

CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA  
HOLGUÍN

## Pseudocondroplasia en una familia

## Pseudocondroplasia. Presentation of an affected family

Elayne Esther Santana Hernández<sup>I</sup>, Víctor Jesús Tamayo Chang<sup>II</sup>.

---

**RESUMEN**

**Introducción:** la pseudocondroplasia es una displasia esquelética de transmisión autosómica dominante. Por tanto, el progenitor afectado tiene alto riesgo de transmitir el gen mutado a su descendencia. Los enfermos se caracterizan por una baja estatura desproporcionada, afectaciones en los huesos largos, la columna vertebral y las articulaciones. Debido al deficitario crecimiento de las epífisis, los afectados padecen artrosis temprana.

**Objetivo:** presentar una familia afectada de pseudocondroplasia, de interés debido a los pocos casos documentados en el país.

**Presentación de caso:** familia con baja talla desproporcionada y alteraciones articulares, uno de cuyos miembros –menor de 12 años– asistió por ese motivo, acompañado de su madre, a la consulta de genética clínica. Como antecedentes patológicos familiares se refirieron baja talla del abuelo y los tíos maternos. Durante el examen físico del menor se constató que su talla (por debajo del tercer percentil) y su peso (entre el tercer y décimo percentiles), estaban en desproporción con su edad. Presentó alteraciones en manos y pies, y escoliosis torácica con cifosis. La madre del menor, también de baja talla, presentó deformidades en las articulaciones de los codos y rodillas, asociadas a dolores, y deformidad en el tórax (causada por escoliosis de la columna torácica).

**Conclusiones:** la pseudocondroplasia es una de las displasias óseas cuyo diagnóstico se dificulta en ocasiones por la expresión variable del fenotipo, que en muchos casos se interpreta como baja talla familiar. Una vez diagnosticada la enfermedad se debe asesorar a las familias afectadas acerca del riesgo de recurrencia en la descendencia.

**Palabras clave:** OSTEOCONDRODISPLASIAS/etiología, OSTEOCONDRODISPLASIAS/fisiopatología, DEFORMIDADES CONGÉNITAS DE LA MANO, DEFORMIDADES CONGÉNITAS DEL PIE, GENU VALGUM, ESCOLIOSIS, LORDOSIS, CONDROCITOS, PROTEÍNAS MATRILINAS, INFORMES DE CASOS.

**ABSTRACT**

**Introduction:** pseudoachondroplasia is a skeletal dysplasia of autosomal dominant transmission. Therefore, the affected parent has a high risk of transmitting the mutated gene to their offspring. The patients are characterized by a disproportionate short stature, affectations in the long bones, the spine and the joints. Due to the deficient growth of the epiphyses, those affected suffer from early joint diseases.

**Objective:** to present a family affected by pseudoachondroplasia, of interest due to the few cases documented in the country.

**Case presentation:** family with disproportionate short stature and joint alterations, one of whose members –child under 12 years old– attended for that reason, accompanied by his mother, to the clinical genetic consultation. As a family pathological background they referred to the short stature of the grandfather and the maternal uncles. During the physical examination of the child it was found that his height (below the third percentile) and his weight (between the third and tenth percentiles), were in disproportion with his age. He presented alterations in the hands and feet, and thoracic scoliosis with kyphosis. The mother of the child, also of low stature, presented deformities in the joints of the elbows and knees, associated with pain, and deformity in the thorax (caused by scoliosis of the thoracic spine).

**Conclusions:** pseudoachondroplasia is one of the bone dysplasias whose diagnosis is sometimes difficult due to the variable expression of the phenotype, which in many cases is interpreted as low family size. Once the disease has been diagnosed, the affected families should be advised

about the risk of recurrence in the offspring.

**Keywords:** OSTEochondrodysplasias/etiology, OSTEochondrodysplasias/physiopathology, CONGENITAL HAND DEFORMITIES, CONGENITAL FOOT DEFORMITIES, GENU VALGUM, SCOLIOSIS, LORDOSIS, CHONDROCYTES, MATRILIN PROTEINS, CASE REPORTS.

- I. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.
- II. Máster en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín, Cuba.

## INTRODUCCIÓN

La pseudocondroplasia es una enfermedad hereditaria, consistente en una displasia esquelética. Fue descrita por primera vez en 1959, por Maroteaux y Lamy. Los enfermos se caracterizan por tener baja estatura desproporcionada, afectaciones en los huesos largos, la columna vertebral y las articulaciones. Debido al deficitario crecimiento de las epífisis, los afectados padecen artrosis temprana.<sup>(1)</sup>

Aproximadamente a los dos años de vida aparecen signos sospechosos de la enfermedad: desaceleración del crecimiento lineal y dificultades en la marcha. Al aumentar la edad se evidencian más la baja estatura, y las manos y pies cortos y anchos. Aunque la laxitud articular es una manifestación generalizada, afecta principalmente a las manos. Otros hallazgos físicos son braquidactilia e inclinación en *genu valgum* (la que provoca deformidad de las extremidades inferiores), asociada a lordosis lumbar exagerada. La deformación de las extremidades se origina por las lesiones metafisiarias.<sup>(2,3)</sup>

La pseudocondroplasia es de transmisión autosómica dominante. Por tanto, el progenitor afectado tiene alto riesgo de transmitir el gen mutado a su descendencia. El gen responsable de la transmisión es el COMP (19p13.1), localizado en el cromosoma 19p13.1. Este gen codifica la proteína oligomérica de la matriz del cartílago. Las mutaciones puntuales o deleciones del COMP (19p13.1) ocasionan las formas leves y graves de la enfermedad, aun cuando puedan presentarse casos aislados producto de mutaciones nuevas (de *novo*).<sup>(3-5)</sup>

La proteína COMP se encuentra normalmente en los espacios entre las células generadoras de cartílago (condrocitos), donde interactúa con otras proteínas. Las mutaciones del gen COMP (19p13.1) provocan la producción de proteína COMP anormal, que no puede ser transportada fuera de la célula y se acumula en los condrocitos. El efecto citotóxico de la proteína anormal causa la muerte prematura de los condrocitos durante el crecimiento óseo lineal, produciendo huesos largos acortados.<sup>(6)</sup>

En la práctica médica es frecuente encontrar pacientes de baja talla, con familiares que presentan los mismos signos clínicos, y no han sido evaluados desde el punto de vista genético. No obstante, pudiera pensarse que esta enfermedad no es frecuente debido a los pocos casos documentados en el país. De ahí que el objetivo de este trabajo sea presentar el caso de una familia afectada de pseudocondroplasia.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Familia con baja talla desproporcionada y alteraciones articulares, uno de cuyos miembros – menor de 12 años– asistió a la consulta de genética clínica por su baja talla. El paciente fue acompañado de su madre, también de baja talla y con deformidades en las articulaciones asociadas a dolores, principalmente en los codos y rodillas.

Como antecedentes patológicos familiares se refirieron baja talla del abuelo y los tíos maternos. Respecto del menor, no refirió antecedentes prenatales de interés y los perinatales fueron: ruptura prematura de membranas a las 36 semanas de gestación, sufrimiento fetal agudo, parto distócico por cesárea, peso al nacer de 2340 g, talla 47 cm y circunferencia cefálica de 31,5 cm.

Respecto del desarrollo pondoestatural y psicomotor en el primer año de vida se estableció que el niño sostuvo la cabeza a los tres meses, con control cefálico a los cuatro meses, fue capaz de sentarse a los siete meses, caminó y gateó con apoyo a los 11 meses y a los 16 caminó por sí solo. A los dos años presentó buen aumento de peso y decía monosílabos y oraciones cortas.

Durante el examen físico del menor se constató una talla en relación a la edad de 128 cm (por debajo del tercer percentil). Igualmente pesó 25 kg (entre el tercer y décimo percentiles) en desproporción con su edad. En los miembros superiores se destacó la limitación en la extensión de las articulaciones de los codos (semiflexión), y deformidad de la columna vertebral consistente en escoliosis torácica con cifosis (figura 1).



Figura 1. Aspecto del tórax y las articulaciones de los codos del paciente.

Los pies, pequeños y anchos, con dedos cortos, excepto el primer dedo grueso, separado del resto, y presencia de un surco profundo entre el primer y segundo dedos. Las manos, también pequeñas, con hiperlaxitud articular y clinodactilia del quinto dedo (figura 2).



Figura 2. Obsérvense las alteraciones de manos y pies.

La madre del menor, de estatura baja (137 cm), presentó semiflexión de los codos, deformidad en el tórax (causada por escoliosis de la columna torácica) y dolores articulares relacionados con la deformidad de las articulaciones (figura 3).



Figura 3. Alteraciones en el tórax y la articulación del codo de la paciente.

Con el consentimiento informado de los miembros de la familia, se les tomaron fotografías ilustrativas del caso para su publicación. Para ello se cumplieron estrictamente los principios éticos de la investigación médica, y se tuvo cuidado de no revelar la identidad de los pacientes.

### DISCUSIÓN

La pseudocondroplasia es una deficiencia grave del crecimiento, acompañada de deformidades esqueléticas tales como piernas arqueadas e hiperlordosis.<sup>(1)</sup> Aunque se plantea que es un trastorno poco frecuente, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1/30 000 enfermos,<sup>(2)</sup> la prevalencia al nacimiento no se conoce porque los recién nacidos afectados son indistinguibles de los sanos.<sup>(1-3)</sup>

Los signos clínicos de la pseudocondroplasia son múltiples: brazos y piernas cortos, demoras en gatear y caminar, marcha ondulante, dolor en las articulaciones a edad temprana, limitación del movimiento en los codos y caderas, rango anormal de movimiento articular (hiperextensión) en las manos, rodillas y tobillos, deformidades de la rodilla, deformidades de la columna vertebral (escoliosis, lordosis y curvatura hacia dentro de las porciones cervical y lumbar de la columna vertebral).<sup>(4)</sup>

Esta afección genética se diagnostica a partir del estudio radiológico de las anomalías epifisarias y metafisarias que presentan los enfermos. Las anomalías consisten en epífisis irregulares con forma de hongo, aplanamiento de las vértebras, aspecto craneofacial normal, huesos largos con metafisis amplias y anomalías en las vértebras (causadas por el grado variable de aplanamiento).<sup>(5)</sup> Los pacientes presentan hipocrecimiento posnatal asociado a hiper movilidad de las articulaciones mayores, excepto del codo, con desviación cubital de la mano y dedos cortos hiper móviles.<sup>(6)</sup>

Desde el punto de vista genético todas las mutaciones del gen COMP (19p13.1) son estructurales en los exones 8-14 que codifican los dominios de unión al calcio, o son repeticiones tipo 3 y 14-19 del dominio globular carboxilo terminal. Aproximadamente 30 % de los individuos con pseudocondroplasia tienen la misma mutación recurrente: la delección de un triplete GAC (p.Asp473 del c.1417\_1419 del GAC) dentro de una secuencia de cinco codones GAC en el exón 13.<sup>(6-8)</sup>

El diagnóstico diferencial se debe hacer respecto de otras displasias óseas como la acondroplasia y la hipocondroplasia. La primera se manifiesta con anomalías craneofaciales, baja talla a expensas del acortamiento rizomérico de húmero y el fémur, y difiere de la pseudocondroplasia en las manifestaciones radiológicas. Los enfermos de hipocondroplasia no presentan alteraciones craneofaciales, pero manifiestan discapacidad intelectual ligera.<sup>(9)</sup>

En investigaciones realizadas en familias con baja talla desproporcionada como único signo, también se ha detectado la mutación en el gen COMP. La variabilidad de la expresión fenotípica pudiera ser la causa de los pocos casos registrados.<sup>(10)</sup>



**CONCLUSIONES**

La pseudocondroplasia es una de las displasias óseas cuyo diagnóstico se dificulta en ocasiones por la expresión variable del fenotipo, que en muchos casos se interpreta como baja talla familiar. Una vez diagnosticada la enfermedad se debe asesorar a las familias afectadas acerca del riesgo de recurrencia en la descendencia.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Gamble C, Nguyen J, Hashmi SS, Hecht JT. Pseudoachondroplasia and painful sequelae. *Am J Med Genet A* [Internet]. Nov 2015 [citado 6 Ene 2017];167A(11):2618-22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.37253>
2. Gaebe G, Kruse R, Rogers K, Mackenzie WG, Holmes LJ. Dynamic lower extremity deformity in children with pseudoachondroplasia. *J Pediatr Orthop* [Internet]. Mar 2018; [citado 7 Abr 2018];38(3):157-62. Disponible en: [https://pdfs.journals.lww.com/pedorthopaedics/2018/03000/Dynamic\\_Lower\\_Extremity\\_Deformity\\_in\\_Children\\_With.10.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1530303686729;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybFqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IO0jGHIHQjJWcICDdAyGJMnpi6RlBjJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdQtW9H75Dj3DoJgdUQm9PU++vYsqJxNvp6+qZRApbiI24be386zofgHUyRmEb00uj;hash|4GjvRYXWIZHqXPqKaPRWpg==](https://pdfs.journals.lww.com/pedorthopaedics/2018/03000/Dynamic_Lower_Extremity_Deformity_in_Children_With.10.pdf?token=method|ExpireAbsolute;source|Journals;ttl|1530303686729;payload|mY8D3u1TCCsNvP5E421JYK6N6XICDamxByyYpaNzk7FKjTaa1Yz22MivkHZqjGP4kdS2v0J76WGANHACH69s21Csk0OpQi3YbjEMdSoz2UhVybFqQxA7IKwSUIA502zQZr96TQRwhVlocEp/sJ586aVbcBFlltKNKo+tbuMfL73hiPqJliudqs17cHeLcLbV/CqjIP3IO0jGHIHQjJWcICDdAyGJMnpi6RlBjJaRheGeh5z5uvqz3FLHgPKVXJzdQtW9H75Dj3DoJgdUQm9PU++vYsqJxNvp6+qZRApbiI24be386zofgHUyRmEb00uj;hash|4GjvRYXWIZHqXPqKaPRWpg==)
3. Yu WJ, Zhang Z, He JW, Fu WZ, Wang C, Zhang ZL. Identification of two novel mutations in the COMP gene in six families with pseudoachondroplasia. *Mol Med Rep* [Internet]. Sep 2016 [citado 6 Ene 2017];14(3):2180-6. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/14/3/2180/download>
4. Luo H, Yu S, Lin Y, Guo Q, Ma R, Ye Z, et al. A novel deleterious mutation in the COMP gene that causes pseudoachondroplasia. *Hum Genome Var* [Internet]. Jun 2016 [citado 6 Ene 2017];3:16009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899602/pdf/hgv20169.pdf>
5. Posey KL, Coustry F, Veerisetty AC, Hossain M, Alcorn JL, Hecht JT. Antioxidant and anti-inflammatory agents mitigate pathology in a mouse model of pseudoachondroplasia. *Hum Mol Genet* [Internet]. Jul 2015 [citado 6 Ene 2017];24(14):3918-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476442/pdf/ddv122.pdf>
6. Posey KL, Alcorn JL, Hecht JT. Pseudoachondroplasia/COMP – translating from the bench to the bedside. *Matrix Biol* [Internet]. Jul 2014 [citado 6 Ene 2017];37:167-73. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S0945053X14000912/1-s2.0-S0945053X14000912-main.pdf?\\_tid=4747f3bb-dc53-48aa-915f-a56285d6a5b4&acdnat=1530302480\\_a9dab6f26f11be5972c218edeb13eff2](https://ac.els-cdn.com/S0945053X14000912/1-s2.0-S0945053X14000912-main.pdf?_tid=4747f3bb-dc53-48aa-915f-a56285d6a5b4&acdnat=1530302480_a9dab6f26f11be5972c218edeb13eff2)
7. Radlović V, Smoljanić Z, Radlović N, Jakovljević M, Leković Z, Ducić S, et al. Pseudoachondroplasia: a case report. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. Oct 2013 [citado 6 Ene 2017];141(9-10):676-9. Disponible en: <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0370-8179/2013/0370-81791310676R.pdf>
8. Lu CT, Guo L, Zahng ZH, Lin WX, Song YZ, Feng L. Clinical features and COMP gene mutation in a family with a pseudoachondroplasia child. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. Nov 2013;15(11):937-41.
9. Xie X, Liao L, Gao J, Luo X. A novel COMP mutation in a Chinese patient with pseudoachondroplasia. *Gene*. Jun 2013;2017]522(1):102-6.
10. Briggs MD, Wright MJ. Pseudoachondroplasia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle: University of Washington; 2004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1487/>

**Recibido:** 30 de enero de 2017

**Aprobado:** 16 de mayo de 2017

MsC. Elayne Esther Santana Hernández  
Centro Provincial de Genética Médica  
Avenida de los Libertadores No.91, Reparto Peralta. Holguín, Cuba. CP.80100  
Correo electrónico: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)