

## Caso clínico

# Síndrome de Conradi-Hünemann.

## Reporte de un caso

Ricardo Jorge Hernández Herrera,\* Myriam Mayela Luna Martínez,<sup>†</sup> Eva Alejandra Mandujano Caballero<sup>†</sup>

\* Pediatra Investigador.

<sup>†</sup> E. Esc. de Enfermería del IMSS.

Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, Departamento de Genética. Monterrey, N.L.

### Resumen

Se reporta paciente femenino de dos meses de edad con enanismo neonatal asociado a condrod displasia punctata, acortamiento asimétrico femoral y síndrome ictiosiforme. La madre refiere un primo tercero con patología de columna no especificada y la abuela materna con dermatosis al igual que la madre. Los padres son jóvenes, no consanguíneos, sin antecedentes laborales o ambientales de riesgo y niegan alcoholismo, tabaquismo o drogadicción. El padre es epiléptico y recibe tratamiento con carbamazepina, ácido valproico y difenilhidantoína desde los 12 años de edad. La madre es portadora de una displasia esquelética, con cifoescoliosis e hiperqueratosis en su segunda gesta y con cesárea previa de 36 semanas que culminó en cesárea y obtuvo producto de 2.2 kg, talla de 42 cm, perímetro cefálico de 31 cm y recibió una calificación de Apgar de 7-8. Presenta ictiosis generalizada, fisuras palpebrales oblicuas, cuello corto, acortamiento rizomélico y asimétrico de miembros inferiores, tórax angosto y ancho, descamación en piel, con zonas de alopecia areata, con pliegue palmar y clinodactilia de mano derecha, polidactilia; en estudio radiológico se observan calcificaciones periarticulares, principalmente en hombros y rodillas; en columna se observó platiespondilia sin cifoescoliosis, ensanchamiento metafisiario de huesos largos, con acortamiento femoral asimétrico. El síndrome de Conradi Hünemann (CH) se asocia a enanismo neonatal, síndrome ictiosiforme, con acortamiento femoral asimétrico y condrodistrofia punctata. La madre, con presencia de hiperqueratosis y escoliosis, apoya a la herencia dominante ligado al cromosoma X, característica de este síndrome. No se realizaron estudios de biopsia ni moleculares. Es el único caso que se ha observado en 20 años, por lo que estimamos una frecuencia no mayor a 1 en 400,000 nacidos.

**Palabras clave:** Conradi-Hünemann, síndrome.

### Abstract

A case of a female newborn with features of skeletal dysplasia with short stature, punctata chondrodysplasia, and ichthiosiform skin syndrome is described. The mother refers a third cousin with a column defect, and the grandmother was skin affected (probable hyperkeratosis).

The father is epileptic treated with carbamazepin, valproic acid and hydantoin since 12 years old. The mother has a skin disorder and congenital scoliosis. Both parents had no other risk factors for the purpose. This second gestation ended at 36 weeks by cesarean with 2.2 k female delivery, 42 cm height, without asphyxia. This new born had many features corresponding to a dysplastic neonatal nanism, ichthiosiform syndrome, femur asymmetrical shortening, polydactily, short neck, clinodactily on right hand, and periarticular calcifications mainly in shoulders and knee, plathiespondily, and had no scoliosis.

Strongly suggesting a Conradi Hünemann syndrome (CHS).

The family history showed dominant heritage, expressed in the mother, with ichthiosiform syndrome and scoliosis; features that are present in the CHS. The main differentiation is with rizomelic chondrodysplasia punctata form, but it has a autosomic recessive heritage and is lethal in man, with only 27% ictiosiform syndrome associated, therefore the mother should not be affected, if she was an heterocigotyc carrier. No skin biopsies were done. This is the first case seen along 20 years in a high rate Gineco-Obstetric Unit, we estimated a frequency of one every 400,000 newborn.

**Key words:** Conradi-Hünemann, syndrome.

### ANTECEDENTES

La condrodistrofia punctata (CP) suele observarse en un sinnúmero de diferentes enfermedades genéticas, tales como: gangliosidosis, mucopolisidosis, trisomía 21, o puede ser adquirida *in utero* como en el caso de terapia a la madre, embriopatía por warfarina, fenacetina, síndrome fetal-alcohol e hidantoin-

na; y ha sido encontrada más frecuentemente con dermatosis ictiosiforme.<sup>1</sup> Existe una gran variedad de dermatosis ictiosiforme incluyendo (CP) rizomélica (autosómico recesiva), ligada al cromosoma X dominante, autosómica dominante, hemidislplasia congénita asociada a eritrodermia ictiosiforme y defectos en los miembros (CHILD). Existe un gran número de enfermedades que pueden provocar síndrome ictiosiforme en el recién nacido; son causas raras las asociadas a talla baja neonatal y condrodistrofia punctata como en el síndrome de CH.<sup>2</sup> Los casos de CH son letales en el hombre; este síndrome

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatriademexico>

es provocado por un defecto en la biosíntesis de colesterol, con una deficiencia de la esteroil delta 8-delta 7- isomerasa como resultado de la mutación del gen de EBP (CDPX2) situado en el cromosoma Xp11.22-23; puede ser detectado en cultivo de fibroblastos en medio depletado de lipoproteínas y se hereda con carácter dominante ligado al cromosoma X. Recientemente se ha encontrado el defecto primario en CH, el cual está relacionado con delta 8, delta 7 esteroil-isomerasa (proteína de unión emopamil EBP), la que cataliza el paso intermedio de la conversión de lanosterol a colesterol,<sup>3</sup> aunque se han reportado otras mutaciones nuevas con relación al EBP (C->G439) en el exon 4 terminando en una sustitución del R147G aminoácido.<sup>4</sup> Se han publicado 10 casos de este síndrome en los últimos 10 años; en la mayoría se realizó el diagnóstico en base a datos clínicos y radiológicos y algunos en biopsia de piel.

#### PACIENTES Y MÉTODOS:

Se revisó el registro médico y radiografías de un paciente con presencia de condrodiasplasia punctata y anomalías espinales en la madre. Se efectuó diagnóstico diferencial con las otras causas de condrodiasplasia punctata y se definió clínicamente el síndrome de Conradi-Hünemann por exclusión. Los hallazgos clínicos buscados más importantes fueron presencia de acortamiento de extremidades, ictiosis, acortamiento asimétrico de fémur, punteado en articulaciones comprobado por la radiografía, antecedente de un caso familiar; en éste, la madre era la afectada, por lo que se involucra una herencia dominante. Se reporta además la posible frecuencia de la patología en nuestro medio y el tipo de herencia mendeliana involucrada.

#### RESULTADOS

Se reporta paciente femenino de dos meses de edad con displasia esquelética asociada a enanismo neonatal, condrodiasplasia punctata y síndrome ictiosiforme. Como antecedentes, la madre refiere un primo tercero con defecto en columna, y la abuela materna con problema cutáneo.

Ambos padres son jóvenes y no consanguíneos, sin antecedentes laborales o ambientales de riesgo, y niegan alcoholismo, tabaquismo o drogadicción. El padre es epiléptico y recibe tratamiento con carbamazepina, ácido valproico y difenilhidantoína desde los 12 años de edad. La madre es portadora de una displasia esquelética, con escoliosis e hiperqueratosis. Es producto de la segunda gesta de un embarazo de 36 semanas que culmina en cesárea; se obtuvo niña de un peso de 2.200 kg, talla 42 cm, perímetro cefálico 31 cm y Apgar de 7-8. El neonato con ictiosis generalizada y acortamiento asimétrico de miembros inferiores (*Figuras 1 y 2*), polidactilia preaxil, cuello corto, tórax angosto y ancho, descamación en piel, con zonas de alopecia areata, con pliegue palmar y clinodactilia en mano derecha, fisuras palpebrales oblicuas, calcificaciones periarticulares

(*Figura 3*), y en apófisis transversas, platiespondilia. La hiperqueratosis no respeta las líneas de Blaschko. Este tipo de enanismo neonatal asociado a calcificaciones periarticulares (condrodistrofia punctata) y a síndrome ictiosiforme, con acortamiento femoral asimétrico, se relaciona con padecimientos hereditarios y adquiridos; por el antecedente materno, nos orientamos a la primera opción; de los tipos de enanismo con acortamiento asimétrico de extremidades que se asocian a hiperqueratosis o descamación se encuentran el síndrome de CHILD, asociado a hipomelia unilateral pero respetan las líneas de Blaschko; y calcificaciones periarticulares, las cuales se presentan en la condrodiasplasia rizomélica: autosómico recesiva y dominante ligada al cromosoma X. En ambas se describe el acortamiento asimétrico y asociación con el síndrome ictiosiforme, pero además de que en nuestro paciente el tipo de herencia es compatible con la dominante ligada al cromosoma X, la letalidad en la rizomélica recesiva es mayor, y nuestro paciente fue egresado del hospital con la madre. Así, el diagnóstico más probable en el paciente es el síndrome de Conradi-Hünemann.

#### DISCUSIÓN

Existe una gran variedad de dermatosis ictiosiforme, en la hemidiasplasia congénita asociada a eritrodermia ictiosiforme



Figura 1. Asimetría femoral y calcificaciones periarticulares.



Figura 2. Sd. Conradi-Hünermann. Nótese la hiperqueratosis generalizada.



Figura 3. Calcificaciones periarticulares en hombro y rodilla.

y defectos en los miembros (CHILD); la hiperqueratosis es unilateral y bien delimitada, lo que en nuestro paciente no se presentó; estos desórdenes pueden involucrar a los peroxisomas, microsomas o lisosomas.<sup>1</sup> Se describe afección cutánea en la mayor parte de la piel;<sup>4</sup> otras referencias reportan en forma unilateral para algunos síndromes con acortamiento bilateral del húmero, polidactilia en una mano.<sup>1</sup> En forma histológica, se apoya el diagnóstico en encontrar nódulos hiperqueratósicos con depósitos de calcio, lo cual es un hallazgo característico.<sup>5</sup> Las displasias esqueléticas asociadas a enanismo neonatal resaltan las que se asocian a calcificaciones periarticulares (condrodistrofias punctatas); el estudio clínico a efectuar para diferenciarlas es básicamente clínico, en donde con la presencia de síndrome ictiosiforme se descartan las no asociadas a ictiosis. Así, de las CP con ictiosis figuran las asociadas al acortamiento rizomélico de las extremidades, como en el caso de nuestro paciente. Y las variedades recesivas y ligadas al X dominante se diferencian por la presencia del acortamiento femoral asimétrico, lo que sucede en el caso de SCH, ahora SCH-H. Algunos pacientes con la variedad rizomélica y otros con la no rizomélica se han relacionado con la misma mutación, lo que indica que el defecto en el mismo gen puede expresarse de las dos formas.<sup>6</sup>

El diagnóstico diferencial con el síndrome de condrodislplasia punctata tipo rizomélico, en el que se observa acortamiento asimétrico y dermatitis ictiosiforme hasta en un 27% de los pacientes, se hereda en forma recesiva; en nuestro paciente, la madre se encontraba afectada con escoliosis (carácter dominante), que además también se presenta en el SCH, y por otro lado, aunque se reporta con retardo

mental (regularmente son letales en el hombre y muchos se mueren en la etapa neonatal), en nuestro paciente se egresó con la madre en buen estado general de salud.

En los síndromes de CHILD y Conradi-Hünemann, ambos considerados como un defecto en la biosíntesis del colesterol, se presentan defectos cutáneos y esqueléticos, los cuales incluyen condodistrofia punctata, acortamiento de huesos largos, ictiosis, hiperqueratosis; típicamente se presentan desde el nacimiento y en el CDPX2 la expresión de dichas alteraciones regularmente es bilateral y asimétrica, y en el CHILD regularmente es unilateral y con más frecuencia afecta al lado derecho del cuerpo, pero cuando se afecta el lado izquierdo es más severo.<sup>7</sup> A diferencia de la condrodysplasia punctata rizomélica (autosómico recesiva), la cual se asocia a miembro corto, deficiencia mental con o sin espasticidad, microcefalia, cataratas, displasia ictiosiforme de la piel, muesca coronal vertebral, mueren antes de cumplir 1 o 2 años de edad.<sup>8</sup> Hay casos reportados con cataratas, facies de koala, aplanamiento del puente nasal, contracturas en pies, múltiples calificaciones paraespinales,

así como en epífisis proximales y distales femorales, acortamiento bilateral del húmero con polidactilia de la mano derecha, aracnodactilia de mano izquierda, ictiosis unilateral bien remarcada por el lado izquierdo.<sup>1</sup>

Es suficiente la historia familiar (herencia dominante), la presencia de ictiosis congénita, que se muestra en las fotografías clínicas del neonato afectado, y la presencia de condrodysplasia punctata con acortamiento rizomélico asimétrico de fémur para descartar la presencia de otras condrodysplasias punctatas que no presentan estas características para comprobar clínicamente que en este paciente se trata del síndrome de CH, signos patognomónicos ausentes en los otros síndromes asociados a condrodysplasia punctata.

Este caso es el único observado en los últimos 15 años en nuestro nosocomio. La incidencia de este padecimiento es muy rara y estimamos una tasa alrededor de 1 en 300,000 nacimientos.

Además, por el tipo de herencia (madre afectada) se corrobora la herencia ligada al X dominante, característica de síndrome Conradi-Hünemann.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dipreta E, Smith K, Skelton H. Colesterol metabolism defect associated with Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Int J Dermatol* 2000; 39(11): 846-850.
2. Vahlquist A, Ganemo A, Pigg M, Virtanen M, Westermark P. The clinical spectrum of congenital ichthyosis in Sweden: a review of 127 cases. *Acta Dermato-Venerol* 2003; 83(213): 34-47.
3. Simpson D, Izatt L, Topham E, Whittock N, Wakelin S. A new case of X-linked dominant chondrodysplasia punctata. *Br J Dermatol* 2002; 147(62): 20.
4. Becker K, Csikos M, Horvath A, Karpati S. Identification of a novel mutation in 3 [beta]-hydroxysteroid-[DELTA]8-[DELTA]7-isomerasa in a case of Conradi-Hünemann-Happle syndrome. *Exp Dermatol* 2001; 10(4): 286-289.
5. Yanagihara M, Ueda K, Asano N, Ozawa T, Nakatani A, Hirose M. Usefulness of histopathologic examination of thick scales in the diagnosis of X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle). *Ped Dermatol* 1996; 13(1): 1-4.
6. Motley-AM, Tabak HF, Smeitink E, Poll TBT, Barth PG, Wanders RJ. Non-rhizomelic and rhizomelic chondrodysplasia punctata within a single complementation group. *Biochim-Biophys Acta* 1996; 1315(3): 153-8.
7. Waterham HR. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Clin Genet* 2002; 61(2): 393-403.
8. Keneth Jones. Síndrome de condrodysplasia punteada tipo Conradi-Hünemann. Atlas de Malformaciones Congénitas 1990, 4ª ed: 371-372.

Correspondencia:  
Dr. Ricardo Jorge Hernández Herrera  
E-mail: richdzher@hotmail.com