

Acondrogénesis tipo II-hipocondrogénesis. Aspectos radiológicos

J. Delgado Carrasco^a, A. Casanova Morcillo^a, M.^aR. Zabalza Alvillos^a y A. Ayala Garcés^b

^aSección de Radiodiagnóstico Pediátrico. ^bServicio de Neonatología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 553-557)

Se presenta un caso de displasia fatal en el período neonatal, que se sospechó tras realizar una ecografía a una embarazada que presentaba movimientos fetales débiles, observándose un acortamiento de las extremidades, cráneo voluminoso y polihidramnios. Los hallazgos clínicos y radiológicos pusieron de manifiesto enanismo platispondílico de extremidades cortas, tórax estrecho y aspecto hidrópico, falleciendo a los 3 días de vida por distrés respiratorio progresivo. En ausencia de los estudios histológicos condroóseo y molecular, el análisis minucioso de la clínica y, sobre todo, de los signos radiológicos, así como por la evolución letal en el período neonatal, permitieron orientar el diagnóstico hacia hipocondrogénesis. Esta entidad, junto con la acondrogénesis II (y otras displasias), forman parte de un mismo espectro de las collagenopatías tipo II que son consecuencia de un defecto genético del gen (*COL2A1*) que codifica el colágeno II, localizado en el cromosoma 12 (12q13.1-13.2) y que, al producirse el estado heterocigoto, demuestra una transmisión autosómica dominante. Existe una amplia variabilidad fenotípica cuya gravedad depende del mecanismo de la mutación y de su localización. El diagnóstico definitivo se apoya en los estudios citomoleculares, mientras la individualización de las distintas entidades se basa en los datos proporcionados por la histología del cartilago; la sintomatología y la radiología esquelética son orientativas.

Palabras clave:

Osteocondrodysplasia. Acondrogénesis II-hipocondrogénesis. Collagenopatías tipo II. COL2A1.

ACHONDROGENESIS TYPE II-HYPOCHONDROGENESIS: RADIOLOGICAL FEATURES

We present a case of lethal dysplasia in the neonatal period. The abnormality was suspected after ultrasono-

graphy of a pregnant woman presenting weak fetal movements revealed shortening of the extremities, voluminous cranium and polyhydramnios. Clinical and radiological findings showed platyspondylic dwarfism with short extremities, narrow thorax and hydropic appearance. The infant died on the third day of life from progressive respiratory distress. In the absence of histological, chondro-osseous and molecular studies, detailed clinical and radiological studies, as well as the lethal evolution during the neonatal period, guided the diagnosis of hypochondrogenesis. This entity, together with achondrogenesis II (and other dysplasias), forms part of the same spectrum of collagen type II abnormalities produced by a defect in the gene (*COL2A1*) that codifies collagen II, located in chromosome 12 I(12q13.1-13.2). When a heterozygote is produced, transmission is dominant autosomal.

The phenotype shows wide variation and severity depends on the mechanism and location of the mutation. The definitive diagnosis is given by cytomolecular studies, while individualization of the different entities is based on histological data from the cartilage; clinical findings and skeletal radiology serve as a guide.

Key words:

Osteochondrodysplasia. Achondrogenesis II-hypochondrogenesis. Collagen type II abnormalities. COL2A1.

INTRODUCCIÓN

Con el nombre de acondrogénesis se describe un grupo complejo y heterogéneo de displasias obligadamente mortales constituido, al menos, por dos procesos autónomos (acondrogénesis I y II) y caracterizado clínicamente por un acortamiento desproporcionado del tronco y miembros, asociado a un trastorno de la osificación, especialmente acusado en la columna vertebral¹. Morfoló-

Correspondencia: Dr. J. Delgado Carrasco.
Sección de Radiodiagnóstico Pediátrico. Hospital Infantil Gregorio Marañón.
Dr. Castelo, 49. 28007 Madrid.

Recibido en febrero de 2000.
Aceptado para su publicación en enero de 2001.



Figura 1. Radiografía de cuerpo entero: enanismo de tronco y miembros cortos. Hipoplasia costal con ensanchamiento anterior. Platispondilia. Ausencia de sacro. Ilíacos pequeños con techos horizontales. Huesos largos toscos con metafisis irregulares y ensanchadas.

gicamente no existen diferencias ostensibles que permitan distinguirlas entre sí (el fenotipo “grosero” es similar en todas las variantes de acondrogénesis). Los rasgos más esenciales son la apariencia edematosa o francamente hidrópica, macrocefalia, tronco corto con abdomen prominente y miembros muy pequeños. Aunque el patrón radiológico es común a todas ellas (ha acusado déficit de la osificación, sobre todo del esqueleto axial), la variable intensidad de las lesiones óseas puede posibilitar la distinción de los diferentes tipos. A menudo se detectan precozmente intraútero por ecografía en función del acortamiento muy acentuado de la extremidades.

En oposición a la acondrogénesis, en concreto al tipo II de Langer-Saldino, existen unas formas menos graves y dismórficas, muy parecidas clínica y radiológicamente a las variantes letales de la displasia espondiloepifisaria congénita²⁻⁵, pero con histología condroósea muy similar a la de la acondrogénesis II, considerándose las como entidades distintas y menos graves, de ahí el nombre de “hipocondrogénesis” con el que fueron denominadas⁶.

Hoy día se sabe que todas ellas son miembros de una misma familia que presenta alteraciones del colágeno tipo II, consecuencia de una mutación del gen (*COL2A1*)

que codifica dicha estructura, localizada en la región q13.1-13.2 del cromosoma 12⁷⁻⁹, y que al transmitirse al estado heterocigoto se le supone una herencia autosómica dominante. Existe una amplia variabilidad fenotípica que va desde enanismos letales al nacimiento (acondrogénesis II-hipocondrogénesis, formas letales de la displasia espondiloepifisaria congénita) a otras entidades benignas con osteoartritis precoz y mínimas alteraciones esqueléticas (síndrome de Stickler I, etc.). El mecanismo de la mutación (dominante negativo con síntesis de colágeno anormal, mutaciones puntuales con disminución y pérdida de un colágeno normal) o la localización de ésta determinará la gravedad de la collagenopatía¹⁰.

El diagnóstico definitivo de las collagenopatías tipo II se apoya en los estudios biomoleculares, mientras que la individualización de las displasias que las conforman (sobre todo para las formas letales) se basa en los hallazgos de la histología condroósea. La sintomatología y, fundamentalmente, la radiología serán muy útiles para la orientación diagnóstica^{6,10}.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido pretérmino, mujer, producto de un segundo embarazo de 34 + 3 semanas, de padres sanos no consanguíneos, con talla normal y sin antecedentes de interés. Una ecografía practicada a las 35 semanas por disminución de los movimientos fetales, puso de manifiesto polihidramnios, cráneo voluminoso y acortamiento de extremidades, haciendo sospechar displasia ósea. Parto con fórceps por alivio expulsivo. Apgar, 3/6. Reanimación intensiva. Peso 1.950 g, talla, 36 cm, perímetro cefálico, 33 cm. La paciente presentaba un aspecto hidrópico, contrastando el volumen craneal con la cortedad del tronco. Cara plana con raíz nasal ancha y deprimida, sin micrognatia. Paladar duro y blando hendidos, hipoplasia de glotis y lengua de implantación baja. Cuello corto con sensación de “cabeza empotrada en el tórax”. Disminución del perímetro torácico con abdomen prominente. Micromelia generalizada. Radiográficamente se hallaron los siguientes hallazgos. En la radiografía de cuerpo entero (fig. 1): tronco corto con tórax estrecho por hipoplasia de las costillas que están ensanchadas anteriormente, omóplatos pequeños de aspecto cuadrado, clavículas relativamente largas, micromelia generalizada con cierto predominio rizomélico con ensanchamiento metafisario, ilíacos hipoplásicos, acetábulos horizontales, ausencia isquiopubiana y del sacro. Columna vertebral (fig. 2): cuerpos vertebrales hipoplásicos, ovoides, con aumento del espacio intervertebral, retraso de la osificación de los pedículos y sacro no mineralizado. Miembros superiores (fig. 3): huesos toscos, cortos y anchos con metafisis amplias, acupuladas y muy irregulares; huesos cortos de las manos normales. Pelvis-miembros inferiores (fig. 4): ilíacos de dimensiones reducidas y con acetábulos horizontales, estructuras isquiopubianas y sacras no osificadas;

fémures y tibias cortos y anchos de aspecto tosco con metafisis ensanchadas y algo irregulares; peronés relativamente largos; ausencia de la osificación de las epífisis de las rodillas. Los núcleos de osificación del tarso y del esternón (no mostrados) no estaban presentes. Cariotipo, iones y fosfatasa alcalina normales. La paciente falleció a los 3 días de vida como consecuencia de un intenso y progresivo distrés respiratorio (importante acidosis respiratoria). No fue posible el estudio biomolecular ni del cartílago. En ausencia de estos datos, el diagnóstico se orientó hacia la hipocondrogénesis basándose en las manifestaciones clínicas, la evolución y, sobre todo, por los signos radiológicos, no sin antes barajar otras posibilidades.

DISCUSIÓN

La hipocondrogénesis es una displasia infrecuente, de la cual se han publicado unos 100 casos hasta 1997¹¹. El cuadro clínico puede ser variable pero, por lo general, se caracteriza por tratarse de recién nacidos vivos que fallecen en las primeras horas o semanas de edad como consecuencia de un progresivo distrés respiratorio debido a una hipoplasia pulmonar por la estrechez excesiva del tórax. En ocasiones, el distrés es menos grave, incluso transitorio, lo cual permite una supervivencia de dos o más meses sobreviniendo, finalmente, la muerte tras neumonías aspirativas. Estos casos y algunos otros de supervivencia más prolongada se han reconsiderado como displasia espondiloepifisaria congénita⁸. Son recién nacidos de aspecto edematoso o francamente hidrópico que, lo más frecuente es que presenten bajo peso y talla corta, macrocefálicos con frente prominente, de cara ancha y amplia, raíz nasal ancha y deprimida e hipertelorismo. El cuello y el tronco son cortos, con tórax estrecho y abdomen globuloso. Micromélicos sin predominio especial por ninguno de los segmentos. Pueden coexistir otras malformaciones (fisura palatina, cardiopatías, etc.). En ocasiones se sospecha precozmente por ecografía intraútero al apreciarse un acortamiento de las extremidades, tórax pequeño con costillas hipoplásicas y cuerpos vertebrales deficientemente osificados. Es frecuente el polihidramnios¹¹.

Los hallazgos radiológicos, que también pueden ser variables, suelen caracterizarse por un retraso importante y generalizado de la osificación, salvo los huesos cortos de las manos y de los pies y el cráneo que está normalmente mineralizado (en algún caso existe un defecto de la osificación por detrás del *foramen magnum*)^{6,8,11,12}. Las costillas son hipoplásicas y ensanchadas en la unión condrocostal y posteriormente; los núcleos de osificación del esternón están ausentes, los omóplatos son pequeños y de morfología cuadrada; las clavículas están relativamente alargadas. En la columna vertebral, los cuerpos son muy hipoplásicos, de aspecto ovoideo o aplanado con aumento del espacio intervertebral; no es infrecuen-



Figura 2. Cuerpos vertebrales hipoplásicos, ovoides, con aumento del espacio intervertebral. Sacro no osificado.



Figura 3. Huesos largos toscos (cortos y anchos) con metafisis acupuladas y muy irregulares. Huesos de la mano normales.



Figura 4. Ilíacos hipoplásicos con acetábulos horizontales y ausencia de osificación del isquion, pubis y del sacro. Fémures y tibias cortos y anchos con acupulamiento e irregularidad metafisarias; alargamiento relativo del peroné.

te la ausencia de osificación del sacro, de los cuerpos de las vértebras cervicales o de ambos a la vez. Las ramas isquiopubianas, los centros epifisarios y los núcleos tarsianos no están osificados. Existe una micromelia generalizada que afecta a ambos segmentos de los miem-

bros. Los huesos largos son cortos y anchos, toscos, con metáfisis moderadamente alargadas, acupuladas e irregulares a veces con defectos verticales que recuerdan a la hipofosfatasa perinatal; los peronés son relativamente largos.

La histología del cartílago de crecimiento es característicamente similar a la de la acondrogénesis II, algo menos acentuada⁶: cartílago hiovascularizado con aumento de la densidad celular. Condrocitos hipertróficos que recuerdan al cartílago fetal, con retículo endoplásmico groseramente dilatado conteniendo inclusiones de aspecto marmoriforme. Es llamativo el aumento del área y del número de los canales vasculares que atraviesan el cartílago y que están, además, esclerosados, siendo también importante la irregularidad de las columnas y de la línea de osificación.

Hasta hace poco tiempo, la categorización de las displasias se basaba en criterios exclusivamente morforradiológicos, agrupándose en entidades con signos similares. La hipocondrogénesis fue considerada, entonces, un cuadro distinto, próximo a la acondrogénesis II y a las formas letales de la displasia espondiloepifisaria congénita^{6,13}. En la última Clasificación Internacional de las Osteocondrodisplasias, elaborada desde el punto de vista etiopatogénico (patogénesis molecular) la hipocondrogénesis se engloba en el grupo de las colagenopatías tipo II, junto con la acondrogénesis II, la displasia espondiloepifisaria congénita, la displasia de Kniest y otras¹⁴.

Este grupo de enfermedades óseas constitucionales se deben a defectos genéticos del gen (*COL2A1*) que codifica el colágeno tipo II localizado en la región q13.1-13.2 del cromosoma 12, de ahí el nombre de colagenopatías tipo II^{7-9,14}. Al igual que sucede con la acondrogénesis II, la mayoría de los casos de hipocondrogénesis comprobados histológicamente son esporádicos, y se ha demostrado una mutación del gen *COL2A1* al estado heterocigoto¹⁵, de aquí que la transmisión se considere autosómica dominante.

El amplio espectro y la gravedad de estas colagenopatías depende no sólo del mecanismo de la mutación, sino también en la localización en la triple hélice. Se ha visto que el fenotipo más grave (acondrogénesis II-hipocondrogénesis) aparece cuando la mutación muestra un mecanismo o efecto dominante negativo (deleción en el marco de la lectura y/o sustitución de la glicina) con síntesis de un colágeno anormal. Mientras el fenotipo más leve (síndrome de Stickler I, etc.) se asocia a mutaciones puntuales (mutaciones sin sentido o con error de sentido) que conducen a una disminución de la producción y a la pérdida de función de un colágeno normal^{10,15,16}. Por otra parte, al haberse encontrado en el cartílago de estos pacientes colágeno tipo I (incluso elevado en las formas letales), es posible que la mayor o menor cuantía de éste desempeñe cierto papel en la gravedad del fenotipo de estas colagenopatías^{10,17}.

Puesto que la primera valoración-orientación diagnóstica está determinada por los rasgos clínicos y radiológicos, desde estos puntos de vista el diagnóstico diferencial habrá que plantearlo fundamentalmente con la acondrogénesis II y con las formas letales de la displasia espondiloepifisaria congénita que, como se sabe, constituyen el extremo grave del espectro de las colagenopatías II. Otras displasias con tórax estrecho letales al nacimiento, o poco después (síndrome de costillas cortas sin polidactilia, hipofosfatasa perinatal, formas mortales de la displasia torácica asfixiante), por lo general no suelen originar dificultades^{18,19}.

La acondrogénesis II y la hipocondrogénesis representan la misma entidad (con expresividad distinta) denominada "complejo acondrogénesis II-hipocondrogénesis", únicamente diferenciables por la gravedad de las manifestaciones morforradiológicas (e histológicas) más acentuadas en la primera²⁰. En ésta, clínicamente, el aspecto hidrópico es muy importante, la evidente macrocefalia contrasta con la marcada micromelia y con la excesiva pequeñez del tronco. El enanismo es, pues, muy grave con talla que a veces no sobrepasa los 25 cm. Por lo general, son recién nacidos que nacen muertos o que fallecen a las pocas horas del parto. Radiológicamente muestran una muy deficiente osificación de los cuerpos vertebrales que, con frecuencia, pueden estar totalmente ausentes, pudiéndose afectar, incluso, los pedículos; los ilíacos son marcadamente pequeños con cotilos horizontales y/o cóncavos hacia abajo; los huesos largos son extremadamente cortos y anchos, muy toscos, con metáfisis bastante alargadas, acupuladas e irregulares, en ocasiones con salientes laterales; los huesos de las manos y de los pies son también cortos y toscos.

La displasia espondiloepifisaria congénita letal, a pesar de su evolución, presenta manifestaciones clínicas y radiológicas, por lo general menos graves que las de la hipocondrogénesis. Clínicamente se trata de recién nacidos vivos cuya supervivencia suele ser más prolongada; el cráneo con frecuencia es normal o poco voluminoso y la micromelia es menos manifiesta, al igual que el acortamiento del tronco; el aspecto del recién nacido puede ser edematoso, pero nunca hidrópico; el peso y la talla, en bastantes ocasiones, están próximos a los percentiles normales. Radiológicamente, los cuerpos vertebrales son hipoplásicos, sobre todo a la altura cervical, ovoideos, sin que exista ausencia de osificación de éstos; los ilíacos son algo pequeños, con techos normales e isquion osificados; los huesos largos están acortados, sin aspecto tosco y con metáfisis ligeramente ensanchadas, no acupuladas y, por lo general, sin irregularidades.

De todo lo expuesto puede concluirse que el diagnóstico primordial y definitivo de las colagenopatías tipo II es molecular. El estudio histológico del cartílago es fundamental para la individualización de las diferentes entidades que las conforman, en particular para las formas fe-

notípicas graves o fatales. Los síntomas y, sobre todo, el análisis minucioso de los hallazgos radiológicos, son de bastante utilidad para la orientación diagnóstica¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santolaya JM. Acondrogénesis. En: Santolaya JM, Delgado A, eds. Displasias óseas. Barcelona: Salvat, 1988; 1-19.
2. Bueno M, Toledo F, Toledo J, Villegas T, López S, Ramírez J et al. Acondrogénesis tipo I y II e hipocondrogénesis. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 889-900.
3. Mc Pherson RE, Wood BP. Spondyloepiphyseal dysplasia congenital. A cause of lethal neonatal dwarfism. *Pediatr Radiol* 1980; 217-220.
4. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita (letter). *Pediatr Radiol* 1981; 10: 250.
5. Delgado J, Casanova A, Zabalza MR. Displasia espondiloepifisaria congénita. A propósito de dos observaciones y revisión de la enfermedad. *Radiología* 1992; 34: 305-312.
6. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R. Hypochondrogenesis. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 14-22.
7. Godfrey M, Hollister DW. Type II Achondrogenesis-hypochondrogenesis: Identification of abnormal type II collagen. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 904-906.
8. Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies; A spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1991; 153: 56-60.
9. Freisinger P, Bonaventure J, Stoess H, Pontz BF, Emmerich P, Nerlich A. Type II collagenopathies: are there additional family members? *Am J Med Genet* 1996; 63: 137-143.
10. Mortier GR, Weis MA, Nurytinck L et al. Report of five novel and one recurrent COL2A1 mutations with analysis of genotype-phenotype correlation in patients with lethal type II collagen disorder. *J Med Genet* 2000; 37: 263-271.
11. Taby I. Hypochondrogenesis. En: *Radiology of syndromes metabolic disorders, and skeletal dysplasias*, 4.^a ed. St. Louis: Mosby-year Book, 1996; 829.
12. Maroteaux P. Hypochondrogenesis. En: *Les Maladies Osseuses de L'enfant*, 3.^a ed. Paris: Flammarion, 1995; 40.
13. Spranger J. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International Classification of Osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 407-415.
14. International Nomenclature and Classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Disease of Bone. *Pediatr Radiol* 1999; 38: 737-744.
15. Dreyer SD, Zhou G, Lee B. The long and the short of it: developmental genetics of skeletal dysplasia. *Clin Genet* 1998; 54: 464-473.
16. Korko J, Cohn DH, Ala-Kokko L, Krakow D, Prockopp DJ. Widely distributed mutations in the COL2A1 gene produce achondrogenesis type II/hypochondrogenesis. *Am J Med Genet* 2000; 92: 95-100.
17. Freisinger P, Ala-Kokko L, Le Guelec D et al. Mutation in the COL2A1 gene in a patient with hypochondrogenesis: expression of mutated COL2A1 gene is accompanied by expression of genes for type I procollagen in chondrocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 13663-13669.
18. Delgado J, Casanova A, Zabalza MR. Displasia torácica asfixiante. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 416-418.
19. Delgado J, Casanova A, Zabalza MR. Hypofosfatasa perinatal. *Acta Pediatr Esp* 1998; 637-641.
20. Borochowitz Z, Ornoy A, Lachman R, Rimoin DL. Achondrogenesis II- Hypochondrogenesis: variability versus heterogeneity. *Am J Med Genet* 1986; 24: 273-288.