

Heterogeneidad genética de la *Condrodisplasia punctata*

Una displasia esquelética con alteraciones dermatológicas

Francisco Cammarata-Scalisi, Mercedes González-Coira, Mary Cepeda, Gloria Da Silva

Profesor Instructor de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Estado Mérida, Venezuela. E-mail: francocammarata@yahoo.it

Resumen

El término *Condrodisplasia punctata* (CDP) se utiliza para describir a un grupo heterogéneo de displasias esqueléticas infrecuentes caracterizadas por calcificaciones puntiformes del cartílago. Estas se localizan en las epífisis y en las vértebras desde la infancia e incluso durante el período prenatal, y desaparecen a medida que transcurre la niñez. Se pueden encontrar asociadas a acortamiento de miembros, cataratas, ictiosis, áreas de alopecia, alteraciones en el sistema nervioso y retardo en el crecimiento. Es usualmente subdiagnosticado y difícilmente clasificado debido a la gran variación de manifestaciones clínicas de este grupo de displasias. En esta revisión discutiremos los diferentes tipos de CDP para destacar las diferentes características clínicas y genéticas de esta entidad.

Genetic heterogeneity of the *Chondrodysplasia punctata* A skeletal dysplasia with dermatologic alterations

Abstract

Chondrodysplasia punctata (CDP) is a name given to a heterogeneous collection of rare skeletal dysplasia characterized by punctate calcification of the cartilage. These are located in the epiphyses and vertebrae during infancy. CDP can be associated with shortening limb, cataract, ichthyosis, alopecia, alterations in nervous system and slow growth. Is usually underdiagnosed and hardly classified due to great variation of clinical manifestations of this group of dysplasia. We reviewed the different types of CDP to emphasize the different clinical and genetic characteristics of this entity.

Heterogeneidad genética: Término utilizado para indicar una serie de fenotipos similares que pueden estar determinados por genotipos diferentes. Puede ser el resultado de diferentes mutaciones en el mismo locus (heterogeneidad alélica), o de mutaciones en loci diferentes (heterogeneidad de locus). Reconocer la heterogeneidad genética es un aspecto importante en el diagnóstico clínico y del consejo genético.

La CDP fue descrita por primera vez en 1914 por Conradi y subsecuentemente por Hunermann^{1,4}. En 1971, Spranger la clasifica de acuerdo con los diversos patrones de herencia mendeliana⁵. En la Tabla 1 se muestran los diversos

tipos de CDP; y se pueden subdividir a su vez en primarias y secundarias^{1,6}. El epónimo Conradi-Hünemann-Happle debe utilizarse sólo para describir la forma dominante ligada al X y de esta manera evitar el uso indiscriminado de éste al referirse a cualquier tipo de CDP^{1,7}.

La CDP de tipo rizomélica es una alteración autosómica recesiva infrecuente del metabolismo peroxisomal, en la cual el defecto de un gen produce una disminución de la síntesis de plasmalógeno, lo que explica la gran variación en las manifestaciones clínicas presentadas en el síndrome⁸, entre las que se destacan: micromelia rizomélica severa y simétrica, calcificaciones puntiformes en las metáfisis y epífisis de los huesos largos y vértebras (Foto 1), fisuras coronales en vértebras torácicas y lumbares, microcefalia, retardo psicomotor y del crecimiento, espasticidad y muerte temprana². Otras características descritas con

Tabla 1. Clasificación de la CDP de acuerdo con el patrón de herencia, el gen afectado y su localización

Nombre de entidad/alternativos	Patrón de herencia	Gen	Locus	OMIM
Condrodisplasia <i>punctata</i> rizomélica tipo 1 CDPR1	AR	PEX7	6q22-q24	215100
Condrodisplasia <i>punctata</i> rizomélica tipo2 CDPR2/ Deficiencia de dihidroxiacetonafofosfato aciltransferasa	AR	DHAPAT	1q42	222765
Condrodisplasia <i>punctata</i> rizomélica tipo 3 CDPR3/ Deficiencia de alquildihidroxiacetona-fosfato sintetasa	AR(*)	ADHAPS	2q31	600121
Condrodisplasia <i>punctata</i> 2, XD (CDPX2) Síndrome Conradi-Hünemann-Happle	XD	EBP	Xp11.23-p11.22	302960
Condrodisplasia <i>punctata</i> 1, XR (CDPX1)	XR	ARSE	Xp22.3	302950
Condrodisplasia <i>punctata</i> , Braquitelefalángica, CDPB, Autosómica	A	NP	NP	602497
Condrodisplasia <i>punctata</i> CDP debido a deficiencia de Vitamina K incluye CDP debido a teratogenicidad por Warfarina	AD	-	-	118650
Condrodisplasia <i>punctata</i> , Tipo tibia-metacarpal/CDP tipo TM	AD(+)	-	-	118651
Lupus eritematoso sistémico materno	-	Diversos (++)	-	152700

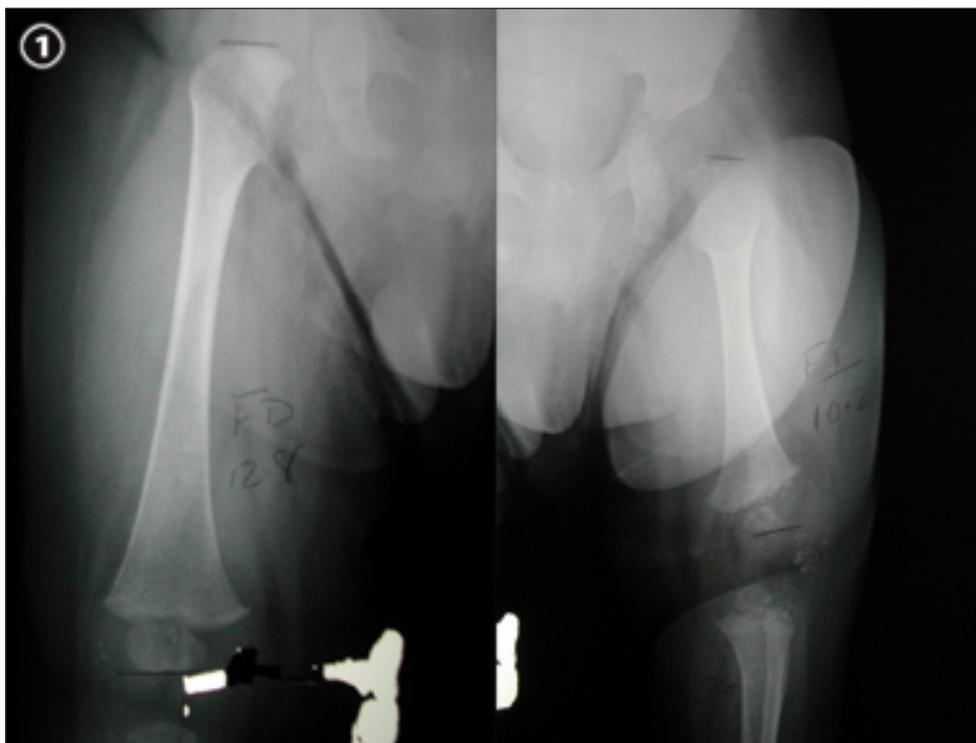
A: autosómico AD: autosómico dominante AR: autosómico recesivo XD: ligado al X dominante XR: ligado al X recesivo

(*): No se excluye Ligada al X recesivo (+): Compatible con patrón de herencia AD (++) Se han descrito múltiples genes que pueden influir en la susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico

Fuente: "Mendelian Inheritance in Man"

frecuencia variables son: ictiosis (Foto 2), alopecia, cataratas, restricción en la movilidad articular, dificultades para la succión y deglución, sordera, alteración visual, hipoplasia del nervio óptico, convulsiones, cifoescoliosis y espina bifida^{2,9}. A nivel facial, los pacientes con CDP rizomélica presentan frecuentemente: micrognatia, hipoplasia malar, nariz con puente plano y punta bulbosa. En contraste con las otras formas de CDP, la forma rizomélica tiene un mal pronóstico, pues además se presentan infecciones respiratorias a repetición y muerte durante los primeros dos años de vida¹⁰.

Foto 1. Radiología simple en un lactante menor masculino con CDP donde se evidencia acortamiento de 2.6 cm del hueso fémur izquierdo, así como calcificaciones puntiformes a predominio ipsilateral



Clásicamente se asocia a mutación del gen de Factor 7 de biogénesis del peroxisoma (PEX7), cuyo locus se encuentra localizado en 6q22-q24 y se relaciona con CDPR1. Sin embargo, un fenotipo similar también puede ocurrir en ciertos defectos enzimáticos donde se altere la síntesis de plasmalógeno. Los tipos CDPR2 y CDPR3 se deben a mutaciones de los genes DHAPAT, que codifica a la enzima acil-CoA:dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa y ADHAPS, que codifica a la enzima alquil-dihidroxiacetona fosfato sintetasa respectivamente².

El síndrome Conradi-Hünemann-Happle (CDPX2), es una alteración infrecuente en el metabolismo del colesterol, ligada al X dominante, que afecta principalmente al sexo femenino, se presume que sea letal en varones, aunque pocos casos han sido reportados^{11,12}. Este síndrome causa varias anomalías esqueléticas, como: calcificaciones puntiformes en epífisis, acortamiento de extremidades, polidactilia postaxial, retardo en el crecimiento, cataratas, eritrodermia ictiosiforme y áreas de alopecia. Es causado por mutaciones del gen de la proteína ligadora de emopamil (EBP), que codifica a la enzima 3 β -hidroxiesteroide- δ 8, δ 7-isomerasa¹³. El diagnóstico de CDPX2 puede ser confirmado con el análisis de esterol en plasma mostrando niveles elevados de 8(9)-colesterol y 8-dehidrocolesterol, así como el estudio molecular del gen¹⁴. La variación intrafamiliar de la severidad de la enfermedad es una característica conocida de la CDPX2, causado probablemente por la inactivación aleatoria del cromosoma X¹³, por lo que no existe una correlación clara entre genotipo-fenotipo¹².

La CDP ligada al X recesiva (CDPX1), se debe a mutaciones del gen ARSE, que codifica a una enzima dependiente de la vitamina K: arilsulfatasa E, cuyas alteraciones son usualmente leves¹⁵, se caracterizan por anomalías en el cartílago y desarrollo óseo¹⁶. Los varones afectados presentan hipoplasia de falanges distal, sin acortamiento de extremidades y cataratas. Las microdelecciones en Xp22.3 pueden resultar en síndromes de genes contiguos (SGC) que exhiben fenotipos más complejos que presentan CDP, hipogonadismo hipogonadotrópico, anosmia, albinismo ocular, talla baja, retardo mental e ictiosis, entre otros¹⁷, donde además de comprometer el gen ARSE, pueden verse involucrados los genes KAL-1, OA1 y STS, relacionados con el síndrome de Kallmann, albinismo ocular tipo 1 e ictiosis ligada al X, respectivamente^{18,19}. El gen que codifica a la enzima esteroide sulfatasa (STS) está ubicado en la porción distal del brazo corto del cromosoma X, región que escapa de la lyonización, lo que explica la ausencia de lesiones dermatológicas en mujeres portadoras de ictiosis ligada al X. Esta región Xp22.3 es particularmente susceptible a

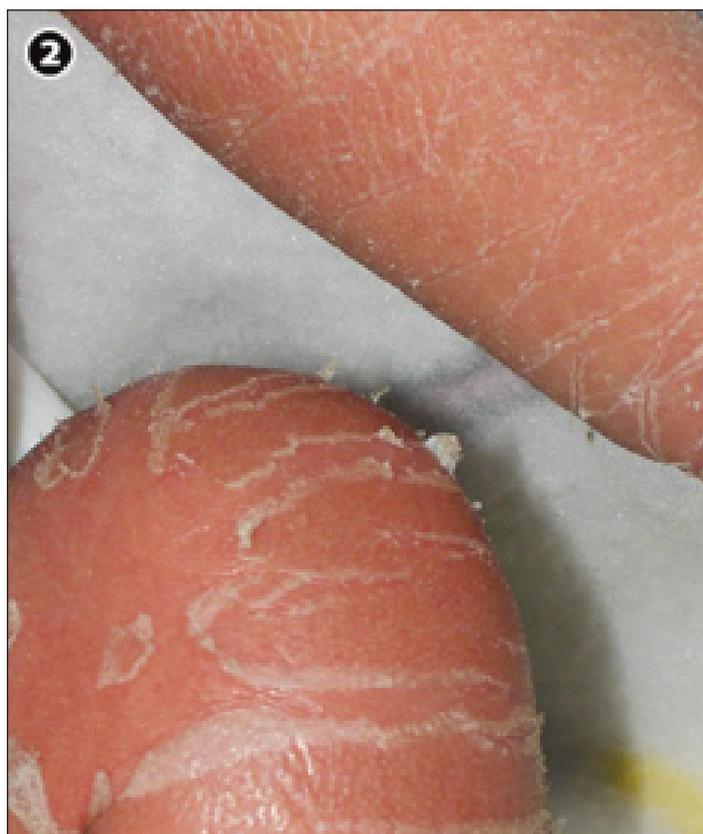


Foto 2. Ictiosis en un paciente lactante menor con CDP

delecciones, donde más de 90% de los pacientes presenta delección completa del gen y que se puede extender a genes vecinos que pueden dar lugar al SGC comentado anteriormente. La enzima del STS hidroliza el sulfato de colesterol (un inhibidor de proteasa de Serina), a colesterol en la epidermis, la acumulación del sustrato en la epidermis produce inestabilidad en la barrera e inhibe la degradación desmosomal, requerida para la descamación normal y conlleva a retención del corneocito²⁰. Los diversos mecanismos patológicos que causan ictiosis proveen un importante conocimiento en la función de varias proteínas, enzimas, lípidos y de las rutas metabólicas implicadas en la diferenciación/queratinización epidérmica terminal²¹.

Sheffield y col²² en 1976 presentaron a 23 pacientes en Australia de una variedad de CDP relativamente común y con síntomas leves, sin embargo, aparecen con características faciales peculiares y retardo en el desarrollo físico y mental; el diagnóstico fue corroborado por la presencia de los hallazgos radiológicos. Los pacientes fueron predominantemente del sexo masculino (17/23), la edad paterna fue significativamente alta y el uso de anticonvulsivantes durante el embarazo pudo tener algún papel etiológico en algunos de los pacientes. Posteriormente, Howe y col²³ relacionan el uso de fenitoina durante el embarazo

comúnmente combinado con otros anticonvulsivantes y la aparición de CDP y anomalías faciales, debido a la deficiencia de vitamina K inducida por el fármaco, lo que causa un anormal desarrollo del cartílago del septum nasal. Wester y col²⁴ reportan un caso que relaciona el uso de fenitoina y carbamazepina durante el embarazo y la aparición de CDP del tipo tibia-metacarpal. La embriopatía por warfarina afecta a más de 6% de los fetos expuestos a este antagonista de la vitamina K. Bony y col²⁵ reportan un caso de CDP con braquiteledactilia, dismorfismo facial con hipoplasia nasal, catarata y síndrome de unión pieloureteral bilateral, en un niño cuya madre estuvo expuesta a warfarina durante la gestación. Por otra parte, la hipermesis gravídica puede ocasionar como complicación la deficiencia de vitamina K, que puede ser responsable de la aparición de CDP²⁶.

La CDP braquitelefalángica (CDPB) autosómica, se presenta con las típicas calcificaciones puntiformes con afectación telefalángica. Zizka y col²⁷ reportan el caso de dos hermanos de diferentes sexos, que en el nacimiento presentaron facies peculiar: puente nasal plano, dorso nasal amplio, punta nasal aplanada, columela corta y hendiduras palpebrales levemente descendentes; falanges distales cortas con uñas hipoplásicas y acortamiento en miembros inferiores, leve escoliosis, además de retardo en el crecimiento y en la edad ósea. Por otro lado, la CDP de tipo tibia-metacarpal se presenta con: hipoplasia facial y nasal, extremidades cortas y adecuado desarrollo. Los hallazgos radiológicos en un recién nacido son discretas calcificaciones puntiformes, hendiduras coronales en cuerpo vertebrales, acortamiento en el tamaño de tibia y huesos del metacarpo²⁸. Un estudio en tres pacientes con este tipo de CDP no detectó elevación de esterol y ácidos grasos de cadena larga; el análisis de hibridación *in situ* y fluorescencia para deleciones del gen SHOX, cariotipo y niveles de ácido fitánico fueron normales, así como para mutación del gen ARSE²⁹.

Kozlowski y col³⁰ describen dos casos de CDP diagnosticado clínica y radiológicamente en hermanos con diferentes grados de afectación, la madre de los pacientes presentaba lupus eritematoso sistémico y epilepsia, siendo tratada con cloraquina y otros agentes terapéuticos durante los embarazos; los pacientes eran productos de unión no consanguínea y no presentaban antecedentes familiares de importancia. Otros siete casos anteriores a estos de CDP han sido asociados a lupus eritematoso sistémico, los cuales se presentan como una CDP rizomélica clásica, con un perfil bioquímico diferente no asociado a la alteración en la síntesis del colesterol y peroxisomal. Estos casos son secundarios a la exposición teratógena o enfermedades maternas, siendo necesario conocer los efectos de los anticuerpos maternos en las enfermedades del tejido conectivo sobre el feto³¹.

La CDP es una alteración heterogénea con frecuencia subdiagnosticada y en algunos casos de difícil clasificación, caracterizada principalmente por calcificaciones puntiformes del cartílago, entre otros hallazgos de importancia donde resaltan los dermatológicos. Existen actualmente muchas causas genéticas y no genéticas que han sido descritas para orientar a una clasificación etiológica, tales como los defectos del metabolismo peroxisomal, colesterol y vitamina K.

Ante un paciente con sospecha clínica de CDP y previa realización de un completo examen físico se debe indicar la realización de un survey óseo para identificar las lesiones imagenológicas características de este tipo de displasia; recientemente la ultrasonografía morfogenética prenatal constituye una importante herramienta en el diagnóstico intraútero. La realización de otras pruebas queda según criterios pertinentes o condiciones especiales de cada caso. El manejo es multidisciplinario, requiriendo valoración continua por los Servicios de Ortopedia y Traumatología, Fisiatría, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Dermatología y Genética Médica para el tratamiento y seguimiento de evolución fenotípica.

Agradecimiento

A la Dra. Rosalba Sánchez, Adjunto del Departamento de Dermatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes por su colaboración con la Foto 2.

Referencias

1. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, García-Peña JJ, Hernández-Moneo JL. Compresión de la médula cervical en la condrodysplasia punctata: presentación de dos casos. *Rev Neurol* 2004; 39:826-9.
2. Pascolat G, Zindeljuk JL, Abrão KC, Rodrigues FM, Guedes CI. Rhizomelic chondrodysplasia punctata - case report. *J Pediatr* 2003; 79:189-92.
3. Figueiredo SS, Sousa J, Marini JE, Lima NC, Tanganeli V. Condrodisplasia punctata rizomélica: Relato de caso e breve revisao da literatura. *Radiol Bras* 2007; 40:69-72.
4. Violas P, Fraisse B, Chapuis M, Bracq H. Cervical spine stenosis in chondrodysplasia punctata. *J Pediatr Orthop B* 2007; 16:443-5.
5. Castro R, Torres R, Velásquez F, Ballona R, Kikushima I, Klein E. Reporte de un caso de condrodysplasia punctata variedad rizomélica. *Folia Dermal Per* 2002;1.
6. Sheffield LJ, Halliday JL, Danks DM, Rogers JG, Poulos A, Morrison N. Clinical, radiological and biochemical classification of chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet* 1989; 45(Suppl):64.
7. Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001; 32:113-22.
8. Goh S. Neuroimaging features in a neonate with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Pediatr Neurol* 2007; 37:382-4.
9. Jansen V, Sarafoglou K, Rebarber A, Greco A, Geniser N, Wallerstein R. Chondrodysplasia punctata, tibial-metacarpal type in a 16 week fetus. *J Ultrasound Med* 2000; 19:719-22.
10. Kumada S, Hayashi M, Kenmochi J, Kurosawa S, Shimozawa N, Kratz LL, et al. Lethal form of chondrodysplasia punctata with normal plasmalogen and cholesterol biosynthesis. *Am J Med Genet* 2001; 98:250-2.
11. Milunsky JM, Maher TA, Metzberg AB. Molecular, biochemical, and phenotypic analysis of a hemizygous male with a severe atypical phenotype for X-linked dominant Conradi-Hünermann-Happle syndrome and a mutation in EBP. *Am J Med Genet A* 2003; 116:249-54.
12. Steijlen PM, van Geel M, Vreeburg M, Marcus-Soekarman D, Spaapen LJ, Castelljns FC, et al. Novel EBP gene mutations in Conradi-Hünermann-Happle syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 157:1225-9.

13. Hellenbroich Y, Grzeschik KH, Krapp M, Jarutat T, Lehrmann-Petersen C, Buiting K, et al. Reduced penetrance in a family with X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Eur J Med Genet* 2007; 50:392-8.
14. Kolb-Mäurer A, Grzeschik KH, Haas D, Bröcker EB, Hamm H, Conradi-Hünemann-Happle Syndrome (X-linked Dominant Chondrodysplasia Punctata) Confirmed by Plasma Sterol and Mutation Analysis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:47-51.
15. Garnier A, Dauter S, Eurin D, Parisi I, Parenti G, Garel C, et al. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with severe spinal cord compression: report of four new cases. *Eur J Pediatr* 2007; 166:327-31.
16. Brunetti-Pierri N, Andreucci MV, Tuzzi R, Vega GR, Gray G, McKeown C, et al. X-linked recessive chondrodysplasia punctata: spectrum of arylsulfatase E gene mutations and expanded clinical variability. *Am J Med Genet A* 2003; 117:164-8.
17. Lonardo F, Parenti G, Luquetti DV, Annunziata I, Della Monica M, Perone L, et al. Contiguous gene syndrome due to an interstitial deletion in Xp22.3 in a boy with ichthyosis, chondrodysplasia punctata, mental retardation and ADHD. *Eur J Med Genet* 2007; 50:301-8.
18. Chocholska S, Rossier E, Barbi G, Kehrer-Sawatzki H. Molecular cytogenetic analysis of a familial interstitial deletion Xp22.2-22.3 with a highly variable phenotype in female carriers. *Am J Med Genet A* 2006; 140:604-10.
19. Hou JW. Detection of gene deletions in children with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, Kallmann syndrome, and ocular albinism by FISH studies. *Chang Gung Med J* 2005; 28:643-50.
20. Hazan C, Orlow SJ, Schaffer JV. X-linked recessive ichthyosis. *Dermatol Online J* 2005; 11:12.
21. Oji V, Traupe H. Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 2006; 16:349-59.
22. Sheffield LJ, Danks DM, Mayne V, Hutchinson AL. Chondrodysplasia punctata-23 cases of a mild and relatively common variety. *J Pediatr* 1976; 89:916-23.
23. Howe AM, Lipson AH, Sheffield LJ, Haan EA, Halliday JL, Jenson F, et al. Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and a possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 1995; 58:238-44.
24. Wester U, Brandberg G, Larsson M, Lönnnerholm T, Annerén G. Chondrodysplasia punctata (CDP) with features of the tibia-metacarpal type and maternal phenytoin treatment during pregnancy. *Prenat Diagn* 2002; 22:663-8.
25. Bony C, Zyka F, Tiran-Rajaofera I, Attali T, De Napoli S, Alessandri JL. Warfarin fetopathy. *Arch Pediatr* 2002; 9:705-8.
26. Brunetti-Pierri N, Hunter JV, Boerkoel CF. Gray matter heterotopias and brachytelephalangic chondrodysplasia punctata: a complication of hyperemesis gravidarum induced vitamin K deficiency? *Am J Med Genet A* 2007; 143:200-4.
27. Zizka J, Charvat J, Baxova A, Balicek P, Kozlowski K. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata with distinctive phenotype and normal karyotype. *Am J Med Genet* 1998; 76:213-6.
28. Rittler M, Menger H, Spranger J. Chondrodysplasia punctata, tibia-metacarpal (MT) type. *Am J Med Genet* 1990; 37:200-8.
29. Savarirayan R, Boyle RJ, Masel J, Rogers JG, Sheffield LJ. Longterm follow-up in chondrodysplasia punctata, tibia-metacarpal type, demonstrating natural history. *Am J Med Genet A* 2004; 124:148-57.
30. Kozlowski K, Basel D, Beighton P. Chondrodysplasia punctata in siblings and maternal lupus erythematosus. *Clin Genet* 2004; 66:545-9.
31. Shanske AL, Bernstein L, Herzog R. Chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease: a new case and review of the literature. *Pediatrics* 2007; 120:e436-41.
32. McKusick VA. (1998) Mendelian inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, 12th edn. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD.