

# PRESENTACIÓN DE CASOS

## Caso clínico: paciente afectado por acondroplasia y secuencia de bandas amnióticas\*

FERNANDO SUÁREZ-OBANDO<sup>1</sup>

### Resumen

La presencia de dos síndromes de origen genético en un solo paciente es un evento infrecuente. Ante esta situación clínica, es necesario distinguir los signos clínicos más característicos de cada entidad con el fin de alcanzar un diagnóstico definitivo. Se presenta el caso de un paciente con acondroplasia y secuencia de bandas amnióticas, y se discuten las principales estrategias diagnósticas ante un caso clínico complejo.

**Palabras clave:** acondroplasia, síndrome de bandas amnióticas, congénito, genética médica, consejo genético.

### Title:

Affected patient with achondroplasia and amniotic band syndrome

### Abstract

The presence of two syndromes of genetic origin in a single patient is an infrequent event. In this clinical situation, it is necessary to distinguish the most characteristic clinical signs, with the purpose of reaching a definitive diagnosis. This report presents the case of a patient with achondroplasia and amniotic bands sequence, including the discussion of the main diagnostic strategies in a clinical complex case.

**Key words:** achondroplasia, amniotic band syndrome, congenital, genetics, medical, genetic counseling.

---

\* Caso clínico de paciente visto en consulta de genética clínica del Instituto de Genética Humana, que reviste gran interés debido a la presencia de dos patologías congénitas complejas.

<sup>1</sup> Genetista, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C.

## Introducción

Las malformaciones congénitas detectables en el examen físico se presentan aproximadamente en 2 a 3% de los recién nacidos y la frecuencia puede incrementarse al doble (4 a 6%) con el seguimiento médico a lo largo de los primeros años de vida. Varios estudios han demostrado que hay un incremento de dos a tres veces, de anomalías congénitas en los gemelos monocigóticos y, aproximadamente, el 10% de ellos tienen al menos una anomalía del desarrollo al nacimiento[1-3]. Los mecanismos por los cuales se desarrollan los defectos congénitos comprenden las disostosis, las disrupciones, la exposición teratogénica y las alteraciones genéticas de línea germinal que afectan la morfogénesis. Cuando las malformaciones congénitas se enmarcan dentro de un patrón reconocible, se consideran sindrómicas; para éstas, en su mayoría, existen explicaciones etiológicas si se tiene en cuenta el patrón de herencia y las bases moleculares de la embriogénesis.

La presencia de un síndrome de origen genético en un recién nacido vivo es, por tanto, una situación relativamente infrecuente, que puede llegar a incrementarse en casos de endogamia o en grupos humanos que por su cultura, religión o situación geográfica están característicamente aislados. Las frecuencias de algunos síndromes son tan bajas, como la del síndrome hidroletal, del que se han reportado sólo

80 casos, o más frecuentes, como el síndrome de Down que ocurre en 1 de cada 700 nacimientos.

Es así como la presencia de dos síndromes de malformación congénita, en un solo individuo, es un evento particularmente infrecuente y constituye un reto diagnóstico y de manejo.

Se presenta un paciente con acondroplasia y secuencia de bandas amnióticas, y se discuten las implicaciones diagnósticas y de asesoría genética en un caso de alta complejidad.

## Caso clínico

Se trata de un paciente de 5 años de edad, natural y procedente de Valledupar (Cesar, Colombia) (latitud 10° 29' norte, longitud 73° 15' oeste), quien asistió a consulta de genética por talla baja y anomalías por reducción de miembros. Fue producto de un tercer embarazo con control prenatal normal y parto vaginal a las 39 semanas, sin complicaciones. Al nacimiento, presentó un peso de 2.700 g, talla de 47 cm y perímetro cefálico de 53 cm. Se detectó al nacimiento aquiria derecha, oligodactilia de mano izquierda, sindactilia entre el segundo y el tercer dedos de ambos pies y desproporción de los segmentos corporales. Durante el primer año de vida, se sospechó hidrocefalia, la cual fue descartada por estudios de resonancia y tomografías cerebrales. El paciente tuvo un desarrollo psicomotor normal

y no tenía antecedentes médicos ni quirúrgicos de importancia.

En el examen físico actual presenta una talla de 89 cm, peso de 13 kg, envergadura de 73 cm y un perímetro cefálico de 54 cm. Se evidencia una baja talla desproporcionada, de extremidades cortas y micromelia rizomélica. En el examen de cabeza y cara, se encuentra macrocefalia, abombamiento frontal, frente amplia, puente nasal plano e hipoplasia medio-facial. En el examen de dorso y columna se aprecia hiperlordosis lumbar.

En las extremidades superiores hay aquiria y agenesia de antebrazo en el lado derecho y en el muñón se evidencian secuelas de un anillo constrictivo. En la mano izquierda presenta oligodactilia y secuelas de anillos de constricción en el segundo y el cuarto dedos; ausencia del dedo índice e hipoplasia del primero y quinto dedos, asociados a agenesia de la uña (figura 1). En las extremidades inferiores presenta secuelas de anillos constrictivos supramaleolares bilaterales; braquidactilia y sindactilia entre el segundo y tercer dedos de ambos pies, junto con hipoplasia ungueal. Al examen



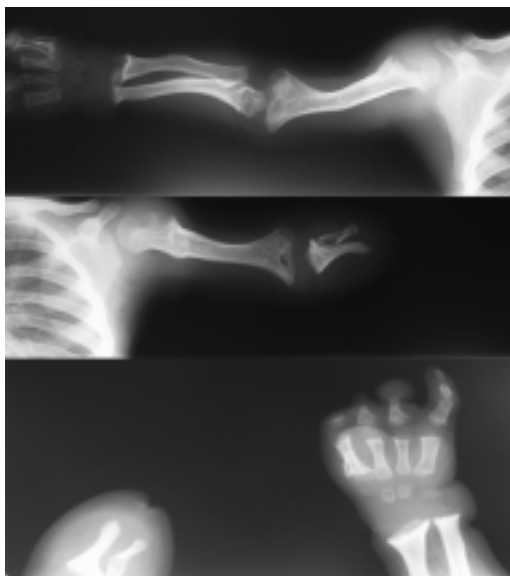
**Figura 1.** Fenotipo general de acondroplasia. Se aprecian secuelas de anillos de constricción en las extremidades.

neurológico se evidencia leve hipotonía, sin déficit motor o sensitivo, y un adecuado desarrollo del lenguaje.

La radiografía de cráneo muestra la calvaria amplia, el hueso frontal prominente y prognatismo mandibular. En la radiografía de las extremidades superiores se evidencia angulación del radio, el cúbito y el húmero del miembro izquierdo, y prominencia de la inserción del músculo deltoides. En el brazo derecho hay angulación proximal del húmero, prominencia de la inserción deltoidea y amputación proximal del radio y el cúbito. En ambas extremidades se aprecian diáfisis irregulares. En la radiografía de la mano izquierda los huesos metacarpianos presentan ensanchamiento y deformidad, hay am-

putación de las falanges proximales del segundo al tercer dedos y clinodactilia del quinto dedo, con hipoplasia de falanges. Son evidentes los anillos de constricción en los tejidos blandos.

En la radiografía de pelvis se aprecia una configuración pélvica amplia. Los huesos iliacos son cuadrados, con márgenes inferiores horizontales con hendiduras isquiáticas mayores cortas y anchas, además de un techo acetabular plano. Las metáfisis de los miembros inferiores son cortas e irregulares, y las epífisis distales de los fémures presentan una imagen en V invertida. En la radiografía de pies se evidencian huesos metatarsianos cortos y anchos, especialmente los del primer dedo de ambos pies (figuras 2 y 3).



**Figura 2.** Características radiológicas de la acondroplasia, con amputación distal por anillos constrictivos.



**Figura 3.** Características radiológicas de la acondroplasia en cadera y miembros inferiores.

El paciente tiene un cariotipo por bandas G normal y potenciales auditivos normales.

Los hallazgos físicos y radiológicos permiten diagnosticar acondroplasia junto a secuelas del complejo de bandas amnióticas.

### Discusión

La acondroplasia (OMIM: 100800) es la forma más frecuente de talla baja

con extremidades cortas. Los individuos afectados presentan acortamiento rizomélico de extremidades, fascias característica con abombamiento frontal, hipoplasia medio-facial, hiperlordosis y manos en tridente[4]. Se estima que su prevalencia al nacimiento es de  $\sim 1/27.000$  y el promedio de talla final en el adulto masculino es de 120 a 145 cm y de 115 a 137 cm en mujeres[5]. El cuidado médico de estos pacientes se orienta a la prevención de complicaciones como la compresión cérvico-

medular, la apnea del sueño y la estenosis espinal. La mortalidad de los afectados con esta displasia es el doble de lo normal, con un exceso de muerte súbita alrededor de los 4 años de edad, de las cuales el 50% se deben a compresión del tallo cerebral; se ha calculado un riesgo de muerte en el primer año de vida de 7%[7].

Esta patología es causada por mutaciones en el gen *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor-3*)[6], ubicado en el 4p16.3, y se hereda con un patrón mendeliano dominante; las mutaciones se heredan de manera casi invariable del cromosoma paterno y existe un acentuado efecto de la edad paterna en el incremento del riesgo de aparición de la enfermedad; sin embargo, 80% de los casos son mutaciones de *novo*. Las dos mutaciones más frecuentes son G1138A y G1138C; el efecto de estas mutaciones es el de mantener activo el efecto inhibitorio en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos aun en la ausencia de este factor[8].

La secuencia de bandas amnióticas (OMIM: 217100) es una condición heterogénea, con un amplio espectro de anomalías aparentemente disruptivas, consistente en la presencia de bandas constrictivas, principalmente en las extremidades, que causan amputación, cicatrización y sindactilia distal. En otras regiones del cuerpo puede producir labio y paladar hendido, anencefalia,

encefalocelo, hidrocefalia, gastrosquisis y onfalocelo. Se estima que el daño ocurre antes del día 26 después de la concepción y antes del establecimiento de la circulación fetal definitiva. Muchos defectos pueden explicarse por la interferencia con el cierre del neuroporo, la migración anómala de los derivados de la cresta neural y el daño al mesonefros, con interferencia local de la expresión graduada de genes, lo que resulta en un defecto de la organización del embrión[9].

La prevalencia de la secuencia de bandas amnióticas en Latinoamérica es de 1 en 11.200 nacimientos y se ha encontrado un exceso de casos en relación con la altitud a la que viven ciertas poblaciones andinas. También en los casos latinoamericanos, se ha descrito que es más frecuente la secuencia en el primer embarazo y en mujeres que habían padecido enfermedades febriles, que usaron medicamentos y tuvieron sangrado vaginal en el primer trimestre[10]. Se ha sugerido la herencia recesiva en algunos casos, pero la causa de esta patología se desconoce. El riesgo de recurrencia es menor de 2%; sin embargo, el diagnóstico debe ser certero y diferenciarse del síndrome de Adams Oliver (OMIM: 100300) que tiene una herencia dominante. Este síndrome presenta anomalías por reducción de miembros similares a las producidas por las bandas amnióticas, asociadas a defectos en el

cuero cabelludo, como aplasia cutis[11].

En el caso del paciente se presentan dos patologías complejas con prevalencias relativamente bajas, en las que el diagnóstico definitivo se dificulta debido a la superposición de signos clínicos. Sin embargo, la secuencia de bandas amnióticas no produce una baja talla displásica y, en sentido inverso, la acondroplasia no se acompaña de amputaciones distales de los miembros.

La historia del paciente no presenta factores de riesgo asociados a la acondroplasia, tales como la edad paterna, ni evidencia de factores de riesgo para las bandas amnióticas, tales como sangrados vaginales, medicamentos o la altura del sitio de nacimiento.

El riesgo de recurrencia para ambas patologías en un próximo hermano del paciente es menor de 2%, pero, para los descendientes del probando, el principal riesgo se da por la herencia dominante de la acondroplasia, la cual es de 50%.

El manejo a largo plazo se enfatizará en la prevención de la compresión medular, el manejo de la cifosis presente en 20% de los casos y de la escoliosis presente en 7% de los pacientes con acondroplasia. También, se hará énfasis en la prevención y el

manejo de la otitis media, que se presenta hasta en 97% de los casos. El manejo ortopédico y quirúrgico correspondiente a las lesiones en las extremidades se debe iniciar de acuerdo con un programa de rehabilitación integral, que acompañe el proceso con asesoría psicológica y familiar.

## Conclusiones

Los casos de malformaciones congénitas mayores son un reto diagnóstico y de manejo debido a la baja frecuencia de los síndromes de origen genético y a la complejidad de las lesiones, pero, una adecuada aproximación clínica y radiológica es esencial en el proceso clínico, especialmente en casos que comprometen el sistema óseo. La instauración de un diagnóstico es definitiva para poder comprender la etiología, discutir los aspectos hereditarios de la enfermedad, establecer un pronóstico, sugerir opciones terapéuticas, discutir con la familia los riesgos de recurrencia y establecer una guía de manejo preventivo.

## Bibliografía

1. Hajdu J, Beke A, Marton T, Hruby E, Pete B, Papp Z. *Congenital heart diseases in twin pregnancies*. Fetal Diagn Ther. 2006; 21: 198-203.
2. Lajeunie E, Crimmins DW, Arnaud E, Renier D. *Genetic considerations in nonsyndromic midline craniosynostoses: a study of twins and their families*. J Neurosurg. 2005; 103 (Suppl.4): 353-6.

3. Cui W, Ma CX, Tang Y, Chang V, Rao PV, Ariet M, Resnick MB, Roth J. *Sex differences in birth defects: a study of opposite-sex twins*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005; 73: 876-80.
4. Spranger, Jürgen W. *Bone dysplasias*. Second edition. New York: Oxford University Press; 2002.
5. Firth HV. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. First edition. New York: Oxford University Press; 2005.
6. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. *Mortality in achondroplasia*. Am J Hum Genet. 1987; 41: 454-64.
7. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church D M, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. *Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia*. Cell. 1994; 78: 335-42.
8. Szabo J, Bellus G A, Kaitila I, Francomano CA. *Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome*. Am J Hum Genet (Abstract). 1996; 59 (Suppl.): A287.
9. Bamforth JS. *Amniotic band sequence: Streeter's hypothesis reexamined*. Am J Med Genet 1992; 44: 280-7.
10. Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE. *Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population*. Am J Med Genet A 2003; 118: 135-45.
11. Burton BK, Hauser L, Nadler HL. *Congenital scalp defects with distal limb anomalies: report of a family*. J Med Genet 1976; 13: 466-8.