

Acondrodisplasia. Diagnóstico y manejo perinatal. A propósito de un caso

Drs. Lizbeth Marín F*, Lía Muñoz S*, Bahilda Martínez A**, Javier Guevara G**, Roxana La Manna**

*Hospital Miguel Pérez Carreño. **Hospital Universitario de Caracas, Unidad de Perinatología "Dr. Freddy Guevara".

RESUMEN: presentamos un caso de acondrodisplasia heterocigota diagnosticado por ultrasonido. Hacemos énfasis en sus características clínicas, histopatológicas y radiológicas. Se hacen recomendaciones para el diagnóstico y el manejo perinatal.

Palabras clave: Acondrodisplasia. Diagnóstico prenatal. Manejo perinatal. Ultrasonido.

SUMMARY: a case of heterozygous achondrodisplasia diagnosed prenatally by ultrasonographic examination. Their clinical, radiological and histopathologic characteristics are stressed the advisableness of the prenatal diagnosis and management is stressed.

Keywords: Achondrodisplasia. Prenatal diagnosis. Perinatal management. Ultrasound.

INTRODUCCIÓN

La acondrodisplasia es una afección congénita que fue descrita por primera vez por Parrot en 1876 (1) y es la causa más común de acondrodisplasia en el hombre (2-7).

Se caracteriza por alteraciones cráneo-faciales como: macrocránea con foramen magnum pequeño, puente nasal bajo y frontal prominente, así como alteraciones esqueléticas que afectan fundamentalmente el crecimiento de los huesos largos, tipo rizomelia, además podemos observar cuerpos vertebrales pequeños de forma cuboide, con alteraciones de la alineación del eje axial, tipo lordosis lumbar y cifosis tóraco-lumbar leve. A nivel de las manos se ha descrito semejanza en la longitud de las falanges medias y proximales (mano en tridente) (7-11).

Los individuos que presentan acondrodisplasia no tienen alteraciones del desarrollo intelectual y son fértiles, transmiten la enfermedad con patrón autosómico dominante. Aproximadamente el 80% de los casos representan una mutación de novo, que se ha relacionado con edad paterna avanzada (2,4,8,10,11). La forma heterocigota es compatible con la vida mientras que, la homocigota es letal, por las complicaciones respiratorias debidas a la importante constricción torácica (11,12).

Los reportes de prevalencia al nacimiento para las displasias esqueléticas no son uniformes y han

sido estimadas por varios autores entre 1,10 a 3,22 x 1 000 nacidos vivos (13-16). En nuestro país, en 1934, Zamora (17) reporta un caso de acondrodisplasia heterocigota de aparición de novo. Posteriormente en 1981, Zigelboim y col. (18) publican sobre un total de 1 048 355 nacimientos, 94 acondrodisplásicos, lo cual da una incidencia de 1 acondrodisplasia por cada 11 152,5 nacimientos en la Maternidad "Concepción Palacios".

Sosa Olavarría (8), en 1992 refiere una incidencia global para las displasias esqueléticas de 4,8 x 1 000 nacidos vivos en el Hospital Central de Valencia y de 1 acondrodisplasia por cada 18 000 nacimientos.

La presente comunicación tiene como finalidad reportar un caso de acondrodisplasia heterocigota, diagnosticada por ultrasonido y orientar en lo referente al manejo perinatal.

Descripción del caso

Paciente de 22 años de edad, III gesta, I cesárea y I aborto, portadora de acondrodisplasia heterocigota, es referida a la consulta de alto riesgo obstétrico del Hospital Miguel Pérez Carreño, con gestación simple de 15 semanas por fecha de última menstruación, y correlación ecográfica acorde. Sin otro antecedente personal o familiar contributorio (Figura 1).

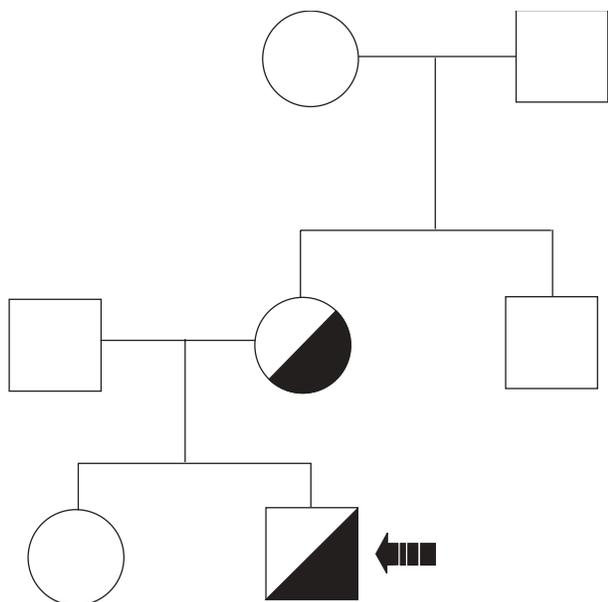


Figura 1. Árbol genealógico del caso presentado.

En vista del antecedente materno se llevó a cabo el siguiente plan de estudio:

1. Se practicó estudio genético para descartar alteración cromosómica, el cual reporta cariotipo 46XY (Figura 2).
2. Se planteó la necesidad de ultrasonido seriado nivel III con la finalidad de evaluar la curva de crecimiento de los huesos largos, encontrando alteración en los mismos desde la semana 24 de gestación (huesos largos en P5 de crecimiento), confirmando el diagnóstico a la semana 27 de acondrodisplasia por ultrasonido (Figura 2 y 3).
3. El estudio Doppler para descartar otras malformaciones y valorar el flujo útero-placentario mostró resistencia vascular alta en cordón libre y fetal, desde la semana 27 de gestación, motivo por el cual se medicó la paciente con bloqueantes de calcio, hasta obtener normalización de las mismas. Ecoanatomía cardíaca normal.
4. Se practicó evaluación de la condición psiquiátrica materna con el objeto de conocer la aceptación del hallazgo por parte de la paciente y manejo en pareja, teniendo en cuenta la posibilidad de rechazo al embarazo. Al momento de la referencia, el examen mental no mostró síntomas ni signos de trastornos psiquiátricos, ni rasgos de personalidad patológicos. Asimismo

la evaluación del cónyuge, no evidenció rechazo al producto de la gestación. A las dos semanas posparto no hubo modificaciones en el examen mental de la paciente.

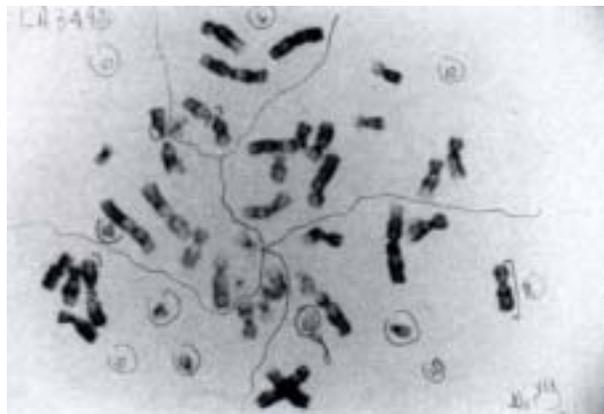


Figura 2. Cariotipo del producto estudiado.



Figura 3. Corte longitudinal del fémur a las 27 semanas de embarazo. Alteración de su crecimiento (por debajo del P5) y de su morfología.

El resto de la evolución del embarazo fue satisfactorio. Se realizó cesárea a las 37 semanas por bradicardia fetal, anestesia general (por indicación materna y fetal) se obtuvo recién nacido masculino, en podálica, peso 2 800 g y talla 46 cm, circular en bandeleta alrededor del cuello, tórax y abdomen. Apgar 5 y 7 puntos al 1° y 5° minuto. La edad del niño por Capurro fue 37 semanas. Hubo polihidramnios durante el acto operatorio. El aspecto radiológico del neonato se aprecia en la Figura 4.

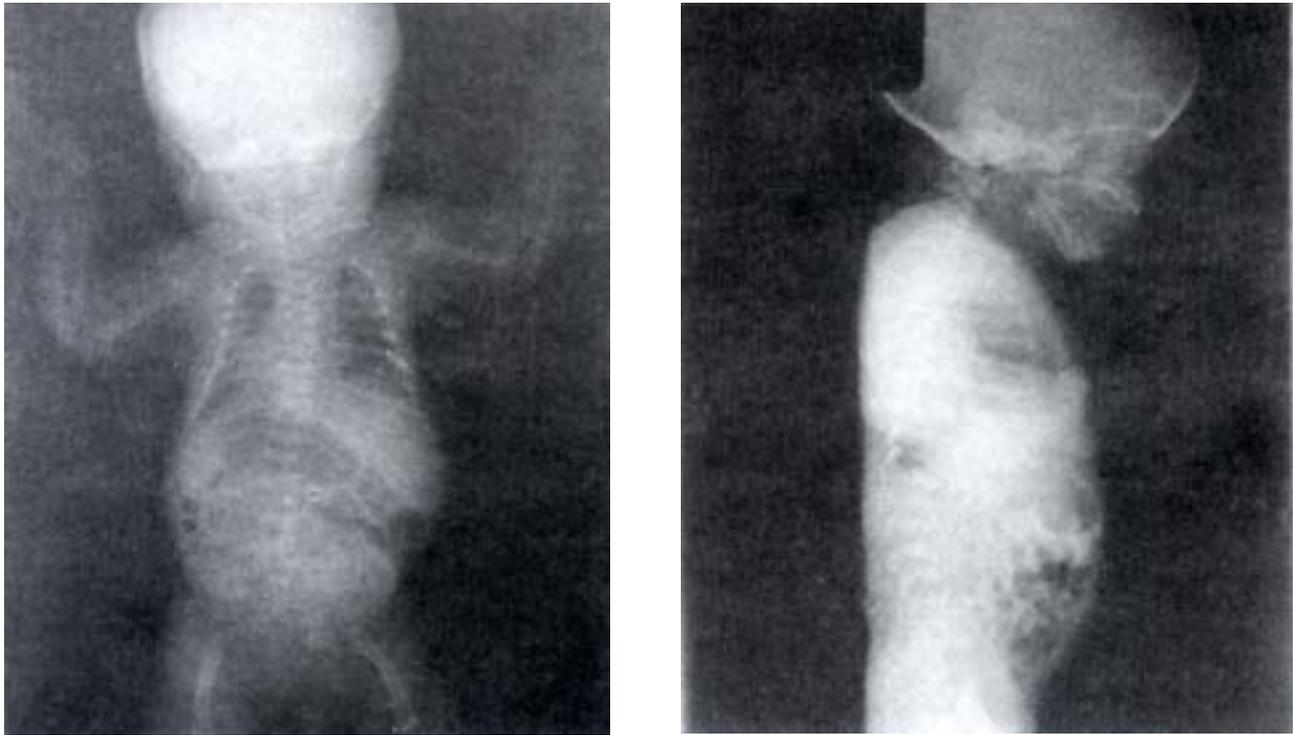


Figura 4. Aspecto radiológico en proyección anteroposterior y lateral del caso presentado. Nótese rizomelia y discreta alteración en la relación tóraco-abdominal sin llegar a ser compatible con hipoplasia torácica.

DISCUSIÓN

Los avances en el ultrasonido, así como la sistematización en la exploración del esqueleto fetal desde inicios del segundo trimestre, han permitido el diagnóstico prenatal de una variedad de anomalías esqueléticas.

La nomenclatura existente para la clasificación de las displasias esqueléticas es compleja, sin embargo estas afecciones pueden ser subdivididas en cinco subgrupos para su estudio (19):

- a. Osteocondrodisplasias: anomalías de los cartílagos y del desarrollo y crecimiento óseo.
- b. Disostosis: anomalías simples o combinadas de los huesos.
- c. Osteolisis idiopática: desorden caracterizado por reabsorción multifocal de los huesos.
- d. Desórdenes óseos asociados a alteraciones cromosómicas.
- e. Desórdenes metabólicos primarios.

La acondrodisplasia pertenece al primer grupo y se caracteriza desde el punto de vista histopatológico por defecto en la maduración de los condrocitos localizados en el platillo de crecimiento de los huesos largos (6,10,20).

La transmisión de la enfermedad se realiza mediante patrón autosómico dominante, la gran mayoría de pacientes afectados constituyen una mutación de novo. El riesgo de homocigocidad, si un solo miembro de la pareja está afectado, es bajo y ha sido estimado en 1/50 000 nacimientos (0,002%) mientras que alcanza el 25% cuando ambos padres presentan la afección (10).

Avances en el diagnóstico genético han permitido conocer que esta entidad se produce por una mutación en el cromosoma 4p, en el gen del receptor 3 para el crecimiento fibroblástico (R3FCF). El producto del gen R3FCF, tiene cinco dominios, tres extracelulares del tipo Ig, uno intracitoplasmático con actividad tirosinoquinasa y otro transmembranoso donde

ocurre la mutación G380R (glicina sustituida por arginina en el codon 380). En la actualidad en nuestro país, este tipo de estudio no es factible por falta de infraestructura (2,4,6,20,21).

Los criterios diagnósticos por ultrasonido se resumen en el Cuadro 1 (3,4,8,10,12,19), sin embargo, debemos enfatizar la necesidad de disponer de normogramas para evaluar el desarrollo y crecimiento de cada uno de los huesos largos, con la finalidad de ofrecer seguimiento de los productos de padres afectados o en los que sospechemos una mutación de novo. En el caso presentado, podemos observar cómo a partir de la semana 26 de gestación, todos los huesos se ubican por debajo del percentil 5 (Figura 2).

Cuadro 1

Criterios diagnósticos por ultrasonido para acondrodisplasia

-
- Macrocránea con:
 - foramen magnum pequeño
 - frontal prominente
 - punte nasal bajo
 - Rizomelia
 - Alteraciones de la alineación del raquis:
 - lordosis lumbar
 - cifosis tóracolumbar
 - Vértebras cuboides pequeñas
 - Sacro corto
 - Mano en tridente
 - Tórax estrecho (hipoplásico variedad homocigota)
 - Polihidramnios (variedad homocigota).
-

Golbus y Filli (22) proponen confrontar los valores del diámetro biparietal con la longitud femoral, en estos casos, dicha relación se encuentra 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional, como podemos observar en la Figura 5.

Patey y col. (10) con la finalidad de distinguir entre la forma heterocigota y la homocigota letal, evalúan básicamente el crecimiento de la longitud femoral, si ésta alcanza más de 34 mm se trata de una variedad heterocigota, nuestros datos apoyan este reporte.

En relación al diagnóstico diferencial debe plantearse con:

- Enanismo tanatofórico
- Displasia torácica asfixiante
- Acondrogénesis

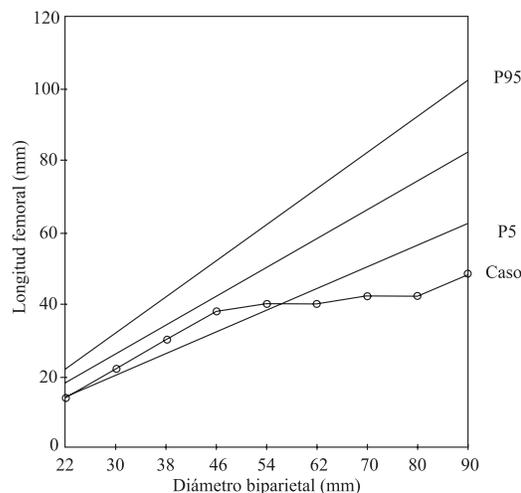


Figura 5. Longitud femoral y diámetro biparietal. Puede observarse el aplanamiento de la curva de crecimiento del fémur desde la semana 25.

Finalmente para concluir, queremos resaltar los siguientes aspectos en el manejo perinatal de la acondrodisplasia heterocigota:

- a. La posibilidad de diagnóstico prenatal en el primer trimestre del embarazo, por el análisis de bases del DNA, con la finalidad de demostrar la alteración en el brazo corto del cromosoma 4 y la subsecuente identificación de la mutación en el factor 3 del crecimiento fibroblástico (2,4,6,20,21).
- b. El diagnóstico por ultrasonido, así como del resto de las alteraciones esqueléticas, es tardío (segundo, tercer trimestre), sin embargo es necesario sistematizar la exploración del esqueleto fetal desde la semana 12 de gestación, así como la implementación de normogramas, para cada uno de los huesos largos, que nos ayuden a orientar y evaluar el desarrollo y crecimiento fetal (3,4,8,10-12,19).
- c. Proponemos la incorporación del psiquiatra en el equipo de trabajo perinatal, quién en este caso observa que debe esperarse una intensa herida narcisista en la pareja resultado de la misma "aflicción por la pérdida del hijo esperado y la aceptación del malformado... La pareja podría sentir incapacidad para aceptar al niño porque la herida narcisista es intolerable, o alternativamente experimentar culpa conduciéndolos a

dedicación exagerada... Los padres del niño malformado experimentan culpa y vergüenza, y buscan la causa de su condición" (23). Esta cita en su extensión es importante porque en el caso que nos compete no se constató herida narcisista por no haber un ideal de gestación en la pareja para el momento en que se realizó la evaluación. No se observó aflicción por el estado del recién nacido, tampoco en el posparto y sí una decisión activa por parte de la pareja y de la madre, para la crianza del mismo, lo que destaca la importancia del apoyo familiar y en especial del materno, para la aceptación del niño malformado.

- d. La importancia del seguimiento neonatal de los recién nacidos afectados de acondrodisplasia heterocigota por la posibilidad de compresión cráneo-cervical en los primeros años de vida y de estenosis espinal y claudicación neurogénica en el adulto (24).

REFERENCIAS

1. Delmare Garnier. Diccionario de los términos médicos en medicina. 20ª edición. Madrid: Edit Norma SA; 1981.p.10.
2. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3 in achondroplasia. *Nature* 15;371(6494):252-254.
3. Chang Kengy Hsueh. The analysis of plain film presentation and bone age of achondroplasia chinese. 1994;17(4):352-358.
4. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, et al. Mutations of the fibroblast growth factor receptor 3 gene in achondroplasia. *Horm Res* 1996;45(1-2):108-110.
5. I Kegawa S, Fukushima Y, Isomura M, Takada F, Nakamura Y. Mutations of the fibroblast growth factor receptor 3 gene in one familial and six sporadic cases of achondroplasia in Japanese patients.
6. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *Embo J* 1996;15(3):520-527.
7. Sukchaharoen N. Sonographic prenatal diagnosis of heterozygous achondrodisplasia: a case report. *J Med Assoc Thai* 1994;77(10):549-553.S.
8. Sosa Olavarría A. Displasias esqueléticas. *Ultrasonido en medicina*. 1992;8:7-34.
9. Kenneth LJ. Atlas de malformaciones congénitas. 4ª edición. México: Interamericana; 1990.p.327-328.
10. Patel MD, Filly RA. Homozygous achondrodisplasia: US distinction between homozygous, heterozygous and unaffected fetuses in the second trimester. *Radiology* 1995;169(2):541-545.
11. Bazy M. Ultrasound evaluation of the fetal musculoskeletal system. En: Callen PW, editor. *Ultrasonography in obstetric and Gynecology*. 3ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 1994.p.259-290.
12. Sosa Olavarría A, Inaudy Bolívar EJ, Giugni Chalbaud. Diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1987;47:57-62.
13. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. En: Papadatos CJ, Bartsocas CS, editores. *Skeletal dysplasia*. New York: Edit Liss; 1982.p.441.
14. Connor JM, Connor RAC, Sweet EM. Lethal neonatal chondrodysplasias in the west of Scotland. 1997 - 1983 with a description of a tanatophoric, dysplasia-like, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet* 1985;22:243.
15. Oriole M, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rate for skeletal dysplasia. *J Med Genet* 1986;23:328-332.
16. Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rate of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989;35:88.
17. Zamora Pérez R. Un caso de acondrodisplasia en una embarazada normal, en el cual se realizó cesárea. *Rev Policlín Caracas* 1934;1:915-917.
18. Zigelboim I, Cohen R, Vásquez E, Carrillo A, Rangel C, Rodríguez JA. Enanismo Tanatofórico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1981;51(2):103-109.
19. Sherez DM, Ghezzy F, Cohen J, Romero R. Fetal skeletal anomalies. En: Fleicher A, Maning F, Jeanty P, Romero R, editores. *Sonography in obstetrics and gynecology*. 5ª edición. Connecticut: Appleton y Lange; 1996.p.447-451.
20. Stoilor J, Kilpatrick MW, Tsipouras P. A common F4FR3 gene mutation is present in achondrodisplasia but no in hypochondrodisplasia. *Am J Med Genet* 1995;55(1):127-133.
21. Solari AJ. Genética del desarrollo normal y del desarrollo de los tumores. En: *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina*. Argentina: Edit Panamericana; 1996.p.216-236.
22. Filly RA, Golbus MS, Carey JC, Hall JH. Short lined dwarfism: ultrasonographic diagnosis by mensuration of fetal femoral length. *Radiology* 1981;138:653-656.
23. Robinson GE, Wisner KL. Fetal anomalies. En: Stewart DE, Stotland NL, editores. *Psychological aspects of women's health care, the interface between psychiatry and obstetric and gynecology*. 1ª edición. Cap 3.p.33-54.
24. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasia: a clinical and radiological perspective. *Am J Med Genet* 1997; 69(1):33-43.