

## Revista Médica del Hospital General de México

Volumen **68**  
Volume

Número **2**  
Number

Abril-Junio **2005**  
April-June

*Artículo:*




### Acondrogénesis tipo II (Langer-Saldino). Estudio morfológico e inmunohistoquímico

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Acondrogénesis tipo II (Langer-Saldino). Estudio morfológico e inmunohistoquímico

Ana Patricia De Anda,\* Marco A Durán Padilla\*

### RESUMEN

Recién nacida, del sexo femenino, de 38 semanas de gestación, quien cursó con bradicardia y falleció con insuficiencia respiratoria. En el estudio *post mortem* presentó alteración rizomélica de las cuatro extremidades sin poli-dactilia, había proptosis ocular, pabellones auriculares con implantación baja, hipertelorismo, nariz chata, tórax estrecho y abdomen globoso. Radiológicamente, presentó ausencia de osificación de los huesos del esqueleto axial y apendicular, con acortamiento importante de las cuatro extremidades. Histológicamente, había deficiencia significativa de la osificación, los condrocitos estaban aumentados de número, la matriz condroide presentó canales vasculares. Los condrocitos mostraron inmunoreactividad para marcadores de apoptosis, y los de proliferación celular estaban disminuidos

**Palabras clave:** Acondrogénesis, osteocondrodisplasias, osificación, condrocitos.

### ABSTRACT

*This female newborn after 38 weeks gestation, suffered from bradycardia and died after 20 minutes of respiratory insufficiency. She had short limbs without polydactyly, proptosis, low implantation of the ears, hypertelorism, flattened nose, narrow thorax and prominent abdomen. Radiologically there was greatly diminished ossification of the axial and appendicular skeleton, with significant shortening of the bones of the lower extremities and the long bones were not incurved. Histologically there was abnormal ossification: the chondrocytes were increased in number and in the chondroid matrix there were vascular channels. Immunohistochemical markers demonstrated apoptosis in the chondrocytes and those of cellular proliferation were decreased.*

**Key words:** Achondrogenesis, osteochondrodys trophy, ossification, chondrocytes.

### INTRODUCCIÓN

La acondrogénesis forma parte de las osteocondrodisplasias de tronco corto,<sup>1</sup> así como del grupo de las colagenopatías tipo II. Se produce por la mutación del gen (COL2A1) localizado en la región q13-13.2 del cromosoma 12 y tiene transmisión autosómica dominante.<sup>2-6</sup> Es altamente letal en el periodo perinatal con una incidencia de 1:40,000 recién nacidos.<sup>7</sup> La acondrogénesis ha sido subclasificada en los tipos: IA, IB y II, los cuales fueron descritos por primera vez por Spranger y colaboradores en 1974;<sup>8</sup> la tipo II fue descrita por Langer y Saldino. Clínicamente, se

caracteriza por cuello y tronco cortos, importante acortamiento de las cuatro extremidades, abdomen prominente, apariencia hidrópica, ausencia de osificación de la columna vertebral, así como de huesos de la región pélvica y sacra.<sup>9-12</sup>

Los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos de este caso concuerdan con lo descrito en la acondrogénesis tipo II. Se presentan los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos de esta rara entidad.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido del sexo femenino, producto del tercer embarazo de 38 semanas de gestación, de padres aparentemente sanos, sin control prenatal. Se obtuvo por cesárea por presentación pélvica con peso: 2150 g, talla: 38 cm, perímetro cefálico: 34 cm; bradi-

\* Unidad de Patología. Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM.

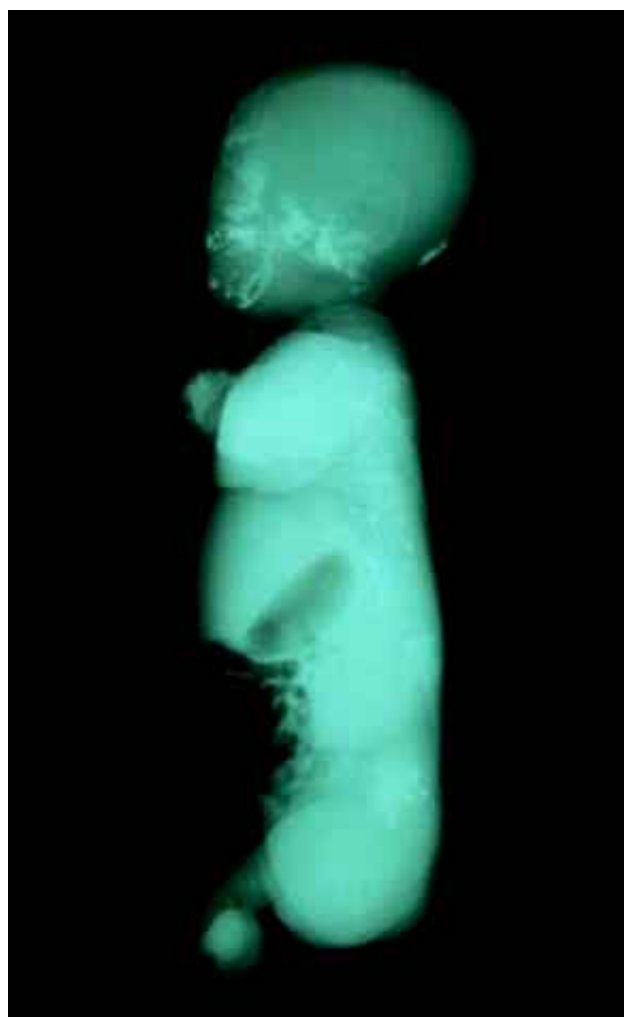
cardia sin esfuerzo respiratorio, no respondió a la reanimación y falleció a los 20 minutos de su nacimiento. En el estudio *post mortem* presentó alteración rizomélica de las cuatro extremidades, sin polidactilia, proptosis ocular, pabellones auriculares con baja implantación, hipertelorismo, nariz chata, cuello y tórax corto, y abdomen globoso (Figura 1).

Los estudios de imagen muestran disminución marcada de la osificación de los huesos del esqueleto axial y apendicular con predominio en cuerpos vertebrales y huesos de la pelvis, acortamiento de los huesos largos de las cuatro extremidades sin incurvación (Figura 2).

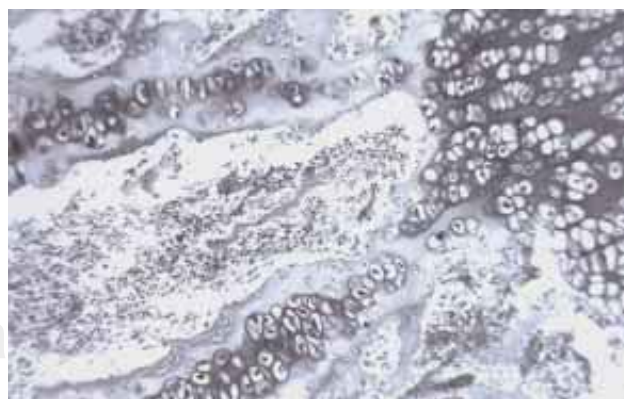
Los cortes histológicos muestran deficiencia significativa de la osificación, los condrocitos están aumentados en número y tamaño, las columnas están



**Figura 1.** Recién nacida con acortamiento de las cuatro extremidades.



**Figura 2.** La imagen radiográfica muestra deficiencia acentuada y generalizada de la osificación de los huesos del esqueleto.



**Figura 3.** Corte histológico de la metafisis del fémur que muestra desorganización del crecimiento endocondral sin depósito de calcio y los vasos sanguíneos penetran la matriz cartilaginosa. HE, X40.

dispuestas en forma irregular, con depósito de osteoide sin calcificación, la matriz condroide presenta canales vasculares (Figura 3).

Se realizaron inmunorreacciones de apoptosis (Figura 4), con la técnica de streptavidina-biotina marcada con peroxidasa a los siguientes marcadores (DAKO Bak 1: 250, Bax 1: 1500, Bcl-x 1: 1500, p53 1: 50, Bcl-2 1: 50 EGFR 1: 50, PCNA 1: 50, ki 67 1: 100), las cuales resultaron positivas en los condrocitos BAK 80%, BAX 80% y Bcl-X 10% (BAK, Bcl-X y BAX son proteínas miembros de la familia Bcl-2 que promueven la apoptosis), PCNA (antígeno de proliferación celular) focalmente positivo, y EGFR (factor de crecimiento epidérmico), KI 67 (marcador de proliferación celular), P53 (gen de supresión tumoral) resultaron negativos.

## DISCUSIÓN

La acondrogénesis es una entidad muy rara que se presenta en aproximadamente uno por 40,000 nacimientos.<sup>7</sup> Por lo general son recién nacidos que mueren *in útero* o en el periodo neonatal inmediato por insuficiencia respiratoria debido a hipoplasia pulmonar en relación con el tórax estrecho.<sup>15,17</sup> Hay dos tipos de acondrogénesis. El tipo I fue descrito por Parentti en 1936 y el tipo II por Saldino en 1971.<sup>10</sup> Ambas alteraciones clínicamente se caracterizan por tener cuello y tronco cortos con abdomen prominente. Radiológicamente, hay diferencias entre cada uno de los subtipos. En el IA se caracteriza por ausencia de osificación en cráneo y costillas; estas últimas son irregulares, en número variable, con múltiples fracturas que puede confundirse con osteogénesis imperfecta. En el IB hay adecuada osificación cra-

neal y no hay fractura de costillas. El tipo II es similar a la IA, sólo que aquí la deficiencia de la osificación es más marcada en los cuerpos vertebrales y la región lumbosacra, la parte distal de las metáfisis de los huesos largos están ensanchados. Estudios microscópicos de la morfología condroósea mostraron dos distintos patrones; el primer grupo IA muestra condrocitos redondos vacuolados con cuerpos de inclusión que son PAS positivo diastasa resistente, y el IB muestra anillos de colágena alrededor de los condrocitos. En 1987, Horton y colaboradores estudiaron siete casos de acondrogénesis tipo II y notaron que la arquitectura normal de la zona de crecimiento epifisiario está reemplazada por desorganización completa de los condrocitos hipertróficos, que están dispuestos en grandes lagunas, con depósito de osteoide, pero con ausencia de calcificación; canales vasculares dilatados rodeados por tejido fibroso extenso dentro de la matriz condroide. Mediante estudios de inmunohistoquímica y bioquímicos se observa que hay defecto en biosíntesis de colágena tipo II; ésta se encuentra fundamentalmente en el cartílago hialino y humor vítreo, su deficiencia resulta en anomalías espinales, epifisiarias y oculares. La colágena tipo II consiste en tres cadenas idénticas polipeptídicas que son codificadas por el gen COL2A1 localizado en el cromosoma 12 en donde hay una deleción pequeña en pacientes con acondrogénesis tipo II-hipocondrogénesis; otro sitio de daño es la parte distal del brazo corto del cromosoma 4.<sup>14,16</sup>

Durante algún tiempo, la acondrogénesis tipo II y la hipocondrogénesis representaron la misma entidad con expresividad distinta denominada "complejo acondrogénesis- hipocondrogénesis", diferentes únicamente por la gravedad de las manifestaciones morforradiológicas e histológicas.<sup>14</sup> Posteriormente, desde el punto de vista etiopatogénico y de acuerdo a la clasificación internacional de osteocondrodismplasias, la acondrogénesis tipo II junto con la hipocondrogénesis y la displasia congénita espondiloepifisaria son parte del grupo de las colagenopatías tipo II, consecuencia de una mutación del gen (COL2 A1), localizada en la región q13.1-13.2 del cromosoma 12 y que al transmitirse al estado heterocigoto se le atribuye una herencia autosómica dominante.<sup>2,4</sup>

El diagnóstico definitivo se apoya en los estudios biomoleculares, mientras la individualización de las distintas entidades se basa en los datos histológicos de las alteraciones condroóseas, la sintomatología y la radiografía del esqueleto.<sup>14</sup>

Los marcadores de apoptosis presentes en las células condroides pueden indicar que las células se

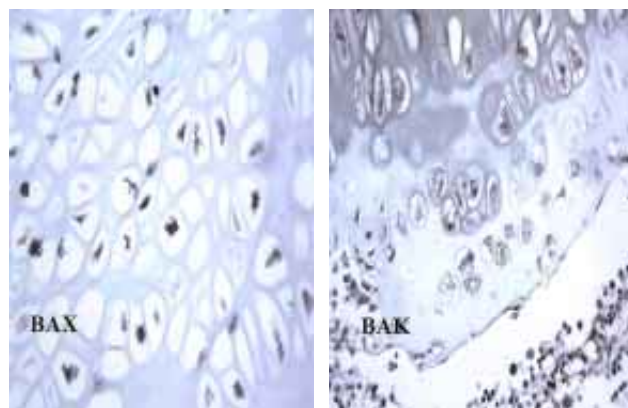


Figura 4. Inmunorreacción positiva en los núcleos de condrocitos para marcadores de apoptosis. HE, X40.

encuentran en un proceso de muerte celular programada que impide la osificación y el depósito de calcio, mientras que su actividad proliferante está disminuida ya que las inmunorreacciones de proliferación celular fueron negativas o positivas en forma focal. Se han descrito más de 20 proteínas que regulan la apoptosis, las dos principales son Bcl-2 y Bcl-X, las cuales normalmente se localizan en las membranas mitocondriales y en el citoplasma; cuando las células presentan signos de muerte o están sujetas a estrés, Bcl-2 y Bcl-X se pierden de las membranas mitocondriales y son desplazadas por proteínas proapoptóticas, tales como Bak y Bax, los cuales resultaron positivos en los condrocitos de caso estudiado. Ésta podría ser la explicación hipotética por la cual proponemos que esté involucrado este fenómeno en la génesis de la enfermedad, lo cual no ha sido descrito previamente.

El estudio inmunohistoquímico realizado en nuestro caso proporciona nueva información de la actividad proliferativa de las células condroides, la cual se debe de seguir estudiando en más pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert-Barnes E. *Potter's pathology of the fetus and infant*. Vol 2. St Louis Missouri: Mosby-Year Book, 1997; 1430.
- International Working Group on Constitutional Disease of Bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). *Pediatr Radiol* 1999; 38: 737-744.
- Dreyer SD, Zhou G, Lee B. The long and the short of developmental genetics of skeletal dysplasia. *Clin Genet* 1996; 54: 464-473.
- Mortier GR, Weis MA, Nuryntick L et al. Report of five novel and one recurrent COL2A1 mutations with analysis of genotype-phenotype correlation in patients with lethal type II collagen disorder. *J Med Genet* 2000; 37: 263-271.
- Godfrey M, Hollister DW. Type II Achondrogenesis-hypochondrogenesis: identification of abnormal type II collagen. *Am J Hum Genet* 1998; 43: 904-906.
- Freisinger P, Bonaventure J, Stoess H et al. A. Type II collagenopathies: are there additional family members? *Am J Med Genet* 1996; 63: 137-143.
- Spranger J. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International Classification of Osteochondrodysplasia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 407-415.
- Spranger J, Langer L et al. *Bone dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development*. Philadelphia: WB Saunders, 1974.
- Langer LO Jr, Spranger JW et al. Thanatophoric dwarfism: a condition confused with achondroplasia. *Radiology* 1969; 92: 285-294.
- Saldino RM. Lethal short-limbed dwarfism: Achondrogenesis and thanatophoric dwarfism. *Am J Roethgenol* 1971; 112: 185-197.
- Chen H, Lin CT et al. Achondrogenesis: A review with special consideration of achondrogenesis type II (Langer-Saldino). *Am J Med Genet* 1981; 10: 379-394.
- Borochowitz Z, Ornoy A et al. Achondrogenesis II-hypochondrogenesis: variability versus heterogeneity. *Am J Med Genet* 1986; 24: 273-288.
- Eyre DR, Upton MP et al. No expression of cartilage type II collagen in a case of Langer-Saldino achondrogenesis. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 52-67.
- Maroteaux P et al. Hypochondrogenesis. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 14-22.
- Spranger J et al. The type collagenopathies a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 56-65.
- Mortier GR, Weis MA, Nuryntick et al. Report of five novel and one recurrent COL2A1 mutations with analysis of genotype-phenotype correlation in patients with lethal type II collagen disorder. *J Med Genet* 2000; 37: 263-267.
- Freisinger P, Ala-Kokko L et al. Mutation in the COL2A1 gene in a patient with hypochondrogenesis; expression of mutated COL2A1 gene is accompanied by expression of genes for type I procollagen in chondrocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 13663-13669.

*Correspondencia:*

**Dr. Marco A. Durán Padilla**  
Hospital General de México  
Unidad de Patología (310)  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
06726 México, D.F.  
E mail: marcoaduranpa@starmedia.com

