
PRESENTACIÓN DE CASOS

Condrodisplasia punctata rizomélica. Presentación de un caso.

Rhizomelic chondrodysplasia punctata. A case presentation.

*Carmen María Chiong Quesada,^I Amaralis Trull Martínez,^{II} Mabel Paz Román,^{III}
Sofía Marela de la Fuente Carbonell,^{IV} Elizabeth Angulo Cebada.^V*

Resumen

La condrodisplasia punctata rizomélica es un raro y severo desorden del desarrollo, multisistémico, con herencia autosómica recesiva, considerada una displasia esquelética resultado de un defecto de la biogénesis peroxisomal. Se caracteriza por baja talla, facie plana, catarata congénita, severo acortamiento rizomélico de las extremidades y retardo en el desarrollo psicomotor. Se presentó una lactante de 3 meses, nacida de un parto eutócico, pelviano, con las características antes mencionadas, en la que se realiza el diagnóstico clínico y radiológico de esta entidad aplicando el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón, resaltando la importancia de este método para el diagnóstico de las afecciones de baja prevalencia en la que se pone de manifiesto una gran heterogeneidad genética. Se hace énfasis en realizar un exhaustivo examen ultrasonográfico en el 1er y 2do trimestre de la gestación para el diagnóstico prenatal precoz de esta afección. Se destaca el valor del seguimiento periódico y la evaluación multidisciplinaria en aras de garantizar una mejor atención al paciente y su familia.

Palabras clave: Displasia esquelética letal, condrodisplasia punctata rizomélica, defecto peroxisomal.

Abstract

Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata is a rare and severe growth disorder. It is a multisystemic disorder, with recessive autosomal inheritance considering a skeletal dysplasia resulting from a peroxisomal biogenesis flow. It is characterized by low stature, flat facies, congenital cataract, severe rhizomelic limb shortening and psychomotor development retardation. A three month nursing baby, born of a normal pelvic parturition is reported to display these characteristics. The patient was diagnosed clinically and radiologically by applying the clinical method through the comparative technique, which highlighted the significance of such a method for low-prevalence disorders in which a great genetic heterogeneity is present. The importance of carrying on an exhaustive ultrasonographic exam in the first and second trimesters of gestation in order to achieve the early prenatal diagnosis of this disorder is emphasized. Also, the importance of periodical follow-up care and multidisciplinary assessment in order to improve patient care and family counsel is remarked.

Keywords: Lethal skeletal dysplasia, rhizomelic chondrodysplasia punctata, peroxisomal disorder.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba. E-mail: carmen@finlay.cmw.sld.cu.

^{II} Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Especialista de Segundo Grado en Ultrasonografía. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

^{IV} Especialista de Primer Grado en Pediatría. Profesor Instructor. Policlínico Comunitario "Tula Aguilera". Camagüey. Cuba.

^V Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

Introducción

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de desórdenes asociados con anormalidades en la talla y forma de las extremidades, tronco y/o cráneo que resultan en baja talla desproporcionada.¹ La condrodisplasia punctata rizomélica (CDPR) constituye una de éstas.

La CDPR está caracterizada clínicamente por facie plana, acortamiento proximal de extremidades, retardo en el crecimiento y desarrollo psicomotor y calcificación punteada en epífisis.^{1,2}

Este raro y severo desorden genético, cuya frecuencia no está aún bien establecida, fue reconocido como entidad independiente de otras condrodisplasias por Spranger en 1971.^{2,3}

Existen escasos reportes de casos en nuestro país, aún cuando es un síndrome con manifestaciones clínicas y radiológicas bien delineadas, quizás porque la letalidad o diagnóstico prenatal atentan contra su viabilidad. Este caso se presenta dada la importancia de reconocerlo, diagnosticarlo y ofrecer asesoramiento genético a los padres, con vistas a prepararlos para el adecuado manejo, intervención terapéutica y multidisciplinaria de los pacientes.

Métodos

Se presenta un caso que es llevado a consulta de Genética Clínica por presentar baja talla, dismorfias faciales y malformaciones esqueléticas múltiples.

Para el diagnóstico se aplicó el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón. Se obtuvo aceptación por parte de los padres para publicar los resultados y fotografías de esta paciente con fines científicos, dando su consentimiento expreso y por escrito.

Presentación de caso

Paciente de 3 meses de nacida, blanca, femenina, segunda hija de una pareja de 39 años y 47 años la madre y el padre respectivamente, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes patológicos familiares de interés.

Antecedentes Prenatales: E₂P₂ A₀. Infección urinaria en el primer trimestre; tratamiento: cefalexina/vía oral.

Infección vaginal en el tercer trimestre, tratamiento: nistatina/tabletas vaginales.

Alfafetoproteína: Normal.

USG primer trimestre: 12 semanas/normal; segundo trimestre: 16 semanas/normal, 21 semanas/normal; tercer trimestre: 28 y 29 semanas: Fémur corto y encurvado.

Esta paciente nació a las 38 semanas de gestación, parto eutócico, pelviano, peso: 2 240 g, talla: 45 cm, apgar: 8/9, por lo que estuvo 1 mes hospitalizada hasta recuperar el peso adecuado.

Los signos clínicos del síndrome condrodisplasia punctata rizomélica hallados en la paciente al examen físico, aparecen en la tabla 1.

Tabla 1. Signos clínicos descritos en el síndrome condrodisplasia punctata rizomélica y hallados en la paciente.

Signos clínicos descritos*	Signos clínicos presentes en el paciente
Retardo en crecimiento pre y postnatal	+
Retraso mental severo	Retardo ligero en el desarrollo psicomotor
Baja talla desproporcionada	+
Microcefalia	+
Facie plana	+
Puente nasal deprimido	+
Anomalías auriculares	+
Catarata bilateral y simétrica	+
Acortamiento rizomélico simétrico	+
Contracturas articulares	+
Piel ictiosiforme	+
Alopecia	+
Rx:- Hendiduras coronal de cuerpos vertebrales.	+
- Punteado calcificado en epífisis	+
Irregularidades en vértebras	+
Displasia de cadera	Luxación congénita de caderas
Otras	Polidactilia, Hidronefrosis bilateral
Cariotipo	46,XX

Signos presentes: +, ausentes:-

*Fuente: Jone, KL SMITH Patrones Reconocibles de Malformaciones Humanas. 6ta Ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2007.

Figura 1. Fotografía de la paciente en la que se observan algunos signos clínicos definidos en la tabla 1.



Obsérvese la fascie plana, puente nasal deprimido, implantación baja de las orejas y acortamiento rizomélico simétrico.

Discusión

Hasta 1960 la mayoría de las bajas tallas desproporcionadas eran consideradas acondroplasia, si presentaban extremidades cortas, o Morquios si predominaba el tronco corto. Hoy se conocen más de 100 displasias esqueléticas distintas que han sido clasificadas primariamente en base a sus características clínicas y radiológicas.¹

La condrodysplasia punctata constituye un grupo heterogéneo de displasias esqueléticas caracterizadas clínicamente por calcificación ósea aberrante, manifestándose radiológicamente por punteado en las epífisis. Entre este grupo se encuentra la condrodysplasia punctata rizomélica, raro desorden del desarrollo, multisistémico, con herencia autosómica recesiva, considerada un defecto de la biogénesis peroxisomal.⁴⁻⁶ Han sido descritos tres tipos, todos asociados a modificaciones del metabolismo peroxisomal y clínicamente indistinguibles: la tipo 1 es la forma clásica y más frecuente, causada por una mutación en el gen PEX 7, localizado en el locus 6q23.3, que codifica una proteína del receptor de señal peroxisomal, la peroxina 7. Las tipos 2 y 3 son menos frecuentes y constituyen aproximadamente el 5 % de las CDPR, causada por mutaciones en los genes GNPAT y AGPS, localizados en los locus

1q42.2 y 2q41 respectivamente, lo cual demuestra la gran heterogeneidad genética que caracteriza a esta entidad.^{3,4,7}

La facie plana, la catarata congénita, el severo acortamiento rizomélico bilateral y simétrico y el retardo en el desarrollo psicomotor con afectación importante de la talla, forman parte de su amplio espectro clínico. Los estudios bioquímicos, donde se constata deficiencia de plasmalógenos y aumento del ácido fitánico, y los estudios moleculares, donde se demuestra mutación génica, confirman el diagnóstico; sin embargo, aunque se conocen los genes causantes de esta afección, el diagnóstico es eminentemente clínico y se complementa con el estudio radiológico donde se evidencia el punteado calcificado en las epífisis y otros focos extraepifisarios,^{2,8,9} más cuando no contamos en nuestro medio con estos estudios para su confirmación. Por ello el método clínico es de inapreciable valor para el diagnóstico de estas afecciones de baja prevalencia.¹⁰

El caso reportado presenta severas deformidades esqueléticas, típicas de éste síndrome genético; sin embargo, su tono muscular está solo ligeramente afectado, y es la hidronefrosis bilateral, poco reportada en estos pacientes, lo que más afecta su calidad de vida.

Según la literatura revisada, la CDPR es una afección severa que cursa con retraso mental. Es considerada por algunos letal, dado que la mayoría de los pacientes mueren en sus primeros años de vida, aunque en los últimos años se reportan, cada vez más, fenotipos ligeros; quizás sea el resultado de otras mutaciones que afectan menos la función de la enzima.^{2,10,11}

Para realizar el diagnóstico deben tenerse en cuenta otros tipos de CDP: el síndrome Conradi Hünnerman, la CDP braquitelefalángica, la embriopatía por cumarínicos, así como otras displasias esqueléticas con polidactilia (signo poco frecuente en las CDPR): síndrome polidactilia costillas cortas I, la displasia condroectodérmica, entre otras.^{2,12,13}

El diagnóstico prenatal ultrasonográfico de la displasia esquelética fue sospechada a las 28 semanas de gestación; sin embargo, la ausencia del hueso nasal, la opacidad del cristalino causado por la catarata bilateral, los pies varo equino y el severo acortamiento rizomélico presentes en la paciente, podían haber sido visualizados con menos tiempo de gestación, por ello realizar un exhaustivo examen ultrasonográfico en el primer y segundo trimestre de gestación es de vital importancia para el diagnóstico precoz de estas severas anomalías del desarrollo.^{14,15}

Las convulsiones, hiperreflexia e inestabilidad cervical

progresiva, son complicaciones neurológicas que pueden aparecer como parte del curso clínico, razón por la cual es importante el seguimiento periódico de estos pacientes, con fines preventivos. De igual forma, el control de la visión, las manifestaciones óseas y dermatológicas, deben ser evaluadas por las especialidades correspondientes, siendo esencial el trabajo en equipo y la atención multidisciplinaria, lo

que garantiza un mejor seguimiento del paciente y su familia.¹⁶⁻¹⁸

El diagnóstico precoz, la evaluación integral y el asesoramiento genético, son pilares fundamentales para realizar una adecuada estimulación e intervención temprana en estos pacientes, mejorando así el pronóstico de sus discapacidades.

Referencias bibliográficas

- 1- Emery and Rimón's. Principles and Practice of Medical Genetics. 4th Ed. Churchill Livingstone, Edimburg; 2002:4071-4115.
- 2- Jone, KL SMITH Patrones Reconocibles de Malformaciones Humanas. 6ta Ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2007.
- 3- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#215100}: {Date last edited}: Noviembre, 2012. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- 4- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#222765}: {Date last edited}: Noviembre, 2012. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- 5- Palencia R. Enfermedades Peroxisomales. Estado Actual. Bol Pediatr. 2002;42:217-229.
- 6- Gupta N, Ghosh M, Shukla R, Das GP, Kabra M. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata: a case series to further delineate the phenotype. Clin Dysmorphol. 2012 Jul;21(3):113-7.
- 7- Waterham HR, Ebberink MS. Genetics and molecular basis of human peroxisome biogenesis disorders. Biochim Biophys Acta. 2012 Sep; 1822(9):1430-41.
- 8- Pascolatl G, Zindeluk JL, Abrao DC, Rodrigues FM, Guedes CLM. Condrodisplasia puntiforme forma rizomélica - relato de caso. J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):189-92.
- 9- Itzkovitz B, Jiralerspong S, Nimmo G, Loscalzo M, Horovitz DD, Snowden A, Moser A, Steinberg S, Braverman N. Functional characterization of novel mutations in GNPAT and AGPS, causing rhizomelic chondrodysplasia punctata (RCDP) types 2 and 3. Hum Mutat. 2012 Jan;33(1):189-97.
- 10- Braverman NE, Moser AB, Steinberg SJ. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. 2001 Nov 16 [Updated 2012 Sep 13]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1270/>.
- 11- Phadke SR, Gupta N, Girisha KM, Kabra M, Maeda M, Vidal E, Moser A, Steinberg S, Puri RD, Verma IC, Braverman N. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1: report of mutations in 3 children from India. J Appl Genet. 2010;51(1):107-10.
- 12- Vogel TW, Menezes AH. Natural history and management of cervical spine disease in chondrodysplasia punctata and coumarin embryopathy. Childs Nerv Syst. 2012 Apr;28(4):609-19.
- 13- Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. Clin Dysmorphol. 2008 Oct;17(4):229-41.
- 14- Zwijnenburg PJ, Deurloo KL, Waterham HR, Meijers-Heijboer EJ, Van Vugt JM, Tan-Sindhunata MB. Second trimester prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 on ultrasound findings. Prenat Diagn. 2010 Feb;30(2):162-4.
- 15- Ulla M, Aiello H, Cobos MP, Orioli I, García-Mónaco R, Etchegaray A, Igarzábal ML, Otaño L. Prenatal diagnosis of skeletal displasias: Contribution of three-dimensional computed tomography. Fetal Diagn Ther. 2011;29(3):238-47.
- 16- Da Silva Figueiredo S, Souza de Araújo J, Marini Kozan JE, Lima dos Santos NC, Tanganeli V. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata: a case report and brief literatura review. Radiol Bras. 2007 Feb;40(1):345-50.
- 17- Goh S. Neuroimaging features in a neonate with rhizomelic chondrodysplasia punctata. Pediatr Neurol. 2007;Nov;37(5):382-4.
- 18- Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RJ, Van Hove J, Scheurer CD, Barth PG, Poll-The BT. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. Neurology. 2006 Mar 28;66(6):798-803.