

¿Acondrogénesis tipo 1A1 recurrente debida a una variante alélica del gen *COL10A1*?

Recurrent achondrogenesis type 1A1 is due to allelic variant of the COL10A1 gene?

Sergio Alberto Ramírez-García^{1,2}, Diana García-Cruz^{3*}, Wadih Emilio Bitar-Alatorre⁴,
Luz Margarita Baltazar-Rodríguez², Claudia B. Montañón-Montejano³ y José Sánchez-Corona⁵

¹Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Nutrición, Sistema de Universidades Estatales de Oaxaca (SUNEO), Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca;

²Facultad de Medicina de la Universidad de Colima, Colima; ³Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Benemérita Universidad de Guadalajara, Jalisco; ⁴Traumatología y Ortopedia, Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jalisco; ⁵División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. México

Al editor,

Retomamos con gran interés el trabajo que se publicó de Ramírez-García, et al.¹, en el cual se reportó el caso de una familia con acondrogénesis familiar tipo 1 (ACG1A) con el fenotipo de Houston-Harris, el cual no se explicaba por un patrón de herencia autosómico recesivo. En la familia del caso índice existen antecedentes de abortos recurrentes. Pero no fue posible determinar el gen o mutación causal en el caso índice porque falleció a los 15 minutos después del nacimiento, y no fue autorizada la disponibilidad de tejidos de la familia para efectuar el estudio molecular, por cuestiones éticas hospitalarias en relación con el beneficio del paciente. Esto es una limitante en el estudio de enfermedades causadas por genes letales. Por lo que en aquellos casos con un patrón autosómico dominante o recurrentes de ACG1A, se recomienda tomar muestras de sangre o tejidos para analizar el ADN y detectar mutaciones en el gen *COL10A1*, basados en la evidencia reportada. Aunque estas mutaciones pueden causar la condrodisplasia metafisiaria tipo Schmid², la cual se hereda con un patrón autosómico dominante, es evidente que no son las mismas mutaciones detectadas en ACG1A, ya que los casos de acondrogénesis corresponden a otras variantes alélicas.

La búsqueda de mutaciones en *COL10A1* se ve apoyada por estudios histopatológicos en los cuales

se ha demostrado la alteración estructural de la colágena tipo 10 en casos de ACG1A³. De esta manera, aquí sí cabría para explicar los casos recurrentes como en la familia que se presentó, a través del mosaicismo germinal o por una mutación celular germinal, que sí se presentan en los genes dominantes y letales. La mutación en estado heterocigoto es tan grave que produce haploinsuficiencia⁴, la cual se relaciona con una importante disminución de la expresión genética en sus diferentes niveles y puede explicar la gravedad clínica malformativa que se presenta, como el caso comentando, con graves deformidades y malformaciones, que no fueron compatibles para la vida.

Estas observaciones se han corroborado en otras displasias más comunes, como la acondroplasia y la displasia tanatofórica, causada por mutaciones en el gen *FGFR3*; el gen es letal, las mutaciones más compatibles con la vida son heterocigotas, y los homocigotos viven pocos días fuera del útero o son abortos. La displasia tanatofórica, que es una variante alélica de esta, es más grave que la acondroplasia y se debe a variantes alélicas del gen *FGFR3*. Ciertamente esto nos hace pensar que el subtipo recurrente o con patrón de herencia dominante de ACG1A¹ es una variante alélica del *COL10A1*.

Ahora bien, para el diagnóstico es importante descartar otras formas clínicas muy similares desde

Correspondencia:

*Diana García-Cruz

Sierra Mojada, 950, edificio P, segundo nivel

Col. Lomas de Independencia
C P. 44340, Guadalajara, Jal., México

E-mail: dianagarcr@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-11-2018

Fecha de aceptación: 15-12-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000889

Cir Cir. 2019;87:602-604

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Tabla 1. Tipos de acondrogénesis y su diagnóstico diferencial

Nombre	Nombre alternativo o anteriores	Número MIM	Gen	Locus	Herencia	Características principales
Acondrogénesis tipo IA						
IA1	Houston-Harris	#200600, 604505	<i>TRIP11</i>	14q32.12	AR	Cráneo pobremente mineralizado, marcado acortamiento de las extremidades, fracturas graves de las costillas, huesos largos muy cortos, cuerpos vertebrales no adecuadamente mineralizados (incluso pueden estar ausentes, en especial las torácicas bajas y espinales lumbares), varios hermanos afectados
IA2	Tipo recurrente (García-Ramírez)	No tiene	<i>COL10A1?</i>	6q22.1	AD	Fenotipo similar al de la acondrogénesis de Houston-Harris, pero con presencia de varios productos fallecidos afectados o con un patrón de herencia autosómica dominante
Acondrogénesis tipo IB	Parenti-Fraccaro	#600972	<i>SLC26A2</i>	5q32	AR	Osificación deficiente de las vértebras de la columna lumbar, ausencia de osificación en las sacras, pubis, micromelia grave, cráneo largo desproporcionado
Acondrogénesis tipo II	Langer-Saldino	#200610, 120140	<i>COL2A1</i>	12q13.11	AD	Los infantes tienen el calvario alargado, huesos largos en forma de estrella, crestas ilíacas crenadas, con fracturas múltiples de costillas
Hipoacondrogénesis	Aterman-Hunter/tipo 2 moderada/ acondrogénesis tipo IV	# 200610, 120141	<i>COL2A2</i>	12q13.12	AD	Ausencia de osificación en la columna vertebral, el sacro y los huesos del pubis; tronco corto, con abdomen prominente y aspecto hidrópico; micromelia es sorprendente. En ambos, la muerte ocurre en el útero o en el período neonatal temprano
Picnoacondrogénesis	Camarena-Giordano-Mastroiacovo	265880	Desconocido	Desconocido	D	Osteocondrodysplasia letal similar a la acondrogénesis, pero tiene la característica adicional de la esclerosis extraordinaria de los huesos, como indica el aumento de la densidad en los estudios de rayos X
Acondrogénesis Braziliiana	Displasia de Grebe	# 200700	<i>GDF5</i>	20q11.22	AR	Los productos pueden ser mortinato o morir en la infancia. Pueden presentar anomalías esqueléticas leves que incluyen braquidactilia, edad ósea retrasada, metatarso aducto y contracturas de flexión de los dedos. Mayor frecuencia en el estado de Bahía, Brasil
Displasia de Schneckenbecken	Condrosplasia neonatal letal, con pelvis similar a caracol	# 269250	<i>SLC35D1</i>	1p31.3	AR	Óbitos con enanismo y extremidades cortas. Los casos se presentan con cuerpos vertebrales hipoplásicos con arcos posteriores relativamente bien conservados
Displasia de la pelvis en sonaja de bebé	Displasia de Cormier-Daire	605838	Desconocido	Desconocido	D	Extremos distales bifidos de los huesos largos de las extremidades; ausencia de osificación del cuerpo vertebral; configuración pélvica única como «sonaja de bebé» con ilíacos altos y anchos

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; D: desconocida.

el punto de vista histopatológico. Mediante la clínica las podemos diferenciar con el apoyo de la tabla 1. Cuando se envía una biopsia de hueso de los pacientes con ACG1A al patólogo, se deben solicitar tinciones para evaluar elementos del cartílago, como es el caso de la tinción con azul alcian para evaluar la arquitectura de los glucosaminoglucanos y la matriz extracelular, y adicionalmente la tinción tricrómica de Masson para evaluar la interacción de las proteínas del cartílago con otras como las colágenas. Considerando que ya se han detectado anomalías de la colágena 10, incluir la tinción por inmunohistoquímica para esta. Finalmente, en este sentido es conveniente analizar marcadores de apoptosis y de proliferación celular, lo cual nos ofrecerá una aproximación mejor del nuevo subtipo de acondrogénesis recurrente.

La recomendación final sin duda es que el médico sensibilice a los familiares de los pacientes con enfermedades como ACG1A, y concientizar del protocolo de estudio para enfermedades letales y de la toma de muestras incluso de los familiares asintomáticos, para que en los futuros reportes se conozca más de la acondrogénesis recurrente ACG1A, la cual ciertamente es una variante alélica del gen *COL10A1*, que será demostrada en futuros casos.

Agradecimientos

A CONACYT por la beca para estancias sabáticas nacionales en favor de Sergio A. Ramírez García.

Financiamiento

Fue realizado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Ramírez-García SA, García-Cruz D, Cervantes-Aragón I, Bitar-Alatorre WE, Dávalos-Rodríguez IP, Dávalos-Rodríguez NO, et al. New subtype of familial achondrogenesis type 1A (Houston-Harris). *Cir Cir.* 2018;86:89-98.
2. Warman ML, Abbott M, Apte S, Hefferon T, McIntosh I, Cohn D, et al. A type X collagen mutation causes Schmid metaphyseal chondrodysplasia. *Nature Genet.* 1993;5:9-82.
3. Aiger T, Rac T, Niederhagen M, Zaucke F, Schmitz M, Pöhls U, et al. Achondrogenesis type 1A (Houston-Harris): a still-unresolved molecular phenotype. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:328-34.
4. Bateman JF, Freddi S, Natrass G, Savarirayan R. Tissue-specific RNA surveillance? Nonsense-mediated mRNA decay causes collagen X haploinsufficiency in Schmid metaphyseal chondrodysplasia cartilage. *Hum Molec Genet.* 2003;12:217-25.