

Espondiloencondrodisplasia con desregulación inmune relacionada a ACP5. Reporte de cuatro casos

Jimena Dri^a, Eugenia Dos Santos^a, Marcela Pereyra^a, María J. Guillamondegui^b, Celeste Ballester^c, Ana Tolin^c, Cristina Gatica^a 

RESUMEN

La espondiloencondrodisplasia con desregulación inmune relacionada a ACP5 (SPENCDI #607944, por la sigla de *spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation* y el número que le corresponde en OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*) es una displasia inmuno-ósea poco frecuente con manifestaciones heterogéneas y gravedad variable. Presenta lesiones espondilometafisarias, disfunción inmune y compromiso neurológico.

Se reportan aspectos clínicos, radiológicos y genéticos de cuatro niñas con SPENCDI en un hospital pediátrico. Todas presentaron manifestaciones esqueléticas y tres de ellas enfermedad inmunológica grave. Se encontró en tres pacientes la variante probablemente patogénica c.791T>A; p.Met264Lys en homocigosis, y en una paciente las variantes c.791T>A; p.Met264Lys y c.632T>C; p.Ile211Thr (variante de significado incierto con predicción patogénica según algoritmos bioinformáticos) en heterocigosis compuesta en ACP5. La presencia de la variante repetida c.791T>A sugiere la posibilidad de un ancestro en común en nuestra población.

El reconocimiento y diagnóstico de esta entidad es importante para lograr un oportuno abordaje, que deberá ser multidisciplinario, orientado hacia la prevención de posibles complicaciones.

Palabras clave: espondiloencondrodisplasia; enfermedades del sistema inmune; displasia esquelética; pediatría; gen ACP5.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03031>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03031.eng>

Cómo citar: Dri J, Dos Santos E, Pereyra M, Guillamondegui MJ, et al. Espondiloencondrodisplasia con desregulación inmune relacionada a ACP5. Reporte de cuatro casos. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(1):e202303031.

^a Servicio de Crecimiento y Desarrollo. ^b Sección de Genética Clínica. ^c Servicio de Inmunología; Hospital Pediátrico H. J. Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para Jimena Dri: jimedri80@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-2-2023

Aceptado: 15-4-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La espondiloencondrodisplasia con desregulación inmune relacionada a *ACP5* (SPENCDI #607944) (Grupo 12 en la *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders*)¹ es una displasia inmuno-ósea autosómica recesiva con prevalencia <1/1 000 000, causada por mutaciones en el gen *ACP5* que codifica para la proteína fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP). La pérdida de función de TRAP se asocia a sobreproducción de interferón- α con predisposición a enfermedades autoinmunes y disminución de la desfosforilación de osteopontina que activa osteoclastos y favorece la resorción ósea.²⁻⁵

Descrita por Roifman como entidad en el 2000, radiológicamente se caracteriza por platispondilia a predominio dorsal y lesiones radiolúcidas e irregulares en columna y metáfisis de huesos largos, que representan islas de tejido condroide dentro del hueso.⁶

Las manifestaciones son heterogéneas, con amplia variabilidad intra- e interfamiliar. Se describe retraso del crecimiento o baja estatura, cifoescoliosis o deseje de miembros secundarios al compromiso esquelético, compromiso neurológico caracterizado por calcificaciones cerebrales con espasticidad, torpeza motora, discapacidad intelectual y manifestaciones secundarias a desregulación inmune, como autoinmunidad e inmunodeficiencia.^{3-5,7-9}

Se reportan aspectos clínicos, radiológicos y genéticos de cuatro niñas no emparentadas con SPENCDI, que fueron derivadas por sospecha o diagnóstico de displasia esquelética al

Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Pediátrico H. J. Notti, de Mendoza, Argentina. Se obtuvo consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación (acta 39/2022) de la institución.

CASOS CLÍNICOS

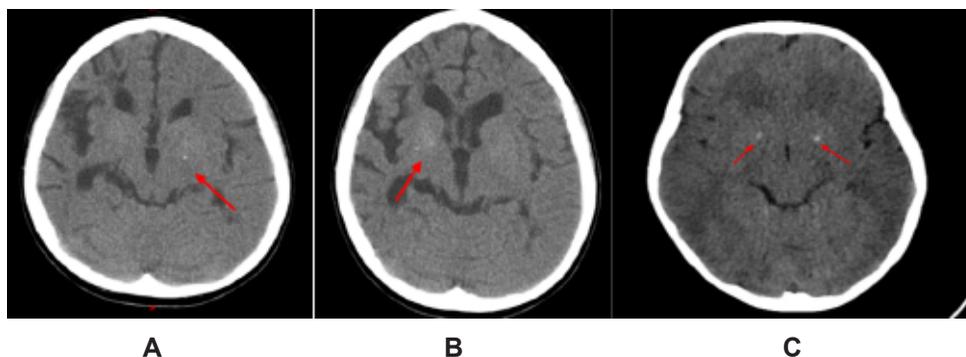
Paciente 1. Derivada por el Servicio de Traumatología a los 3 años por *genu* valgo con estatura normal. Los estudios radiológicos mostraron displasia metafisaria y vertebral. La evaluación inmunológica humoral y celular, y las tomografías de tórax y cerebro fueron normales.

No recibe tratamiento medicamentoso al momento.

Paciente 2. Derivada desde el Servicio de Inmunología a los 9 años para cribado de displasia esquelética asociada a inmunodeficiencia. Presentaba estatura normal, discapacidad intelectual con calcificaciones cerebrales (*Figura 1*) y hemiparesia secuar. Asociaba inmunodeficiencia con antecedente de síndrome febril recurrente, *shock* séptico, neumonía recurrente y accidente cerebrovascular isquémico en contexto de un síndrome antifosfolipídico. Se diagnosticó, además, hipotiroidismo autoinmune a los 4 años, púrpura trombocitopénica a los 6 años y hepatitis autoinmune a los 10 años.

Actualmente recibe tratamiento con gammaglobulina intravenosa, inmunomodulador (ruxolitinib) por respuesta refractaria a los inmunosupresores de primera línea e hidroxiclороquina y ácido acetil salicílico por el síndrome antifosfolipídico. Presentó respuesta parcial por recaída de las citopenias

FIGURA 1. Tomografía axial computada de pacientes con espondiloencondrodisplasia y calcificaciones cerebrales



A. Paciente 2 (11 años). Secuelas bilaterales de atrofia con calcificaciones intracraneales de tálamo y B. Núcleo caudado. C. Paciente 4 (8 años). Calcificación intracraneal bilateral del tálamo.

intratratamiento.

Paciente 3. Derivada desde el Servicio de Inmunología a los 2 años para cribado de displasia esquelética asociada a inmunodeficiencia. Presentó estatura normal, artralgias generalizadas y esplenomegalia. Evolutivamente, presentó citopenias, fiebre y linfoproliferación, y se diagnosticó lupus eritematoso sistémico (LES) a los 2 años. Antecedente de hermana fallecida a los 20 meses por anemia hemolítica refractaria.

Actualmente, recibe ruxolitinib como tratamiento del LES con compromiso pulmonar intersticial, junto con micofenolato mofetil e hidroxycloquinina con buena respuesta.

Paciente 4. Derivada por su pediatra a los 6 años por baja talla y retraso de crecimiento desde los 4 años. Presentaba baja estatura, discapacidad intelectual y calcificaciones cerebrales (*Figura 1*). Asociaba inmunodeficiencia humoral, hipocomplementemia, acidosis tubular renal, hepatitis autoinmune y bronquiectasias. Antecedente de artritis séptica de cadera derecha con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* a los 6 años.

Se encuentra en tratamiento con azatioprina, inmunosupresor de primera línea para hepatitis autoinmune y gammaglobulina con buena respuesta.

Todas las pacientes realizaron seguimiento multidisciplinario. Los casos 2 y 4 recibieron profilaxis antibiótica por el compromiso pulmonar y la alteración de la inmunidad humoral.

En las pacientes 1 y 3, se realizó secuenciación directa (Sanger) del gen *ACP5* por orientación clínico-radiológica en ambos casos, y por presentar un antecedente familiar en el paciente 3. En los casos 2 y 4, se realizó secuenciación del exoma por Next Generation Sequencing (NGS) dirigido a enfermedades con desregulación inmune y autoinflamatorias, respectivamente. En las pacientes 1, 2 y 3, se encontró en *ACP5* la variante probablemente patogénica c.791T>A; p.Met264Lys en homocigosis; y en el caso 4, las variantes c.791T>A; p.Met264Lys y c.632T>C; p.Ile211Thr en heterocigosis compuesta. Esta última clasificada como de significado incierto según criterios del *American College of Medical Genetics (ACMG)*¹⁰ al momento del examen, aunque con muy baja frecuencia poblacional y predicción patogénica según los algoritmos bioinformáticos. Se realizaron estudios de segregación familiar en los casos 1 y 3, y se detectó en los progenitores la misma variante

en heterocigosis. Ninguna de las familias refirió antecedente de consanguinidad.

Los datos demográficos, clínicos, antropométricos, genéticos/moleculares y características radiológicas se describen en la *Tabla 1* y en la *Figura 2*.

DISCUSIÓN

La SPENCDI es una entidad poco frecuente con heterogeneidad clínico-radiológica, que combina manifestaciones óseas, inmunológicas y neurológicas, como en nuestras pacientes.^{4,5,7-9,11} La presencia de desregulación inmunitaria de inicio temprano, asociada o no a baja estatura, con o sin retraso del desarrollo o alteraciones metafisarias, debe considerarse como signo de alta sospecha para SPENCDI.^{4,5,8,11}

En los casos de este reporte, la edad de presentación fue menor a los 6 años, mencionada en la bibliografía desde el nacimiento hasta los 15 años, y el tiempo de evolución al diagnóstico fue de 2 años en promedio, lo que evidencia las dificultades en el diagnóstico de una enfermedad poco frecuente.^{4,7,8} La agregación familiar fue descrita por primera vez por Schorr.¹² Solamente una de nuestras pacientes presentó antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, lo que aceleró la sospecha y confirmación diagnóstica a temprana edad. El pleiotropismo de esta entidad y la alta variabilidad intrafamiliar hacen necesaria su búsqueda activa en hermanos.⁴ Si bien no se reconocen en nuestra serie antecedentes de consanguinidad, la presencia de la variante repetida c.791T>A sugiere la posibilidad de un ancestro en común.

Las manifestaciones iniciales en tres de las pacientes fueron autoinmunitarias, al igual que lo reportado; la trombocitopenia autoinmune y el LES son las más frecuentes, como en dos de nuestras pacientes.^{4,8,11} Cuando el LES se presenta de forma atípica, en menores de 5 años y existen antecedentes familiares, debe sospecharse SPENCDI.^{11,13,14} La mayoría de los pacientes presentan tres o más defectos inmunes durante la niñez, al igual que en los reportados en esta serie, por lo que es necesario evaluar la inmunidad antes del tratamiento inmunosupresor y, en caso de normalidad, realizar seguimiento cercano, dada la variabilidad en la edad de presentación.^{4,5,11}

La estatura puede ser variable, desde normal hasta retraso grave de crecimiento con baja estatura, que empeora con los años.^{4,9} Fue reportada como la segunda causa de consulta y

TABLA 1. Datos demográficos, clínicos, antropométricos, radiológicos y genéticos/moleculares de cuatro pacientes con espondiloencondrodisplasia

Paciente	1	2	3	4
Edad actual (años)	6	11	3	8
Edad de presentación (años)	3	6	2	6
Edad al diagnóstico (años)	6	9	2	8
Historia familiar	No	No	Hermana fallecida a los 20 meses por anemia hemolítica autoinmune	No
Manifestaciones clínicas	<i>Genu valgo</i>	Inicial - <i>Shock séptico</i> - <i>Accidente cerebrovascular por síndrome antifosfolípido</i> - <i>Púrpura trombocitopénica autoinmune</i> Actual - <i>Inmunodeficiencia humoral</i> - <i>Citopenias autoinmunes</i> - <i>Fiebre recurrente</i> - <i>Neumonía recurrente</i> - <i>Hipotiroidismo autoinmune</i> - <i>Hepatitis autoinmune</i> - <i>Bronquiectasias</i>	Inicial - <i>Poliartralgias</i> - <i>Esplenomegalia</i> Actual - <i>Lupus eritematoso sistémico con compromiso articular, pulmonar, hematológico</i> - <i>Linfoproliferación</i>	Inicial - <i>Artritis séptica</i> - <i>Bacteriemia por <i>Streptococcus pneumoniae</i></i> Actual - <i>Inmunodeficiencia humoral</i> - <i>Hipocomplementemia</i> - <i>Acidosis tubular renal</i> - <i>Hepatitis autoinmune</i> - <i>Bronquiectasias</i>
Espasticidad	No	Sí	No	No
Discapacidad intelectual	No	Sí	No	Sí
Talla (PZ)	-0,8	-1,7	-0,7	-2,6
Displasia metafisaria	++++	+++	++	+
Displasia vertebral (platispondilia/lesiones nodulares/irregularidad en platillos vertebrales)	++++	+++	++	+
Calcificación intracraneal	No	Sí	No	Sí
Variante genética	p.Met264Lys Homocigosis	p.Met264Lys Homocigosis	p.Met264Lys Homocigosis	p.Met264Lys p.Ile211Thr Heterocigosis compuesta
Tratamiento inmunológico actual	No	- <i>Profilaxis antibiótica</i> - <i>Gammaglobulina</i> - <i>Hidroxicloroquina</i> - <i>Ruxolitinib</i>	- <i>Micofenolato de mofetil</i> - <i>Hidroxicloroquina</i> - <i>Ruxolitinib</i>	- <i>Profilaxis antibiótica</i> - <i>Gammaglobulina</i> - <i>Azatioprina</i>

PZ: *puntaje Z*.

puede presentarse como única manifestación.⁴ La única paciente de nuestra serie con baja estatura tenía otros factores que podrían impactar sobre el crecimiento, como infecciones graves y acidosis tubular renal, lo cual dificulta determinar la causa primaria de la baja estatura.⁵ Otro motivo de consulta es la alteración del eje de miembros

inferiores, presente en uno de nuestros casos.⁴

Los hallazgos esqueléticos son una clave diagnóstica importante, tienen que estar presentes para el diagnóstico. Existen diferentes grados de afectación, al igual que los casos presentados, y puede no coincidir la gravedad de las manifestaciones esqueléticas con la de

FIGURA 2. Características radiográficas de pacientes con espondiloencondrodisplasia



- A. Paciente 1 (6 años) y B. Paciente 2 (9 años). Cambios metafisarios y lesiones encondromatosas de radio distal y cúbito.
 C. Paciente 3 (2 años). Irregularidad metafisaria de radio y cúbito distal.
 D. Paciente 1 (6 años) y E. Paciente 2 (9 años). Platispondilia con irregularidad del platillo vertebral y lesiones lacunares, localizadas en el tercio posterior de los cuerpos vertebrales.
 F. Paciente 3 (2 años). Platispondilia.
 G. Paciente 4 (8 años) y H. Paciente 1 (6 años). Cambios metafisarios del techo acetabular, fémur proximal y distal. Acortamiento de cuellos femorales. Coxa vara.
 I. Paciente 1 (6 años). Cambios metafisarios del fémur distal, tibia proximal y distal y peroné. Lesión encondromatosa en peroné proximal.
 J. Paciente 4 (8 años). Irregularidad leve de metáfisis de fémur proximal y distal, y de tibia y peroné distal.

los otros componentes, tal como es evidente en el caso 1.⁴

Dentro de las manifestaciones neurológicas, la espasticidad y la discapacidad intelectual son las más frecuentes.⁴ Las calcificaciones cerebrales están descritas en más del 50 % de los pacientes, localizadas en ganglios de la base, protuberancia, núcleos dentados del cerebelo y a nivel de la unión de la sustancia blanca y gris.⁴ Una de las pacientes presentó espasticidad y dos de ellas presentaron discapacidad intelectual y calcificaciones cerebrales. No hallamos otras características descritas, como ataxia, convulsiones, psicosis y neuropatía multifocal dolorosa.⁴

Se han reportado mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en *ACP5* sin evidente relación genotipo-fenotipo.⁴ La mutación recurrente c.791T>A; p.Met264Lys

encontrada en nuestras pacientes ha sido descrita previamente asociada a esta condición, y se clasifica como probablemente patogénica según los criterios ACMG.^{3,4,7,10,15} En uno de los casos se encontró la presencia de las variantes c.791T>A; p.Met264Lys y c.632T>C; p.Ile211Thr en heterocigosis compuesta, esta última clasificada como de significado incierto (criterios ACMG), sin embargo, la baja frecuencia poblacional, la concordancia con el cuadro clínico y las predicciones de patogénicidad según varios predictores bioinformáticos podrían inducirnos a pensar en su participación en la determinación del cuadro clínico en heterocigosis compuesta con la variante p.Met264Lys.

Al momento, no se ha descrito la asociación entre acidosis tubular renal y SPENCDI presente en la paciente 4.

CONCLUSIÓN

En esta serie de casos hallamos heterogeneidad clínica y radiológica, como lo reportado; todos presentaron manifestaciones esqueléticas y tres de ellos enfermedad inmunológica grave.

El número de casos diagnosticados de esta enfermedad de baja prevalencia en un corto período de tiempo y la alta frecuencia del alelo p.Met264Lys plantean una futura investigación para profundizar en las características genéticas de nuestra población.

El reconocimiento clínico de esta entidad es importante para realizar el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento multidisciplinario y orientar estudios moleculares. ■

REFERENCIAS

1. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023; 191(5):1165-209.
2. Ramesh J, Parthasarathy LK, Janckila AJ, Begum F, et al. Characterisation of ACP5 missense mutations encoding tartrate-resistant acid phosphatase associated with spondyloenchondrodysplasia. *PLoS One*. 2020; 15(3):e0230052.
3. Briggs T, Rice G, Daly S, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet*. 2011; 43(2):127-31.
4. Briggs TA, Rice GI, Adib N, Ades L, et al. Spondyloenchondrodysplasia Due to Mutations in ACP5: A Comprehensive Survey. *J Clin Immunol*. 2016; 36(3):220-34. Erratum in: *J Clin Immunol*. 2016; 36(5):529-30.
5. Girschick H, Wolf C, Morbach H, Hertzberg C, Lee-Kirsch MA. Severe immune dysregulation with neurological impairment and minor bone changes in a child with spondyloenchondrodysplasia due to two novel mutations in the ACP5 gene. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13(1):37.
6. Roifman CM, Costa T. A novel syndrome including combined immunodeficiency, autoimmunity and spondylometaphyseal dysplasia. *Can J Allergy Clin Immunol*. 2000; 5:6-9.
7. Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, et al. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet*. 2011; 43(2):132-7.
8. Sacri AS, Bruwier A, Baujat G, Breton S, et al. Childhood-onset autoimmune cytopenia as the presenting feature of biallelic ACP5 mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(2):306-10.
9. de Bruin C, Orbak Z, Andrew M, Hwa V, Dauber A. Severe Short Stature in Two Siblings as the Presenting Sign of ACP5 Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(5):358-62.
10. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5):405-24.
11. Bilginer Y, Düzova A, Topaloğlu R, Batu ED, et al. Three cases of spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) with systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *Lupus*. 2016; 25(7):760-5.
12. Schorr S, Legum C, Ochshorn M. Spondyloenchondrodysplasia. Enchondromatosis with severe platyspondyly in two brothers. *Radiology*. 1976; 118(1):133-9.
13. Kara B, Ekinci Z, Sahin S, Gungor M, et al. Monogenic lupus due to spondyloenchondrodysplasia with spastic paraparesis and intracranial calcification: case-based review. *Rheumatol Int*. 2020; 40(11):1903-10.
14. Sait H, Gangadharan H, Gupta A, Aggarwal A, et al. Monogenic Lupus with IgA Nephropathy Caused by Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation. *Indian J Pediatr*. 2021; 88(8):819-23.
15. Fiori Bortoli A, de Borba Capaverde V, Scalco Acco F, Kiss A, et al. Hallazgos radiológicos en un niño con espondiloenchondrodysplasia. *Rev Argent Radiol*. 2020; 84(2):71-4.