

## REPORTE DE UN CASO

# FIBROCONDROGENESIS. DIAGNOSTICO PRENATAL EN FETO DE 22 SEMANAS

Dra. Andreina Hernández<sup>1</sup>, Dra. Dania Guerra<sup>2</sup>, Dr. Victor Pimentel<sup>3</sup>, Manuel Gallo<sup>4</sup>

### INTRODUCCIÓN

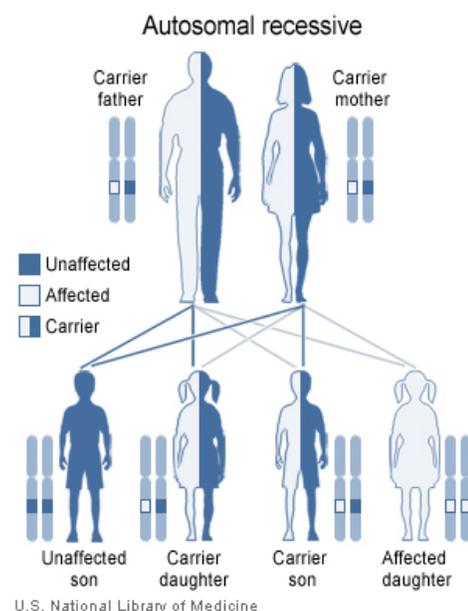
Las displasias esqueléticas son patologías que presentan una alteración generalizada del tejido óseo y constituyen una de las causas más frecuentes del retardo severo del crecimiento. Si bien algunas son más comunes que otras, en conjunto presentan una frecuencia de aparición elevada de aproximadamente 1 en 3.000 a 1 en 5.000 recién nacidos. Los criterios usados para la distinción y clasificación de los trastornos genéticos del esqueleto han sido características clínicas como el crecimiento, la edad de comienzo del retardo del crecimiento, la presencia y naturaleza de las alteraciones en las proporciones corporales, y criterios radiológicos<sup>1</sup>.

La *Fibrocondrogénesis* es una displasia esquelética letal, autosómica recesiva; ya que se ha descrito recurrencia en una familia consanguínea afectando ambos sexos, y concordancia en gemelos masculinos afectados<sup>2-5</sup> (Figura 1), causada por una mutación en el gen que codifica la cadena  $\alpha 1(XI)$  del colágeno tipo XI COL11A1<sup>6,7</sup>. Es una rara condrodisplasia rizomélica letal en periodo neonatal, con cuello corto y tórax estrecho, que se distingue de otras formas de enanismos letales por las anchas metáfisis de los huesos largos, los cuerpos vertebrales en forma de pera (*pear-shaped*) y cambios microscópicos característicos del cartilago: septos fibrosos entrelazados y displasia fibroblástica de los condrocitos (*unique interwoven fibrous septa and fibroblastic dysplasia of chondrocytes*)<sup>6,8</sup>.

Clínicamente la cara es distintiva y se caracteriza por ojos protuberantes, y ligeramente inclinados hacia abajo, porción media de la cara plana, nariz pequeña y plana, con narinas antevertidas y boca pequeña con el labio superior largo. Puede aparecer fisura palatina, micrognatia y lengua bífida. Las extremidades se muestran cortas en todos los segmentos, con manos y pies relativamente normales y onfalocelo. Radiológicamente, los huesos largos son cortos

y muy anchos con metáfisis ligeramente irregulares con una formación periférica raquítica. Puede haber calcificaciones extra-articulares, dando la apariencia de punteado. Los huesos iliacos son pequeños y anchos hacia la parte inferior con las márgenes inferiores abombadas, bordeadas por áreas raquítics. Las escotaduras sacroiliáticas son pequeñas. Los cuerpos vertebrales son planos y les falta osificación en el área cervical, con una hendidura en la línea media de la mayoría de ellos. Las costillas son cortas y acampanadas en sus extremos anteriores<sup>3,9,10,15</sup>.

Lazzaroni-Fossati y colaboradores (1978), fueron los primeros en describir este trastorno en un niño de un matrimonio tío – sobrina con un hermano previo nacido aparentemente también afectado. Se han descrito menos de quince casos. En 1 158 067 nacidos vivos registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Martínez-Frías y colaboradores (1996), encontraron 1 caso de Fibrocondrogénesis, supuestamente el octavo caso reportado. En España se estimaba la frecuencia del defecto hasta el año 2002, en 0.0006 por cada 10 mil nacimientos, cifra que coincide con la frecuencia general estimada<sup>6, 9-14</sup>. Hasta el momento se han descrito 15 casos en la literatura. El paciente más joven reportado hasta la fecha, fue un feto de 17 semanas, el cual mostró severa micrognatia y lengua bífida, dos manifestaciones no descritas previamente<sup>16</sup>. Siendo así, este el primer caso descrito en nuestro país.



**Figura 1.** La Fibrocondrogénesis tiene un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>6,7</sup>.

<sup>1</sup> Especialista en Obstetricia y Ginecología, UDO Bolívar. Gineco-Obstetra Adjunto, Fundación Rotary Angostura. Estado Bolívar – Venezuela. <sup>2</sup> Médico especialista Ginecología, Obstetricia y Perinatología. Email: drahermandeza@gmail.com

<sup>2</sup> PhD Genética Médica, Genetista Médica. Esc. De Medicina "Dr. Francisco Batistini Casalta" UDO-Bolívar. Estado Bolívar – Venezuela. Email: guerradania@hotmail.com

<sup>3</sup> Especialista en Obstetricia y Ginecología, UDO Bolívar. Gineco-Obstetra Adjunto, Dpto. Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez". Email: victorpim\_nova@hotmail.com

<sup>4</sup> Director del Instituto Fetal Andaluz (IMFA), Clínicas Victoria (Málaga) y Elvira (Marbella). Ex jefe de la Unidad de Medicina Fetal Hospital Universitario Materno Infantil "Carlos Haya" Málaga, España. Presidente de Honor de la Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal (SIADTP). Email: mgallovalejo@gmail.com

**CASO CLÍNICO**

Se realizó diagnóstico prenatal ecosonográfico en la segunda gestación de madre de 21 años y padre de 33 años, no consanguíneos, procedentes de Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

Los hallazgos clínicos del caso en comparación con lo reportado en la literatura disponible aparecen en la Tabla I y pueden observarse en las figuras 2 a la 5.

En el ecosonograma a las 18 semanas se observó: cráneo normal, tórax corto y estrecho, costillas cortas, abdomen prominente y huesos tubulares cortos y anchos.

A las 22 semanas se obtiene feto sin signos vitales, sexo femenino, peso de 450 g, talla 27 cm, circunferencia cefálica de 20 cm, cara redonda y plana, proptosis ocular ligera, telecanto, nariz corta, anteversión de fosas nasales, columela muy corta, boca pequeña, microretrognatia, cuello corto (Figura 2), tórax acampanado y estrecho, abdomen prominente, acortamiento rizo-mesomélico de extremidades superiores e inferiores.

El estudio radiológico mostró: tórax estrecho, costillas cortas, clavícula fina, platispondilia (Figura 3), huesos iliacos pequeños con escotadura sacro-ciática muy pequeña, huesos tubulares cortos y anchos con metáfisis anchas y convexas (Figura 4 y 5). Las manifestaciones fenotípicas, radiológicas e histológicas en el análisis microscópico de la biopsia de fémur mostraron la presencia de condrocitos con aspecto fibroblástico, además de *fibroblastos laxos* siendo estas unas de las características típicas que permiten realizar el diagnóstico de esta osteocondrodисplasia letal hereditaria tan infrecuente.

**Tabla I.** Hallazgos clínicos del caso en comparación con lo reportado en la literatura disponible

Hallazgos reportados en la literatura	Presencia en el caso
<b>Signos muy frecuentes</b>	
Cara redonda	si
Costillas anómalas	si
Cuello corto	si
Diáfisis anómalas	si
Exoftalmía	si
Fontanela grande / retraso de cierre	si
Manos cortas/braquidactilia	si
Metáfisis anómalas	si
Micromelia (estructura normal)	si
Pie corto / braquidactilia dedos del pie	si
Talla pequeña / enanismo	si
Tórax en campana	si
Tórax estrecho	si
Vértebras anómalas en tamaño/forma	si
Anomalía de oreja(forma/estructura)	si
Distress respiratorio	No pudo precisarse
Herencia autosómica recesiva	?

<b>Signos frecuentes</b>	
Fisura palatina	no
Fisura palpebral antimongoloide	si
Microstomía/boca pequeña	si
Narinas antevertidas	si
Anomalía de omoplato	si
Orejas de implantación baja	si
Pie plano varo/valgo	si
Puente nasal deprimido	si
Uñas ausentes / pequeñas (manos)	si
<b>Signos ocasionales</b>	
Campodactilia de dedos de la mano	si
Hipertelorismo	si
Micromelia mesomélica	si
Onfalocele (gastrosquisis)	si
Plagiocefalia	si
<b>Anatomía Patológica</b>	
Septos fibrosos entretejidos y displasia fibroblástica de los condrocitos	si



**Figura 2.** Alteraciones a nivel de cabeza y cuello (Ecografía y rasgos post-morten)



**Figura 3.** Alteraciones en tórax y extremidades (Ecografía in útero, rasgos post-morten y radiografía)



**Figura 4.** Alteraciones en Miembros superiores e inferiores (Ecografía in útero y rasgos post-mortem)



**Figura 5.** Estudio radiológico donde se evidencia alteraciones en miembros superiores e inferiores.

## CONCLUSIÓN

El estudio ecosonográfico permite orientar el diagnóstico temprano de esta displasia esquelética con riesgo de recurrencia elevado (25%), sin embargo, para su diagnóstico definitivo deben realizarse además estudios radiológicos e histológicos postnatales, lo cual posibilita su prevención mediante asesoramiento genético.

Para la publicación científica de este artículo la pareja dio su consentimiento expreso y por escrito y se tuvieron en cuenta aspectos de la ética de la investigación científica, relacionados con la protección de la privacidad de los pacientes, que actualmente se incluyen entre los Requisitos Uniformes del Grupo de Vancouver<sup>17,18</sup>.

**Palabras Clave:** *Fibrochondrogénesis, Diagnóstico Prenatal, Ecosonografía.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Superti-Furga A, Bonafé L, Rimoin DL. Molecular pathogenic classification of genetic disorders of the skeleton. 1. Am J Med Genet. 2001;106:282-93.
2. OMIM Dismorphology. London Dismorphology Database and the London Neurogenetics Database. Disponible 8. en: <http://www.oup.co.uk/omd>.
3. Rimoin DL, Lachman R, Unger S. Chondrodysplasias.

En: Emery and Rimoin's. Principles and Practice of 10. Medical Genetics. Vol. 3 Chap. 152. 4th ed. USA: Churchill Livingstone; 2002.

4. Leeners B, Funk A, Cotarelo CL, Sauer I. Two sibs with fibrochondrogenesis. Am J Med Genet. 2004;127(A):318-20. 320.

5. Al-Gazali LI, Bakir M, Dawodu A, Haas D. Recurrence of fibrochondrogenesis in a consanguineous family. Clin 21. Dysmorphol. 1999;8(1):59-61.

6. Lazzaroni-Fossati F, Stanescu R, Serra G, Magliano P, Maroteaux P. [Fibrochondrogenesis]. Arch Fr Pediatr. 1978;35(10):1096-104.

7. Akawi N, Al-Gazali L, Ali B. Clinical and molecular analysis of UAE fibrochondrogenesis patients expands the phenotype and reveals two COL11A1 homozygous null mutations. Clin Genet. 2011 13(1):24-28.

8. Nishimura G. Fibrochondrogenesis Review. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2001;33:712-3.

9. Kulkarni ML, Matadh PS, Praveen Prabhu SP, Kulkarni PM. Fibrochondrogenesis. Indian J Pediatr. 6. 2005;72(4):355-7.

10. Sauer I, Klein B, Leeners B, Cotarelo C, Heyl W, Funk A. Lethal osteochondrodysplasias: prenatal and postnatal 12. differential diagnosis. Ultraschall Med. 2000;21(3):112-21.

11. Bankier A, Fortune D, Duke J, Sillence DO. Fibrochondrogenesis in male twins at 24 weeks gestation. Am J 13. Med Genet. 1991;38:95-98.

12. Randrianaivo H, Haddad G, Roman H, Delezoide AL, Toutain A, Le Merrer M, Moraine C. Fetal fibrochondrogenesis 14. at 26 weeks' gestation. Prenat Diagn. 2002;22(9):806-10.

13. Bermejo E, Martínez-Frías M. L. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en el período 17. 1980 – 1999. Boletín del ECEM: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2000;Serie IV (5): 27-98.

14. Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Cuesta L, Mejías C, Martínez-Frías M L. Vigilancia epidemiológica de 19. anomalías congénitas en España durante el período 1980- 2001. Boletín del ECEM: Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2002;Serie V(1): 56-96.

15. Eteson DJ, Adomian GE, Ornoy A, Koide T, Sugiura Y, Calabro A, Lungarotti S, Mastroiacovo P, Lachman RS, 11. Rimoin DL. Fibrochondrogenesis: radiologic and histologic studies. Am J Med Genet. 1984;19(2):277-90.

16. Hunt NCA, Vujanic GM. Fibrochondrogenesis in a 17-week fetus: a case expanding the phenotype. Am J Med 22. Genet. 1998;75:326-329.

17. Grupo de Vancouver. Estilo de Vancouver 2000. Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas 26. Biomédicas. 2000. URL disponible en: <http://www.fisterra.com>

18. Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que 27. se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de las publicaciones biomédicas. Rev Panam Salud Pública/ Pan Am J Public Health. 2004;15(1):41-57.