

CASO CLÍNICO

Acondroplasia. Reporte de un caso.

Dra. Margeris Yanes Calderón¹, Dra. Regla María Rojas González², Dra. María de los Ángeles Calzada Occeguera³, Dra. Rosa María González Salvat⁴

RESUMEN

Aunque la literatura refiere que se han descrito más de 200 tipos de displasia esqueléticas, el número que puede ser diagnosticado en la etapa prenatal por ultrasonografía es considerablemente menor. La Acondroplasia constituye la displasia esquelética más frecuente con un fenotipo reconocido desde hace milenios. Se presenta el diagnóstico prenatal, por ultrasonido, de un caso que a las 20 semanas se sospechó el diagnóstico de una Acondroplasia, con posterior confirmación pos natal. En esta paciente además de existir una mutación de novo, el efecto teratogénico por ingestión del Mebendazol no puede ser descartado.

Palabras clave: Acondroplasia, diagnóstico prenatal, mutación de novo.

ABSTRACT

Although the literature refers more than 200 kinds of skeletal dysplasias, the number can be diagnosed on prenatal across ultrasound is least. Achondroplasia is the most skeletal dysplasia with characteristic typical acknowledged for long time ago. The prenatal diagnostic of a case was detected by ultrasonographic image in the 20th week where was suspecting an Achondroplasia being confirmed after birth. In this patient moreover to exist a new mutation, the teratogenic effect by to introduce Mebendazol can't be impugned.

Key words: Achondroplasia, prenatal diagnostic, new mutation

INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de condiciones desde el punto de vista genético, las cuales se caracterizan por el trastorno del proceso normal de desarrollo de los huesos. La prevalencia de las displasias esqueléticas varía entre 2,3 y 7,6 por cada 10 000 nacidos, de estas el 51% son letales. En la actualidad se describen más de 200 tipos de displasias esqueléticas¹⁻³. La Acondroplasia pertenece al grupo de displasias denominado Osteocondrodisplasias, es un trastorno genético del crecimiento óseo que se presenta

en aproximadamente 1/ 25 000 a 1/ 28 000 nacidos vivos y ocurre en todas las razas y en ambos sexos. Su representación en el antiguo arte egipcio lo convierte en uno de los primeros defectos congénitos registrados por el hombre². El nombre de la enfermedad proviene de 3 vocablos griegos (a = sin; chondro = cartílago; plasia = crecimiento o desarrollo),³ es decir, sin crecimiento normal del cartílago. Es el tipo más frecuente de enanismo que existe, caracterizado por un acortamiento de los huesos largos y mantenimiento de la longitud de la columna vertebral, lo que le da un aspecto un tanto disarmónico: macrocefalia, piernas y brazos cortos, un tamaño normal del tronco y una marcha bamboleante, entre otras irregularidades fenotípicas¹⁻⁴.

Etiología genética

La causa de esta enfermedad es una mutación en el gen que codifica para el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), localizado en el cromosoma 4. Existen 2 mutaciones posibles que afectan a este gen: G1138A y G1138C. Ambas son puntuales, donde dos pares de bases complementarias del DNA se intercambian:²⁻⁴

- Mutación G1138A: en el nucleótido 1138, la guanina es sustituida por adenina. En el 98% de los casos de Acondroplasia se sufre esta mutación.
- Mutación G1138C: tiene lugar el cambio de guanina por citosina, también en el nucleótido 1138. La frecuencia de esta alteración es mucho menor, apenas en el 2% de los casos.

En ambas situaciones, la repercusión en la cadena aminoacídica de la proteína FGFR3 es la misma: el cambio del aminoácido arginina por una glicina.

Dicha mutación puede darse de 2 formas distintas: por herencia autosómica dominante, cuando hay antecedentes familiares de la enfermedad (alrededor del 10% de los casos) y por una mutación de novo, con padres sanos (es la causa más frecuente, 90% de los pacientes)⁴.

Mutación de novo

Alrededor del 90% de los afectados de Acondroplasia no tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Son por tanto mutaciones que ocurren en los gametos del padre (espermatozoides) o de la madre (óvulos) durante la espermatogénesis. Estas alteraciones se dan, como su nombre indica, de forma espontánea, lo que implica un desconocimiento de su causa; sin embargo, numerosos estudios parecen constatar una relación de la mutación de novo con la edad del padre en el momento de la fecundación, de tal manera que tener más de 40 años parece suponer un factor de riesgo para tener un hijo acondroplásico.^{5,6}

Diagnóstico prenatal

Se realiza a través de la ultrasonografía en el 1er trimestre y, fundamentalmente, en el 2do trimestre del embarazo, con confirmación al nacimiento mediante los hallazgos anatomoclínicos y radiológicos.

¹ Especialista de I y II Grados en Ginecología y Obstetricia, MSc. en Atención Integral a la Mujer, Profesora Auxiliar de Ginecología y Obstetricia, Investigadora Auxiliar, Policlínico Universitario "Ana Betancourt", Ciudad de La Habana, Cuba. E-mail: marge.yanes@infomed.sld.cu

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral, MSc. en Asesoramiento Genético, Profesora Asistente de Medicina General Integral, Policlínico Universitario "26 de Julio".

³ Especialista de I Grado en Medicina General Integral, MSc. en Asesoramiento Genético, Profesora Asistente de Medicina General Integral, Policlínico Universitario "Ana Betancourt".

⁴ Especialista de I y II Grados en Ginecología y Obstetricia, MSc. en Asesoramiento Genético, Profesora Auxiliar de Ginecología y Obstetricia, Policlínico Universitario "Jorge Ruiz Ramirez".

En caso de existir antecedentes familiares, además del estudio ultrasonográfico se debe realizar biopsia coriónica a las 10-12 semanas o amniocentesis a las 16-18 semanas para estudio del ADN fetal.⁷⁻⁹

La Acondroplasia es la más común de las displasias esqueléticas no letales. La expectativa de vida es casi normal y se estima en 8 años menos que la población general; el mayor riesgo de muerte está en el primer año de vida, debido al riesgo de muerte súbita por compresión medular o por cuadros respiratorios.^{6,7}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso previo consentimiento de la pareja para la descripción del mismo y la información de los resultados de las pruebas de diagnóstico prenatal así como para mostrar las fotografías del feto.

Gestante de 25 años de edad con antecedentes de salud, raza blanca, casada, sin vínculo laboral, con un hijo previo menor de un año nacido por parto eutócico con buen APGAR y peso, no abortos, talla de la paciente: 156 cms. Esposo: edad: 36 años y talla: 165 cms. A través de una ecografía se le diagnostica a la paciente un embarazo de 7-8 sem, el cual no es deseado, y sin realizarse la captación y con el objetivo de "abortar" la paciente ingiere Mebendazol[®]: 1 tableta (100 mg) cada 12 horas por 3 días. Al no producirse el "aborto", la paciente decide continuar con el embarazo y se realiza la captación precoz del mismo, ocultando la ingestión del antiparasitario. Se realizó ultrasonido de marcadores genéticos del primer trimestre y alfafeto-proteína a las 16 semanas, con resultados normales, manteniendo una evolución favorable del embarazo hasta las 20 semanas cuando durante la realización del ultrasonido de pilotaje, con un equipo Toshiba de nacionalidad japonesa, en la escala de grises y en tiempo real, se sospecha el diagnóstico de una Displasia esquelética, posible Acondroplasia, dado por: acortamiento rizomérico de brazos y piernas (huesos largos para 15-16 semanas) (Figura 1), ventriculomegalia (atrium ventricular: 15.9 mm) (Figura 2) y una desproporción marcada, en corte sagital, del tórax y el abdomen (Figura 3).

Teniendo en cuenta el diagnóstico sospechado la pareja recibe asesoramiento genético y es cuando informan, por primera vez, la ingestión del Mebendazol en el 1er trimestre del embarazo, con toda esta información se decide su remisión al Centro Municipal de Genética Médica, donde se confirma el diagnóstico. La pareja es asesorada nuevamente por el colectivo multidisciplinario de dicho Centro y la misma decidió la interrupción electiva de la gestación.

El producto de la concepción se trató de un feto femenino de 500 gramos. Entre los hallazgos anatomoclínicos que confirmaron el diagnóstico de Acondroplasia se encontraron los descritos prenatalmente y además la frente abombada, puente nasal deprimido y las manos con "postura de tridente" (Figuras 4 y 5), los hallazgos radiológicos también pueden ser apreciados tales como: cráneo grande, costillas cortas, pelvis hipoplásica, huesos largos acortados, húmero y fémur con diáfisis discretamente incurvada (Figura 6).

¹⁰Antihelmíntico. Categoría C de riesgo de los medicamentos en el embarazo. No deberá emplearse en mujeres embarazadas, se le considera potencialmente embriotóxico y teratogénico potente, ya que estudios en animales han demostrado que en las ratas preñadas con dosis orales únicas incluso de 10 mg/kg de peso se han ocasionado alteraciones embriotóxicas y teratogénicas, por lo cual no se debe administrar durante el embarazo ni la lactancia. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto.^{10,11}



Figura 1. Corte longitudinal del fémur. Acortamiento rizomérico e incurvación del fémur que establece la sospecha de una displasia ósea.



Figura 2. Corte transversal de la cabeza fetal a nivel ventricular. Atrium ventricular de 15.9 mm lo que establece el diagnóstico de ventriculomegalia.



Figura 3. Corte sagital del cuerpo fetal. Marcado estrechamiento del tórax (raquíptico) y costillas pequeñas. Notable diferencia entre tórax y abdomen.



Figura 4. Cara fetal. Se aprecian rasgos característicos de la Acondroplasia (hidrocefalia, frente abombada, puente nasal deprimido, mandíbula ancha).



Figura 5. Cuerpo fetal. Miembros superiores e inferiores con acortamiento rizomélico, más pronunciado en los superiores (en extensión), manos en "forma de tridente" (dedo del medio separado del dedo índice), tórax estrecho. Marcada disarmonía entre tórax y abdomen.



Figura 6. Radiología (vista PA) del cuerpo fetal. Cráneo grande de base estrecha, costillas cortas, pelvis hipoplásica, huesos largos acortados, húmero y fémur con diáfisis discretamente incurvada.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances tecnológicos, el diagnóstico diferencial entre las displasias esqueléticas sigue siendo un reto. Otros fenotipos asociados a mutaciones del FGFR3 incluyen la Displasia Tanatofórica (DT) (displasia letal más frecuente, el diagnóstico diferencial en la etapa prenatal resulta difícil y tiene muchas similitudes fenotípicas con la Acondroplasia, pero en la DT no existe historia familiar y sí polihidramnios); la Acondrogénesis (segunda displasia letal más frecuente con mineralización disminuida en cuerpos vertebrales, isquion y huesos pélvicos, polihidramnios e hidrops fetal); la Displasia de SADDAN, esta es un desorden extremadamente raro con pocos casos descritos en la literatura, que se caracteriza por una estatura extremadamente corta, con tibias muy arqueadas y acantosis nigricans y la Displasia camptomélica (rara, letal, prenatalmente se puede asociar con labio leporino, micrognatia, pie varo equino, defectos cardíacos entre otros).^{1-4,7,12-14}

Aunque la literatura no relaciona directamente la ingestión del Mebendazol con el diagnóstico de Displasias esqueléticas u otro tipo de defecto congénito, si hace referencia a su potente efecto embriotóxico y teratogénico demostrado en estudios realizados en ratas preñadas, por lo que está contraindicada su ingestión durante el embarazo.^{10,11} En nuestra paciente además de existir una mutación de novo, el efecto teratogénico por ingestión del Mebendazol no puede ser descartado.

El asesoramiento genético puede ayudar a los adultos con esta enfermedad y a las personas no afectadas con un hijo acondroplásico a tomar decisiones bien fundamentadas relativas a la planificación familiar.^{7,12}

En la mayoría de los casos, no hay manera de prevenir la Acondroplasia ya que se debe a mutaciones completamente inesperadas de los genes de padres que no tienen la enfermedad. En resumen, las displasias esqueléticas constituyen un desafío para la medicina contemporánea.

REFERENCIAS

1. Dugoff L, Thieme G, Hobbins JC. Skeletal anomalies. Clin Perinatol 2000; 27(4): 979-1006.
2. Mancilla V, Edna E, Poggi M y cols. Mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR3) en pacientes chilenas con talla baja idiopática, hipocondroplasia y acondroplasia. Rev Méd Chile 2003; 131(12): 1405-10.
3. Aviezer D, Golembo M, Yayon A. Fibroblast growth factor receptor 3 as a therapeutic target for Achondroplasia-genetic short limbed dwarfism. Current Drug Targets 2003; 4(5): 353-66.
4. Francomano CA. Achondroplasia. Gene Reviews, University of Washington, Seattle. <http://www.genetests.org>. Actualizado 9 de enero de 2006. Consultado 28 de abril de 2010.
5. Yamanaka Y, Ueda K, Seino Y, Tanaka H. Molecular Basis for the treatment for Achondroplasia. Hormone Research 2003; 60(3): 60-5.
6. Hagenas L, Hertel T. Skeletal Dysplasia, Growth Hormone Treatment and Body Proportion: Comparison with other Syndromic and Non-syndromic short children. Hormone Research 2003; 60(3): 65-71.
7. Oliva Rodríguez J. Malformaciones del sistema músculo-esquelético. En su: Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica (Parte I). Disponible en: <http://www.perinatal.sld.cu/es/libros.htm>. Actualizado diciembre del 2009. Consultado 12 de mayo del 2010.
8. Parrilla BV, Leeth EA, Kambich MP et al. Antenatal detection of skeletal displasias. J Ultrasound Med 2003; 20: 255-59.
9. Gargian KV, Pretorius DH, Budorick NE et al. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US, initial experience. Radiology 2000; 214: 717
10. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I y II). Medicación y Teratogenicidad. Offarm 2002; 21(8): 17-20.
11. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ecimed; 2006.p.94.
12. Horton WA et al. Achondroplasia. The Lancet 2007; 370: 162-72.
13. Ochoa Francisco F. Displasia tanatofórica. Reporte de un caso. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2004; 21(1): 39-43.
14. Chitty LS, Altman DG. Charts of fetal size: limb bones. BJOG 2002; 109: 919.