

El síndrome de la “Isla de la Fantasía”. Individualización de una nueva osteochondrodisplasia probablemente autosómica dominante

José María Cantú*

Resumen

Se estudiaron dos pacientes no emparentados, un varón adulto y una niña, sin antecedentes de consanguinidad, quienes clínicamente presentaron enanismo, facies peculiar, hendiduras mongoloides, cejas y pestañas abundantes, voz yronca, además de manos y pies pequeños. En los estudios radiológicos presentaron braquimetacarpalia, braquimetatarsalia, braquifalangia en dedos de manos y pies, huesos largos ensanchados y acortados con morfología aparentemente normal, pelvis hipoplásica y alteraciones en la forma de los cuerpos vertebrales. La concordancia clínica y radiológica, así como el diagnóstico diferencial, principalmente con la displasia acromicrica, permiten caracterizar una osteochondrodisplasia producida probablemente por una mutación autosómica dominante.

Palabras clave: *Displasia esquelética, dominante, osteochondrodisplasia, talla baja.*

Summary

Clinically, two unrelated patients, an adult male and a female child, coming from non-consanguineous parents, presented dwarfism, peculiar facies, with blepharophimosis, mongoloid slanted eyes, abundant eyebrows and eyelashes, harsh voice and short hands and feet. Radiologically, they presented brachymetacarpalia, brachymetatarsalia, and brachyphalangia of all fingers and toes, shortened and broadened long bones with normal morphology, hypoplastic pelvis and shape anomalies of the vertebral bodies. The clinical and radiological concordance and the differential diagnosis, mainly with acromicric dysplasia, allow the characterization of a distinctive osteochondrodysplasia probably due to an autosomal dominant mutation.

Key words: *Autosomal dominant inheritance, osteochondrodysplasia, short stature, skeletal dysplasia.*

*División de Genética, Unidad de Investigación Biomédica de Occidente IMSS; Maestría en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

Introducción

En este trabajo se describe a dos pacientes no emparentados con características clínicas y radiológicas similares, las cuales no corresponden a ninguna entidad conocida. Se concluye que se trata de una nueva osteocondrodisplasia causada probablemente por una mutación dominante.

Descripción de los casos

Caso A.- Varón de 21 años de edad, producto de la quinta gesta y embarazo a término, obtenido por operación cesárea por desproporción céfalopélica. Presentó cianosis neonatal y pesó al nacimiento 4,800 g; la estatura no fue registrada pero fue referida como normal. A los dos años de edad su retardo en el crecimiento era notable. Su desarrollo psicomotor fue normal, logrando obtener un título universitario. A los 21 años el examen físico reveló una talla de 121.5 cm, 28 kg de peso 60.5 cm, en el perímetro cefálico, 58 cm, en el segmento inferior, relación de segmentos (superior/inferior) 1.09, y brazada 112.2 cm. Las características clínicas (Figura 1) y radiológicas (Figura 2) se resumen en los Cuadros I y II.

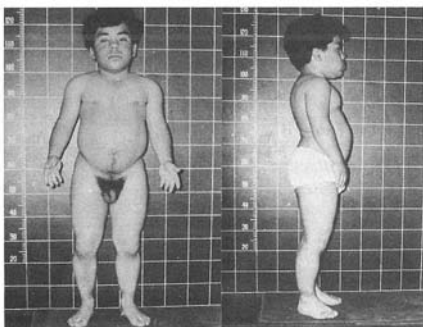


Figura 1. Caso A. Se aprecia facies peculiar con discreta blefarofimosis, nariz corta con narinas antevertidas, labios gruesos y enanismo desproporcionado.

Caso B.- Paciente femenino de 11 años y 7 meses de edad, producto de gesta resuelta al octavo mes de gestación. Su peso y estatura al nacimiento no fueron registrados. Desde el naci-

miento fue evidente su talla baja. El desarrollo psicomotor ha sido normal. Menarquia a los 11 años de edad. El examen físico a esta edad mostró estatura de 110 cm, 23 kg de peso, 53 cm de perímetro cefálico, 50 cm de segmento inferior, relación de segmentos (superior/inferior) 1.2, y brazada 104 cm. Las características clínicas (Figura 3) y radiológicas (Figura 4) se muestran en los Cuadros I y II.

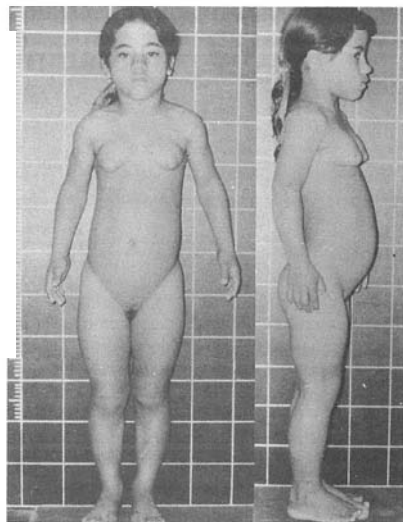


Figura 2. Caso A. Estudio radiológico mostrando cuerpos vertebrales de forma cuboide, vértebras T6 y T7 colapsadas, huesos largos acortados y anchos; pelvis hipoplásica con coxa valga bilateral; braquimetacarpalia y braquimetafalangia en todos los dedos de las manos.

Exámenes paraclínicos

En ambos casos, los estudios de laboratorio incluyendo biometría hemática, química sanguínea y urinaria, tamizaje para problemas metabólicos (Phenistix, glucosa oxidasa, millon, antrona, cloruro férrico, DPNH, nitrosonaftol, turbidez para albúmina ácida, CTA, ácido metilmalónico, Benedict, ciano-nitroprusiato), cromatografía de plasma y orina para azúcares y aminoácidos, y cariotipo, fueron reportados como normales o negativos.

Cuadro I. Características clínicas

	Caso A	Caso B
Talla baja	+	+
Cabello grueso y abundante	+	+
Facies peculiar	+	+
Blefarofimosis moderada	+	+
Hendiduras palpebrales mongoloides	+	+
Cejas y pestañas abundantes y rizadas	+	+
Nariz pequeña con narinas antevertidas	+	+
Filtrum largo	+	-
Boca grande	+	+
Maloclusión dental anterior	+	+
Cuello corto	+	+
Hiperlordosis lumbar	+	+
Acortamiento rizo-meso-acromiécico	+	+
Clinodactilia de los 5os. dedos	+	+
Limitación de la pronosupinación del antebrazo	+	+
Hipoplasia ungueal y platoniquia	+	-
Voz aguda y ronca	+	+

Cuadro II. Hallazgos radiológicos

	Caso A	Caso B
Cuerpos vertebrales cuboides	+	-
Cuerpos vertebrales ovoides	-	+
Disminución del espacio intervertebral entre T6 y T7	+	-
Xifosis cervical	+	-
IV cuerpo vertebral pequeño	+	-
Espondilolistesis entre L5 y L1	+	-
Pelvis hipoplásica	+	+
Coxa valga bilateral	+	-
Huesos largos, cortos y anchos	+	+
Braquimetacarpalia	+	+
Braquimetacarpalia/braquimetatarsalia	+	+
Hipertrofia del 1er. rayo	+	+
Edad ósea retardada en carpo	-	+

Pruebas endocrinológicas mostraron valores normales de T3, T4, TSH y GH. El ecocardiograma de modo 2-B no mostró alteración. Las evaluaciones psicológicas fueron normales.

Datos Familiares

En ambos casos los padres eran sanos y no consanguíneos

En el Caso A, la madre tenía 26 años y el padre 29 al nacimiento del *propositus*, y tenían otros seis niños aparentemente normales. En el Caso B, la madre tenía 32 años y el padre 33 al nacimiento de

la niña, ambos eran sanos al igual que sus otros nueve hijos.

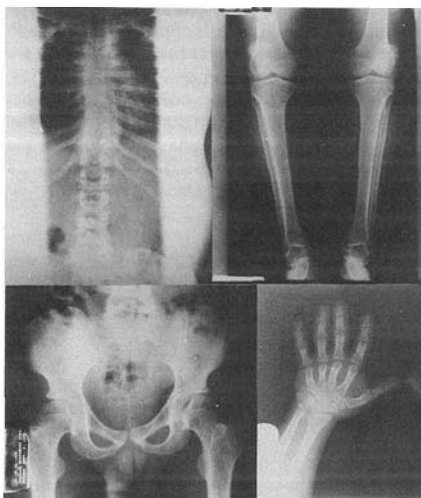


Figura 3. Caso B. Nótese las características faciales similares a las del Caso A y la talla baja desproporcionada.

Discusión

Ambos pacientes mostraron el mismo síndrome clínico y radiológico, caracterizado principalmente por: estatura baja con acortamiento distal, facies peculiar con moderada blefarofimosis, hendiduras palpebrales dirigidas hacia abajo, ceja y pestañas abundantes, cabello grueso y abundante, voz ronca, braquimetacarpalia, braquimetatarsalia, y braquifalanga de los dedos de pies y manos, huesos largos ensanchados y acortados con morfología normal y pelvis pequeña.

Se realizó diagnóstico diferencial especialmente con la displasia acromiécica,¹ la cual se caracteriza clínicamente por estatura baja, micromelia relativa, acortamiento importante de manos y pies,

blefarofimosis, nariz corta, chata y con narinas antevertidas. Radiológicamente por acortamiento con moderado adelgazamiento de la porción terminal de los metacarpianos, presentando el segundo de ellos una muesca lateral al igual que el quinto una muesca medial, epifisis cónicas, acortamiento y ensanchamiento generalizado de la primera y segunda falanges de los dedos de las manos, retardo en la maduración ósea del carpo y las epifisis de las falanges (en los pacientes la edad ósea promedio fue de 8 años), huesos del pie cortos y anchos, con huesos largos acortados aunque de morfología normal.

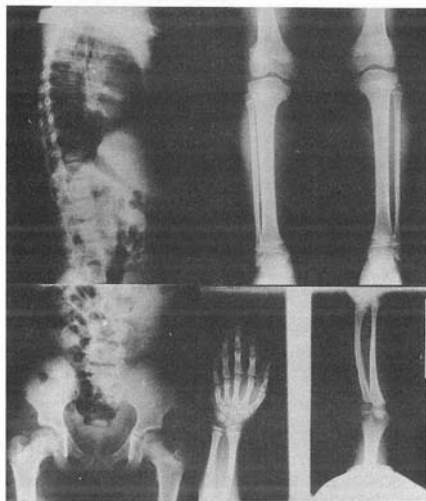


Figura 4. Caso B. Las radiografías muestran cuerpos vertebrales de forma ovoide; huesos largos, acortados y anchos; pelvis hipoplásica, braquimetacarpalia menos severa que en el Caso A, y braquifalanga en todos los dedos de las manos

Otras osteocondrodysplasias similares a la displasia acromicrónica y a los casos aquí presentados son: el síndrome Geleffisico y el síndrome Moore-Federman.² El primero presenta braquidactilia y moderada limitación de la flexión de los dedos,

sugiriendo una enfermedad de depósito, pero su exclusión se sustenta en la facies típica ("apariencia feliz") y la hepatomegalia, ausentes en nuestros casos. El síndrome Moore-Federman, del cual Winter y cols. en 1985,³ sugieren podría ser idéntico a la displasia acromicrónica que se caracteriza por limitación articular generalizada, engrosamiento de la piel de los antebrazos, asma, hepatomegalia, glaucoma, catarata y desprendimiento de retina; la ausencia de estos signos en estos pacientes permiten descartarlo.

Se puede sugerir una mutación de novo, autosómica dominante, como causa de esta osteocondrodysplasia constitucional, porque no hay consanguinidad parental, afecta tanto a hombres como a mujeres, y por su ocurrencia esporádica en dos grandes hermandades.

Durante una presentación en el VIII Congreso Internacional de Genética Humana,⁴ dos colegas comentaron que habían estudiado pacientes con el síndrome aquí descrito. Hall,⁵ observó a un adulto y al hijo de éste, ambos afectados; situación que apoyó la hipótesis de una herencia autosómica dominante, mientras que Gorlin⁶ refiere haber estudiado a un famoso actor de una popular serie de la televisión norteamericana (muy conocida también en nuestro país), quien tenía las mismas características clínicas y radiológicas de los casos aquí descritos. El programa televisivo fue conocido con el nombre de "La Isla de la Fantasía", mismo que se propone como una fácil referencia, para identificar este síndrome.

Referencias

1. Maroteaux P, Stanescu R, Stanescu V, Rappaport R. Acromicric dysplasia. *Am J Med Genet* 1986; 24: 447.
2. McKusick VA. *Mendelian Inheritance in Man*. 10a ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
3. Winter RM, Patton MA, Challenger J, Muellers RF, Baraitser M. Moore-Federman syndrome and acromicric dysplasia are they the same entity? *J Med Genet* 1989; 26: 320.
4. Cantú JM, García-Cruz D, Nazará Z, Rentería R, García-Esquivel L, Martínez-Martínez R, Sánchez-Corona J. A "new" osteochondrodysplasia. *Am J Hum Genet* 1991; 49(suplemento): 161.
5. Hall, JG. Comunicación personal, 1991.
6. Gorlin, R. Comunicación personal, 1991.

Comentario

Susana Kofman*

Aunque individualmente las displasias óseas son padecimientos raros, existen tantas variedades de ellas que resultan colectivamente comunes. Por otra parte, las manifestaciones drámaticas y el fenotipo tan peculiar de los pacientes siempre han llamado la atención de expertos y de no expertos. Existen actualmente más de 200 displasias esqueléticas bien delineadas, y seguramente muchas más esperan ser conocidas. Entre ellas, podríamos considerar la propuesta por el doctor José María Cantú, a la que denominó "Isla de la Fantasía", misma que se caracteriza por baja estatura con acortamiento distal, facies peculiar y anomalías bien definidas en manos y pies. En su discusión el doctor Cantú, establece el diagnóstico diferencial con otras entidades, tales como la displasia acromicrica y los síndromes geleofísicos y de Moore-Federman, con los cuales la displasia "Isla de la Fantasía" comparte muchas características. Sin embargo, aun cuando los fenotipos son muy similares, la displasia acromicrica presenta datos bien definidos en metacarpios y falanges, y la biopsia de hueso muestra desorganización de la zona de crecimiento con islas celulares y rearrreglos anormales de la colágena. El síndrome geleofísico ha sido considerado una mucopolisacaridosis focal,

con aparente depósito de estos productos en hígado y sistema cardiovascular, datos no observados en el síndrome "Isla de la Fantasía". El síndrome de Moore-Federman se caracteriza además por asma, hepatomegalia y lesiones oculares.

No obstante las diferencias señaladas, podríamos anticipar que muchos síndromes que en la actualidad se presentan como entidades únicas, resultan por último, condiciones genéticamente heterogéneas. Esta heterogeneidad podría ser el resultado de mutaciones alélicas. Los estudios genéticos y moleculares realizados en otras patologías, han permitido clasificar las mutaciones en términos de la expresión del gen y/o en la estructura del producto protéico. Las mutaciones en el DNA en diferentes sitios de un mismo gen, pueden alterar su expresión al interferir con la transcripción o la traducción, lo que resulta en fenotipos diferentes. Ha sido una doble satisfacción comentar el trabajo de ingreso del doctor José María Cantú a la Academia Nacional de Medicina, tanto por ser uno de los genetistas mexicanos más destacados a nivel nacional e internacional, y que estoy segura aportará sus conocimientos a esta Corporación, como por la gran amistad que nos une desde hace muchos años.

* Académico Titular, Hospital General de México