

Sánchez-Mateos Enrique. MR: Navarro Murcia. Macizo. M.I: Madrid Ros. A: Puig Marzal. I:  
I: Guijarro Campillo. AR: Campos Hernández. I: Kozak. I: Gómez Carrascosa. I.

## ¿DE QUÉ HABLAMOS?

La acondroplasia es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante (AD) cuya incidencia a nivel mundial se estima en 1/25.000 nacidos vivos. Se caracteriza por anomalías esqueléticas (acortamiento de miembros, cuello corto, macrocefalia), con una altura final de entre 124-131 +/- 5.6 cm, hipotonía muscular, hipoplasia del tercio medio facial y mayor riesgo de presentar apnea del sueño obstructiva o central, retraso en el desarrollo, e hidrocefalia. En la edad adulta, aumenta el riesgo de obesidad, la cual es muy frecuente, estenosis del canal medular y enfermedad cardiovascular.<sup>3</sup>

## EL CASO EN CUESTIÓN

Paciente de 31 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, secundigesta con un parto eutócico previo. Gestación de evolución normal, con bajo riesgo de cromosomopatías, hasta ecografía (ECO) en la semana 28 en la que se detecta un percentil bajo en la longitud de todos los huesos largos. Nuevo control en la semana 31 + 5 de gestación (tabla 1), en la que se confirma acortamiento de todos los huesos largos (percentil <3) (imagen 1) con aspecto rizomélico, frente prominente (imagen 2) y líquido amniótico (LA) aumentado (máxima columna vertical: 8.5 cm). Ante estos hallazgos se deriva a Genética Médica y se programa amniocentesis diagnóstica. Se realiza dicho procedimiento invasivo en la semana 32+2 de gestación, que cursa sin incidencias. Se solicita Array y estudio molecular sobre ADN del LA que informan de: ADN normal, sin desequilibrios cromosómicos significativos, así como Estudio molecular de acondroplasia sobre ADN de LA, en el que se confirma la presencia de la mutación c.1138G>A en exón 10 de gen FGFR3, asociado con acondroplasia. Ante estos resultados, se diagnostica de acondroplasia fetal por mutación genética de novo.

Long. Fémur (LF)	49,3 mm	<5th%	•	
Long. Húmero	43,7 mm	<5th%	•	
Long. Radio	42,0 mm	27th%	•	
Long. Cúbito	44,3 mm	<5th%	•	
Long. Tibia	43,1 mm	<5th%	•	
Long. Peroné	45,0 mm	13th%	•	
Peso Fetal Estimado (Hadlock (DBP-PC-PA-LF))	1563 g	6th%	•	

Tabla 1.

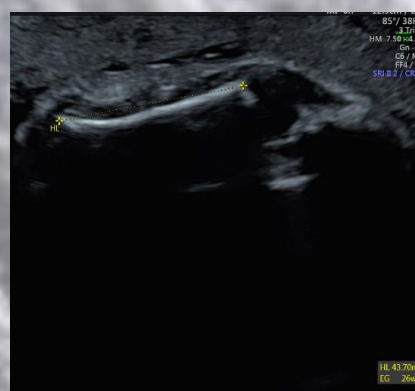


Imagen 1.



Imagen 2.

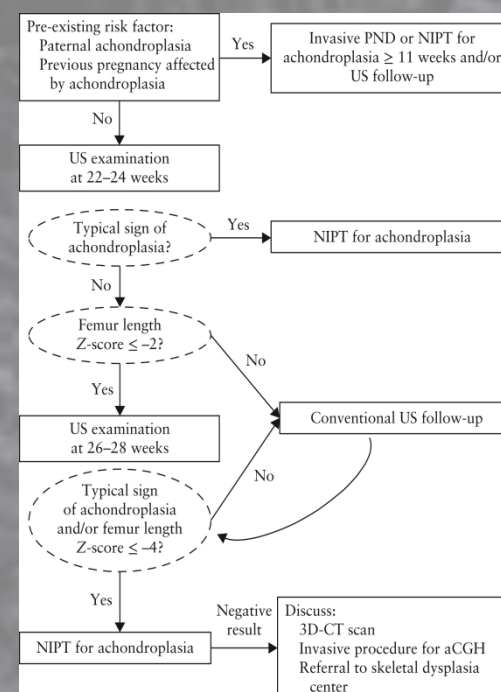


Imagen 3.

## CONCLUIMOS ...

La acondroplasia es una enfermedad monogénica provocada, en un 99% de los casos, por la mutación del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3)<sup>1</sup>. La herencia es autosómica dominante, con una penetrancia del 100%. A pesar de ello, en el 80% de los casos se trata de mutaciones de novo, por lo que la mayoría de nuevos casos aparecen en gestaciones de bajo riesgo. Además, se suele realizar un diagnóstico fetal tardío ya que los signos ecográficos sospechosos no aparecen hasta la semana 26-28 de gestación. El signo más constante es el acortamiento de todos los huesos largos (percentil <3) con aspecto rizomélico. Se han descrito dos signos altamente específicos que afectan a la metáfisis femoral proximal: aparece redondeada y pobremente osificada y su unión a la epífisis es anormal, con un ángulo más abierto de lo habitual y un sobrecrecimiento relativo del periostio (signo del "aro de collar")<sup>2</sup>. Se recomienda el examen de metáfisis si la longitud del fémur fetal mide por debajo del quinto percentil, ya que el aspecto normal puede descartar la acondroplasia. Actualmente el diagnóstico definitivo se basa en la realización de una prueba invasiva para extracción de ADN tras la detección de signos de sospecha en la ecografía. Así se muestra en el caso clínico que nos ocupa, en el cual la amniocentesis fue clave para llegar al diagnóstico definitivo. Con el objetivo de intentar mejorar el diagnóstico prenatal no invasivo de la acondroplasia y a raíz de un estudio prospectivo multicéntrico<sup>3</sup>, se propone la aplicación de un algoritmo diagnóstico (imagen 3) basado en los signos ecográficos de sospecha y en análisis de ADN de células fetales en sangre materna, cuya mayor utilidad sería en mujeres no afectas de acondroplasia, con antecedentes familiares o pareja afecta. Son necesarias más investigaciones para lograr un diagnóstico prenatal precoz y no invasivo de acondroplasia en gestantes de bajo riesgo.

1. Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders. *Congenital anomalies* 2019 Jan. Vol. 59 (1) pp. 4-10.

2. Prenatal diagnosis of achondroplasia: new specific signs. Boulet et al. *Prenat. Diagn.* 2009 Jul;29(7):697-702. doi: 10.1002/pd.2280.

3. Optimal non-invasive diagnosis of fetal achondroplasia combining ultrasonography with circulating cell-free fetal DNA analysis. *gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2019 Jan. Vol. 53 (1) pp. 87-94.