



ACONDROGÉNESIS TIPO IA: REPORTE DE CASO

TYPE IA ACHONDROGENESIS: CASE REPORT

Johanna Carolina Acosta Guio¹

Mercedes Olaya²

Ignacio Manuel Zarante³

RESUMEN

La acondrogénesis tipo IA (#MIM 200600) es una rara y letal displasia esquelética, caracterizada por un grave retardo de la osificación, con modo de herencia autosómico recesivo. Hasta el momento se desconocen sus bases moleculares. En este artículo se reporta el caso de un feto de sexo femenino, de 23 semanas de edad de gestación, de padres no consanguíneos, con diagnóstico ecográfico de hipoplasia torácica, hipoplasia pulmonar, costillas cortas con múltiples fracturas, micromelia grave, hipocalcificación y fractura de huesos largos, pies en varo y manos en garra. En el estudio microscópico se evidencia un trastorno de osificación endocondral. La acondrogénesis pertenece a la forma más crónica de condrodismplasias humanas invariablemente letales. Las bases bioquímicas y moleculares no son claras en la acondrogénesis tipo IA, ya que el diagnóstico se basa en la integración de estudios radiológicos e histológicos en cada caso específico, por lo cual se considera que el caso presentado corresponde a acondrogénesis tipo IA.

PALABRAS CLAVE (DeCS)

Displasia tanatofórica
Condrogénesis
Cartilago
Ultrasonografía

KEY WORDS (MeSH)

Thanatophoric dysplasia
Chondrogenesis
Cartilage
Ultrasonography

SUMMARY

Type IA Achondrogenesis (#MIM 200600) is a rare lethal autosomal recessive form of skeletal dysplasia characterized by severe delay of ossification. In this article we discuss the case of a 23-week female fetus of non-consanguineous parents, with an ultrasonographic diagnosis of thoracic and pulmonary hypoplasia, fractured ribs at multiple sites, severe micromelia, hypocalcification and fracture of all tubular bones, clubbing of the feet and clawing of the digits. The histological study revealed an endochondral ossification disorder. Achondrogenesis represents the most severe form of an invariably lethal human chondrodysplasia. The biochemical and molecular bases of type IA Achondrogenesis are unclear. Diagnosis is based on the integrated radiological and histological findings in specific cases.

Introducción

Las condrodismplasias representan un heterogéneo grupo de raras y graves disontogénesis esqueléticas (1). Dentro de estas entidades encontramos la acondrogénesis tipo I, una rara y letal displasia esquelética, caracterizada por un acortamiento extremo de las extremidades, marcada discrepancia entre la cabeza y el tronco, además de un serio retardo en la osificación (2).

Durante el curso de varias décadas, las características radiológicas e histopatológicas se utilizaron para definir tres variantes de acondrogénesis: la tipo IA (Houston-Harris), con modo de herencia autosómica recesiva, con gen desconocido hasta el momento; la

tipo IB (Parenti-Fraccaro), con carácter autosómico recesivo, con mutación en el gen SLC26A2 (gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica), y el tipo II (Langer-Saldino), causada por una mutación en el gen del colágeno tipo II (COL2A1) y con mecanismo de herencia AD (3).

Caso clínico

Este caso clínico corresponde a un feto de sexo femenino, de 23 semanas de gestación, producto de un tercer embarazo, no controlado; madre de 22 años de edad y padre de 31 años, no consanguíneos. En la ecografía obstétrica tomada a las 22 semanas se identificaron anomalías por reducción de miembros, por lo

¹Médica especialista en genética médica, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

²Médica patóloga instructora asociada, Departamento Patología, Hospital de San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

³Médico genetista. MsC, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

cual se realizó una ecografía de detalle a la semana 23, con reporte de hipoplasia extensa de tórax, hipoplasia pulmonar, hipoplasia costal, múltiples fracturas costales, hipocalcificación crónica en cuerpos vertebrales, acortamiento extremo de todos los huesos largos, micromelia grave, hipocalcificación (figuras 1, 2 y 3) y fractura de los huesos largos, pies en varo y manos en garra.

De este modo, se realizó asesoría por ginecología de alto riesgo, considerando un pronóstico desfavorable. Se decidió interrumpir el embarazo a la semana 26. En la autopsia realizada se encontró un feto de sexo femenino, de 900 gramos de peso y 39 cm de talla. Se evidenció macrocránea, frente amplia, micromelia de cuatro extremidades sin defectos de pared (figura 4), ano perforado, genitales femeninos normoconfigurados.

Entre tanto, en el examen interior de la autopsia: hipoplasia pulmonar secundaria, hematoma hepatosubcapsular izquierdo, hemorragias subpleurales y congestión del hemicuerpo inferior. Se realizó un estudio radiológico corporal total (figura 5), donde se encontraron signos de hipocalcificación generalizada y profunda, predominio en cuerpos vertebrales y sacro, costillas hipoplásicas con múltiples fracturas costales, huesos largos extremadamente cortos, con múltiples fracturas, y espolones periféricos en metáfisis. En el estudio microscópico se observaron: cortes de unión osteocondral con un discreto trastorno de osificación endocondral y hueso de apariencia usual (figura 6), condrocitos empaquetados, algunos con apariencia de ojo de toro (figura 7).

Discusión

Los trastornos esqueléticos se han subdividido tradicionalmente en disostosis, definidas como malformaciones de huesos individuales o grupos de huesos, y osteocondrodisplasias, definidas como trastornos del desarrollo del tejido condro-óseo (4). Dentro de este grupo encontramos la acondrogénesis. El cartílago es un tejido conectivo con diversos orígenes embriológicos, que estructura y sostiene al embrión en la vida *in utero* temprana, que forma la base del desarrollo endocondral óseo y otorga el apoyo para un rápido crecimiento posnatal del esqueleto.

Los condrocitos tienen un ciclo de vida de proliferación, diferenciación, maduración y apoptosis. Cada uno de estos procesos es regulado tempororo-espacialmente; por lo tanto, mutaciones o disregulación de estos determinantes de condrogénesis y desarrollo del cartílago lleva a diversas entidades como malformaciones óseas y osteocondrodisplasias (5).

En 1952, la denominación *acondrogénesis* (no producción de cartílago) fue otorgada por el patólogo italiano Marco Fraccaro, a la condición que él observó en un feto femenino, con una grave micromelia y marcados cambios histológicos en el cartílago. Así, se llamó desde ese momento *acondrogénesis* a la forma más crónica de condrodisplasias humanas invariablemente letales. En 1970, la heterogeneidad de la acondrogénesis fue reconocida, utilizando criterios radiológicos e histopatológicos, que clasificaron la entidad en tipo I y tipo II (6).

Sólo hasta 1976, cuando se describió que los condrocitos de algunos pacientes con acondrogénesis tipo I presentaban inclusiones citoplasmáticas, surgió una nueva clasificación, que subdividió la acondrogénesis tipo I en tipo IA, que presentaban la matriz del cartílago aparentemente normal, pero condrocitos con inclusiones, y tipo IB, con matriz del cartílago anormal (2,6). Posteriormente esta clasificación se confirmó por hallazgos en análisis bioquímicos y moleculares.



Figura 1. Imagen longitudinal de la tibia, la cual se encuentra marcadamente acortada.



Figura 2. Imagen longitudinal del cúbito con incurvamiento óseo asociado.



Figura 3. Imagen longitudinal del fémur con marcado acortamiento y ensanchamiento.



Figura 4. Macrocránea, micromelia grave y congestión del hemicuerpo izquierdo.



Figura 5. Hipocalcificación generalizada y extensa, predominio en cuerpos vertebrales, micromelia grave y fractura de huesos largos.

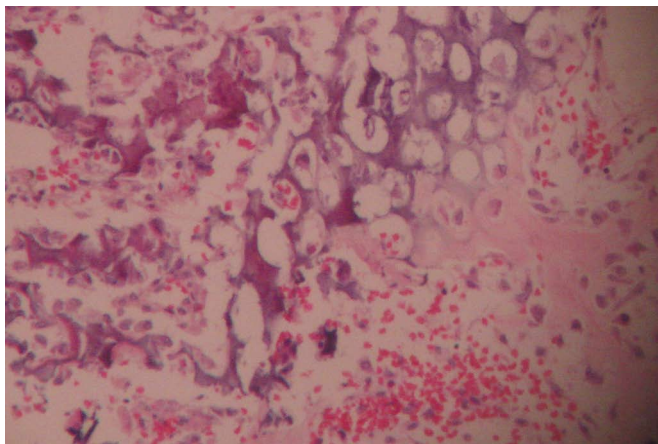


Figura 6. Cortes de unión osteocondral con un discreto trastorno en la osificación endocondral.

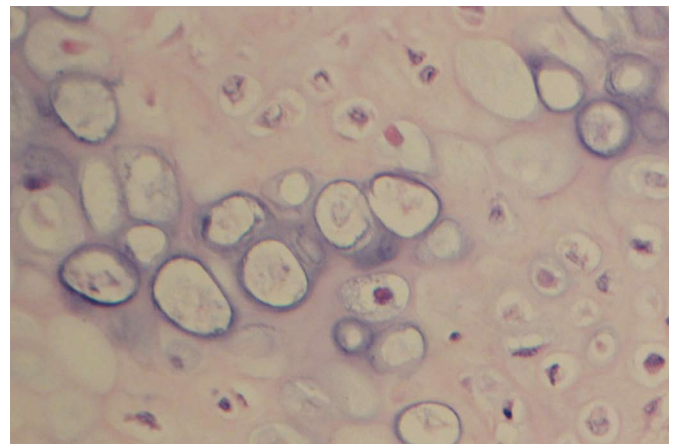


Figura 7. Condrocitos empaquetados con apariencia de ojo de toro.

La acondrogénesis tipo I se define como una condrodisplasia letal perinatal y sus dos subtipos se han diferenciado por claros criterios histológicos y radiológicos. Ambos subtipos presentan un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Las bases bioquímicas y moleculares no son claras en la acondrogénesis tipo IA (3); mientras que en el subtipo IB se presenta una deficiencia de proteoglicanos sulfatados en la matriz del cartilago, causada por la mutación en el gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica y en la tipo II es claro el defecto en el colágeno tipo II (2,6)

Dentro de las características fenotípicas más sobresalientes de la acondrogénesis tipo IA (Houston-Harris), encontramos como criterios clínicos mayores un tronco corto con abdomen prominente, apariencia hídrica, cabeza relativamente grande, nariz corta y boca pequeña y extremidades muy cortas. La edad de presentación es al nacimiento,

pero el diagnóstico ecográfico puede realizarse desde la semana 13 de gestación (7).

Entre los criterios diagnósticos radiológicos se describen pobre osificación de cráneo, ausencia o retardo grave de la osificación de cuerpos vertebrales y sacro, tórax en forma de barril, arcos costales cortos, irregulares, horizontales y con múltiples fracturas, clavículas cortas y anchas, ileon pequeño, arqueado y crenado; osificación retardada de pubis e isquion, huesos largos extremadamente cortos, metafisis irregulares, "huesos rectangulares", adelgazamiento cóncavo terminal; así como afectación mayor de fémur, radio y cúbito (3,7).

Dentro de los hallazgos histopatológicos se describen condrocitos epifisarios densamente empaquetados con apariencia de ojo de toro, con grandes inclusiones citoplasmáticas redondas u ovales, PAS positivo, resistentes a disatasa, encontradas dentro de las vacuolas adheridas a la

membrana celular de los condrocitos (8). Otros hallazgos son presencia de matriz cartilaginosa monocromática, moderada fibrosis perivascular y placa de crecimiento desorganizada, con presencia de condrocitos hipertróficos, que se extienden hacia las trabéculas primaria y secundaria (3). Finalmente, se pierde la formación de la columna celular en la zona proliferativa del cartilago (1).

En el estudio realizado por Aigner y cols., los condrocitos vacuolados mostraban signos histomorfológicos de retención intracelular de material proteináceo, además de una cantidad reducida de proteoglicanos y colágeno, con adelgazamiento y disminución de las fibras de colágeno. Los hallazgos de un fenotipo celular alterado y los patrones de maduración asociados con una formación inadecuada de matriz permiten concluir que los procesos de diferenciación celular y formación de matriz son procesos corregulados (1) ultraestructuralmente. Entre tanto, las marcadas dilataciones del retículo endoplasmático rugoso son vistas como acumulaciones de material electrodensito (8).

Los defectos en el gen del colágeno tipo II lleva a una reducción en las fibras de colágeno tipo II, correspondientes a la matriz extracelular del cartilago, característico en la acondrogénesis tipo II. El defecto en el gen SLC262e (transportador de sulfato de la displasia diastrófica) reduce el contenido de proteoglicanos en la matriz de cartilago en la acondrogénesis tipo IB, que disminuye la presión osmótica y colapsa la red de colágeno. De ahí se producen anillos colagenosos pericelulares típicos. Ninguno de estos cambios es observado en los individuos con diagnóstico de acondrogénesis tipo IA. Probablemente, el gen afectado es específico para condrocitos, ya que no se describen alteraciones citológicas en ningún otro tejido ni célula (1).

El diagnóstico exacto se basó en la integración de estudios radiológicos e histológicos en cada caso específico; pero, en general, la cronicidad de los cambios esqueléticos es menor en la acondrogénesis tipo II, lo que evidencia un menor acortamiento de huesos largos y una menor remodelación en los contornos del hueso. Esto se refleja en el índice cilíndrico femoral (radio femoral longitud/anchura), donde se acerca más a la normalidad en el tipo II que en los demás. Para muchas displasias esqueléticas, el diagnóstico por métodos moleculares es una herramienta muy útil, pero en algunos casos como la acondrogénesis, los estándares para su solicitud y realización no están establecidos (3).

Los pacientes con diagnóstico de acondrogénesis tipo IA fallecen *in utero* o poco tiempo después del nacimiento. Los principales diagnósticos diferenciales incluyen acondrogénesis tipo IB, pero en esta entidad no son frecuentes las fracturas costales y los pedículos vertebrales se encuentran osificados. Los huesos largos no son tubulados y el isquion y el peroné no se osifican (2,7). En la acondrogénesis tipo II, las costillas no son delgadas, ni presentan fracturas, y los huesos largos se encuentran mejor tubulados (3,7).

Consideramos que el caso reportado en este artículo es sugestivo de acondrogénesis tipo IA, dados los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos propios de esta enfermedad. De este modo, este es el primer caso reportado en la literatura médica colombiana indexada, y se resalta la importancia de un estudio concienzudo y detallado de las displasias esqueléticas letales, para llegar a un diagnóstico preciso, que permita un adecuado acercamiento y asesoría genética a las familias en las cuales se presenta este tipo de displasias esqueléticas letales.

Agradecimientos

A José Gabriel Mantilla.

Referencias

1. Aigner T, Rau T, Niederhagen M, et al. Achondrogenesis type IA (Houston-Harris): a still unresolved molecular phenotype. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:328-34.
2. Corsi A, Riminucci M, Fisher LW, et al. Achondrogenesis type IB agenesis of cartilage interterritorial matrix as the link between gene defect and pathological skeletal phenotype. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1375-8.
3. Kapur RP. Achondrogenesis. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:253-5.
4. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorder of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet.* 2003;73:447-74.
5. Shum L, Nuckolls G. The life cycle of chondrocytes in the developing skeleton. *Arthritis Res.* 2002;4:94-106.
6. Superti-Furga A. A defect in the metabolic activation of sulfate in a patient with achondrogenesis type IB. *Am J Hum Genet.* 1994;55:1137-45.
7. Spranger J, Brill P, Poznanski A. Bone Dysplasias: An atlas of genetic disorders of skeletal development, 2nd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2002. p. 7-8.
8. Rosenberg AE, Nielsen G, Krishnasetty V, et al. Skeletal system. En: Gilbert-Barnes Enid, editor. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*, 2nd ed. Maryland (MO): Mosby Elsevier; 2007. p.1797-897.

Correspondencia

Johanna Carolina Acosta Guio
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7^a No. 40-62, edificio 32
Bogotá, Colombia
ajohanna@javeriana.edu.co

Recibido para evaluación: 31 de julio del 2010

Aceptado para publicación: 22 de diciembre del 2010