

Aqueiropodia: primer reporte de caso en Argentina

Acheiropodia: first case report in Argentina

*Dra. Mariel Ormazabal^a, Dra. Nelly Vaccari^b, Dr. Roberto Szulepa^b, Dra. María P. Bidondo^a,
Dr. Pablo Barbero^a y Dr. Boris Groisman^a*

RESUMEN

La aqueiropodia es una enfermedad muy infrecuente, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una anomalía de reducción de miembros. Esta enfermedad ha sido descrita principalmente en Brasil. El objetivo de este trabajo es describir el primer caso reportado en Argentina, en dos hermanos gemelos afectados. Los pacientes fueron comunicados al Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC). Ambos gemelos presentaron ausencia de manos y huesos del antebrazo, ausencia de pies, piernas acortadas con ausencia de peroné bilateral. Los pacientes descritos en este estudio son el primer reporte del síndrome de aqueiropodia en Argentina. La inmigración proveniente de Brasil posiblemente explique la ocurrencia de esta patología en nuestra población.

Palabras clave: *aqueiropodia, Argentina, defectos de reducción de miembros.*

ABSTRACT

Acheiropodia is a very rare disease with autosomal recessive inheritance characterized by limb reduction defects. It has been described mainly in Brazil. The aim of this report is to describe the first reported cases in Argentina in two affected twins. Patients were reported to the National Registry of Congenital Anomalies of Argentina (RENAC). Both twins had limb reduction defect including hands, forearms, feet and fibulae. These patients are the first reported cases of acheiropodia syndrome in Argentina. Immigration from Brazil could explain this case in our population.

Key words: *acheiropodia, Argentina, limb reduction defects.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e299>

- a. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC). Centro Nacional de Genética Médica "E. Castilla". ANLIS. Buenos Aires.
- b. Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC). Servicio de Neonatología, Hospital SAMIC Oberá. Argentina.

Correspondencia:

Dr. Boris Groisman: bgroisman@gmail.com.

Financiamiento: El trabajo fue financiado por el Centro Nacional de Genética Médica, del Ministerio de Salud, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica a través del PICTO ANLIS 0147-2011 y el Plan NACER-SUMAR.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-2-2015
Aceptado: 11-5-2015

INTRODUCCIÓN

La aqueiropodia es una enfermedad muy infrecuente, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por una anomalía de reducción de miembros. Este cuadro presenta ausencia de antebrazos, incluido el codo, y un desarrollo alterado de la porción distal de la pierna con ausencia de pies. La aqueiropodia afecta solo los miembros, y no se ha presentado anomalía de otros órganos o alteraciones cognitivas.¹ Esta enfermedad ha sido descrita principalmente en familias oriundas de Brasil. La incidencia estimada en ese país es de 1 de 250 000 recién nacidos vivos.² El objetivo de este trabajo es describir el primer caso reportado en Argentina de dos hermanos gemelos afectados.

CASO CLÍNICO

Los recién nacidos fueron comunicados al Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC).³ El RENAC es un sistema de vigilancia de anomalías congénitas mayores, que trabaja en 150 hospitales de Argentina con una cobertura de 280 000 nacimientos anuales. Los neonatólogos en cada hospital envían informes mensuales a la coordinación RENAC con una descripción de los casos afectados y un conjunto básico de variables. Los informes mensuales se envían a un foro web que permite el envío de imágenes de los pacientes y la discusión de los casos. La prevalencia de defectos de reducción de miembros (CIE 10, códigos Q71, Q72 y Q73) en el RENAC, en el período 2009-2013, fue de 6,4 (IC 95%: 5,8-7,0) cada 10 000 nacimientos.

Los pacientes son producto de la primera gesta de una mujer de 16 años. Se desconocen datos del padre y, aunque no fue referida, no se pudo descartar consanguinidad parental. La madre de los pacientes nació en la provincia de Misiones, pero sus padres son ambos brasileños. No hay antecedentes familiares por vía materna de relevancia. Se trató de un embarazo gemelar, monocorial, biamniótico; durante la gestación, no se refirió exposición a agentes teratogénicos. Los pacientes nacieron por cesárea a las 35 semanas, ambos de sexo masculino, con peso de 1620 g y 1715 g (1° y 2° gemelar, respectivamente) y

el perímetro cefálico de los dos gemelos fue de 32 cm. Ambos pacientes presentaron, al momento del examen físico, defecto de reducción en los cuatro miembros (*Figura 1*), con ausencia de manos y antebrazos rudimentarios. Ambos presentaron, del lado izquierdo, un apéndice con uña (*Figura 2*), miembros inferiores con ausencia de ambos pies y piernas acortadas que terminan en un extremo aguzado. En la evaluación radiológica, se observó, en forma bilateral, alteración en el modelado de la porción distal del húmero y distalmente un único rayo

trifalángico del lado izquierdo (*Figura 3*). En los miembros inferiores, se observaron, en forma bilateral, tibias acortadas con el extremo distal adelgazado, ausencia de peroné, así como de estructuras distales (*Figura 4*). Las imágenes radiológicas son iguales en ambos afectados. Se les realizó, además, ecografía abdominal, ecografía cerebral, fondo de ojo y pesquisa auditiva, y todos los estudios fueron normales.

DISCUSIÓN

La aqueiropodia es un cuadro que primero fue descrito en una familia de Brasil.⁴ Luego

FIGURA 1. Defecto de reducción en los cuatro miembros, en ambos gemelos



FIGURA 2. Ausencia de antebrazo y apéndice con uña



FIGURA 3. Ausencia de antebrazo y manos con adelgazamiento y alteración del modelado de la porción distal del húmero. Esbozo de un rayo digital, lado izquierdo



se reportaron más pacientes afectados casi exclusivamente en población brasileña. Sin embargo, también fueron descritos dos hermanos en Puerto Rico⁵ y, más recientemente, otro caso en Turquía.⁶

Se ha descrito que el locus asociado a la aqueiropodia se encuentra en 7q36⁷ (gen LMBR1). Asimismo, se reportaron sus homólogos (gen *Lmbr1*), tanto en pollos como en ratones. En ratones, la mutación provoca anomalías de reducción de miembros, mientras que, en pollos, si bien hay un patrón de expresión de este gen en el miembro en desarrollo, la modificación de su expresión no se vio asociada con la aparición de anomalías de miembros.⁸

La expresividad clínica de la aqueiropodia ha mostrado escasa variabilidad. En los miembros superiores, la amputación, generalmente, ocurre a nivel del tercio inferior del húmero, aunque es frecuente observar, en el segmento terminal, una formación que remeda al cóndilo y, a veces, se encuentra articulada con un cúbito vestigial. En algunos casos, existe un cúbito remanente o un hueso indiferenciado, elongado y pequeño (hueso Bohomoletz). La presencia de dedos en el extremo del miembro superior también ha sido descrita. En los miembros inferiores, se presenta atrofia distal grave de tejidos blandos de las piernas. La amputación clínica ocurre entre la mitad y el

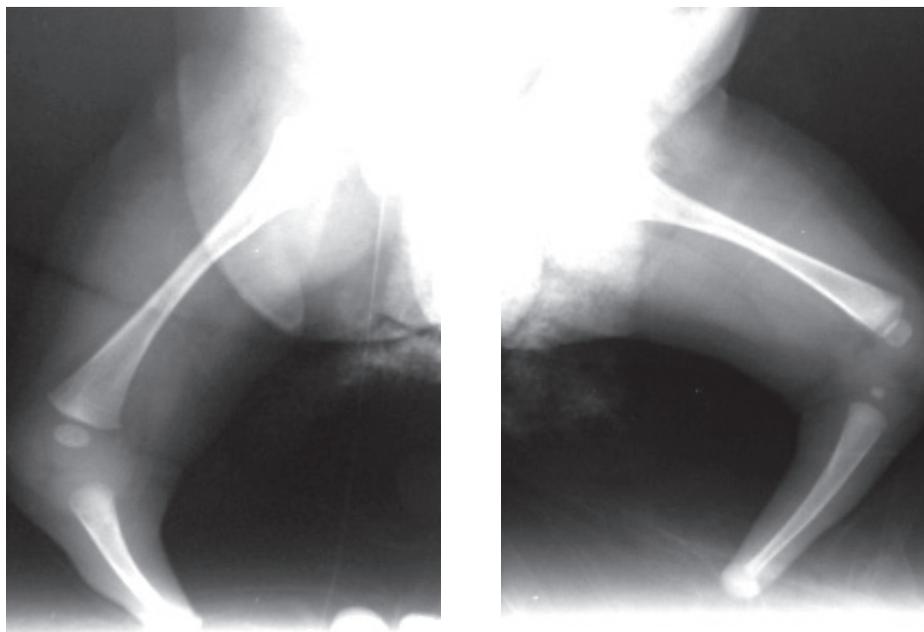
tercio distal de la tibia. Los peronés siempre están ausentes. Generalmente, existe un estrechamiento tibial progresivo distal con una configuración terminal cónica y redondeada. No se han descrito otras anomalías congénitas.¹

La enfermedad se ha observado en individuos de uno y otro sexo y no se ha descrito la transmisión de padres a hijos. Estos datos, sumados a la presencia de consanguinidad parental en varias de las familias, indican un patrón de herencia autosómico recesivo. Considerando la frecuencia de la enfermedad, se ha estimado que la prevalencia de portadores de aqueiropodia en Brasil podría ser de aproximadamente 1 cada 555 personas. Los portadores de esta enfermedad, como ocurre en la mayoría de las enfermedades autosómicas recesivas, no han mostrado ningún signo clínico.²

Todos los afectados en Brasil tienen ancestros portugueses, sin embargo, la aqueiropodia no se ha descrito en Portugal. Por esta razón, se ha sugerido que el origen de esta enfermedad podría responder a una mutación con efecto fundador en los primeros inmigrantes que llegaron del país europeo.²

En Brasil, se han presentado pacientes con aqueiropodia en, al menos, 6 estados, desde el nordeste hasta el estado de Paraná, lindante con la provincia de Misiones.

FIGURA 4. Ausencia de peroné y de pie bilateral, tibias acortadas, con el extremo distal adelgazado



La aqueiropodia debería diferenciarse de otros cuadros, entre los se incluyen los siguientes:

La secuencia de bandas amnióticas o también llamada complejo ADAM (*amniotic deformity, adhesions, mutilations*) se caracteriza por constricciones anulares, sindactilia, anomalías de reducción de miembro transversal, talipes, defectos craneofaciales (defectos del tubo neural, fisuras orales, coloboma), entre otros. Las anomalías en este cuadro se presentan con frecuencia en forma asimétrica y son producidas posiblemente por una ruptura del amnios durante el primer trimestre de la gestación, que llevaría a adherencias entre el amnios y el embrión, lo que secundariamente provocaría las anomalías congénitas.⁹

El cuadro de fémur-peroné-cúbito (*Femur-Fibula-Ulna*; FFU, por sus siglas en inglés) es una entidad que ocurre en forma esporádica y que se caracteriza por defectos de reducción que suelen afectar al fémur, al peroné y/o al cúbito, pero de manera muy variable y en forma asimétrica.¹⁰

El síndrome de Roberts se caracteriza por un defecto de reducción de los miembros frecuentemente mesomélico, fisuras orales, microcefalia, anomalías oculares (cataratas u opacidad corneal), ciertas dismorfias faciales y déficit intelectual grave, entre otras anomalías. El patrón de herencia es autosómico recesivo.¹¹

La embriopatía por talidomida puede presentar en forma variable desde la ausencia de pulgar hasta el cuadro de focomelia, además de microtia, anomalías oculares (coloboma de iris, microftalmía), cardiopatía congénita, entre otros defectos.¹²

El síndrome de Adams Oliver es una entidad caracterizada por aplasia cutis y defectos de reducción terminal transversal de grado variable y, menos frecuentemente, también se asocia a cardiopatías congénitas. El patrón hereditario, en la mayoría de los casos, es autosómico dominante.¹³

La gemelaridad es un factor de riesgo para la presencia de anomalías congénitas;¹⁴ las alteraciones de la vascularización son un posible factor patogénico. Dado que las anomalías por reducción de miembros se asocian frecuentemente a alteraciones vasculares durante la embriogénesis, la gemelaridad podría asociarse a ellas. En este caso, los pacientes presentaron un patrón simétrico de defectos y un fenotipo igual en ambos hermanos.

Nuestro reporte tiene algunas limitaciones, ya que no pudimos contar con datos del padre

y, si bien no fue referida, no pudimos descartar consanguinidad parental, así como tampoco se pudo realizar un estudio cromosómico de los pacientes. El cuadro clínico, sin embargo, no orientó a considerar una anomalía cromosómica específica como posible etiología.

CONCLUSIÓN

El RENAC tiene como objetivos principales la vigilancia epidemiológica de recién nacidos con anomalías congénitas y contribuir al manejo inicial de estos pacientes. Además, este registro permite identificar enfermedades que no habían sido detectadas aún en nuestra población. Los casos descritos en este estudio son el primer reporte del síndrome de aqueiropodia en Argentina. Las anomalías por reducción de miembros pueden tener muy diferentes etiologías y, por lo tanto, es necesaria la evaluación adecuada de cada caso, lo que permitirá un correcto asesoramiento genético familiar. Esta patología se había descrito inicialmente solo en la población brasileña. Es posible que la inmigración proveniente de ese país explique la ocurrencia de esta patología en nuestra población. ■

REFERENCIAS

- Freire-Maia A. The extraordinary handless and footless families of Brazil--50 years of acheiropodia. *Am J Med Genet* 1981;9(1):31-41.
- Freire-Maia A, Li WH, Maruyama T. Genetics of acheiropodia (the handless and footless families of Brazil). VII. Population dynamics. *Am J Hum Genet* 1975;27(5):665-75.
- Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili JA, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):484-94.
- Peacock W. Hereditary absence of hands and feet. *Eugen News* 1929;14:46-7.
- Kruger LM, Kumar A. Acheiropody. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(10):1557-60.
- Temur I, Ulker K, Volkan I, Karaca M, et al. The first case of Horn Kolb Syndrome in Turkey, diagnosed prenatally at the 23(rd) week of a pregnancy: A very rare and unusual case far from the original geography. *Am J Case Rep* 2012;13:106-8.
- Escamilla MA, DeMille MC, Benavides E, Roche E, et al. A minimalist approach to gene mapping: locating the gene for acheiropodia, by homozygosity analysis. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1995-2000.
- Maas SA, Fallon JF. Isolation of the chicken *Lmbr1* coding sequence and characterization of its role during chick limb development. *Dev Dyn* 2004;229(3):520-8.
- 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;118A(2):135-45.
- Lenz W, Zygulska M, Horst J. FFU complex: an analysis of 491 cases. *Hum Genet* 1993;91(4):347-56.
- Van Den Berg DJ, Francke U. Roberts syndrome: a review

- of 100 cases and a new rating system for severity. *Am J Med Genet* 1993;47(7):1104-23.
12. Martínez-Frías ML. Talidomida: 50 años después. *Med Clin (Barc)* 2012;139(1):25-32.
 13. Snape KM, Ruddy D, Zenker M, Wuyts W, et al. The spectra of clinical phenotypes in aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1860-81.
 14. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15(6):313-8.