

Cartilage-hair hypoplasia. A case report

Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso

Tamara Aidé Staines-Boones,¹ María Guadalupe González-Villarreal,² Cecilia Hernández-Fernández³

Abstract

Background: Cartilage-hair hypoplasia is a rare autosomal recessive disease, which is characterized by metaphyseal chondrodysplasia and thin hair. It can be accompanied by immunological disorders in varying degrees.

Clinical case: The case of a 35-month-old girl is described. Since her birth, with growth restriction, she has developed pneumonia eleven times, malabsorption syndrome and aganglionic megacolon, which is why she was diagnosed with cartilage-hair hypoplasia, with expression of non-severe combined immunodeficiency. The decision was to proceed with hematopoietic stem cell transplantation. At the time of this report, the patient was free from infectious processes.

Conclusion: Cartilage-hair hypoplasia is a condition with diverse clinical features and different degrees of immunodeficiency. As part of the treatment, it is possible to perform haematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Cartilage-hair hypoplasia; Non-severe combined immunodeficiency; Hematopoietic stem cell transplantation

Este artículo debe citarse como: Staines-Boone TA, González-Villarreal MG, Hernández-Fernández C. Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):379-383

ORCID

Tamara Aidé Staines-Boones, 0000-0003-0776-8162; María Guadalupe González-Villarreal, 0000-0001-5521-2340; Cecilia Hernández-Fernández, 0000-0003-3818-1129

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología, Monterrey, Nuevo León, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades 25, Servicio de Hematología, Monterrey, Nuevo León, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Correspondencia: Cecilia Hernández-Fernández
ceciliahernandezfdez@gmail.com

Recibido: 2018-10-13

Aceptado: 2019-02-15

DOI: 10.29262/ram.v66i3.561



Resumen

Antecedentes: La hipoplasia cartílago-cabello es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, caracterizada por condrodisplasia metafisaria y cabello fino. Puede estar acompañada de alteraciones inmunológicas en distintos grados.

Caso clínico: Niña de 35 meses de edad, quien desde su nacimiento mostró restricción del crecimiento; desarrolló 11 cuadros de neumonía, síndrome de malabsorción y megacolon agangliónico, por lo que se diagnosticó hipoplasia cartílago-cabello, con expresión de inmunodeficiencia combinada no severa. Se decidió trasplante de células madre hematopoyéticas. Al momento de este informe, la paciente estaba libre de procesos infecciosos.

Conclusión: La hipoplasia cartílago-cabello es un padecimiento con rasgos clínicos y distintos grados de inmunodeficiencia. Como parte del tratamiento es posible realizar trasplante de células madre hematopoyéticas.

Palabras clave: Hipoplasia cartílago-cabello; Inmunodeficiencia combinada no severa; Trasplante de células madre hematopoyéticas

Abreviaturas y siglas

RMRP, endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial

Antecedentes

La hipoplasia cartílago-cabello es una inusual enfermedad autosómica recesiva.^{1,2,3} Su frecuencia estimada es de 1: 23 000 recién nacidos,¹ mientras que en la Vieja Orden Amish es hasta de 1:1000, de acuerdo con lo mencionado por McKusick.⁴

Es un padecimiento condicionado por la mutación de un componente de ARN, perteneciente a la endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial (RMRP); gen localizado en el cromosoma 9p12 y más recientemente en el cromosoma 9p13.3. Se ha descrito constantemente un cambio de RMRP 70A > G (en 92 % de los casos), que forma una subunidad de ARN no traducida de la ribonucleoproteína endorribonucleasa RNasa MRP, lo que ocasiona un defecto en el procesamiento ribosomal,^{1,2,4,5,6} ya que puede modificar el desarrollo de células de alto crecimiento como condrocitos y linfocitos.⁷ De esta manera se genera su expresión clínica con alteraciones esqueléticas e inmunológicas. Cuando hay alteraciones en la caja TATA pueden surgir enfermedades graves y mortales.^{2,3,8,9}

Clinicamente los pacientes padecen condrodisplasia metafisaria, caracterizadas por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebrantable y ligeramente claro),^{4,10} entre otras.

Caso clínico

Niña de 35 meses de edad, hija de la quinta casta. A su nacimiento, de 40 semanas de gestación, se encontró talla con restricción del crecimiento intrauterino. Experimentó infecciones recurrentes de vías respiratorias: el primer cuadro de neumonía ocurrió a los ocho meses de edad; en total llegó a cursar 11 neumonías, ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*. También desarrolló síndrome de malabsorción desde los 11 meses de edad; al realizar la biopsia de colon se identificó megacolon agangliónico. Para disminuir la frecuencia de las infecciones se decidió iniciar infusión de gammaglobulina intravenosa, sin cambios en el hábito intestinal o mejoría en el crecimiento.

En la exploración física se encontró talla en percentil -3 para la edad (74 cm); peso en el percentil -3 para la edad (8 kg), con alopecia difusa y asimetría de extremidades, abdomen globoso, asas distendidas y sin hepatoesplenomegalia (figura 1). Los exámenes de laboratorio indicaron ligera elevación de inmunoglobulinas, anemia normocítica hipocrómica y disminución de linfocitos CD4, CD8 y CD45 (cuadro 1). Las pruebas para VIH y STORCH fueron negativas. La somatomedina C fue de 42.5 ng/mL. Mediante biopsia de colon se identificaron vellosidades intestinales íntegras y agangliosis.



Figura 1. Asimetría de extremidades, cabello fino y escaso, condrodisplasia metafisaria, biopsia de colon con agangliosis.

La paciente reunió criterios clínicos para el diagnóstico de hipoplasia cartilago-cabello. Debido a los datos de inmunodeficiencia combinada no grave, se decidió trasplante de células madre hematopoyéticas, con quimerismo logrado a 100 %. Al momento de este informe, la paciente se mantenía sin procesos infecciosos, con mejoría clínica, pero sin mejoría de talla.

Discusión

La hipoplasia cartilago-cabello es un trastorno secundario a una mutación de un componente en el complejo de endorribonucleasa del ARN mitocondrial, la cual condiciona un defecto en el procesamiento ribosomal (RMRP) y en la progresión del ciclo de células con

rápido crecimiento (linfocitos y condrocitos), lo que puede explicar sus manifestaciones, ya que interviene en el desarrollo de las células de alto crecimiento como el cartílago y los linfocitos.^{4,5}

La paciente descrita presentó talla corta^{4,6} desde el nacimiento. La probabilidad de diagnóstico prenatal es de 76 a 93 %.² Aunque se observan diferentes expresiones clínicas (cuadro 2),^{1,2,3,4,5,10,11} la condrodisplasia metafisaria es definida por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebradizo y ligeramente claro).^{4,10} La estatura aproximada de estos pacientes es de 100.7 a 149 cm, con daño progresivo desde el nacimiento, circunferencia cefálica normal y detención del crecimiento en la adolescencia.^{1,4,6,12}

Cuadro 1. Biometría hemática, citometría del flujo e inmunoglobulinas séricas de paciente

Ítem	Previo a trasplante		Posterior a trasplante		Ítem	Previo a trasplante	
	Media	Rango	Media	Rango		Media	Rango
IgA (mg/dL)	283	16.6-69.7	84	25-154	CD45 (células/ μ L)	700	410-1590
IgM (mg/dL)	211	23.5-134.0	56	43-196		45 %	33-58 %
IgG (mg/dL)	1550	366-1063	1109	463-1236	CD3 (células / μ L)	277	690-2540
Leucocitos (K/ μ L)	13 300	4.6-10.2	5 330	4.6-10.2		40 %	54-79 %
Linfocitos (K/ μ L)	1 000	0.60-3.40	1400	0.60-3.40	CD4 (células/ μ L)	106	
Neutrófilos (K/ μ L)	10 600	2.00-6.90	2900	2.00-6.90		15 %	
Hemoglobina (g/dL)	9	12-10.5	12.1	12-10.5	CD8 (células/ μ L)	20	
Hematócrito (%)	28	36-33	36	36-33		3 %	
					CD19 (células/ μ L)	254	
						36 %	
					CD56 (células/ μ L)	152	
						22 %	

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas descritas en hipoplasia cartílago-cabello^{1,2,3,4,5,10,11}

Óseas	Condrodisplasia metafisaria	Infecciosas	Infecciones por varicela
	Deformidad en varo de extremidades inferiores		Neumonías
	Estatura corta	Gastrointestinales	Infecciones gastrointestinales
	Hipermovilidad atlantiodea (C1-C2)		Enfermedad de Hirschsprung/megacolon
	Hiperlaxitud ligamentaria		Malabsorción
	Escoliosis		Estenosis anal
	Hiperlordosis lumbar		Atresia esofágica
Lesiones quísticas, irregulares y epífisis globular en fémur	Endocrinológicas	Falla de medro	
Hematológicas	Anemia hipoplásica	Dermatológicas	Falla testicular con concentraciones normales de testosterona (baja cuenta de espermatozoides, testículos pequeños)
	Diseritropoyesis		Deformidades en uñas
	Linfopenia		Cabello fino y escaso
	Displasia de médula ósea	Neoplasias	Cabello claro
	Defectos en la proliferación celular		Piel delgada
	Aumento de la apoptosis celular		Linfoma no Hodgkin
	Pobre respuesta a mitógenos		Leucemia
Inmunológicas	Inmunodeficiencia combinada (en distintos grados)	Pulmonares	Carcinoma basocelular
	Deficiencia de IgG		Bronquiectasias
	Deficiencia de IgA		
	Baja cuenta o ausencia de linfocitos T		

Se ha considerado que la gravedad de la inmunodeficiencia se corresponde con el grado de anemia y falla de medro, no así con la afección esquelética.^{2,8} La inmunodeficiencia se caracteriza por ausencia y disminución de células T o alteraciones en la función, además de defectos en el ciclo de las células y apoptosis incrementada, en especial en el desarrollo tímico.^{2,7,8,10} Los pacientes con afectación grave presentan inmunodeficiencia combinada severa con fenotipo característico T⁻B^{+/-}NK⁺.^{7,8}

La inmunidad humoral puede verse afectada o no y demostrar deficiencia selectiva de anticuerpos por medio de respuesta a polisacáridos.^{1,2,13} Los pacientes llegan a presentar infecciones frecuentes (60 %) o recurrentes (32 %).^{1,4} La paciente descrita presentó datos de inmunodeficiencia combinada, no grave, con reducción de la cuenta de linfocitos T; tuvo mejoría con la administración de gammaglo-

bulina humana intravenosa, con disminución de la frecuencia y gravedad de las infecciones.

En este grupo de pacientes se ha registrado formación de bronquiectasias tempranas y progresivas.^{3,6} Existen reportes de pacientes que desarrollan inflamación granulomatosa, en especial aquellos con mutación en el gen RMRP, sin alteraciones esqueléticas,⁵ de las cuales la desproporción de las extremidades inferiores es característica.²

Otras alteraciones son la laxitud ligamentaria de articulaciones metacarpianas, falángicas e interfalángicas, subluxación del radio, desproporción en la longitud de la fibula acompañada de la tibia, angulación en varo de las extremidades; en el esqueleto axial, subluxación de C1 y C2, además de hiperlordosis y escoliosis.⁴

En cuanto a las afectaciones gastrointestinales, McKusick identificó megacolon agangliónico en algunos pacientes, lo que puede desarrollar

síndrome de malabsorción y enfermedad de Hirschsprung.⁴

A mayor edad, entre los 15 y 44 años, los pacientes pueden presentar neoplasias, principalmente linfoma no Hodgkin y carcinoma basocelular.^{2,3,6,7}

Tratamiento

Si los pacientes presentan alteraciones inmunológicas humorales se recomienda gammaglobulina intravenosa,⁴ que disminuye la frecuencia de infecciones pero sin impacto en el desarrollo esquelético. El único

tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas,^{5,7,13} que fue realizado a la paciente descrita, quien obtuvo buenos resultados.

Conclusiones

Describimos el presente caso debido a la baja frecuencia de la enfermedad. Los cambios inmunológicos asociados con la displasia cartilago-cabello obligan a la identificación temprana del diagnóstico, a mantener un adecuado seguimiento y lograr un mejor pronóstico.

Referencias

1. Castilla-Cortázar I, Rodríguez-de Ita J, Martín-Estal I, Castorena F, Aguirre GA, García-De la Garza R, et al. Clinical and molecular diagnosis of a cartilage-hair hypoplasia with IGF-1 deficiency. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):537-540. DOI: 10.1002/ajmg.a.38052
2. Thiel CT, Rauch A. The molecular basis of the cartilage-hair hypoplasia-anaxetic dysplasia spectrum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):131-142. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.004
3. Kwan A, Manning MA, Zollars LK, Hoyme HE. Marked variability in the radiographic features of cartilage-hair hypoplasia: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2911-2916. DOI: 10.1002/ajmg.a.35604
4. Riley P, Weiner DS, Leighley B, Jonah D, Holmes-Morton DJ, Strauss KA, et al. Cartilage hair hypoplasia: characteristics and orthopedic manifestation. *J Child Orthop*. 2015;9(2):145-152. DOI: 10.1007/s11832-015-0646-z
5. McCann LJ, McPartland J, Barge D, Strain L, Bourn D, Calonje E, et al. Phenotypic variations of cartilage hair hypoplasia: Granulomatous skin inflammation and severe T cell immunodeficiency as initial clinical presentation in otherwise well child with short stature. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):42-48. DOI: 10.1007/s10875-013-9962-6
6. Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, Taskinen M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood: four patients with a unique genotype. *Clin Genet*. 2017;92(2):204-207. DOI: 10.1111/cge.12969
7. Ip W, Gaspar HB, Kleta R, Chanudet E, Bacchelli C, Pitts A, et al. Variable phenotype of severe immunodeficiencies associated with RMRP gene mutations. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):147-157. DOI: 10.1007/s10875-015-0135-7
8. Notarangelo LD, Roifman CM, Giliani, S. Cartilage-hair hypoplasia: molecular basis and heterogeneity of the immunological phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(6):534-539. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328310fe7d
9. Thiel CT, Mortier G, Kaitila I, Reis A, Rauch A. Type and level of RMRP functional impairment predicts phenotype in the cartilage hair hypoplasia-anaxetic dysplasia spectrum. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):519-529. DOI: 10.1086/521034
10. Kainulainen L, Lassila O, Ruuskanen O. Cartilage-hair hypoplasia: follow-up of immunodeficiency in two patients. *J Clin Immunol*. 2014;34(2):256-259. DOI: 10.1007/s10875-013-9981-3
11. Taskinen M, Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia: much more than growth problem. *Duodecim*. 2011;127(3):273-279.
12. Shiasi-Arani K. Cartilage hair hypoplasia: first report from Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2013;27(3):157.
13. Kostjukovits S, Klemetti P, Valta H, Martelius T, Notarangelo LD, Taskinen M, et al. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol Clin Exp*. 2017;140(2):612-614. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.016