

Staines-Boones, Tamara Aidé; González-Villarreal,  
María Guadalupe; Hernández-Fernández, Cecilia  
Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso

Revista alergia México, vol. 66, núm. 3, 2019, Julio-Septiembre, pp. 379-383  
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v66i3.561

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486761439016>

## Cartilage-hair hypoplasia. A case report

## Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso

Tamara Aidé Staines-Boones,<sup>1</sup> María Guadalupe González-Villarreal,<sup>2</sup> Cecilia Hernández-Fernández<sup>3</sup>

### 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 hematopoietic 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

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

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

<sup>3</sup>Instituto 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.<sup>1,2,3</sup> Su frecuencia estimada es de 1: 23 000 recién nacidos,<sup>1</sup> mientras que en la Vieja Orden Amish es hasta de 1:1000, de acuerdo con lo mencionado por McKusick.<sup>4</sup>

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,<sup>1,2,4,5,6</sup> ya que puede modificar el desarrollo de células de alto crecimiento como condrocitos y linfocitos.<sup>7</sup> 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.<sup>2,3,8,9</sup>

Clínicamente los pacientes padecen condrodisplasia metafisaria, caracterizadas por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebrantable y ligeramente claro),<sup>4,10</sup> 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 hepatosplenomegalia (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 integras 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 cartílago-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 cartílago-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.<sup>4,5</sup>

La paciente descrita presentó talla corta<sup>4,6</sup> desde el nacimiento. La probabilidad de diagnóstico prenatal es de 76 a 93 %.<sup>2</sup> Aunque se observan diferentes expresiones clínicas (cuadro 2),<sup>1,2,3,4,5,10,11</sup> la condrodisplasia metafisaria es definida por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebradizo y ligeramente claro).<sup>4,10</sup> 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.<sup>1,4,6,12</sup>

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/µL)	700	410-1590
IgM (mg/dL)	211	23.5-134.0	56	43-196	CD3 (células /µL)	45 %	33-58 %
IgG (mg/dL)	1550	366-1063	1109	463-1236	CD4 (células/µL)	277	690-2540
Leucocitos (K/µL)	13 300	4.6-10.2	5 330	4.6-10.2	CD40 (%)	40 %	54-79 %
Linfocitos (K/µL)	1 000	0.60-3.40	1400	0.60-3.40	CD8 (células/µL)	106	
Neutrófilos (K/µL)	10 600	2.00-6.90	2900	2.00-6.90	CD19 (células/µL)	15 %	
Hemoglobina (g/dL)	9	12-10.5	12.1	12-10.5	CD56 (células/µL)	20	
Hematocrito (%)	28	36-33	36	36-33	CD16 (%)	3 %	
					CD20 (%)	254	
					CD23 (%)	36 %	
					CD35 (%)	152	
					CD57 (%)	22 %	

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas descritas en hipoplasia cartílago-cabello<sup>1,2,3,4,5,10,11</sup>

Óseas	Condrodisplasia metafisaria	Infecciosas	Infecciones por varicela Neumonías
	Deformidad en varo de extremidades inferiores		Infecciones gastrointestinales
	Estatura corta		Enfermedad de Hirschsprung/ megacolon
	Hipermovilidad atlantioidea (C1-C2)	Gastrointestinales	Malabsorción
	Hiperlaxitud ligamentaria		Estenosis anal
	Escoliosis		Atresia esofágica
	Hiperlordosis lumbar		Falla de medro
	Lesiones quísticas, irregulares y epífisis globular en fémur		Falla testicular con concentraciones nor- males de testosterona (baja cuenta de espermatozoides, testículos pequeños)
	Anemia hipoplásica	Dermatológicas	Deformidades en uñas
	Diseritropoyesis		Cabello fino y escaso
	Linfopenia		Cabello claro
Hematológicas	Displasia de médula ósea	Neoplasias	Piel delgada
	Defectos en la proliferación celular		Linfoma no Hodgkin
	Aumento de la apoptosis celular		Leucemia
	Pobre respuesta a mitógenos		Carcinoma basocelular
Inmunológicas	Inmunodeficiencia combinada (en distintos grados)	Pulmonares	Bronquiectasias
	Deficiencia de IgG		
	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.<sup>2,8</sup> 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.<sup>2,7,8,10</sup> Los pacientes con afectación grave presentan inmunodeficiencia combinada severa con fenotipo característico T<sup>-</sup>B<sup>+/+</sup>NK<sup>+</sup>.<sup>7,8</sup>

La inmunidad humoral puede verse afectada o no y demostrar deficiencia selectiva de anticuerpos por medio de respuesta a polisacáridos.<sup>1,2,13</sup> Los pacientes llegan a presentar infecciones frecuentes (60 %) o recurrentes (32 %).<sup>1,4</sup> 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.<sup>3,6</sup> Existen reportes de pacientes que desarrollan inflamación granulomatosa, en especial aque-llos con mutación en el gen RMRP, sin alteraciones esqueléticas,<sup>5</sup> de las cuales la desproporción de las extremidades inferiores es característica.<sup>2</sup>

Otras alteraciones son la laxitud ligamentaria de articulaciones metacarpianas, falangicas e interfalangicas, 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.<sup>4</sup>

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

síndrome de malabsorción y enfermedad de Hirschsprung.<sup>4</sup>

A mayor edad, entre los 15 y 44 años, los pacientes pueden presentar neoplasias, principalmente linfoma no Hodgkin y carcinoma basocelular.<sup>2,3,6,7</sup>

## Tratamiento

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

tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas,<sup>5,7,13</sup> 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 cartílago-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-anauxetic 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-anauxetic 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