

Diagnóstico prenatal de una osteocondrodisplasia letal: síndrome de costillas cortas y polidactilia de tipo I

Noel Taboada Lugo

Doctor en Ciencias Médicas

Especialista de I y II Grado en Genética Clínica

Profesor Titular e Investigador Auxiliar

E-mail: noeltl@infomed.sld.cu

Introducción: Las osteocondrodisplasias se caracterizan por acortamiento de los huesos largos. **Objetivo:** Describir los hallazgos ultrasonográficos fetales compatibles con una osteocondrodisplasia letal. Existen parámetros que contribuyen a identificar el tipo específico de displasia esquelética, pero a pesar de los avances tecnológicos el diagnóstico diferencial entre ellas es un reto. Es posible realizar el diagnóstico prenatal de estas displasias en el 85% de los casos, con un diagnóstico específico en aproximadamente la mitad de ellos. **Método:** Se realizó el diagnóstico prenatal de una osteocondrodisplasia letal en la provincia de Villa Clara. **Resultado:** Se presenta el caso de un feto de 22.2 semanas en el que se constataron hallazgos ultrasonográficos compatibles con una osteocondrodisplasia letal. Con los hallazgos anatopatológicos y, sobretodo, radiológicos, se pudo identificar el tipo específico de displasia esquelética presente en el feto: el síndrome de costillas cortas y polidactilia de tipo I o Saldino-Noonan, síndrome de escasa incidencia caracterizado por acortamiento de extremidades, polidactilia y tórax estrecho con costillas cortas, que produce muerte por insuficiencia respiratoria, como resultado de la hipoplasia pulmonar, en las primeras horas de vida. **Conclusiones:** El estudio ultrasonográfico permitió el diagnóstico prenatal de una osteocondrodisplasia letal. Se realizó la correlación del estudio ultrasonográfico y anatopatológica.

Palabras clave: diagnóstico prenatal, enfermedades del desarrollo óseo, osteocondrodisplasias, síndrome de costilla pequeña y polidactilia

Introducción

El término displasia se refiere a la organización anormal de las células en un tejido.¹ Las osteocondrodisplasias constituyen un tipo de displasia esquelética en la que existe una alteración del crecimiento y el desarrollo del hueso y el cartílago que clínicamente se traduce en el acortamiento de los huesos tubulares largos.

Para la adecuada clasificación diagnóstica de los aproximadamente 300 tipos de displasias esqueléticas resultan imprescindibles los estudios radiológicos, pues la mayoría de las clasificaciones se basan en criterios radiológicos, histológicos y clínicos.^{2,3}

Las displasias esqueléticas constituyen los defectos congénitos más frecuentes en el recién nacido, con una frecuencia que oscila entre 1.5 y 2.4 por cada 1000 recién nacidos, y son responsables del 9.1% de las muertes perinatales.

El 23% de los fetos afectados fallecen durante la vida intrauterina y el 32% en la primera semana de vida.^{3,4} El diagnóstico prenatal de una displasia esquelética específica, o encuadrarla en un determinado síndrome genético, depende del conocimiento de los antecedentes de su existencia previa en la familia o en la pareja.

En ausencia de esto, el diagnóstico etiológico de una displasia identificada por un examen ultrasonográfico puede ser extraordinariamente difícil, si no imposible. Es permisible realizar el diagnóstico prenatal de estas displasias en alrededor del 85% de los casos, con un diagnóstico específico en aproximadamente la mitad.³ Dentro de las displasias esqueléticas letales se

incluyen la displasia tanatofórica, la acondrogénesis, la fibrocondrogénesis, la ateleostogénesis, la displasia torácica asfixiante, la hipofosfatasa perinatal letal, el síndrome de costillas cortas con polidactilia, la osteogénesis imperfecta tipo II y la acondroplasia homocigótica, entre otras.²⁻⁴

La primera descripción del síndrome de costillas cortas con polidactilia fue realizada por Majewski en el año 1971 e, independientemente, por Saldino y Noonan un año más tarde. En 1977 Naumoff y colaboradores realizaron la delineación clínica de otros casos con algunas diferencias morfológicas, reflejo de la variabilidad en la expresión del fenotipo clínico del síndrome.⁴

En la sistemática internacional de las enfermedades óseas constitucionales se admiten cuatro tipos: tipo I o Saldino-Noonan (Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM- # 263560),⁵ tipo II o Majewski (OMIM # 263520),⁶ tipo III o Verma-Naumoff (OMIM # 263510)⁷ y tipo IV o Beermer-Langer (OMIM # 269860);⁸ aunque algunos autores prefieren considerarlos como tipo Majewski y no Majewski.^{2,9}

En conjunto son de escasa incidencia. La definición es común: síndrome de hipocrecimiento con extremidades cortas, polidactilia y tórax muy estrecho con costillas cortas. En todos los casos se produce el exitus por insuficiencia respiratoria como resultado de la hipoplasia pulmonar en las primeras horas de vida. El polihidramnios es un hallazgo ultrasonográfico prenatal común en todas ellas.^{3, 4}

El síndrome de costillas cortas con polidactilia se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y se produce por un trastorno de la osificación endocondral, con posible alteración del transporte citoplasmático, pero lo que da un carácter especial a la Anatomía Patológica son la frecuencia y la extensión de las malformaciones asociadas en diversos órganos como el cerebro, el corazón, el intestino, las vías respiratorias y el riñón, lo que apoyaría la actuación de la noxa patógena en una etapa muy temprana de la embriogénesis. Se discute si el gen de la proteína morfogenética ósea-3 implicada en la patogenia tiene locus génico en 4q13 o bien en 4p16, como es el caso de otras osteocondrodisplasias como la acondroplasia, la hipocondroplasia, la displasia tanatofórica y la displasia condroectodérmica o el síndrome Ellis van Creveld.²⁻⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO Gestante de 29 años de edad, con 22.2 semanas de embarazo y antecedentes de padecer fiebre reumática y con historia obstétrica de tres embarazos, un parto eutócico, con resultado de un hijo varón sano, así como tres abortos provocados. No se recogió historia familiar de enfermedades genéticas por vías materna ni paterna ni lazos de consanguinidad parental ni antecedentes de uso de medicamentos teratogénicos ni exposición a rayos X durante el embarazo. Edad paterna: 31 años. Acudió a la Consulta de Genética y en el ultrasonido del segundo trimestre se constataron polihidramnios, así como deformidad y marcado acortamiento de huesos tubulares largos (figura 1) e hidrops fetal, con marcado edema pericraneal y derrame pericárdico (figura 2).

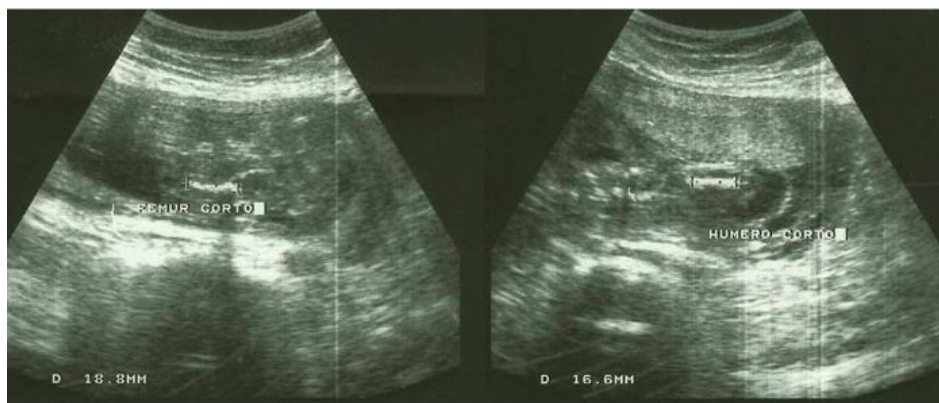


Figura 1. Fémur y húmero deformados y cortos.



Figura 2. Edema pericraneal y derrame pericárdico

Ante los hallazgos sonográficos fetales de marcado acortamiento de los huesos tubulares largos (micromelia) y de su deformidad (diáfisis irregulares) se plantea el diagnóstico clínico de una osteocondrodistrofia, y como el polihidramnios y el aspecto hídrico fetal son hallazgos comunes en todas las displasias esqueléticas letales, se establece el diagnóstico prenatal de una osteocondrodistrofia letal.

En el proceso de asesoramiento genético brindado a la pareja, y luego de informarle las características clínicas de este tipo de alteraciones esqueléticas, sus condiciones de vida y sus posibilidades de supervivencia, además de las perspectivas reales que existen en estos momentos para su tratamiento y las que podrían aparecer en el futuro inmediato, la pareja decide la no continuación de la gestación en curso. La pareja dio su consentimiento expreso y por escrito para la obtención de fotos y para su publicación, para lo que se tuvieron en cuenta aspectos de la ética de la investigación científica relacionados con la protección de la privacidad de los pacientes.

En el estudio anatomopatológico realizado en este caso se observó un feto masculino de 770 gramos de peso, con cara y cuello de aspecto hídrico, con marcado edema, extremidades muy cortas con braquisindactilia y polidactilia postaxial de manos y pies, tórax estrecho y corto (figuras 3 y 4), así como presencia de múltiples quistes renales y pancreáticos, ascitis y derrame pericárdico.

En el estudio radiológico se observaron costillas cortas y horizontales, además de acortamiento marcado y deformidades de huesos tubulares (figura 5).

Con estos hallazgos anatomopatológicos y radiográficos se concluyó que el tipo de osteocondrodistrofia letal presente en este caso fue el síndrome de costillas cortas y polidactilia, específicamente el tipo I Saldino-Noonan, en el que al fenotipo típico que le da nombre se asocian las alteraciones de huesos tubulares y viscerales. A diferencia de los tipos II Majewski y tipo IV Beemer-Langer, en el tipo I Saldino-Noonan no es frecuente la presencia de hendiduras labiales y palatinas, además de que en el caso del síndrome de costillas cortas y polidactilia tipo I Saldino-Noonan la polidactilia es de tipo postaxial, mientras que en el tipo II Majewski puede ser pre o postaxial; en este último caso resulta menos frecuente también la presencia de sindactilia.^{3,4,10}



Figura 3: Aspecto hidrópico de cara y cuello.

Figura 4: Braquisindactilia y polidactilia postaxial

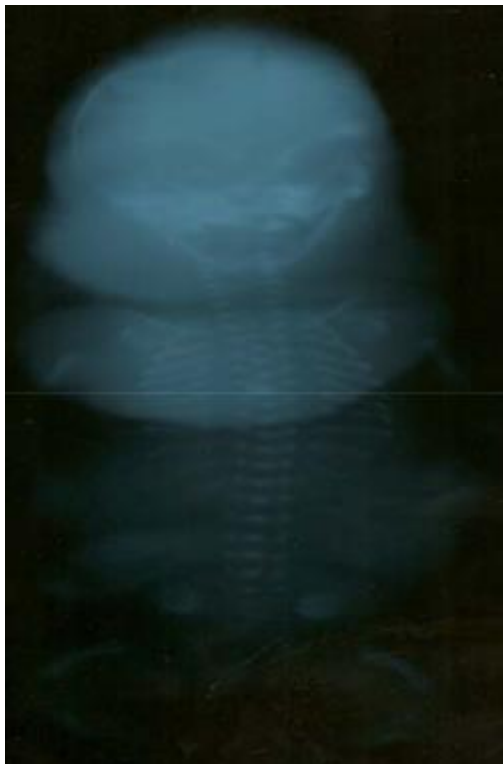


Figura 5: Radiografía que muestra las costillas cortas con orientación horizontal, además del marcado acortamiento y la deformidad de huesos tubulares.

Desde el punto de vista radiológico el síndrome de costillas cortas y polidactilia tipo III Verna-Naumoff se diferencia del resto por la presencia de metáfisis anchas con espolones marginales laterales^{2,3} que no fueron observadas en este caso.

El síndrome de costillas cortas y polidactilia constituye un grupo heterogéneo, raro y letal de osteocondrodisplasias caracterizado por micromelia severa, tórax estrecho, costillas muy cortas, horizontales, que apenas llegan a la línea media axilar, con extremos anterior y posterior ensanchados, polidactilia, malformaciones cardiovasculares (que no fueron identificadas en este caso) y genitourinarias, con una expresividad que incluye agenesia renal, quistes renales, quistes pancreáticos y genitales ambiguos, entre otros. En todos los casos la mineralización ósea es normal.^{2,3}

En la delineación clínica del caso se realizó el diagnóstico diferencial con los otros tipos de osteocondrodisplasias letales: La displasia tanatofórica es la displasia esquelética más común en fetos y neonatos, se caracteriza también por una micromelia severa, tórax estrecho y costillas cortas; sin embargo, en el tipo I los huesos tubulares son muy curvos, con fémur en forma de

“auricular de teléfono”, mientras que en el tipo II los huesos tubulares son cortos, pero rectos, acompañado de macrocefalia con cráneo en trébol.^{2, 3,9}

La acondrogénesis constituye la segunda osteocondrodisplasia letal en orden de frecuencia, caracterizada por micromelia severa, tronco corto, circunferencia torácica disminuida y macrocráneo, pero presenta una marcada disminución de la mineralización ósea en cuerpos vertebrales, isquion y huesos pélvicos, que conlleva a fracturas costales; en el estudio radiológico se constata ausencia o disminución severa de osificación a nivel de la columna vertebral.²⁻⁴

La fibrocondrogénesis tiene una baja incidencia, se caracteriza por marcado acortamiento micromélico, a expensas de un intenso acortamiento rizomélico, braquicefalia, tórax estrecho, ensanchamiento costal “en copa”; resulta característico en el estudio radiológico la presencia de metáfisis de huesos tubulares irregulares y ensanchadas “en lazo” y aplanamiento marcado de cuerpos vertebrales.²

La ateleostogénesis, también denominada condrodisplasia de células gigantes, cursa con un hipocrecimiento grave de tipo micromélico y rizomélico, sin alteraciones craneales, tórax estrecho, fémur muy corto, pero con la característica de estar ensanchado en su extremo proximal y afinado en la distal, que puede ser incluso bífido, tibia incurvada y agenesia de peroné. En ocasiones existe una ausencia total de osificación de los cuerpos vertebrales, sobre todo a nivel cervicotorácico y lumbosacro.^{2, 4}

La displasia torácica asfixiante o síndrome Jeune también es una osteocondrodisplasia letal rara, caracterizada por tórax muy estrecho, discreto acortamiento de huesos tubulares, polidactilia en manos y pies, además de costillas cortas, pero con la característica de formar, en su extremo anterior un “rosario costal” por fuera de la línea axilar media; se acompaña además de deformidad clavicular, descrito como clavículas en forma de “mango de bicicleta” invertido.²⁻⁴

La hipofosfatasia perinatal letal o enfermedad de Rahtbun se caracteriza por una desmineralización de los huesos tubulares, que pueden estar incurvados y presentar angulaciones debidas a fracturas, también puede afectar la columna vertebral y el cráneo. En los estudios radiográficos se constata deficiente osificación con hipodensidad ósea generalizada o en forma de “lagunas óseas”.^{2,3}

Dentro del heterogéneo grupo de síndromes incluidos dentro de la osteogénesis imperfecta la máxima gravedad corresponde al tipo II, caracterizado por ausencia casi completa de osificación craneal, en dependencia del subtipo (A, B, o C) se describen alteraciones costales, con callosidades óseas, vertebrales (platispondilia) y de huesos tubulares (arrugados “en bambú”, angulados y con alteraciones en el modelaje).^{2,4}

COMENTARIO FINAL

Resulta ineludible que todas aquellas gestantes con un hijo previo afectado por una displasia esquelética, las que presenten o tengan una pareja con una forma de displasia con patrón de herencia autosómico dominante, así como en los casos en que se haya identificado un acortamiento del fémur fetal u de otro hueso tubular en el examen ultrasonográfico genético, una desproporción entre la longitud de huesos largos y el diámetro biparietal o la circunferencia cefálica, así como de cualquier otra alteración ósea fetal en el examen ultrasonográfico prenatal, sean remitidas a un centro de tercer nivel, como en este caso el Centro Provincial de Genética Médica, para garantizar, en lo posible, el diagnóstico etiológico específico del tipo de displasia esquelética, aunque a pesar de los avances tecnológicos el diagnóstico diferencial entre ellas es un verdadero reto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Lantigua CA. Defectos congénitos de origen genético y ambiental. En: Introducción a la Genética Médica. La Habana: Ciencias Médicas; 2011. p. 306-41.
- 2.Cruz M, Bosh J. Síndromes con alteración de los huesos tubulares y de la columna vertebral. En: Atlas de síndromes pediátricos. Barcelona: Espaxs; 1998. p. 316-61.
- 3.Oliva RJA. Malformaciones del sistema músculo esquelético. En: Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Ciencias Médicas; 2010. p. 195- 219.
- 4.Kenneth LJ. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2006. p. 378-81.
- 5.Saldino-Noonan síndrome. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore, MD McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2014 [citado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/263560?search=263560&highlight=263560>
- 6.Majewski syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore, MD McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2014[citado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/263520?search=263520&highlight=263520>
- 7.Verma-Naumoff síndrome. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore, MD McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2014 [citado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/263510?search=263510&highlight=263510>
- 8.Beermer-Langer síndrome. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore, MD McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2014 [citado 3 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/269860?search=269860&highlight=269860>
- 9.Worman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Lemerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet. 2011 May;155(5):943-68.
- 10.Tonni G, Palmisano M, Ventura A, Grisolia G, Baffico AM, Pattacini P, et al. Majewski Syndrome (short rib polydactyly type II): Prenatal diagnosis and histological features of condral growth plate, liver and kidneys. Cong Anomalies. 2014 Nov;54(4):233-39. doi: 10.1111/cga.12066.