

Acondroplasia. Revisión y reporte de un caso

Achondroplasia. A case report

LUCILA SANTA CRUZ* Y GISELLE TOUZET

Introducción

Las displasias óseas corresponden a un grupo de desórdenes del crecimiento que resultan en una forma y/o tamaño anormal de alguna o varias partes del esqueleto¹.

Dentro de este grupo, la acondroplasia tiene una incidencia de 1:10.000 nacidos vivos, siendo su incidencia relativamente alta considerando la baja prevalencia de las otras entidades que forman parte de este grupo².

Existen dos variantes según el patrón de herencia: homocigota y heterocigota. La primera, de pronóstico letal debido a la severa hipoplasia pulmonar, es menos frecuente ya que ocurre únicamente ante la presencia de ambos progenitores afectados.

La variante heterocigota es la displasia ósea no letal más frecuente y presenta un patrón de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa. Posee alto riesgo de recurrencia si uno o ambos padres se encuentran afectados (50% y 75% respectivamente), aunque en el 80% de los casos se debe a mutaciones nuevas con menor riesgo de recurrencia².

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de una paciente de 34 años de edad que cursa embarazo de 32 semanas y concurre al servicio de ecografía para realizar el control prenatal. No posee antecedentes clínicos ni familiares de relevancia. Como antecedentes obstétricos presenta tres partos anteriores, todos recién nacidos de término, sanos.

Durante el presente embarazo la paciente no realizó el tamizaje del primer trimestre ni la evaluación detallada fetal del segundo trimestre.

Los hallazgos en la ecografía obstétrica incluyeron: macrocefalia (DBP y CC por encima del percentilo 95 esperados para la edad gestacional), frente prominente y puente de la nariz hundido (Figuras 1 y 2), acortamiento de todos los huesos largos superiores e inferiores a predominio de los segmentos proximales (Figuras 3 y 4), manos en tridente (Figura 5), circunferencia torácica en percentilo 5-10 estimada para la edad gestacional (Figura 6) y polihidramnios leve a moderado (percentilo mayor al 97 esperado para la edad gestacional). No se visualizaron anomalías cardíacas.

Frente a estos hallazgos el diagnóstico prenatal presuntivo fue de acondroplasia. Se realizó la confirmación fenotípica postnatal ya que la paciente no realizó estudios genéticos.

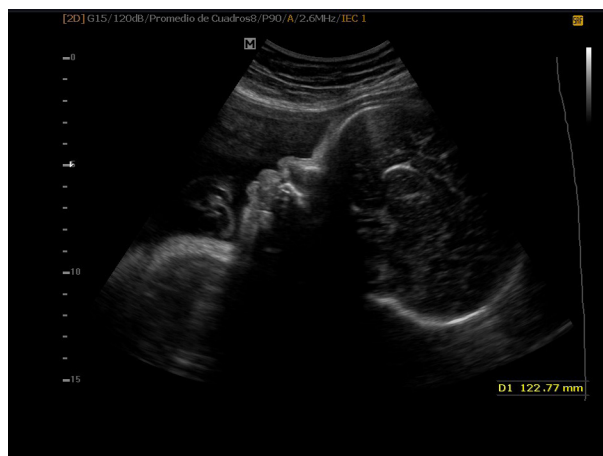


Figura 1 Corte sagital de la cara fetal. Se observa el frente prominente y el puente de la nariz hundido.

* Médica Tocoginecóloga. Ex Fellow Diagnóstico Maipú, sección ecografía y Doppler.

e-mail: lucilasantacruz01@gmail.com



Figura 2 Corte sagital de la cara fetal. Se observa la frente prominente y el puente de la nariz hundido.



Figura 5 Manos en tridente.

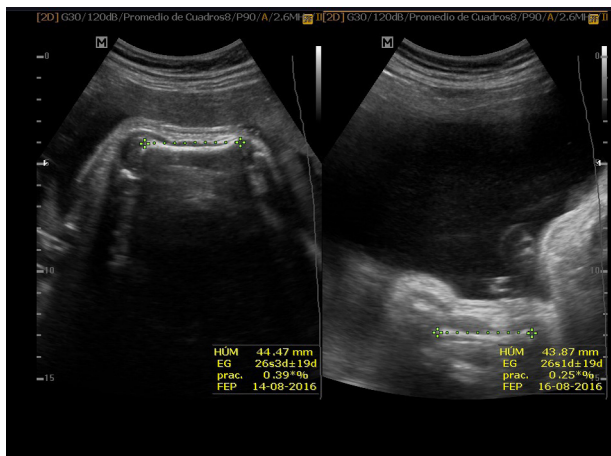


Figura 3 Medición de la longitud humeral menor al percentilo 5 esperado para la edad gestacional.

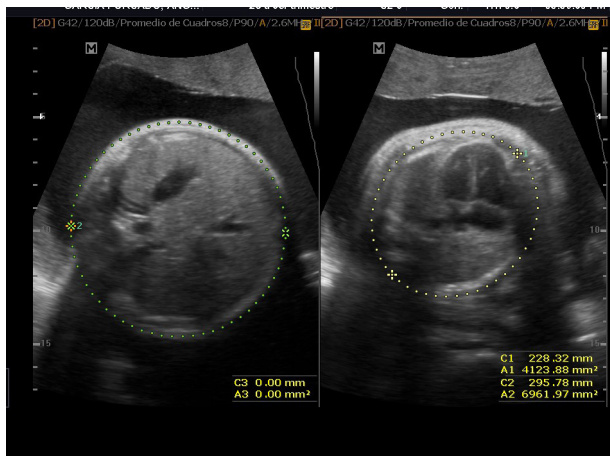


Figura 6 Circunferencia torácica en percentilo 5-10. Relación CT/CA 0.77.

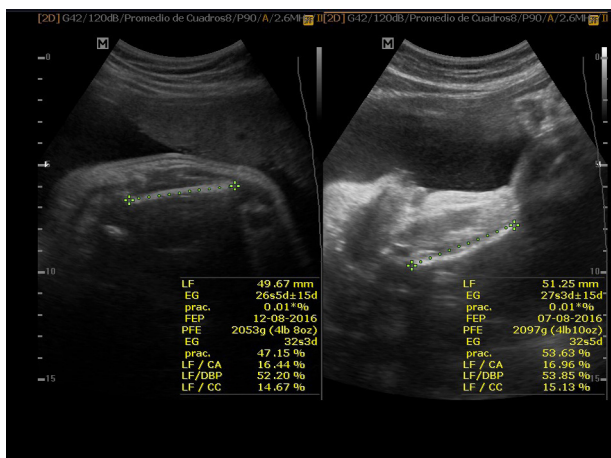


Figura 4 Medición de la longitud femoral menor al percentilo 5 esperado para la edad gestacional.

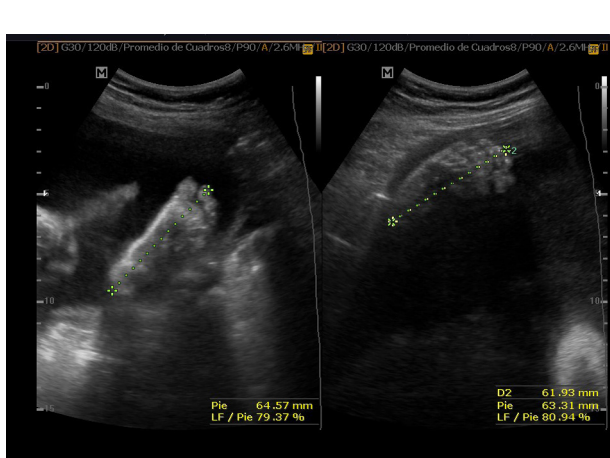


Figura 7 Relación LF/longitud del pie menor a 1.

Discusión

El gen afectado en la acondroplasia se encuentra en el cromosoma 4p16.3 con una mutación del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), mutación compartida con la displasia tanatofórica y la hipocondroplasia. El 97 % de los individuos presentan la misma mutación, una transición de guanina a adenina en el nucleótido 1138 del ADN complementario. La mutación impide la unión del receptor 3 al FGF lo que lleva a un defecto en el desarrollo del cartílago de la epífisis, afectando de esta forma el crecimiento óseo lineal.

En relación al diagnóstico ultrasonográfico en la mayoría de los casos se logra su detección hacia el tercer trimestre. Presenta un acortamiento leve a moderado (menor al p3) de los huesos largos, de tipo rizomélico, evidente alrededor de la semana 26-28 de gestación. Existe una afectación tardía de otros huesos largos como tibia y peroné. La morfología se encuentra conservada.

Khalil y colaboradores³ describieron un aumento del ángulo diáfisis-metáfisis del fémur proximal (ángulo femoral) como un marcador útil, conjuntamente con el acortamiento del fémur, que orientan a sospechar la acondroplasia.

Otros hallazgos son la tendencia a la macrocefalia (mayor al p95) donde se encuentra alterada inicialmente la relación circunferencia cefálica / longitud femoral CC/LF o diámetro biparietal / longitud femoral, frente prominente y puente de la nariz hundido, mano en tridente y polihidramnios, todos signos de expresión tardía. Algunos autores proponen la incorporación de la ecografía 3D en complemento de las imágenes 2D para evaluar las anomalías en el perfil fetal y en las manos⁴.

Con menor frecuencia se puede observar torax pequeño y aumento de la circunferencia abdominal, de menor escala en comparación al DBP y la HC⁵.

El diagnóstico prenatal definitivo es genético mediante métodos invasivos como la amniocentesis, en el cual en el 97% de los casos se encontrara la mutación del gen FGFR3. Estos procedimientos presentan un riesgo pequeño pero significativo, por lo que se han desarrollado recientemente procedimientos no invasivos utilizando ADN fetal en sangre materna⁶.

Dentro de los diagnósticos diferenciales que presentan fémur corto se encuentran:

- T21 (anomalías asociadas).

- Restricción de crecimiento intrauterino.
- Otras displasias esqueléticas como acondrogénesis (torax angosto), hipocondroplasia (cabeza normal, fémur no incurvado), displasia campomélica (micrognatia), displasia tanatofórica (torax muy estrecho, costillas cortas, alteraciones en la forma del cráneo, fémur corto y arqueado de inicio en el primer trimestre)

En la variante heterocigota, la expectativa y calidad de vida es comparable a la del resto de la población, al igual que el desarrollo intelectual y la mortalidad. La adquisición completa de las habilidades motoras es más lenta con respecto a la población general. La mayoría de las articulaciones pueden ser hiperextensibles y las manos son anchas, cortas y en forma de tridente. Existen complicaciones poco frecuentes como la estenosis en la parte inferior del canal medular, la cual se acompaña de déficits neurológicos²

Referencias

1. Cafici, D & Sepúlveda W & Mejides A. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Argentina: Journal; 2003.
2. Paladini, D., & Volpe, P. Ultrasound of congenital fetal anomalies: differential diagnosis and prognostic indicators. 2° ed. US: CRC Press; 2014.
3. Khalil, A., Morales-Roselló, J., Morlando, M., Bhide, A., Papageorghiou, A., & Thilaganathan, B. (2014). Widening of the femoral proximal diaphysis–metaphysis angle in fetuses with achondroplasia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(1), 69-75.
4. Krakow, D., Williams, J., Poehl, M., Rimoin, D. L., & Platt, L. D. (2003). Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 21(5), 467-472.
5. Chitty, L. S., Griffin, D. R., Meaney, C., Barrett, A., Khalil, A., Pajkrt, E., & Cole, T. J. (2011). New aids for the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia: dysmorphic features, charts of fetal size and molecular confirmation using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37(3), 283-289.
6. Orhant, L., Anselem, O., Fradin, M., Becker, P. H., Beugnet, C., Deburgrave, N. & Leturcq, F. (2016). Droplet digital PCR combined with minisequencing, a new approach to analyze fetal DNA from maternal blood: application to the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia. *Prenatal diagnosis*, 36(5), 397-406.