

Condrodisplasia «punctata» rizomélica clásica: comunicación de dos casos con las formas grave y benigna de la afección

L. Ochoa Gómez¹, D. Royo Pérez¹, N. Clavero Montañés¹, A. Ferrández Longás², I. García Jiménez³, A. Baldellou Vázquez³, M. Girós Blasco³, V. Rebage Moisés¹

¹Unidad Neonatal. ²Unidad de Endocrinología. ³Unidad de Metabolismo. Hospital Infantil Universitario «Miguel Servet». Zaragoza. ⁴Institut Bioquímica Clínica. Barcelona

Resumen

La condrodisplasia *punctata* rizomélica clásica (RCDP) es una rara enfermedad multisistémica autosómica recesiva, debida a una alteración del metabolismo peroxisomal que determina una deficiencia de la biosíntesis de plasmalógenos y de la alfaoxidación del ácido fitánico. Se caracteriza por la presencia desde el nacimiento de un acortamiento proximal de las extremidades, calcificaciones periarticulares, dismorfia facial, retraso del desarrollo y mortalidad precoz. Se presentan dos casos de RCDP clásica, o tipo I, con las dos formas clínicas de presentación, grave o mortal y leve o benigna, en relación con la existencia de actividad enzimática residual, y se revisan sus principales aspectos clínicos.

Palabras clave

Condrodisplasia *punctata*, displasia ósea, rizomelia, plasmalógeno, metabolismo peroxisomal, dismorfia facial, recién nacido

Abstract

Title: Classic rhizomelic chondrodysplasia punctata: report of 2 cases with two forms of the disease

Classic rhizomelic chondrodysplasia punctata (CRCP) is a rare multisystem disease, autosomal recessive disorder. It is due because a peroxisomal metabolism alteration that determine deficiency of the plasmalogen biosynthesis and the alpha oxidation of phytanic acid. It is characterized by proximal shortening of the limbs, punctuate calcifications of the epiphyses, facial dysmorphia, developmental delay and early lethality. We present two cases of CRCP type I with two different forms of presentation, one severe and another one mild or bening, in relation with the residual enzyme activity and we revise the main clinical aspects.

Keywords

Chondrodysplasia punctata, bone dysplasia, rhyzomelia, plasmalogen, peroxisomal metabolism, facial dysmorphia, new born

Introducción

La condrodisplasia *punctata*, o punteada (CDP), es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1/100.000 recién nacidos, caracterizada por un acortamiento proximal de los miembros y la presencia de calcificaciones puntiformes en las epífisis óseas, asociada a dismorfias faciales, cataratas, retraso del crecimiento y psicomotor y mortalidad temprana. Son corrientes también las contracturas articulares y la ictiosis¹⁻⁵.

Existen cuatro variedades clínicas de CDP en relación con el patrón hereditario, de las cuales las formas autosómicas recesivas rizomélicas son las más frecuentes, e incluyen tres tipos desde el punto de vista molecular. El tipo I, o condrodisplasia *punctata* rizomélica clásica (RCDP, OMIM #215100), es la de mayor frecuencia y se debe a mutaciones en el gen *PEX7*, localizado en el cromosoma 6q22-q24, que codifica la peroxina 7 del receptor citosólico PTS2 de los peroxisomas inactivando su función. La alteración en el receptor PTS2 de los peroxisomas produce la disfunción de tres proteínas (alkyl-DHAP-sintasa, fitanoil-CoA-hidroxilasa y peroxisomal tiolasa), cuya consecuencia es una deficiencia de la biosíntesis de plasmalógenos y de la alfaoxidación del ácido fitánico. Las RCDP tipos II (OMIM#222765) y III (OMIM#600121) constituyen las formas no clásicas de la afección, son menos severas y afectan única-

mente a un déficit enzimático. La RCDP tipo II se debe a mutaciones en el gen de la acil-CoA:dihidroxiacetonafofosfato aciltransferasa (DHAPAT), localizado en el cromosoma 1q42.1-42.3, y la RCDP tipo III corresponde a mutaciones en el gen de la alkyl-dihidroxiacetonafofosfato sintasa (ADAPS), localizado en el cromosoma 2q31. Al ser causadas por un déficit enzimático único, existe solamente una alteración en la biosíntesis de plasmalógenos con normalidad de la betaoxidación del ácido fitánico^{1,5-15} (tabla 1).

Recientemente se han descrito también casos de CDP de causa adquirida o secundarios a una exposición a teratógenos o embriopatías (por warfarina-antivitamina K, déficit materno de vitamina K, fenitoína, fenobarbital, rubéola, alcohol) o a procesos maternos autoinmunes, como el lupus^{4,16-18}.

Comunicamos dos casos que corresponden a las dos formas clínicas descritas de RCDP clásica, o tipo I, y revisamos diversos aspectos de interés de la afección.

TABLA 1	Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de condrodisplasia «punctata»			
	<i>Clasificación</i>	<i>Causa</i>	<i>Hallazgos clínicos</i>	<i>Bioquímica/criterios diagnósticos</i>
	RCDP1	Autosómico recesivo, mutaciones en el gen <i>PEX7</i> , que inactivan el receptor citosólico PTS2 de los peroxisomas	Acartamiento rizomélico simétrico severo, anomalías metafisarias, contracturas articulares, cataratas bilaterales, retraso mental severo, mortalidad precoz	Déficit de plasmalógenos en eritrocitos, aumento del ácido fitánico; déficit de la síntesis de plasmalógenos con deficiencia en la hidroxilación del ácido fitánico en cultivo de fibroblastos
	RCDP2	Autosómico recesivo, mutaciones en el gen que codifica la enzima peroxisomal DHAP-AT	Menos severo que RCDP1	Déficit de plasmalógenos en eritrocitos y déficit de la síntesis de plasmalógenos
	RCDP3	Autosómico recesivo, mutaciones en el gen que codifica la enzima ADAPS	Menos severo que RCDP1	Déficit de plasmalógenos en eritrocitos y déficit de la síntesis de plasmalógenos
	CDPX1	Recesivo ligado al cromosoma X, defecto en la enzima arilsulfatasa E (dependiente de vitamina K)	Afecta a varones con hipoplasia de las falanges distales, sin acortamiento de miembros ni cataratas; hipoplasia nasal	Confirmación del análisis de la mutación del déficit de arilsulfatasa E
	CDPX2	Dominante ligado al cromosoma X, defecto en la esterol-8-isomerasa, que cataliza la conversión de lanosterol a colesterol	Fenotipo «lionizado» con acortamiento asimétrico de extremidades, dermatitis, atrofoderma folicular, cataratas asimétricas y, a menudo, sin cataratas; la inteligencia puede ser normal	Acumulación de los precursores 8(9)-colesterol y 8(9)-dihidrocolesterol
	Sheffield tipo intermedio	Sin claro patrón hereditario; se sospecha que se trata de formas intermedias de CDPX2	Estatura baja, inteligencia normal-baja, fenotipo peculiar, con aplanamiento nasal e hipoplasia del puente nasal, predominancia en varones	Diagnóstico clínico
	Síndrome metacarpotibial	Autosómico dominante, mecanismo desconocido	Acartamiento mesomélico de miembros superiores, inteligencia normal, sin cataratas ni alteraciones dérmicas	Diagnóstico clínico
	Síndrome de Zellweger	Autosómico recesivo, causado por un defecto en una proteína de la membrana peroxisomal (PMP70)	Hipotonía, frente ancha, cara aplanada, hepatoesplenomegalia, fallecimiento en el primer año de vida	Descenso de DHAP-AT, déficit de plasmalógenos y acumulación de L-PUFA
Embriopatías	Warfarina, déficit de vitamina K, alcohol, rubéola	Fenotipo similar a CDPX1 con hipoplasia distal de las falanges, sin acortamiento de miembros ni cataratas	Historia y hallazgos clínicos de la inhibición de la arilsulfatasa E	
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Autosómico recesivo, defectos en la biosíntesis del colesterol	Anteversión de narinas, sindactilias, hipospadias, retraso mental moderado-severo	Niveles bajos plasmáticos de colesterol y niveles elevados del precursor 7-dihidrocolesterol	
Asociado a LES	LES materno	Rizomelia, hipoplasia mediofacial, hipoplasia de los huesos nasales con anteversión de narinas, ausencia de cataratas	LES materno, autoanticuerpos, plasmalógenos normal-bajos, colesterol normal	

LES: *lupus eritematoso sistémico*. Tomada de Shanske et al.¹⁷.

Primer caso (forma grave mortal)

Niña recién nacida, séptima hija de padres sanos de raza árabe, consanguíneos directos. Presentaba antecedentes familiares de dos hermanos fallecidos al nacimiento y segundo año de vida, respectivamente, y una prima hermana con retraso psicomotor. La gestación cursó sin incidencias, con ecografías prenatales normales. El parto se produjo por vía vaginal a las 36 semanas de edad gestacional, con un peso al nacimiento de 3.120 g (P75-90), una talla de 49 cm (P75-90), un perímetro cefálico de 35 cm (P90) y un test de Apgar de 5/8. En la exploración resaltaba la presencia de dismorfia facial característica, con facies aplanada, macrocefalia, frente abombada, hipoplasia mediofacial y de la raíz nasal, mejillas prominentes, hipertelorismo, retrognatia, boca en carpa y cuello corto, junto con acortamiento rizomélico de brazos y piernas, contracturas y engrosamientos articulares y cataratas bilaterales visibles a la inspección. El estudio radiológico mostró unas alteraciones características, con acortamiento proximal de huesos largos, ensanchamiento y engrosamiento de metáfisis, y presencia de calcificaciones puntiformes epifisarias y extraepifisarias; en la columna vertebral las fisuras coronales, principalmente en los cuerpos vertebrales dorsales, no presentaban calcificaciones (figura 1 A, B y C). El cariotipo, el electroencefalograma, los potenciales auditivos, el perfil neurometabólico y las ecografías cerebrales, cardíaca y renal resultaron normales, al igual que la resonancia magnética (RM) cerebral y medular. El estudio oftalmológico confirmó las cataratas bilaterales apreciadas en la exploración, por lo que la paciente fue intervenida a los 4 meses.

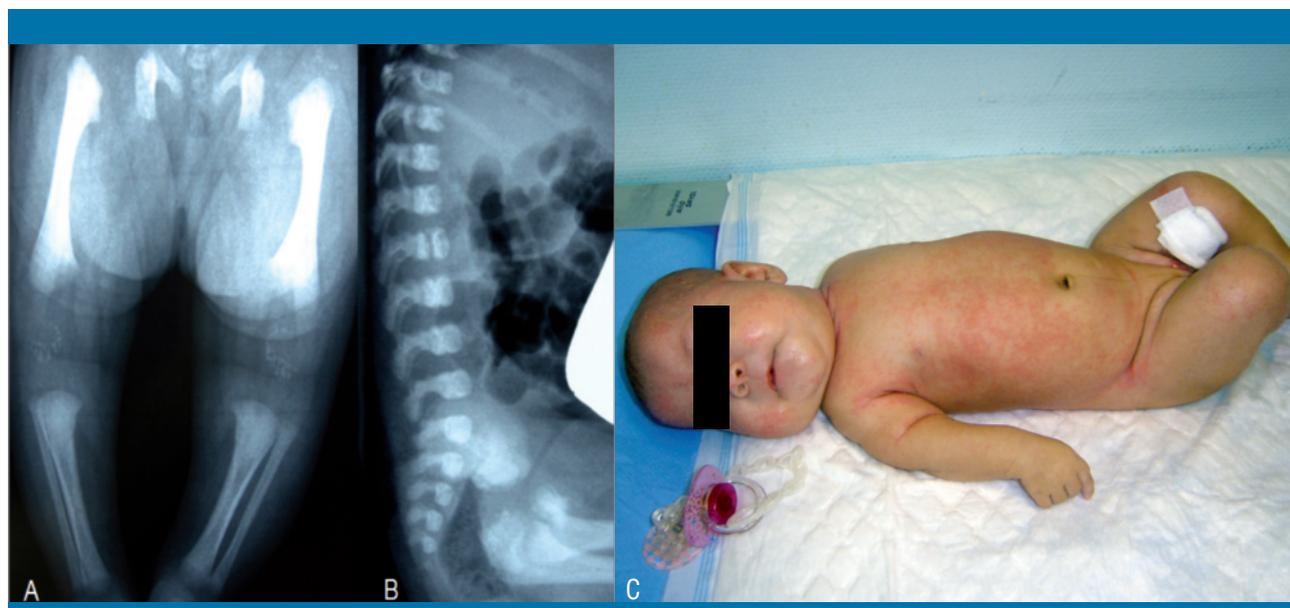


Figura 1. Caso 1. A) Radiografía de miembros inferiores con acortamiento de fémures y calcificaciones periarticulares. B) Radiografía de columna: detalle de las fisuras coronales en las vértebras dorsales. C) Fenotipo a los 3 meses de edad, en el que se aprecia la dismorfia facial, el acortamiento rizomélico de extremidades y la rigidez articular

Presentó una hipocalcemia precoz y persistente asociada a una deficiencia materna de vitamina D, que se normalizó con la administración de dosis elevadas de gluconato cálcico intravenoso, vitamina D (1.200 UI/día) y fórmula alimentaria con menor contenido en fósforo. A los 3 meses de vida comenzó a presentar lesiones de tipo ictiósico generalizadas. Se fue constatando un grave retraso psicomotor de la paciente, con nulo contacto y relación social, así como un deterioro clínico general con gran afectación respiratoria, que causaron su fallecimiento a los 15 meses, por lo que no fue posible realizarle un control del ácido fitánico y un estudio genético molecular.

El estudio del metabolismo peroxisomal se realizó en suero y fibroblastos, y la paciente mostró un déficit severo de la síntesis de plasmalógenos, con niveles de ácido fitánico en rango normal, así como de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), ácido pristánico y ácidos grasos poliinsaturados esenciales (PUFA), y positividad de la proteína de la adrenoleucodistrofia (ALDp), que demuestra la existencia de membranas peroxisomales en la paciente (tabla 2).

TABLA 2

Resultados del estudio del metabolismo peroxisomal de los dos casos en suero y fibroblastos (el ácido fitánico es un metabolito dependiente de la edad y la dieta, con valores normales en los primeros meses de vida)

	<i>Caso 1 (grave)</i>	<i>Caso 2 (leve)</i>	
<i>Plasmalógenos en eritrocitos</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor</i>	<i>Valores normales</i>
18:1DMA/18:1	0,002*	0,040*	0,177-0,422
Plasmalógeno 18 átomos C (18:1DMA)	0,5 nmol/100 mgHb*	13,4 nmol/100 mgHb*	51,2-177,6 nmol/100mgHb
<i>Plasmalógenos en fibroblastos</i>			
f18:1DMA	0,2 µg/mg*	–	6,2-14,9 µg/mg
Relación f18:1DMA/18:1	0,011*	–	0,057-0,149
<i>PUFA en suero</i>			
Ácido araquidónico (20:4w6)	188,3*	–	447,2-898,3
Ácido eicosapentaenoico (20:5w3)	6,5*	–	18,8-244,9
Ácido docosapentaenoico (22:5w3)	6,5*	–	18,8-56,6
Ácido docosahexaenoico (22:6w3)	25,8*	–	110-513,2
<i>PUFA en eritrocitos</i>			
Ácido araquidónico (20:4w6)	231,1	285,2	213-360
Ácido eicosapentaenoico (20:5w3)	1,4	5,6	0,5-12,3
Ácido docosapentaenoico (22:5w3)	3*	17,9	7,6-30,5
Ácido docosahexaenoico (22:6w3)	45,7*	107,9	52,2-140
<i>Ácidos ramificados en suero</i>			
Ácido fitánico	0,654	3,5*	0,041-1,670
Ácido pristánico	0,0	0,2	0,0-0,8
Colesterol	139 mg/dL	127 mg/dL	120-220 mg/dL
<i>Ácidos grasos de cadena muy larga en suero</i>			
sC24:0/C22:0	0,65	0,70	0,55-0,89
sC26:0/22:0	0,016	0,006	0,004-0,021
Ácido hexacosanoico (C26:0)	0,53 µmol/L	0,171*	0,22-0,88 µmol/L
Ácido behémico (C22:0)	34,03 µmol/L*	29,7*	51,10-113,4 µmol/L
Ácido lignocérico (C24:0)	22,20 µmol/L*	21,6*	44,3-92,4 µmol/L
<i>Ácidos grasos de cadena muy larga en fibroblastos</i>			
Ácido behémico (C22:0)	1,2 µg/mg	–	1,2-2,9 µg/mg
Ácido lignocérico (C24:0)	2,4 µg/mg*	–	2,5-5,3 µg/mg
Ácido hexacosanoico (C26:0)	0,039 µg/mg	–	0,035-0,158 µg/mg
fC24/C22: ratio	1,92	–	0,85-2,15
fC26/C22: ratio 0,033	0,033	–	0,019-0,067
PUFA: ácidos grasos poliinsaturados esenciales.			

Segundo caso (forma benigna)

Niña de 4 meses de edad, remitida a nuestra consulta desde la policlínica de endocrinología. Era la primera hija de padres de 36 y 40 años de edad, no consanguíneos, con antecedentes de un embarazo anterior por fecundación *in vitro* (FIV) con aborto espontáneo de 6 meses. La gestación actual se produjo por inseminación artificial tras dos intentos fallidos de FIV, con incidencia de diabetes gestacional, ecografías fetales normales y movimientos fetales presentes al cuarto mes. El parto se produjo por vía vaginal a las 38 se-

manas de edad gestacional, con un peso de 3.190 g (P50-75), una talla de 50,5 cm (P75-90), un perímetro cefálico de 34 cm (P50) y un test de Apgar de 10/10. El cribado neonatal fue normal.

Presentaba las mismas alteraciones clínicas que el caso anterior, con dismorfia facial (facies aplanada con frente amplia y raíz nasal plana, hipertelorismo discreto, retrognatia y boca en carpa, cuello corto, orejas grandes y despegadas), así como las alteraciones radiológicas, oculares y bioquímicas, aunque muy discretas, con unos miembros de proporciones casi normales y mínimas calcificaciones punteadas (figura 2A).

Se le realizaron los mismos estudios que en el caso anterior, que fueron normales, a excepción del radiológico, el metabólico y el genético. En el estudio oftalmológico se constataron cataratas bilaterales.

Las radiografías mostraron un acortamiento discreto de los húmeros y fémures, y las calcificaciones solamente se apreciaban de forma clara en las rodillas, en las zonas epifisiales de los fémures y tibias, en forma de un granulado fino (figura 2B). En la columna vertebral no se apreciaban las típicas imágenes de hendiduras coronales de los cuerpos vertebrales, que presentaban una altura normal.

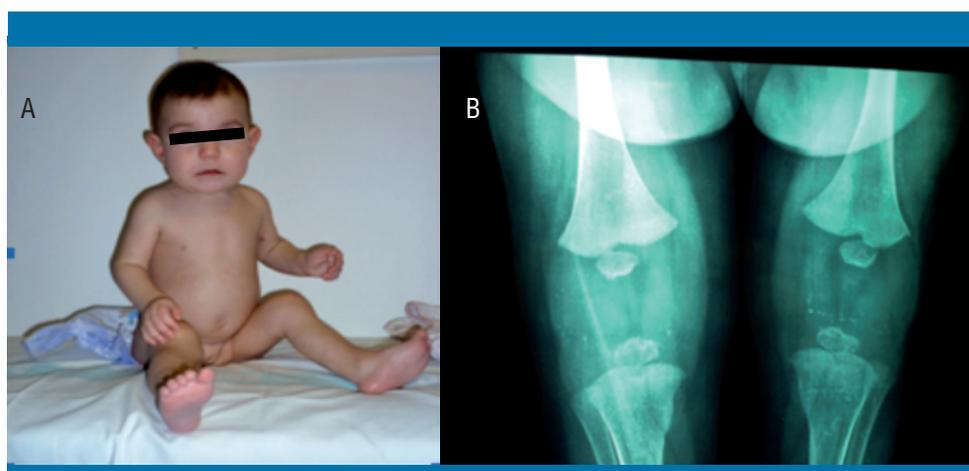


Figura 2. Caso 2. A) Fenotipo clínico. B) Imágenes radiográficas que muestran el ensanchamiento metafisario y las calcificaciones periarticulares características

En el estudio peroxisomal realizado en suero y fibroblastos mostró el patrón bioquímico característico de la RCDP clásica, o tipo I, con una disminución de los plasmalógenos, aunque bastante más discreta que el caso anterior, y un aumento del ácido fitánico, con normalidad del ácido pristánico, perfil de los AGCML y de los niveles de PUFA. En el estudio molecular se encontraron dos mutaciones (en heterocigosis) del gen *PEX7* (p.His241Leu, IVS9+1G>C), lo que confirmó el diagnóstico de condrodislplasia *punctata* rizomélica tipo I.

Se intervino a la paciente de cataratas a los 6 meses y se instauró una dieta baja en ácido fitánico, con administración de ácido docosahexaenoico, a pesar de lo cual se incrementaron sus valores, que alcanzaron los 16,8 $\mu\text{g/mL}$, sin ninguna repercusión en la evolución clínica general y neurológica. Actualmente la paciente tiene 23 meses de edad, y presenta un desarrollo psicomotor y ponderoestatural dentro de la normalidad (figura 3).

Discusión

La RCDP clásica es una enfermedad sumamente rara, que afecta a 1/100.000 individuos. En la literatura médica se habían descrito hasta el año 1995 72 casos^{4,5}, y hasta 2003 un total de 97 casos². Nuestros dos casos corresponden a las dos formas clínicas descritas de la afección: grave mortal y leve benigna. Esta afección muestra menos variabilidad fenotípica que los trastornos de la biogénesis peroxisomal, caracterizados por la ausencia o la disminución del número de peroxisomas con pérdida de múltiples funciones. La mayoría de los pacientes afectados presentan el fenotipo clásico severo mortal en el periodo neonatal o en los primeros años de vida, pero hay otra forma más leve que permite una supervivencia mucho más prolongada, en la que existe una actividad enzimática residual con un déficit moderado en la síntesis de los plasmalógenos, lo que confirma su importancia en la patogenia de la afección, sin que hasta el momento se haya podido relacionar con un genotipo específico. En los estudios realizados al respecto parece existir una relación entre la capacidad residual de la síntesis de plasmalógenos y la severidad clínica de la afección y los hallazgos en la RM^{5,8,12,19}. Esta forma leve, que incluye también la presencia de cataratas, fue observada en dos hermanas con un defecto en el gen *PEX7*, habitualmente relacionado con la forma clásica severa de RCDP, y se demostró que ambas tenían una mutación que no anulaba por completo la función del gen, lo que conllevaba una expresión fenotípica mucho más leve².

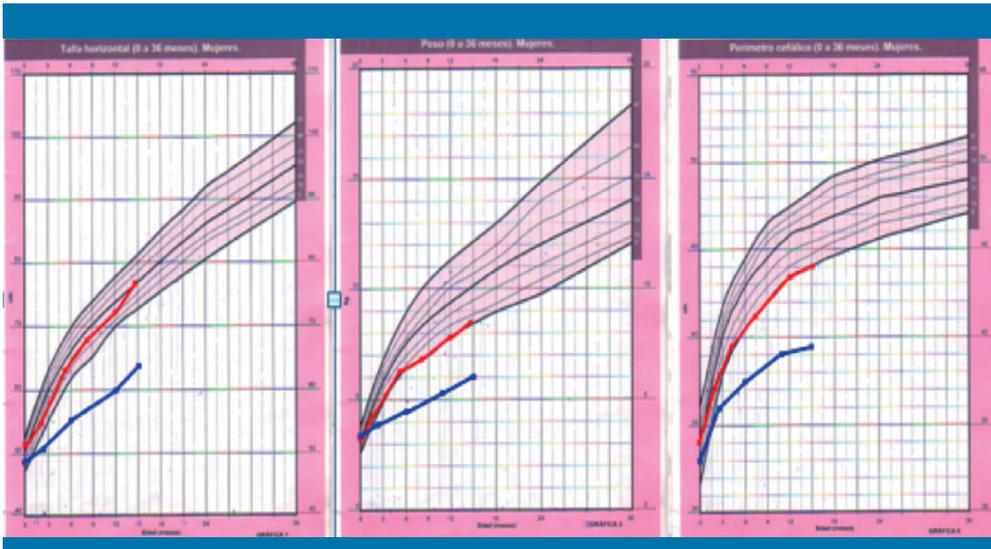


Figura 3. Evolución de la talla, el peso y el perímetro cefálico de las pacientes. En azul se presenta la forma grave, y en rojo la benigna

Habitualmente, las formas graves se reconocen en el periodo neonatal por la dismorfia facial, la cortedad de miembros y la presencia de calcificaciones puntiformes epifisarias características, aunque no patognomónicas, por lo que se deben tener en cuenta otras entidades, tanto genéticas (trisomías 18 y 21, síndrome de Zellweger, síndrome de Smith-Lemli-Opitz) como adquiridas (lupus neonatal, rubéola congénita, embriopatías por alcohol, fenitoína o warfarina)^{4,16-18}. Las formas benignas presentan las mismas alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas, aunque leves, y pueden pasar inicialmente desapercibidas, como sucedió en el segundo caso. Otro hallazgo radiológico característico de las formas graves, como en el primer caso, es la presencia de fisuras coronales en los cuerpos vertebrales torácicos y lumbares debidas a alteraciones de la osificación producidas alrededor del cuarto mes de gestación, que causan una fusión incompleta de las partes anterior y posterior de las vértebras^{4,20}. El fenotipo clínico de estas afecciones incluye, además, la presencia de cataratas congénitas en el 75-90% de los casos, hipoacusia neurosensorial en el 40%, ictiosis y retraso en el desarrollo pondoestatural. Neurológicamente, se observa un gran retraso psicomotor precoz, que puede asociarse a convulsiones hasta en el 84% de los casos. Las imágenes cerebrales suelen mostrar un retraso en la mielinización y atrofia cerebelosa, sin signos malformativos, aunque también se han descrito casos con alteraciones estructurales de la médula cervical y estenosis del *foramen magnum*. Otras alteraciones asociadas son las cardiopatías congénitas (foramen oval permeable, ductus arterioso persistente y defectos septales), los trastornos deglutorios y de la dentición, y las infecciones respiratorias de repetición^{2,4,5,8,19,21,22}. Cabe resaltar que la paciente con la forma leve no ha presentado hasta el momento lesiones en la piel ni retraso en la evolución del peso, la talla y las adquisiciones psicomotoras.

Aunque la RCDP se había descrito con anterioridad, no fue hasta el año 1985 cuando Heymans et al. demostraron que se debía a un trastorno del metabolismo peroxisomal, al descubrir un defecto profundo en la biosíntesis de los plasmalógenos²³. Los peroxisomas son estructuras que están presentes en todas las células del organismo, lo que explica la gran variedad de sus manifestaciones clínicas⁹. En la RCDP, el número y la estructura de los peroxisomas es normal (lo que se confirma con la positividad de la ALDp), pero existe un defecto funcional de éstos, con un déficit enzimático que conlleva una importante disminución de plasmalógenos, una reducción de la oxidación de ácido fitánico y la presencia de una enzima hepática peroxisomal no metabolizada, la 3-oxoacyl-CoA tiolasa. Todo ello determina unos niveles de plasmalógenos muy reducidos y de ácido fitánico incrementados, aunque estos últimos suelen ser normales al nacimiento y se van incrementando durante el primer año de vida, como se refleja en los dos casos expuestos^{4,23,24}. Hasta la fecha se han encontrado 44 mutaciones diferentes en el gen *PEX7*, localizado en el cromosoma 6q22-q24, que codifica la peroxina 7 del receptor citosólico PTS2 de los peroxisomas, inactivándolo. Entre ellas, las más frecuentes son la L292ter (*nonsense mutation*), que se ha encontrado en el 50% de los casos, la IVS9+1G>C, hallada en el 13%, seguida de la A218V (*missense mutation*), detectada en el 12%^{7-10,15}. En el primer caso no fue posible realizar un estudio genético ni repetir la determinación de ácido fitánico, debido al fallecimiento de la paciente y a los problemas socioculturales, pero sí en el segundo, que presentaba el fenotipo bioquímico característico y la presencia de dos mutaciones, la p.His241Leu y la IVS9+1G>C (esta última corresponde a las descritas con más frecuencia).

Generalmente, el diagnóstico de la afección se realiza tras el nacimiento, en el periodo neonatal, aunque muchos de estos trastornos pueden estar presentes también en el periodo prenatal y diagnosticarse en el curso del primer y el segundo trimestres por ultrasonografía y a través de estudios bioquímicos moleculares de las vellosidades coriales^{2,15,25-27}.

El pronóstico de la RCDP es bastante sombrío, ya que no existe ningún tratamiento específico. Los pacientes con el cuadro clínico característico no sobreviven al año o 2 años de edad, aunque algunos estudios han documentado formas menos graves que pueden presentar supervivencias por encima de los 10 años. El fallecimiento suele producirse por complicaciones respiratorias^{1-4,15,17}.

Bibliografía

1. Castro R, Torres R, Velásquez F, Ballona R, Kikushima I, Klein E. Reporte de un caso de condrodysplasia punctata variedad rizomélica. *Fol Dermat Per.* 2002; 13(1): 1-6.
2. White AL, Modaff P, Holland-Morris F, Pauli RM. Natural history of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Med Genet.* 2003; 118 Supl A: 332-342.
3. Moser A, Moser H, Kreiter N, Raymond G. Life expectancy in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Am J Hum Genet.* 1996; 59 Supl 4: 99.
4. Pascolat G, Zindeluk JL, Abrão KC, Rodrigues FM, Guedes CIM. Rhizomelic chondrodysplasia punctata-case report. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79: 189-192.
5. Fourie DT. Chondrodysplasia punctata: case report and literature review of patients with heart lesions. *Pediatr Cardiol.* 1995; 16: 247-250.
6. Omonobo E, Goetsch W. Chondrodysplasia punctata (the Conradi-Hünnerman syndrome). A clinical case report and review of the literature. *Minerva Pediatr.* 1993; 45: 117-121.
7. Motley A, Brites P, Gerez L, et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 612-624.
8. Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, et al. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. *Hum Mutat.* 2002; 20(4): 284-297.
9. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH. Peroxisomal disorders. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*, 4.^a ed. Berlín: Springer, 2006; 510-522.
10. Braverman N, Steel G, Lin P, Moser A, Moser H, Valle D. PEX7 gene structure, alternative transcripts, and evidence for a founder haplotype for frequent RCDP allele, L292ter. *Genomics.* 2000; 63: 181-192.
11. Braverman N, Steel G, Obie C, Moser A, Moser H, Gould SJ, et al. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Gen.* 1997; 15: 369-376.
12. Purdue PE, Zhang JW, Skoneczny M, Lazarow PB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata is caused by deficiency of human PEX7, a homologue of yeast PTS2 receptor. *Nat Gen.* 1997; 15: 381-384.
13. Motley A, Hetteema EH, Hogenhout EM, Brites P, Asbroek AL, Wijburg FA, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata is a peroxisomal protein targeting disease caused by a non-functional PTS2 receptor. *Nat Gen.* 1997; 15(4): 377-380.
14. Purdue PE, Skoneczny M, Yang X, Zhang JW, Lazarow PB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata, a peroxisomal biogenesis disorder caused by defects in Pex7p, a peroxisomal protein import receptor: a minireview. *Neurochem Res.* 1999; 24(4): 581-586.
15. Girós ML, López-Pisón F, Serrano ML, Sierra C, Pérez-Cerda C. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos peroxisomales del espectro Zellweger y de la condrodysplasia punctata. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67 Supl: 32-43.
16. González de Dios J, Moya Benavent M, Navarro Navarro M, Mateo Moraleda MJ. Variabilidad clínica de la condrodysplasia punctata. *An Esp Pediatr.* 1998; 48: 299-302.
17. Shanske AL, Bernstein L, Herzog R. Chondrodysplasia punctata and maternal autoimmune disease: a new case and review of the literature. *Pediatrics.* 2007; 120: e436-444.
18. Whitfield MF. Chondrodysplasia punctata after warfarin in early pregnancy. Case report and summary of the literature. *Arch Dis Child.* 1980; 55: 139-142.
19. Bams-Megerink AM, Majoie CB, Duran M, Wandres RJ, Van Hove J, Scheurer CD, et al. MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology.* 2006; 66: 798-803.
20. Gilbert EF, Opitz JM, Spranger JW, Langer LO, Wolfson JJ, Viseskul C. Chondrodysplasia punctata rhizomelic form. Pathologic and radiologic studies of three infants. *Eur J Pediatr.* 1976; 123: 89-109.
21. Alkan A, Kutlu R, Yakinci C, Sigirci A, Aslan M, Sarac K. Delayed myelination in a rhizomelic chondrodysplasia punctata case: MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2003; 21: 77-80.
22. Yalin CT, Bayrak IK, Danaci M, Incesu L. Case report: rhizomelic chondrodysplasia punctata and foramen magnum stenosis in a newborn. *Tani Girism Radyol.* 2003; 9: 100-103.
23. Heymans HS, Oorthuys JW, Nelck G, Wandres RJ, Shutgens RB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder [letter]. *N Engl J Med.* 1985; 2: 187-188.
24. Agamanolis DP, Novak RW. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: report of a case with review of the literature and correlation with other peroxisomal disorders. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1995; 15: 503-513.
25. Sastrowijoto SH, Vandenberghe K, Moerman P, Laurweryns JM, Fryns JP. Prenatal ultrasound diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata in a primigravida. *Prenat Diagn.* 1994; 14: 770-776.
26. Başbuğ M, Serin IS, Özçelik B, Güneş T, Akçağuş M, Tayyar M. Prenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata by detection of rhizomelic shortening and bilateral cataracts. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20(3): 171-174.
27. Hertzberg BS, Kliewer MA, Decker M, Miller CR, Bowie JD. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Ultrasound Med.* 1999; 18(10): 715-718.