

## Pseudoachondroplasia – Dois Casos Clínicos em Idades Distintas

ALEXANDRA CABRAL<sup>1</sup>, JORGE M. SARAIVA<sup>1</sup>, ISABEL CORDEIRO<sup>2</sup>, ANA MEDEIRA<sup>2</sup>, HELOÍSA G. SANTOS<sup>2</sup>

Consulta de Genética – Hospital Pediátrico de Coimbra<sup>1</sup>  
Unidade de Genética – Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria<sup>2</sup>

### Resumo

As displasias ósseas, dentro das doenças genéticas, são das que colocam mais dificuldades diagnósticas. Se por um lado as características distintivas entre os vários tipos são por vezes difíceis de reconhecer e valorizar, por outro, pode existir uma variabilidade fenotípica importante dentro da mesma entidade.

A pseudoachondroplasia (PSACH) é uma displasia óssea de hereditariedade autossómica dominante, com envolvimento da coluna, metáfises e epífises dos ossos longos. É causada por uma mutação no gene COMP (cartilage oligomeric matrix protein), localizado no braço curto do cromossoma 19.

Apresentamos dois casos clínicos desta entidade em que o diagnóstico foi efectuado em idades distintas. As diferentes formas de apresentação exemplificam a heterogeneidade clínica desta situação.

**Palavras-Chave:** Pseudoachondroplasia; PSACH; displasia óssea; COMP.

### Summary

#### Pseudoachondroplasia – Two Case Reports at Different Ages

Skeletal dysplasias are one of the genetic diseases group more difficult to diagnose. On the one hand, if the distinctive characteristics are sometimes difficult to recognize, on the other it can exist an important phenotypic variability within the same entity.

Pseudoachondroplasia (PSACH) is an autosomal dominant skeletal dysplasia with characteristic vertebral, epiphyseal and metaphyseal abnormalities. PSACH is caused by mutations in the COMP (cartilage oligomeric matrix protein) gene localized on chromosome 19 short arm.

Two cases of pseudoachondroplasia in wich diagnosis was made at distinct ages are presented. The different presentation forms are exemplificative of clinical heterogeneity of this disease.

**Key-Words:** Pseudoachondroplasia; PSACH; skeletal dysplasia; COMP.

### Introdução

As displasias ósseas constituem um vasto grupo de doenças genéticas. Caracterizam-se globalmente por alterações esqueléticas variáveis que habitualmente condicionam baixa estatura e dismorfismos mais ou menos evidentes. A sua raridades e heterogeneidade dificultam o diagnóstico específico da maioria das situações ao pediatra geral que deverá contudo estar alertado para o reconhecimento das suas principais características.

A pseudoachondroplasia (PSACH) (MIM #177170) é uma displasia óssea de hereditariedade autossómica

dominante. Foi descrita pela primeira vez em 1959 por Maroteaux e Lamy<sup>1</sup> mas já em 1644 Velasquez tinha representado esta entidade no seu retrato *El Primo*<sup>2</sup>.

Caracteriza-se pelo envolvimento da coluna, metáfises e epífises dos ossos longos. Os doentes afectados são clinicamente normais ao nascimento e as alterações esqueléticas vão condicionar o estabelecimento de baixa estatura rizomélica habitualmente evidente a partir dos 2-3 anos de idade. Não estão associadas alterações crâneo-faciais e as capacidades intelectuais são normais<sup>1,3</sup>.

Nesta entidades a variabilidade fenotípica é grande colocando dificuldades diagnósticas adicionais. Apresentamos dois casos clínicos de pseudoachondroplasia em que as diferentes formas de apresentação exemplificam esta heterogeneidade clínica.

### Caso clínico n.º 1

S.M.D., do sexo feminino, é fruto de IG IP sem intercorrências, de um casal não consanguíneo e sem antecedentes de patologia osteoarticular. Ao nascimento tinha um peso de 3350 gr (P75), um comprimento de 48,5 cm (P10) e um perímetro cefálico de 34 cm (P50).

Tinha uma má progressão estaturoponderal desde os 12 meses e aos 18 meses surgiram dores nas articulações dos joelhos com rigidez matinal e impotência funcional. A marcha era bamboleante e havia limitação da extensão dos cotovelos e da abdução e rotação das ancas.

Colocada a hipótese de diagnóstico de artrite crónica juvenil, realizou investigação laboratorial hematológica, bioquímica e provas reumáticas cujos resultados foram normais. A avaliação radiológica da bacia revelou contudo anomalias metafisárias, epifisárias e acetabulares que sugeriam uma displasia esquelética, sendo orientada para a consulta de Genética.

Aos 3 anos era evidente uma baixa estatura rizomélica com 80 cm (P50 dos 17 meses) associada a um baixo peso de 10,7 kg (P50 dos 18 meses) e perímetro cefálico de 48,5 cm (P25). Tinha ainda limitação da extensão dos cotovelos, lordose lombar, coxa vara bilateral, *genu varum* e não apresentava dismorfismos crâneofaciais (Fig. 1). O desenvolvimento psicomotor era normal.

Nas radiografias do esqueleto observaram-se metáfises largas e epífises pequenas e irregulares (Fig. 2). Na coluna, os corpos vertebrais tinham superfície irregular e proeminências anteriores (Fig. 3) e, na bacia, era evidente um acetábulo pouco desenvolvido, epífises femorais superiores pequenas e alargamento metafisário.

As alterações encontradas permitiram concluir pelo diagnóstico de pseudocondroplasia. A família foi informada acerca do prognóstico e foi efectuado o aconselhamento genético.

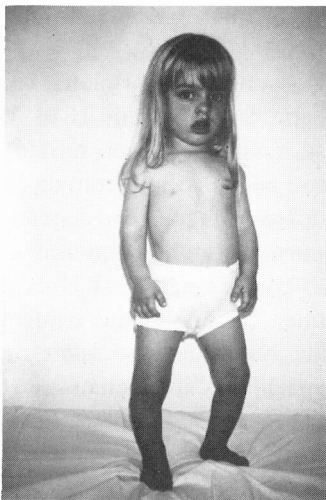


FIG. 1 – Caso n.º 1: Baixa estatura rizomélica sem dismorfismos crâneofaciais.



FIG. 2 – Caso n.º 1: Irregularidades metafisárias e epifisárias dos ossos do braço e antebraço.



FIG. 3 – Caso n.º 1: Corpos vertebrais irregulares e com proeminências anteriores.

### Caso clínico n.º 2

A.P.S.V. do sexo feminino é filha de um casal saudável e consanguíneo (coeficiente de consanguinidade de 1/32) e tem um irmão de 10 anos saudável, não havendo na família referência a baixa estatura ou a problemas osteoarticulares. Tinha uma baixa estatura valorizada a partir dos 2-3 anos. A menarca foi aos 13 anos com desenvolvimento pubertário adequado. Aos 18 anos foi enviada à consulta de Ortopedia do nosso hospital por pretender efectuar alongamentos ósseos. Os exames radiológicos evidenciaram anomalias metafisóepifisárias compatíveis com uma displasia óssea e foi orientada para a consulta de Genética.

Referia queixas ligeiras nas articulações coxo-femorais e ao exame objectivo tinha uma baixa estatura rizomélica com 141 cm (P50 dos 10 anos), 50 kg de peso

(P25) e perímetro cefálico de 54 cm (P50). Não tinha dismorfismos crâneos faciais nem deformidades ou limitação da mobilidade articular.

As radiografias do esqueleto revelaram encurtamento dos ossos longos com achatamento das superfícies articulares e alargamento metafisário com acentuação da tuberosidade deltoideia do úmero (Fig. 4). Nas mãos, os metacárpicos e falanges eram curtos com metáfises alargadas (Fig. 5). Na bacia, os acetábulos eram pouco desenvolvidos e as cabeças femorais achatadas e irregulares (Fig. 6). As radiografias do crânio e da coluna foram normais.

Foi colocado o diagnóstico de pseudocondroplasia e realizado o aconselhamento genético.

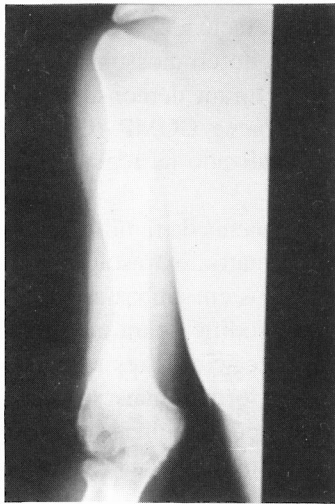


FIG. 4 – Caso n.º 2: Metáfises largas e irregulares com acentuação da tuberosidade deltoideia.

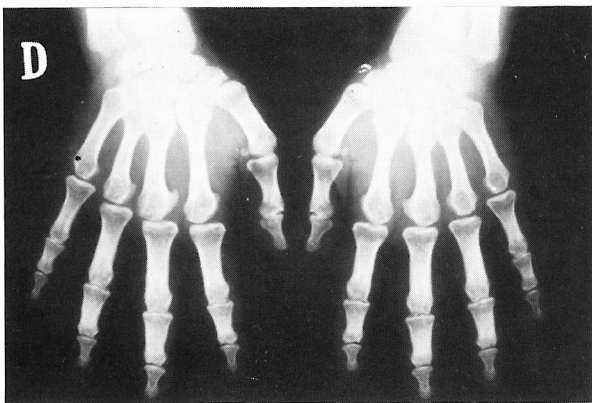


FIG. 5 – Caso n.º 2: Metacárpicos e falanges curtos com metáfises alargadas.

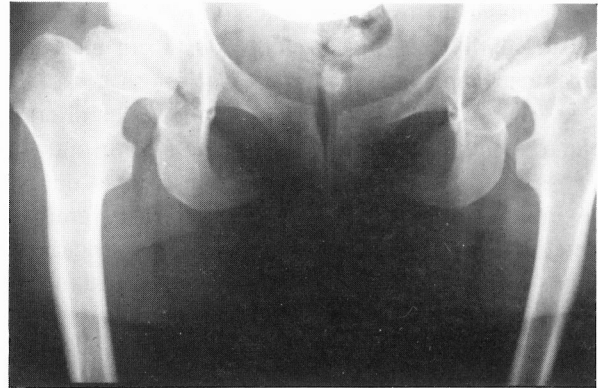


FIG. 6 – Caso n.º 2: Hipoplasia acetabular. Epífises proximais do fêmur estreitas e irregulares.

### Discussão

A pseudocondroplasia é uma das displasias ósseas mais frequentes. A estatura final situa-se entre 90 e 145 cm<sup>4</sup>.

Existe habitualmente limitação da extensão dos cotovelos e hiperlaxidez ligamentar nas outras articulações que contribuem para o estabelecimento de deformidades variáveis nos membros inferiores e coluna <sup>(1, 3)</sup>. As alterações esqueléticas evoluem para uma osteoartrite prematura que se inicia nos membros inferiores e é evidente no início da idade adulta <sup>(5)</sup>.

O diagnóstico depende sobretudo das alterações radiológicas: As radiografias do crânio são normais. Nos ossos longos é evidente um encurtamento marcado com alargamento metafisário e epífises pequenas e irregulares. Na coluna, nos primeiros anos de vida, os corpos vertebrais são biconvexos e com superfície irregular. Estas alterações tendem a desaparecer na idade adulta, evoluindo para platispondilia ou para uma configuração normal. A hipoplasia da apófise odontoide é possível, com risco de compressão medular <sup>(1, 3, 6, 7)</sup>.

O atingimento metafiso-epifisário em ambos os casos clínicos que descrevemos e as anomalias da coluna no primeiro caso são consistentes com o diagnóstico de pseudocondroplasia. A inexistência no segundo caso de alterações da coluna está de acordo com a apresentação habitual da pseudocondroplasia na idade adulta, mas dificulta o diagnóstico diferencial com as formas mais severas de uma outra displasia óssea: a displasia epifisária múltipla.

A variabilidade clínica verificada nestes dois casos é uma das características da pseudocondroplasia. Esta heterogeneidade foi já realçada em 1969 por Hall e Drost

que propuseram uma classificação em quatro tipos, de acordo com a gravidade clínica e o tipo de hereditariedade (dois de transmissão autossômica dominante e dois de transmissão autossômica recessiva) <sup>(1)</sup>.

Esta subdivisão foi entretanto posta em causa: uma comparação entre as características clínicas e radiológicas de vários casos não conseguiu evidenciar diferenças que claramente os pudessem distinguir <sup>(8)</sup>. Por outro lado foi possível constatar a existência de formas de gravidade muito variável dentro de uma mesma família <sup>(1)</sup>. Assim, não há elementos a favor da classificação em subtipos diferentes mas sim argumentos para admitir uma variabilidade fenotípica importante nesta entidade <sup>(1, 7)</sup>.

Em relação à forma de transmissão, a hereditariedade autossômica dominante sempre foi a mais frequentemente observada. A hereditariedade autossômica recessiva foi sugerida pela constatação de várias famílias em que existiam mais do que um descendente afectado de casais normais. Contudo, mais tarde, alguns destes doentes que se presumia terem uma forma autossômica recessiva vieram a ter descendentes afectados. Estas situações são compatíveis com uma transmissão autossômica dominante, justificando-se a ocorrência em vários descendentes de um casal saudável pela existência de mosaïcismo gonadal num dos progenitores saudável <sup>(1, 9)</sup>. A possibilidade de transmissão autossômica recessiva tornou-se por isso muito improvável.

A existência na pseudoachondroplasia de situações de mosaïcismo somático e gonadal foi demonstrada por estudos moleculares em 1997 <sup>(9)</sup>. Esta situação tinha sido também já documentada em duas outras displasias esqueléticas de hereditariedade autossômica dominante, a acondroplasia e a osteogénese imperfecta tipo II <sup>(9)</sup>, facto com implicações no aconselhamento genético.

Os casos que descrevemos são únicos na família. Tudo indica tratar-se, em ambos, de uma situação de hereditariedade autossômica dominante com origem numa neomutação ou, menos provavelmente, num mosaïcismo germinal de um dos progenitores. Assim, os indivíduos afectados terão uma probabilidade de transmitir a doença à descendência de 50% enquanto que o risco para outros descendentes dos seus progenitores saudáveis será inferior a 5% (atendendo à possibilidade de mosaïcismo gonadal).

A displasia epifisária múltipla (MED) é uma outra displasia óssea de hereditariedade autossômica dominante que tem também origem em mutações no gene COMP. Caracteriza-se por baixa estatura rizomélica menos marcada que na pseudoachondroplasia (PSACH), com alterações epifisárias e metafisárias semelhantes mas sem envolvimento da coluna. Como em alguns casos de PSACH as alterações vertebrais se resolvem na idade adulta, as formas ligeiras de PSACH e as formas mais

severas de MED (tipo Fairbank) podem ser difíceis de distinguir após a puberdade <sup>(3)</sup>.

O segundo caso clínico que descrevemos apresenta de facto, características também compatíveis com o diagnóstico de MED.

Os novos dados da Biologia Molecular permitem actualmente entender a sobreposição verificada na expressão fenotípica de ambas as situações e, brevemente, possibilitarão oferecer às famílias afectadas o diagnóstico pré-natal ou pré-sintomático.

Em 1993, a análise histológica das cartilagens na MED revelou inclusões intracitoplasmáticas nos condrócitos com características sobreponíveis às já anteriormente descritas na PSACH, sugerindo uma patogénese semelhante <sup>(10)</sup>.

Entre 1994 e 1995 foi, para ambas as entidades (PSACH e MED), efectuado o mapeamento cromossómico no braço curto do cromossoma 19 <sup>(11, 12)</sup>. Finalmente, ainda em 1995, foram demonstradas nas duas situações, mutações no gene COMP (Cartilage Oligometric Matrix Protein), localizado na região 19p12-13.1 previamente identificada <sup>(13, 14)</sup>.

COMP é uma proteína da família das trombospondinas que se encontra na matriz extracelular da cartilagem. As mutações identificadas em ambas as situações localizam-se numa zona que codifica para uma região relacionada com o transporte de cálcio. Estes resultados demonstram que a PSACH e as formas mais severas de MED (tipo Fairbank), são situações alélicas e sugerem um papel fundamental do transporte de cálcio na estrutura e função da COMP <sup>(14)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM number: #177170:7/2/96. World Wide Web URL: <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
2. Emery AEH. Genetic Disorders in Portraits. *Am J Hum Genet* 1996; 66: 334-9.
3. Jones KL. Pseudoachondroplasia. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. WB Saunders Company 1997: 354.
4. Oxford Medical Databases: Dysmorphology. 29/5/96. Pseudoachondroplasia.
5. McKeand J, Rotta J, Hecht JT. Natural History Study of Pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 1996; 63: 406-10.
6. Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG. Pseudoachondroplasia. In: Atlas of skeletal dysplasias. Churchill Livingstone 1985: 239-57.
7. Rimoin DL, Lachman RS. Pseudoachondroplasia. In: McKusick's heritable disorders of connective tissue. Mosby 1993: 616-20.
8. Wynne-Davies R, Hall CM, Young ID. Pseudoachondroplasia: clinical diagnosis at different ages and comparison of autosomal dominant and recessive types. A review of 32 patients (26 kindreds). *J Med Gen* 1986; 23: 425-34.
9. Ferguson HL, Deere M, Evans R, Rotta J, Hall JG, Hecht JT. Mosaicism in Pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet*; 70: 287-91.

10. Stanescu R, Stanescu V, Muriel MP, Maroteaux P. Multiple epiphyseal dysplasia, Fairbank type: morphologic and biochemical study of cartilage. *Am J Med Genet* 1993; 45: 501-7.
11. Hecht JT, Francomano CA, Briggs MD, Deere M, Conner B, Horton WA, Warman M, Cohn DH, Blanton SH. Linkage of typical pseudoachondroplasia to chromosome 19. *Genomics*, 1993; 18: 661-6.
12. Oehlmann R, Summerville GP, Yeh G, Weaver EJ, Jimenez SA, Knowlton RG. Genetic Linkage Mapping of Multiple Epiphyseal Dysplasia to the Pericentromeric Region of Chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 3-10.
13. Hecht JT, Nelson LD, Crowder E, Wang Y, Elder FB, Harrison WR, Francomano CA, Prange CK, Lennon GG, Deere M, Lawler J. Mutations in exon 17B of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) cause pseudoachondroplasia. *Nature Genet* 1995; 10: 325-9.
14. Briggs MD, Hoffman SMG, King LM, Olsen AS, Mohrenweiser H, Leroy JG, Mortier GR, Rimoin DL, Lachman RS, Gaines ES, Czekleniak JA, Knowlton RG, Cohn DH. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nature Genet* 1995; 10: 330-6.

*Correspondência:* Jorge M. Saraiva  
Consulta de Genética  
Hospital Pediátrico de Coimbra  
Av. Bissaya Barreto  
3000 Coimbra