

Descripción de un caso de Braquidactilia en una familia colombiana con posible Efecto Fundador

Natalia Gómez,¹ Carolina Prieto,¹ Carolina Maria Ciro Ossa,¹ Maria Daniela Polania,¹ Oriana Luján,¹ María Gracia Martínez,¹ Alexandra Arias,² Carolina Torres,¹ Daniel Téllez,¹ Isabel Fernández,³ y Luis Gustavo Celis^{1,*}

Description of a case of Brachydactyly in a Colombian family with possible Founder Effect

Recibido: 12 de diciembre de 2021
Aceptado: 18 de enero de 2022

Resumen

Objetivo: Se describe el caso de una paciente femenina de 33 años con acortamiento de falanges en manos y pies, antecedentes familiares de manifestaciones similares al cuadro de la paciente que compromete 4 generaciones, por lo que se sospecha un componente genético de efecto fundador. **Métodos:** Se realizó una historia clínica, documentación de genealogía, examen físico completa con medidas antropométricas, radiografías y estudio de cariotipo, previo consentimiento informado con el fin de poder clasificar la enfermedad, determinar sintomatología y discapacidad. **Resultados:** Cariotipo sin alteraciones, que descartan síndromes asociados. A su vez, las radiografías comparativas de manos y pies confirman el acortamiento metacarpiano y metatarsiano bilateral. Se considera braquidactilia tipo E3 de presentación aislada. La forma de disostosis que cursa la paciente es compatible con la vida, asintomática y con bajo riesgo de discapacidad.

PALABRAS CLAVE

braquidactilia, disostosis, efecto fundador.

Abstract

Objective: A case of a 33-year-old female patient from Tolima, Colombia, with shortening of phalanges in hands and feet, with a family history of manifestations similar to the patient's condition, that compromises 4 generations, so a genetic component with a founding effect is suspected. **Methods:** A medical history, genealogy documentation, complete physical examination with anthropometric measurements, radiographs and karyotype study were carried out, with prior informed consent in order to classify the disease, determine symptomatology and disability. **Results:** Karyotype without alterations, which rule out associated syndromes. In turn, comparative radiographs of hands and feet confirm the bilateral metacarpal and metatarsal shortening. It is considered brachydactyly type E3 of isolated presentation. The form of dysostosis of the patient is compatible with life, asymptomatic and with a low risk of disability.

KEY WORDS

brachydactyly, dysostosis, founder effect.

¹Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia, ²E.S.E Centro de Salud Ricaurte, Cundinamarca, Colombia,

³Unidad de Genética Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela.

*Autor para correspondencia: luis.celis@unisabana.edu.co

Introducción

Las disostosis son un grupo de malformaciones caracterizadas por trastornos en el desarrollo óseo que surgen secundario a mutaciones.¹ Entre ellas podemos encontrar la braquidactilia, que es una anomalía congénita, con un patrón de herencia autosómica dominante, caracterizada por la ausencia o desarrollo anormal de metacarpos, metatarsos y/o falanges, manifestada clínicamente por acortamiento de manos y/o pies.²

Puede originarse por mutaciones genéticas que afectan el desarrollo óseo o, en menor prevalencia, la braquidactilia no congénita ocurre después de una lesión en la placa de crecimiento por traumatismo, infección o congelación. El diagnóstico es clínico, antropométrico y radiológico, siendo este último la primera línea diagnóstica útil para su clasificación; Temtamy y McKusick agruparon la enfermedad en 5 tipos de la A a la E, teniendo cinco subtipos en la A (A1, A2, A3, A4, A5), y tres subtipos en la E (E1, E2 y E3).¹ El tipo A3 y el tipo D, son los más prevalentes (2 %) la falange media es el que se ha visto con mayor compromiso.^{2,3}

La braquidactilia tipo A está caracterizado por acortamiento de falanges medios.⁵ Entre ellos, 5 subtipos: A1 (Braquidactilia de Farabee), caracterizado por acortamiento de la falange media de todos los dedos que pueden encontrarse fusionados con falanges distales. Se encuentra asociado a mutaciones del gen IHH localizado en el cromosoma 2 en 2q35-36. A2, (Braquidactilia de Mohr-Wried), en donde se encuentra corto o ausente la falange medio del segundo dedo, y rara vez en el quinto dedo. Se origina por la mutación del gen BMPR1B en el cromosoma 4 en 4q22-24. El subtipo A3 (Braquidactilia-Clinodactilia de Bauer), está determinado por acortamiento del falange medio del quinto dedo, en el que no se ha encontrado mutaciones asociadas. El A4 (Braquidactilia Temtamy), con acortamiento del falange medio y falange distal bifido del primer dedo asociado a displasia ungueal. Por último, el subtipo A5 (Braquidactilia de Bass), con una peculiaridad de falange medio ausente con uñas hipoplásicas en manos y pies, puede estar asociado a falanges distales hipoplásicas.^{4,5}

El tipo B o braquidactilia de Mackinder se caracteriza principalmente por hipoplasia o ausencia de falanges medias y distales, asociado a deformidades ungueales que pueden ir desde ausencia completa a ausencia en el segundo y quinto dígito. La falange del primer dedo de la mano suele estar presente, sin embargo, suele presentar anomalías como falange bifida o duplicada. Esta se asocia a la mutación del gen ROR2 del cromosoma 9.^{5,6}

La braquidactilia tipo C, también nombrado Braquidactilia Drinkwater, siendo un tipo de braquidactilia complejo, ya que es la combinación de alteraciones en el segundo, tercero y quinto dedo con probable hiperfalangia (más de 3 falanges) en el segundo y tercer dedo, al igual puede presentar acortamiento del primer metacarpiano. Se encuentra causado por la mutación del gen CDMP1.^{4,5}

La braquidactilia de Breitenbecker o tipo D, es la única en solo afectar el primer dedo, de la mano, sin embargo, también puede afectar el hallux, por otro lado, el grado de acortamiento puede ser variable. La mutación causante no ha podido ser determinada.^{4,5}

Por último, se encuentra la braquidactilia tipo E o braquidactilia de Bell, subclasificada en 3 subtipos,⁴ en general el tipo E se caracteriza principalmente por un acortamiento del metacarpo que puede estar acompañado de acortamiento del metatarsiano, las falanges pueden estar o no comprometidas, sin embargo esta no es su forma más común.^{4,5} La forma de braquidactilia aislada es rara y usualmente se asocia a mutación del gen HOXD13.⁷ Los genes HOX que se dividen en cuatro clusters: HOXA, HOXB, HOXC, HOXD; los cluster HOXA y HOXD son los más involucrados en la formación digital del embrión, más específicamente mutaciones el HOXD13 han sido asociadas a formaciones metacarpianas, por ende, relacionado con la braquidactilia tipo E.⁸

El efector fundado se define como el establecimiento de una nueva población por unos fundadores originales que tienen solo una pequeña fracción de la variación genética total. Este fenómeno ocurre por dos razones: la primera, el área en donde ocurre el hecho está poblado por un pequeño número de individuos, esto va a generar una población aislada y, por ende, todas las generaciones posteriores

son originados por estas personas con un componente genético similar. La segunda razón por la que se establece es debido a la transmisión idéntica de los polimorfismos del cromosoma Y. Esto hace referencia a que, en condiciones normales, el cromosoma Y se transmite sin cambios a través de las generaciones, por lo tanto, existe una alta probabilidad que los hombres compartan un polimorfismo Y idéntico con los ancestros paternos afectados.⁹

Para mencionar un poco sobre los orígenes geográficos de la braquidactilia se puede observar que se han documentado casos de braquidactilia en múltiples países, la epidemiología registrada en la literatura nos habla de casos en Japón, donde existe una villa de nombre Saito, ubicada en el sur occidente, tiene alta prevalencia en múltiples tipos de braquidactilia. Se habla de una frecuencia de 21 % de los niños que presentan principalmente tipo A3. En esta villa también se han registrado casos de la deformidad de Kirner con 0.63 % en mujeres y 0.46 % en hombres.²⁰ Se ha encontrado orígenes europeos del tipo A2, con documentación del síndrome en familias brasileras de origen germano.²² Tipos B y C se asocian con la mutación del gen IHH (Indian Hedgehog gene) y se han documentado casos en familias chinas.²¹ Del tipo D podemos encontrar literatura de casos de familias israelitas.²⁰

Reporte de caso

Paciente femenina de 33 años, quien consulta por acortamiento de falanges de manos y pies, con antecedente familiar de abuela de origen europeo cuyas características físicas son similares. Al examen físico, la paciente presenta acortamiento de dedos en manos (Figura 3A) y pies (Figura 4), talla: 148.5 cm, peso: 55.9 kg y brazada 130 cm, el resto del examen físico fue normal. La genealogía que se pudo identificar incluyó a cuatro generaciones de una familia con probable efecto fundador y once personas afectadas, lo que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante. El resultado del cariotipo fue 46 XX, sin mutaciones específicas (Figura 2) y las radiografías de manos (Figura 3B) y pies evidenciaron el acortamiento de los metacarpiana y metatarsiana bilateral.

Discusión

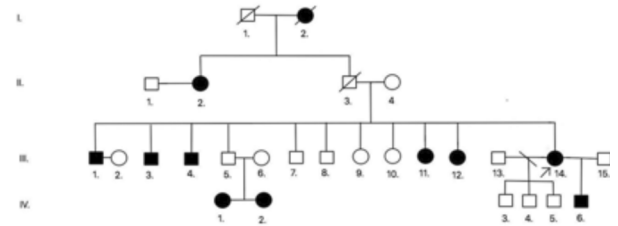
La braquidactilia tipo E3, conocido clínicamente por el acortamiento metacarpiano y/o metatarsiano sin compromiso falángico, puede ser aislado o asociado a síndromes.¹⁰ Se presenta una paciente con evidencia radiológica de acortamiento del tercero, cuarto y quinto metacarpiano de mano izquierda y cuarto y quinto de mano derecha (Figura 3A), adicionalmente, presenta acortamiento del primero, tercero, cuarto y quinto metatarsiano del pie izquierdo (Figura 4A). Las falanges, tanto de los miembros superiores como de los miembros inferiores, se encuentran de tamaño normal. A su vez, la braquidactilia tipo E aislada puede ser asociada a baja estatura,¹¹ por lo que podemos relacionar dicha mutación al fenotipo de la paciente presentada.

La braquidactilia tiene dos formas de presentación, aislada (secundaria a la mutación del gen HOXD13)^{2,6,12} o como parte de un síndrome, entre los más comunes están Síndrome de Turner y Síndrome de osteodistrofia hereditaria de Albright.^{2,13,14} Para afirmar que la paciente cursa con la forma aislada, se descartaron estos síndromes más frecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Turner, que se caracteriza por baja estatura, disgenesia gonadal, insuficiencia estrogénica, linfedema, alteraciones congénitas del tracto urinario y alteraciones oculares como hipertelorismo, ptosis, estrabismo, entre otros.³ Sin embargo, dado que el cariotipo fue normal (Figura 2) y no presenta otras características fenotípicas asociadas, así mismo la paciente tiene hijos, por lo que se descarta algún trastorno en la fertilidad y dicho síndrome.

Por otro lado, el síndrome de osteodistrofia hereditaria de Albright se caracteriza por baja estatura, osificaciones subcutáneas, braquidactilia, anor-

Figura 1

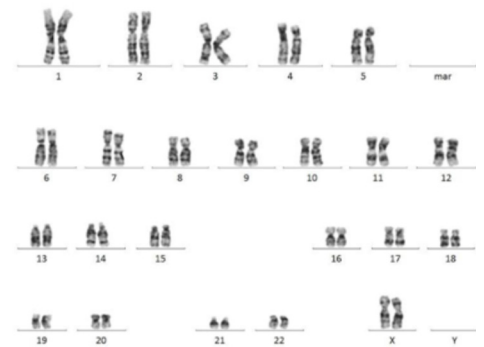
Genealogía de la paciente quien está señalada con una flecha (III 14). Se pueden observar los familiares afectados, señalados con un círculo o cuadrado relleno con negro. La enfermedad afecta 11 familiares correspondiente a 4 generaciones.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2

Cariotipo de la paciente presentada en el cual no se observa ninguna alteración, descartando algunos síndromes asociados.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 3

Se observan ambas manos de la paciente expuesta donde se observa el acortamiento de los 10 falanges y las deformidades ungueales (a). Radiografía de las manos que evidencia las estructuras afectadas son los metacarpos de los tercer, cuarto y quinto.



Fuente: Elaboración propia.

malidades dentales, retraso mental y defectos cardíacos.^{5,7,15} A pesar de que la paciente cumplía varias características como baja estatura y obesidad, no cuenta con alteraciones cognitivas ni cardíacas.

Además, teniendo en cuenta que cuatro generaciones de la familia, con un total de 11 personas se encuentran afectados con características clínicas similares, quienes habitaban la región denominada Vereda (subdivisión territorial en un municipio), que se caracterizan por encontrarse en zona rural aislada con escasa población, donde el riesgo de consanguinidad es alto. Por lo anterior, se sospecha probable efecto fundador.

La funcionalidad y los aspectos estéticos dependen del grado de acortamiento digital¹⁶ y puede ser variable en un rango desde mínimo hasta considerable. Se debe identificar si es una anomalía aislada o si se encuentra asociada a otros como la sindactilia, clinodactilia, etc. Teniendo en cuenta lo anterior, el tratamiento es netamente quirúrgico y se limita a pacientes que presentan discapacidad o lo realizan con fines estéticos, sin embargo, las complicaciones se encuentran asociados a problemas potenciales de alargamiento, entre ellos, rigidez articular, contractura y pérdida de la función de la mano.⁴ En la literatura también se menciona que aquellos pacientes con acortamiento de falanges asociado a la articular y función conservada, no requieren tratamiento.¹⁷ Entre las opciones se encuentran la osteotomía, injertos de hueso y transferencia de componentes del pie a la mano.¹⁸ Actualmente, el procedimiento más popular para la braquimetatarsia es el alargamiento gradual con el uso de fijador externo, ya que ha mostrado buenos resultados para el alivio del dolor, restablecer la función de la parábola metatarsal y mejoría estética.¹⁹ En el caso de la paciente en mención, no tiene alteración funcional de la mano o pie y no afecta su calidad de vida con un bajo riesgo de discapacidad.

Es importante mencionar que, aunque en este caso clínico la paciente presentó una braquidactilia aislada, no siempre es así, por lo que se debe conocer los diferentes tipos y realizar un adecuado abordaje para descartar síndromes asociados que puedan conllevar aumento de la morbi-mortalidad.

Referencias

1. Temtamy SA, Aglan MS. Brachydactyly. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central; 2008; 3: 15.
2. Jamsheer A, Sowińska-Seidler A, Olech EM, Socha M, Kozłowski K, Pyrkosz A, et al. Variable expressivity of the phenotype in two families with brachydactyly type E, craniofacial dysmorphism, short stature and delayed bone age caused by novel heterozygous mutations in the PTHLH gene. *J Hum Genet*. 2016; 61 (5): 457–61.
3. Pereda A, Garin I, Garcia-Barcina M, Gener B, Beristain E, Ibañez AM, et al. Brachydactyly E: Isolated or as a feature of a syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8 (1): 1–14.
4. Kay SP, McCombe DB, Kozin SH. *Deformities of the Hand and Fingers*. Green's Operative Hand Surgery. Elsevier Inc. 2012: 1303–1369.
5. David A, Vincent M, Quére MP, Lefrançois T, Frampas E, David A. Isolated and syndromic brachydactylies: Diagnostic value of hand X-rays. *Diagn Interv Imaging*. 2015; 96 (5): 443–8.
6. Merritt JL. Brachydactyly. *Brenner's Encycl Genet*. 2013; 16: 369–70.
7. A. P, I. G, M. G-B, B. G, E. B, A.M. I, et al. Brachydactyly E: Isolated or as a feature of a syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8 (1): 1–14.
8. Al-Qattan MM. Embryology of familial (non-syndromic) brachydactyly of the hand. *J Hand Surg Eur Vol*. 2014; 39 (9): 926–33.
9. Court DS. 5 - Human genetics. *Medical Sciences*. Elsevier Ltd; 2019: 153–208. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7337-3.00005-5>

Figura 4

Pie izquierdo de la paciente donde se observa afectación del primer, tercer, cuarto y quinto dedo.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5.

Radiografía convencional de pie con evidencia de acortamiento del tercer y cuarto metatarsiano derecho y tercer, cuarto y quinto metatarsiano izquierdo. Las falanges se encuentran sin alteraciones.



Fuente: Elaboración propia.

10. Klopocki E, Hennig BP, Dathe K, Koll R, de Ravel T, Baten E, et al. Deletion and Point Mutations of PTHLH Cause Brachydactyly Type E. *Am J Hum Genet.* 2010; 86 (3): 434–9.
11. Jamsheer A, Sowińska-Seidler A, Olech EM, Socha M, Kozłowski K, Pyrkosz A, et al. Variable expressivity of the phenotype in two families with brachydactyly type E, craniofacial dysmorphism, short stature and delayed bone age caused by novel heterozygous mutations in the PTHLH gene. *J Hum Genet.* 2016; 61 (5): 457–61.
12. Al-Qattan MM. Embryology of familial (non-syndromic) brachydactyly of the hand. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014; 39 (9): 926–33.
13. Fontana P, Tortora C, Petillo R, Malacarne M, Cavani S, Miniero M, et al. Brachydactyly type E in an Italian family with 6p25 trisomy. *Eur J Med Genet.* 2017; 60 3): 195–9.
14. Page MM, Hooper AJ, Glendenning P, Burnett JR. Isolated brachydactyly type e and idiopathic pancreatitis in a patient presenting to a lipid disorders clinic. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017 (panel C): 1–3.
15. Salemi P, Olson JMS, Dickson LE, Germain-Lee EL. Ossifications in albright hereditary osteodystrophy: Role of genotype, inheritance, sex, age, hormonal status, and BMI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (1): 158–68.
16. Chang J, Neligan P. Congenital hand V: Overgrowth, undergrowth, and generalized skeletal deformities. Vol. 3, *Plastic Surgery.* Elsevier Inc.; 2018: 656–669.
17. Upton J, Aldekhayel S, Rayan GM. Congenital Hand Anomalies. *Principles of Hand Surgery and Therapy.* Elsevier Inc.; 2019: 648–716.
18. Nguyen ML, Jones NF. Undergrowth: Brachydactyly. *Hand Clin.* 2009; 25 (2): 247–55.
19. Rincón DF, Guzmán R, Padilla LC, Rincón PA. Braquimetatarsia: Revisión de la literatura a propósito de dos casos. Informe de casos. *Rev Univ Ind Santander Salud.* 2015; 47 (3): 361-366.
20. Temtamy S, Aglan M. Brachydactyly. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008; 3 (1).
21. Kirkpatrick T. Identification of a mutation in the Indian Hedgehog (IHH) gene causing brachydactyly type A1 and evidence for a third locus. *Journal of Medical Genetics.* 2003; 40 (1): 42-44.
22. Dathe K, Kjaer K, Brehm A, Meinecke P, Nürnberg P, Neto J et al. Duplications Involving a Conserved Regulatory Element Downstream of BMP2 Are Associated with Brachydactyly Type A2. *The American Journal of Human Genetics.* 2009; 84 (4): 483-492.