



## CARTA CIENTÍFICA

## Seudocondroplasia: descripción de un caso de novo y otro familiar

### Pseudoachondroplasia: Descriptions of a de novo and familial case

Sra. Editora:

La seudocondroplasia (PSACH; MIM #177170) es una osteocondrodisplasia autosómica dominante rara con una prevalencia estimada de 1/30.000 individuos. Las manifestaciones son marcha con base de sustentación amplia («marcha de pato») desde el inicio de la deambulación y estancamiento de la talla desde los 2 años, que evoluciona a talla baja desproporcionada con extremidades cortas, braquidactilia y degeneración articular progresiva precoz. Destaca la normalidad de la longitud al nacer y la ausencia de dismorfias faciales y discapacidad intelectual. Es debida a mutaciones del gen *COMP*, localizado en 19p13.11, que codifica la proteína oligomérica de la matriz del cartilago (*COMP*)<sup>1</sup>. Las mutaciones producen mal plegamiento de la proteína *COMP* y acumulación de esta en el retículo endoplasmático de condrocitos metafisarios, estrés oxidativo y muerte celular con pérdida de condrocitos en la placa de crecimiento. La displasia epifisiaria múltiple (MED) autosómica dominante también se asocia a mutaciones del gen *COMP*, aunque es genéticamente heterogénea con mutaciones en los genes *MATN3*, *COL9A1*, *COL9A2* y *COL9A3*.

Se presentan un caso de novo y otro familiar.

Niño de 2 años (caso 1) derivado a consultas externas de Pediatría por cojera desde el inicio de la deambulación. Nacido a las 41 semanas de gestación con peso de 3.510 g (0,07 DE), longitud de 53 cm (1,29 DE) y perímetro craneal de 36 cm (0,38 DE). Niña de 4 años (caso 2) derivada por estancamiento de la talla desde los 2 años. Nacida a las 42 semanas de gestación con peso de 3.360 g (-0,29 DE), longitud de 50 cm (-0,38 DE) y perímetro craneal de 33 cm (-1,5 DE). Ambos aportan ecografías prenatales normales y refieren antecedentes familiares sin interés. En el momento del diagnóstico, el caso 1 presenta peso de 11,9 kg (-0,91 DE) y talla de 82,5 cm (-2,36 DE); el caso 2, peso de 14,5 kg (-1,32 DE) y talla de 92,2 cm (-3,44 DE). La exploración física de ambos muestra talla baja, rizomelia



**Figura 1** Niño de 2 años (caso 1) con talla baja, braquidactilia con rizomelia y tibias varas.

de extremidades superiores, braquidactilia, tibias varas, lordosis lumbar y escoliosis leve (fig. 1). También destaca hiperlaxitud ligamentosa y «marcha de pato».

La serie esquelética muestra en ambos osificación retardada de epífisis y metáfisis e irregularidad a nivel de huesos largos, cabeza femoral y acetábulo (fig. 2). En la mano se observan huesos del carpo y metacarpo cortos, falanges con

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.003>

1695-4033/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría.



**Figura 2** Casos 1 y 2: cuerpos vertebrales con «lengüetas» anteriores; huesos del carpo y metacarpo cortos e irregulares, falanges con epífisis en forma de cono; irregularidad de huesos largos, cabeza femoral y acetábulo. Padre del caso 1: radiografías de mano y pelvis compatibles con la normalidad.

epífisis en forma de cono y metáfisis irregulares. Destacan cuerpos vertebrales con «lengüetas» anteriores. Se realiza analítica sanguínea que resulta sin alteraciones. Se considera el diagnóstico diferencial entre PSACH, acondroplasia, MED y mucopolisacaridosis tipo IV.

El estudio de exones y regiones intrónicas adyacentes del gen *COMP* (NM.000095.2) mostró en el caso 1 una mutación en heterocigosis c.1552G>C en el exón 14, que produce la sustitución de aminoácidos p.Asp518His en el dominio T38, ya descrita en asociación con PSACH por Deere et al.<sup>2</sup>. En el caso 2, mostró la mutación en heterocigosis c.868G>T en el exón 9, que produce la sustitución de aminoácidos p.Asp290Tyr en el dominio T31. Dicha mutación no ha sido descrita anteriormente, pero otras dos mutaciones que afectan este codón (p.Asp290Gly y p.Asp290Asn) se han asociado con PSACH<sup>3,4</sup>. Cuatro predicciones in silico indican que se trata de una mutación patogénica. Se realiza secuenciación del gen *COMP* en progenitores, que resulta positiva para el padre del caso 1, mostrando la misma mutación que en el caso 1. Dicho padre presenta talla de 165 cm (-1,95 DE, acorde con el contexto familiar) y disimetría de extremidades inferiores (1,5 cm), con serie esquelética normal excepto pelvis algo estrecha e hiperlordosis lumbar.

El padre del caso 1 supone un reto diagnóstico, al no presentar clínica ni radiología compatibles con el diagnóstico de PSACH ni de MED pero ser portador de mutación patogénica en el gen *COMP* ya descrita en relación con PSACH<sup>3</sup>. A pesar de que existe un caso descrito con posible penetrancia incompleta<sup>5</sup>, en esta enfermedad la penetrancia se considera completa, por lo que sería más probable pensar en

expresividad variable con fenotipo muy leve o mosaicismo somático, no habiendo sido posible descartar esta opción.

La talla final media es de 120 cm en hombres y de 116 cm en mujeres. La complicación más importante es el dolor articular desde la infancia, por artrosis precoz de rodillas, caderas y columna. Pueden presentar hipoplasia de odontoides. En modelos de ratón se ha obtenido una mejoría histológica con tratamiento precoz con agentes antioxidantes y antiinflamatorios, así como con tecnología de oligonucleótidos antisentido<sup>6</sup>. Precisan seguimiento en un centro especializado, evitar actividades físicas intensas, analgesia, fisioterapia, ocasionalmente cirugía correctora y siempre apoyo psicosocial.

## Bibliografía

1. Briggs MD, Hoffman SM, King LM, Olsen AS, Mohrenweiser H, Leroy JG, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet.* 1995;10:330-6.
2. Deere M, Sanford T, Francomano CA, Daniels K, Hecht JT. Identification of nine novel mutations in cartilage oligomeric matrix protein in patients with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Am J Med Genet.* 1999;85:486-90.
3. Jackson GC, Mittaz-Crettol L, Taylor JA, Mortier GR, Spranger J, Zabel B, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: A 7-year comprehensive analysis of the known disease genes identify novel and recurrent mutations and provides an accurate assessment of their relative contribution. *Hum Mutat.* 2012;33:144-57.

4. Ikegawa S, Ohashi H, Nishimura G, Kim KC, Sannohe A, Kimizuka M, et al. Novel and recurrent COMP (cartilage oligomeric matrix protein) mutations in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Genet.* 1998;103:633–8.
5. 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.* 2013;15:937–41.
6. Posey KL, Coustry F, Veerisetty AC, Hossain M, Gattis D, Booten S, et al. Antisense reduction of mutant COMP reduces growth plate chondrocyte pathology. *Mol Ther.* 2017;25:705–14.

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Genética Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dcasasa@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:dcasasa@sjdhospitalbarcelona.org)  
(D. Casas-Alba).

Dídac Casas-Alba<sup>a,\*</sup>, Anna Fernández López<sup>a</sup>, Esther Gean Molins<sup>b</sup>, Patricia Suero Toledano<sup>a</sup> y Antonio Martínez-Monseny<sup>b</sup>