, pero estos pacientes no cursaban con opacidad de la córnea, retardo mental, heparan-keratan-dermatan sulfato anormales, la alteración se encuentra en el gen 18q21-q1.

\* Médico Ortopedista, Alumna del Curso de Postgrado de Ortopedia Pediátrica del INP.

\*\* Médico Ortopedista, adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica del INP.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/opediatria>

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Es una entidad poco frecuente, presentando similitudes fenotípicas con la enfermedad de Morquio y se ha intentado demostrar la existencia de alteraciones metabólicas de los mucopolisacáridos. En la literatura a nivel mundial no hay datos concluyentes y actualmente no existe un marcador bioquímico específico; hasta el momento, sólo se han descrito síntomas, signos clínicos y radiológicos de este síndrome.

## PATOLOGÍA

La displasia de Dyggve-Melchior-Clausen (DMC) es un enanismo heredado con retraso mental severo debido a las mutaciones en el gen que codifica Dymeclin, una proteína ácida amino 669 con función desconocida. Dymeclin no se ha podido clasificar dentro de ninguna familia de proteínas. DYM está expresado extensamente en embriones humanos, especialmente en la corteza, el hipocampo y

el cerebelo. La microscopia electrónica reveló que Dymeclin se asocia al aparato de Golgi; los análisis revelaron que Dymeclin es una proteína periférica del aparato de Golgi.

### SIGNOS RADIOGRÁFICOS

Datos radiográficos específicos como anomalías en la placa de crecimiento, signos de osteoporosis,



*Figura 1.* Se observa ensanchamiento metafisiario con esclerosis subyacente. Metáfisis «en copa».



*Figura 2.* Iliaco ancho y corto, crestas ilíacas e isquión «en encaje». Escotadura ciática estrecha cabeza femoral displásica con cuello corto y valgo.

platispondilia (vértebras aplanadas), irregularidades metafisiarias, metacarpianos anchos y epífisis irregulares que se corresponden a la displasia espondiloepimetafisiaria (*Figura 1*), desplazamiento capital femoral lateral, crestas ilíacas pequeñas con bordes



*Figura 3.* Rx de columna panorámica; se observa corrección de la escoliosis y aplanamiento de cuerpos vertebrales.



*Figura 4.* Lat. de columna panorámica; se observa platispondilia.

finos de aspecto festoneado o encaje (Figura 2). Espacios intersomáticos aumentados, proceso odontoides hipoplásico, articulación sacro-iliaca irregular y ancha, luxación bilateral de caderas, coxa valga bilateral, ramas superior e inferior del pubis deformadas ensanchadas.

### CUADRO CLÍNICO

Las características son tórax corto, microcefalia, retraso psicomotor, *pectum excavatum*, arcos costales ensanchados, cifosis torácica y lordosis lumbar pronunciadas (Figuras 3 y 4), en ocasiones desarrollan escoliosis, prognatismo, extremidades torácicas cortas, limitación a la extensión de los codos, las manos cortas y los pulgares espatulados, extremidades pélvicas largas, con limitación para la extensión de las rodillas; como manifestaciones primarias se encuentran la pérdida del desarrollo motor y del lenguaje

### OBJETIVO

Descripción de un nuevo paciente con el síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen como el primer caso reportado en nuestro país, contribuyendo al mejor diagnóstico de esta rara entidad.



Figura 5. Paciente de 18 años. Originario de Veracruz con síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino de 17 años 8 meses de edad, originario de Tres Valles, Veracruz. Recibe atención interdisciplinaria en el Instituto Nacional de Pediatría por el Departamento de Genética y Ortopedia en donde se establece el diagnóstico del síndrome DMC (Figura 5). Se inicia tratamiento a este paciente por presentar escoliosis idiopática a la edad de 8 años la cual se le manejó con un corsé, el paciente mejoró satisfactoriamente y además se le dio manejo por pie plano valgo flexible II Viladot, mismo que en la actualidad continúa en manejo con ortesis, pues hace apenas dos años inició con deambulación asistida por familiar.



Figura 6. Acercamiento en columna toracolumbar observando perfil en doble joroba.



Figura 7. Metacarpanos anchos, epífisis en cono.



**Figura 8.** Acortamiento de falanges e irregularidades metafisiarias.

El paciente cursa con talla baja percentil 3 a expensas del segmento superior corto, presenta braquicefalia, frente plana, hipoplasia medio facial, puente nasal deprimido y ancho, epicanto interno bilateral, pabellones bien implantados, tórax en *excavatum* no asimétrico. Para el trabajo presentado se revisó su expediente clínico y radiográfico.

### TRATAMIENTO

Cursó con escoliosis, misma que se le dio manejo con un corsé por 1 año y mejoró de 14° ángulo de Cobb-Lippman 0 grados (*Figura 6*), extremidades torácicas con manos cortas y anchas con pulgares espatulados bilaterales (*Figura 7*), presencia de limitación a la pronosupinación de codos, hipotrofia de las extremidades pélvicas con dedos en garra, dedos anchos, genu varo bilateral, deambula sin ayuda de ortesis. Para el manejo por pie plano valgo flexible II Viladot en la actualidad continúa en manejo con ortesis (*Figura 8*).

### DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Morquio y el SDMC es difícil. Algunos autores plantean la posibilidad de que se trate de una mucopolisacaridosis y aportan datos bioquímicos, sin embargo hasta el momento no se tienen resultados concluyentes. Actualmente la presencia de los signos clínicos y radiológicos y ausencia de mucopolisacariduria se consideran como criterio diagnóstico de DMC.

### CONCLUSIONES

El paciente presenta las mismas características que los casos reportados en la literatura mundial, talla baja y parámetros antropométricos, clínicos y radiográficos; sin haberse encontrado aún algún reporte de casos en México.

### Referencias

1. Dimitrov A, Paupe V. Hum The gene responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome encodes a novel peripheral membrane protein dynamically associated with the Golgi apparatus. *Mol Genet* 2009; 18(3): 440-53. Epub 2008 Nov 7.
2. Osipovich AB, Jennings JL, Lin Q, Link AJ, Ruley HE. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: chondrodysplasia resulting from defects in intracellular vesicle traff. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Oct.
3. Girisha KM, Cormier-Daire V, Heuertz S, Phadke RV, Phke SR. Novel mutation and atlantoaxial dislocation in two siblings from India with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Eur J Med Genet* 2008; 51(3).
4. Rodríguez-Rodríguez CM, Pineda-Marfa M, Duque R, Cormier-Daire V. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, diagnostic difficulty due to its similarity to Morquio disease. *Neurologia* 2007; 22(2): 126-9.
5. Martínez-Frías ML, Cormier-Daire V, Cohn DH, Mendioroz J, Bermejo E, Mansilla E. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: presentation of a case with a mutation of possible Spanish origin. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(4): 137-40.
6. 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 A* 2006; 140(5): 421-6.
7. Kinning E, Tufarelli C, Winship WS, Aldred MA, Trembath RC. Genomic duplication in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, a novel mutation mechanism in an autosomal recessive disorder. *J Med Genet* 2005; 42(12): 70.
8. Bayrak IK, Nural MS, Diren HB. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome without mental retardation (Smith-McCort dysplasia). *Diagn Interv Radiol* 2005; 11(3): 163-5.
9. Carbonell PG, Fernández PD, Vicente-Franqueira JR. MRI findings in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome, a rare spondyloepiphyseal dysplasia. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22(4): 572-6.
10. Pogue R, Ehtesham N, Repetto GM, Carrero-Valenzuela R, de Casella CB, de Pons SP, Martínez-Frías ML, Heuertz S, Cormier-Daire V, Cohn DH. Probable identity-by-descent for a mutation in the Dyggve-Melchior-Clausen/Smith-McCort dysplasia (Dymeclin) gene among patients from Guam, Chile, Argentina, and Spain. *Am J Med Genet A* 2005; 138(1): 75-8.
11. Geneviève D, Héron D, El Ghouzzi V, Prost-Squarcioni C, Le Merrer M, Jacqueline A, Sanlaville D, Pinton F, Villeneuve

- N, Kalifa G, Munnich A, Cormier-Daire V. Exclusion of the dymeclin and PAPSS2 genes in a novel form of spondyloepimetaphyseal dysplasia and mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(5): 541-6.
12. Paupe V, Gilbert T, Le Merrer M, Munnich A, Cormier-Daire V, El Ghouzzi V. Recent advances in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1-2): 51-9.
  13. El Ghouzzi V, Dagoneau N, Kinning E, Thauvin-Robinet C, Chemaitilly W, Prost-Squarcioni C, Al-Gazali LI, Verloes A, Le Merrer M, Munnich A, Trembath RC, Cormier-Daire V. Mutations in a novel gene Dymeclin (FLJ20071) are responsible for Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Hum Mol Genet* 2003; 12(3): 357-64.
  14. Burns C, Powell BR, Hsia YE, Reinker K. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: report of seven patients with the Smith-McCort variant and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(1): 88-93.
  15. Cohn DH, Ehtesham N, Krakow D, Unger S, Shanske A, Reinker K, Powell BR, Rimoin DL. Mental retardation and abnormal skeletal development (Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia) due to mutations in a novel, evolutionarily conserved gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(2): 419-28. Epub 2002 Dec.
  16. Thauvin-Robinet C, El Ghouzzi V, Chemaitilly W, Dagoneau N, Boute O, Viot G, Mégarbané A, Sefiani A, Munnich A, Le Merrer M, Cormier-Daire V. Homozygosity mapping of a Dyggve-Melchior-Clausen syndrome gene to chromosome 18q21.1. *J Med Genet* 2002; 39(10): 714-7.
  17. Ehtesham N, Cantor RM, King LM, Reinker K, Powell BR, Shanske A, Unger S, Rimoin DL, Cohn DH. Evidence that Smith-McCort dysplasia and Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia are allelic disorders that result from mutations in a gene on chromosome 18q12. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4): 947-51. Epub 2002 Aug 2.
  18. Kandziora F, Neumann L, Schnake KJ, Khodadadyan-Klostermann C, Rehart S, Haas NP, Mittlmeier T. Atlantoaxial instability in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2002; 96(1 Suppl): 112-7.
  19. Eguchi M, Kadota Y, Yoshida Y, Masuda M, Masuyama T, Kammura Y. [Anesthetic management of a patient with Dyggve-Melchior-Clausen syndrome]. *Masui* 2001; 50(10): 1116-7.
  20. Coëslie 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; 8(8): 838-42.
  21. Okamoto N. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2001; (33): 586-7.
  22. Kondoh T, Matsumoto T. [Dyggve-Melchior-Clausen syndrome]. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2000; (30 Pt 5): 175-6.
  23. Khosravi M, Weaver DD, Bull MJ, Lachman R, Rimoin DL. Lethal syndrome of skeletal dysplasia and progressive central nervous system degeneration. *Am J Med Genet* 1998; 77(1): 63-71.
  24. Hosny GA, Fabry G. Treatment of hip subluxation in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *J Pediatr Orthop B* 1998; 7(1): 32-4.
  25. Nakamura K, Kurokawa T, Nagano A, Nakamura S, Taniguchi K, Hamazaki M. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome without mental retardation (Smith-McCort dysplasia): morphological findings in the growth plate of the iliac crest. *Am J Med Genet* 1997; 72(1): 11-7.
  26. Galasso C, Fabbri F, Pagnotta G, Palusci A, Sanna ML, Ser-rao Arnone D, Scirè G. [Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: description of 2 further cases]. *Pediatr Med Chir* 1995; 17(6): 573-6.
  27. Sztrolowics R, Rimoin DL, Rodriguez E, Roughley RJ. Single-strand conformation polymorphism analysis of human decorin, biglycan and fibromodulin cDNAs. *Matrix Biol* 1994; 14(4): 307-12.
  28. Winship WS, Rubin DL. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome in Indian siblings. *Clin Genet* 1992; 42(5): 240-5.
  29. Roesel RA, Carroll JE, Rizzo WB, van der Zalm T, Hahn DA. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome with increased pipercolic acid in plasma and urine. *J Inher Metab Dis* 1991; 14(6): 876-80.
  30. Beighton P. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *J Med Genet* 1990; 27(8): 512-5.
  31. Frediani P, Capilupi B, Kunzle AL, Brunelli PC, Maruffi G. [Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: 2 cases of ours]. *Chir Organi Mov* 1988; 73(4): 379-83.
  32. Depuyt F, Crolla D, Vermeulen J, Van Haesebrouck P, Devos E. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome (type II). *J Belge Radiol* 1987; 70(1): 25-9.
  33. Hall-Craggs MA, Chapman M. Case report 431: Dyggve-Melchior-Clausen syndrome (DMCS). *Skeletal Radiol* 1987; 16(5): 422-4.
  34. Beck M, Lücke R, Kresse H. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: normal degradation of proteodermatan sulfate, proteokeratan sulfate and heparan sulfate. *Clin Chim Acta* 1984; 141(1): 7-15.
  35. Beemer FA, Hennekam RC. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Tijdschr Kindergeneesk* 1984; 52(3): 103-7.
  36. Engfeldt B, Bui TH, Eklöf O, Hjerpe A, Reinholt FP, Ritzen EM, Wikström B. Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia. Morphological and biochemical findings in cartilage growth zones. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(2): 269-74.
  37. Horton WA, Scott CI. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. A histochemical study of the growth plate. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(3): 408-15.
  38. Schlaepfer R, Rampini S, Wiesmann U. [Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. Case report and review of the literature]. *Helv Paediatr Acta* 1981; 36(6): 543-59.
  39. Sbihi A, Benharbit R, Lahrichi A, Lahrech MT. [Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia (apropos of a case)]. *Maroc Med* 1980; 2(4): 367-74.
  40. Yunis E, Fontalvo J, Quintero L. X-linked Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Clin Genet* 1980; 18(4): 284-90.
  41. Rastogi SC, Clausen J, Melchior JC, Dyggve HV. Abnormal serum alpha 2-macroglobulin in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18(1): 67-8.
  42. Koppers B. [Smith-McCort syndrome (author's transl)]. *Rofo* 1979; 130(2): 213-22.
  43. Toledo SP, Saldanha PH, Lamego C, Mourão PA, Dietrich CP, Mattar E. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome: genetic studies and report of affected sibs. *Am J Med Genet* 1979; 4(3): 255-61.
  44. Bonafede RP, Beighton P. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome in adult siblings. *Clin Genet* 1978; 14(1): 24-30.
  45. Rastogi SC, Clausen J, Melchior JC, Dyggve HV. Biochemical abnormalities in Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Clin Chim Acta* 1978; 84(1-2): 173.
  46. 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. *Neuropadiatrie* 1977; 8(4): 429-42.
  47. 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; 56(5): 389-96.
48. Serradell-Capdevila J, Pascual-Navarro JC. [Dyggve-Melchior-Clausen's syndrome (author's transl)]. *Esp Pediatr* 1977; 10(8-9): 677-81.
  49. Rastogi SC, Clausen J, Melchior JC, Dyggve HV. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Clin Chim Acta* 1977; 78(1): 55-69.
  50. Schorr S, Legum C, Ochshorn M, Hirsch M, Moses S, Lasch EE, El-Masri M. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 128(1): 107-13.
  51. Naffah J. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Am J Hum Genet* 1976; 28(6): 607-14.
  52. Spranger J, Bierbaum B, Herrmann J. Heterogeneity of Dyggve-Melchior-Clausen dwarfism. *Hum Genet* 1976; 33(3): 279-87.
  53. Pascual-Castroviejo I, Casas C, Rodríguez-Costa T. [A case of Dyggve-Melchior-Clausen's syndrome (author's transl)]
  54. Spranger J, Maroteaux P, Der Kaloustian VM. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Radiology* 1975; 114(2): 415-21.
  55. Naffah J, Taleb N. [2 further cases of Dyggve-Melchior-Clausen syndrome with hypoplasia of the odontoid apophysis and spinal compression]. *Arch Fr Pediatr* 1974; 31(10): 985-92.
  56. Afifi AK, Der Kaloustian VM, Bahuth NB, Mire-Salman J. Concentrically laminated membranous inclusions in myofibres of Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *J Neurol Sci* 1974; 21(3): 335-40.
  57. Dyggve H, Clausen J, Melchior JC. [Hurler's syndrome. Mucopolysaccharidosis I, MPS I, gargoylism, lipochondrodystrophy]. *Ugeskr Laeger* 1973; 135(6): 298.
  58. Dyggve HV, Melchior JC, Clausen J. [Oligophrenia-selected syndromes XXI. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome (DMC syndrome)]. *Ugeskr Laeger* 1973; 135(3): 127.
  59. Kaufman RL, Rimoin DL, McAlister WH. The Dyggve-Melchior-Clausen syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7(1): 144-9.
  60. Clausen J, Dyggve HV, Melchior JC. Chemical and enzymic studies of a family with skeletal abnormalities associated with mental retardation. *Clin Chim Acta* 1970; 29(2): 197-207.
  61. Clausen J, Dyggve HV, Melchior JC, Lou HO. Chemical studies in gargoylism. *Arch Dis Child* 1967; 42(221): 62-9
  62. Melchior JC, Clausen J, Dyggve HV. The mucopolysaccharidoses. A Clinical and biochemical survey. *Clin Pediatr (Phila)* 1965; 4: 468-80.
  63. Clausen J, Dyggve HV, Melchior JC. Mucopolysaccharidosis: Paper electrophoretic and infra-red analysis of the urine in gargoylism and Morquio-Ullrich's disease. *Arch Dis Child* 1963; 38: 364-7.

Correspondencia:

Dra. Karina Cecilia Téllez Berrocal  
Sonetistas Núm. 26 Col. Nueva Rosita.  
Del Iztapalapa 09420  
Móvil 044 5536623494.  
E-mail: k.tellezberrocal@yahoo.com.mx  
drjosecortes@ortopedistapediatra.com