

ACONDROPLASIA FETAL

per

P. NUBIOLA

L'any passat amb motiu de presentar-vos un fetus acondroplàsic estudiàvem les diverses opinions sostingudes respecte de la patogenie de tan interessants modificacions, per sort uns quants mesos més tard he pogut recollir un altre fetus acondroplàsic encara més interessant que el primer, que ens ajudarà potser a aclarir un xic tal anomalia per haver-nos pogut documentar més que en el cas anterior. El cas és el següent:

La mare, de 25 anys, nascuda a Murcia, prima, anèmica no té altre antecedent patològic que la difteria als 7 anys.

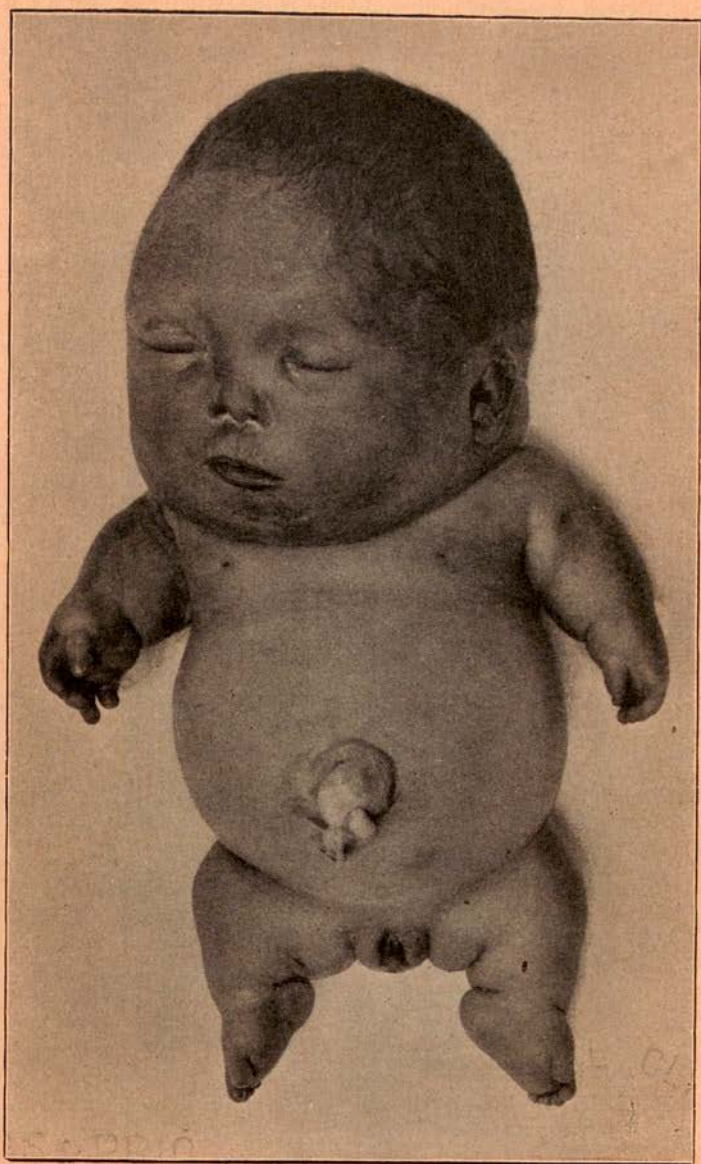
Primera menstruació als 17 anys, cada vintivuit dies durant-li'n tres. Lleugera dismenorrea.

Els seus pares viuen gaudint de bona salut. Té dos germans, solters, i una germana casada que ha desocupat tres fills normals que viuen.

El marit té 25 anys i gaudeix de bona salut; els seus pares vivents igualment. Té dos germans, ambdós casats, un d'ells amb fills.

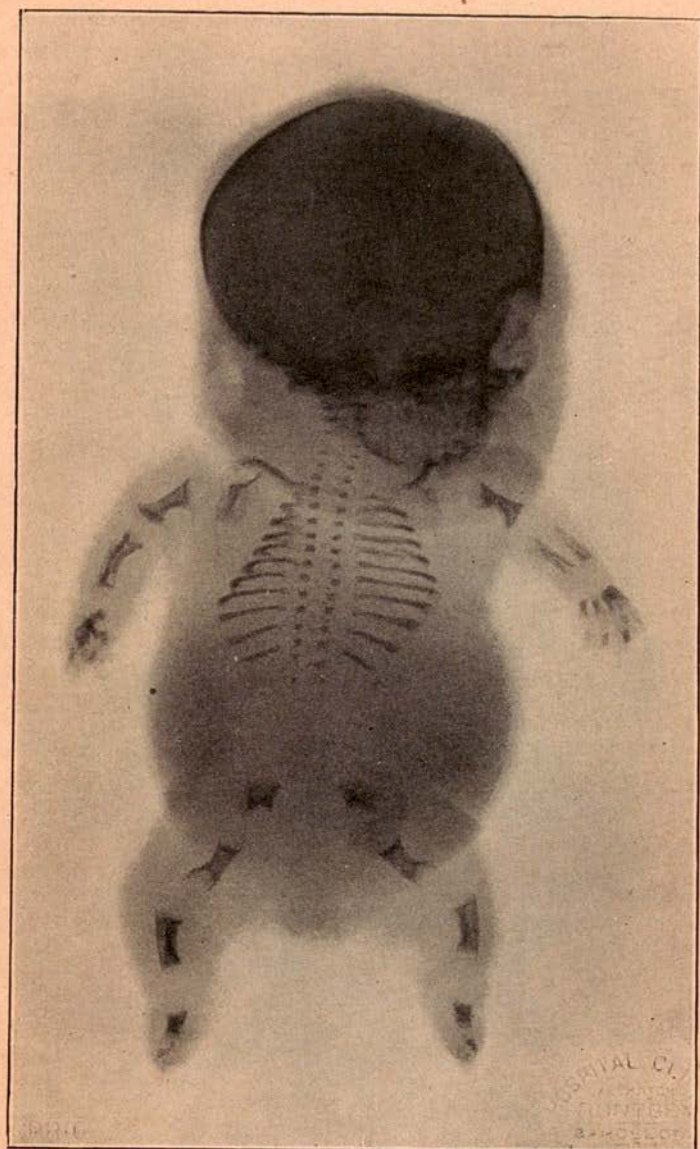
Ni un ni altre tenen antecedents d'infecció sifilítica, ni cap manifestació d'aquest gènere. No es va poder obtenir la reacció de Wassermann. Tenen parentiu llunyà. Van

P. Nubiola.



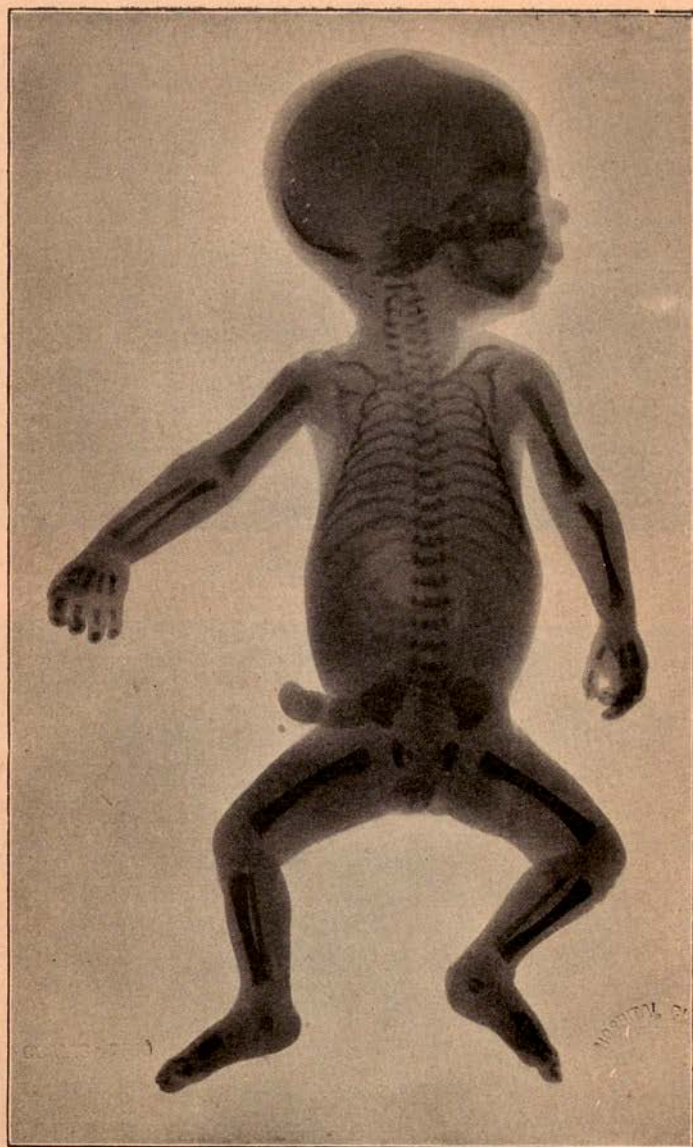
Fetus acondroplàsic

P. Nubiola.

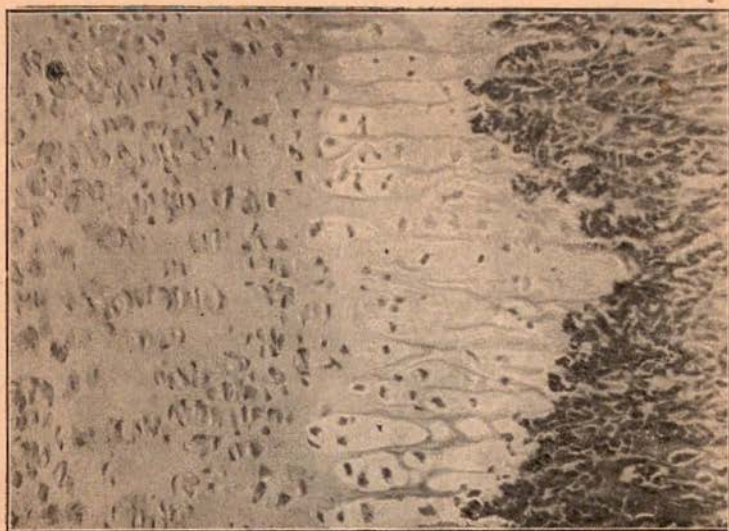


Radiografía del fetus acondroplàsic





Radiografía de feto normal prematur (8.^o mês).

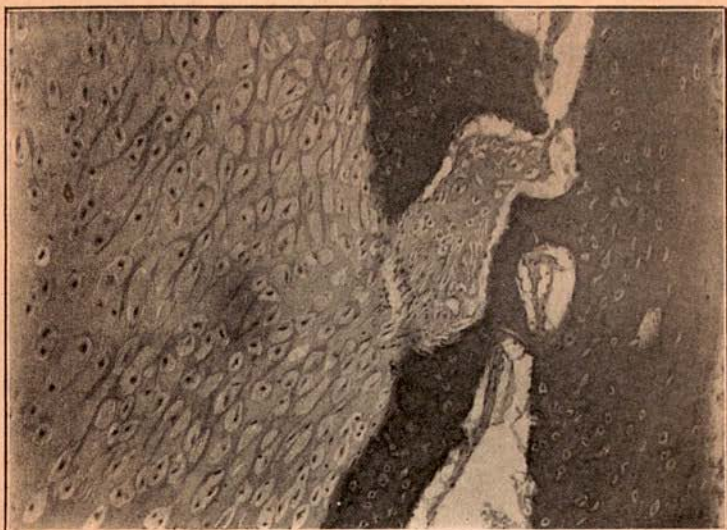


Osteogènesi normal.

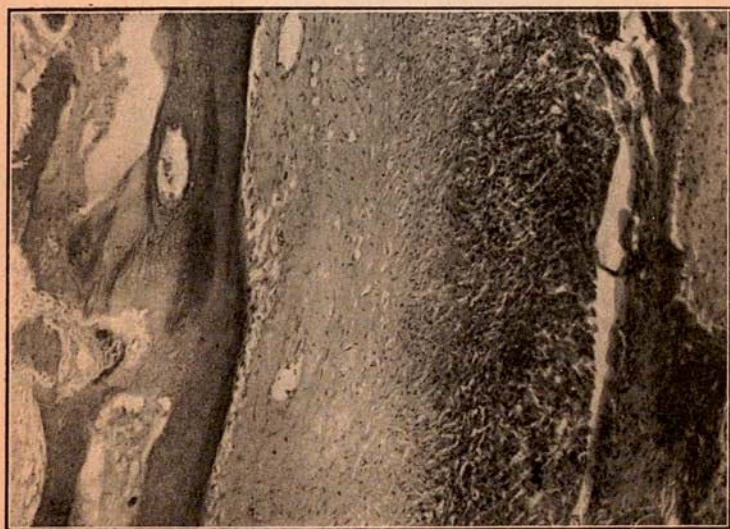


Epífisi superior del fetus acondroplàsic.

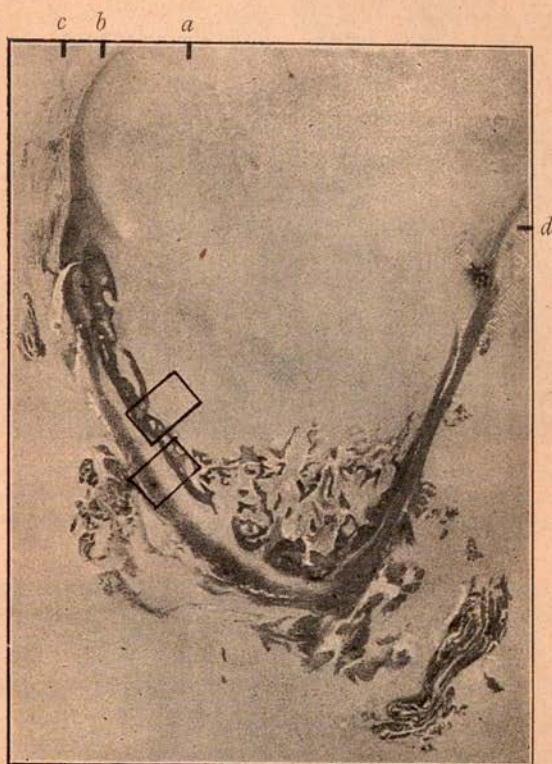
[De A a B: cartíleg indiferent *a*), cartíleg actiu *b*), zona de calcificació *c*), regió fibrosa, formant principalment dues faixes *d*), zona òsseo-lacunària *e*).



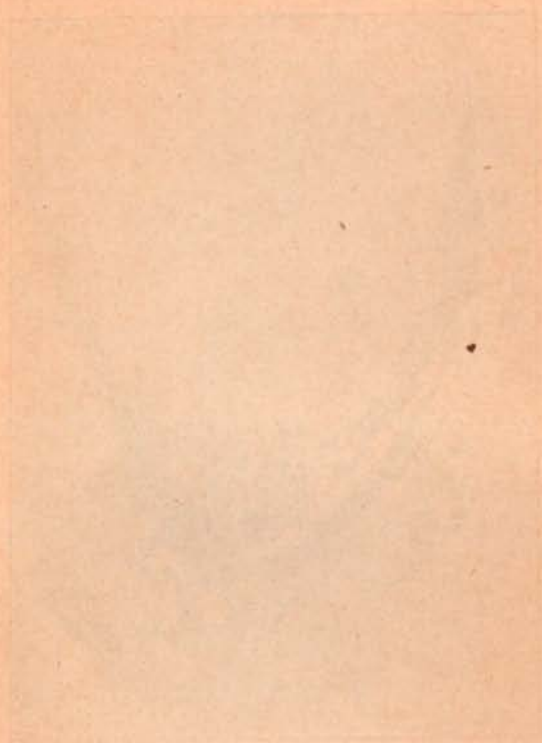
Pas del cartíleg a la zona calcificada (correspòn al quadret superior del gravat A B, vist a major augment).



Continuació de la zona calcificada a la faixa fibrosa (correspòn al quadret inferior del gravat A B, vist a major augment). La orientació de totes aquestes figures és la mateixa.



Microfotografia de conjunt de la epífisi inferior del fetus acondroplàsic. De dalt a baix: cartíleg hialí *a*), cartíleg actiu *b*), zona de calcificació *c*) i al costat llacunes ossies atípiques, faixes fibroses, que's continúen amb el periosti *d*).



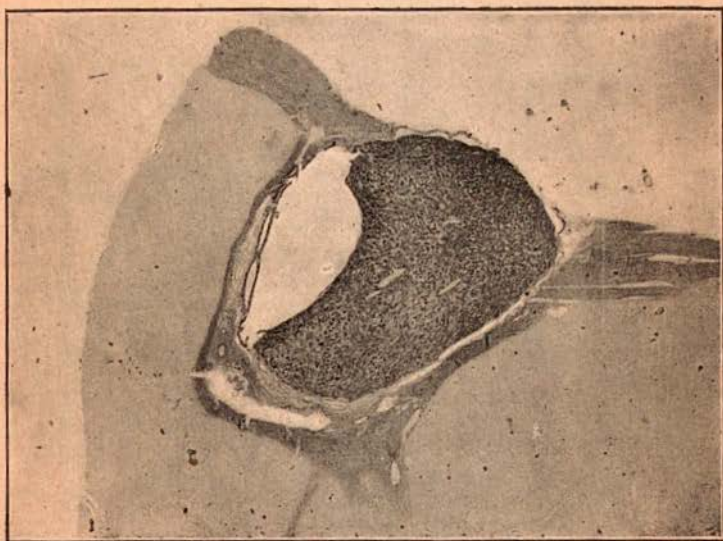
THE
LIBRARY
OF THE
MUSEUM
OF
COMPARATIVE ZOOLOGY
AND
ANATOMY
HARVARD UNIVERSITY
CAMBRIDGE, MASS.



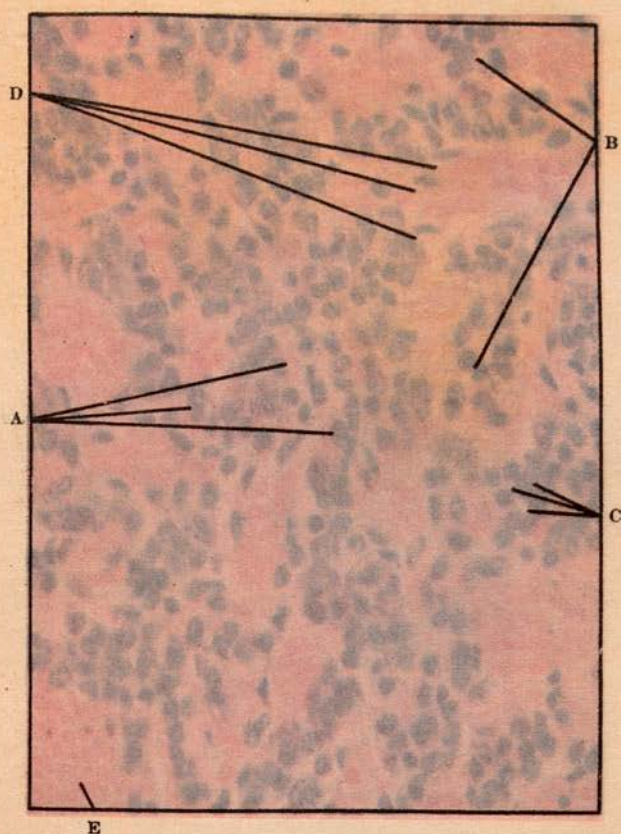
Cartíleg i zona calcificada (quadret superior del gravat de la plana anterior, vist a major augment.) Tingui's en compte, per orientar aquesta microfotografia en relació amb l'anterior, que A correspon a la part superior.



Zona calcificada i regió fibrosa (quadret inferior del gravat de la plana anterior, vist a major augment). A correspon també a la part superior.

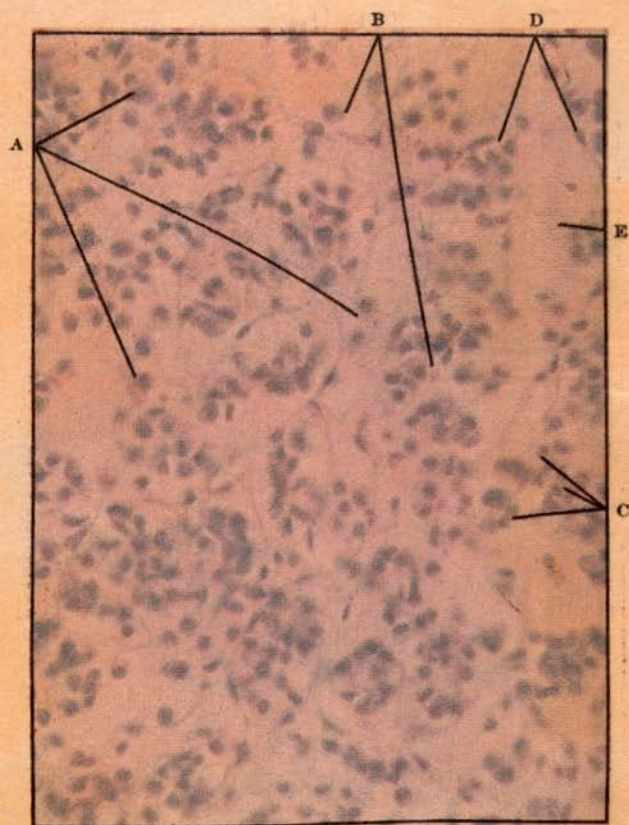


Secció sagital de la hipòfisi del fetus acondroplàsic
dintre de la sella turca.



Hipòfisi de fetus normal

A cèl·lules acidòfiles o eosinòfiles. B cèl·lules bassòfiles.
C cèl·lules cromòfobes. D cèl·lules endotelials. E Glò-
buls rojos.



Hipòfisi del fetus acondroplàsic

A cèl·lules eosinòfiles. B cèl·lules bassòfiles. C cèl·lules cromòfobes. D cèl·lules endotelials. E glòbuls rojos.

P. Nubiola.



Timus del fetus acondroplàsic. Corpúscol de Hassal
ben visible.

casar-se a primers de gener i la dona va tenir la última menstruació del 9 al 12 de març, seguint un embaraç normal en tots conceptes. Sols algùn vòmit als primers temps i que feia més volum del que li corresponia pel temps de la gestació. Passats 5 mesos va sentir algùn moviment de la criatura però molt poc i de tard en tard.

El día 7 d'octubre al matí va sentir alguns dolorets, a las 2 de la tarde segons manifestació de la llevadora existia una dilatació com 2 ptas. i una bolsa d'aigües prominent.

A les 4 de la tarde es rompen les membranes sortint més de 4 litres de líquid amniòtic. A les 4'30 s'expulsa el fetus en presentació de vèrtex, sexe femení, essent dubtós si era encara viu o havia mort ja.

Es l'exemplar que tinc l'honor de presentar a la vostra consideració i els caràcters del qual són els següents:

Longitut total	214 mm.
» tronc	121 »
» de l'extrem superior.....	78 »
» » inferior	76 »
Circumferencia cefàlica	268 »
Diàmetre OF.....	82 »
» OM	78 »
» SoB	86 »
» BiP	81 »
» Bisecrom	86 »
Pes total	915 grams.
» de l'anexes.....	310 »

El volum del cap és extraordinari, representa gairebé la meitat de la massa fetal, és ample i curt en sentit antero-posterior, l'arrel del nas queda aixafada sota'l front i molt aixamplada.

Les quatre extremitats estàn reduïdes a la mínima expressió, tendeixen a formar concavitat interna sense oferir les flexions naturals de colze i genoll. Els dits estàn separats en forma de trident. Els extrems són tots ells com abotifarrats, rabassuts. Els genitals estàn ben desenrotllats, més potser del que correspòn. La pelvis és reduïda.

En resum, existeix macrocefalia, braquicefalia, micromelia sobre tot proximal, integritat del tronc, a més dels detalls apuntats d'enfonsament del nas, mà en forma de trident, etc., i de la gruixaria de la pell, abundó de greix i forta musculatura.

La radiografia posa ben evident la causa d'aquest notable aspecte, sobre tot si es compara amb l'altra que acompanyem d'un fetus pròximament de la mateixa edat.

Es destaquen com a caràcters principals el volum del cap respecte de l'esquelet del tronc, la longitud de les clavícules, les diàfisis dels òssos de les extremitats que són curtes, groixudes, incurvades amb concavitat interna, deixant entre'ls seus caps grans espais que corresponen a les voluminoses epífisis cartilaginoses. Si es fixa l'atenció en el punt de trànsit de unes a altres s'observa una disposició conoidea o infundibular accentuada, de manera que l'òs està constituït amb excés en els extrems de la diàfisis suplint en gruixaria en la part superficial per creixement ossi del periosti ço que no obté en llargada pel treball d'ossificació del cartíleg.

Respecte dels extrems s'observa, encara, per la radiografia la desproporció entre'ls seus segments, la micromelia rizomèlica: així en nostre cas els fèmurs són iguals o més curts que les tibies i l'húmer és més curt que'l cúbit.

Es marca ben bé en una de les mans la forma de trident.

En quant a la columna vertebral i tòrax no hi ha res d'especial.

La pelvis apareix bon xic reduïda.

L'osteogenesi estudiada en els òssos llargs dels extrems es diferencia, com es pot comprovar en les preparacions que acompanyem, de l'ossificació normal.

1.^a En la escassetat de proliferacions cartilaginoses en el lloc corresponent (zona de proliferació).

2.^a En la manca gairebé absoluta d'alineació columnaria (columnes celulars).

3.^a La disposició irregular dels grans condroblastes, separats per espais de substància fonamental.

4.^a Anormalitat en el dipòsit calcari que no ofereix el festonament del cartíleg normal que es va ossificant (espais medul·lars).

Ultra les notables diferències assenyalades els autors que tracten d'acondroplasia fan insistència en el fet de trobar una faixa de teixit conjuntiu interposada entre'l cartíleg indiferent i la zona de proliferació.

Així Hecker i Trump (Atlas de les malalties dels infants) comentant una preparació del professor Stoeltzner diuen: «les cèl·lules del cartíleg indiferent no es transformen en grans vesícules, ni s'ordenen en columnes i s'interposen entre el cartíleg i la diàfisi processos de teixit conjuntiu del pericondri; en lloc de cartíleg en columnes existeix un teixit cartilaginós fluix i en degeneració vitria». Aquests autors entenen que la disposició és la següent: cartíleg indiferent, íd. en degeneració vitria, zones conjuntives procedents del periosti, calcificació provisional i a continuació la diàfisi ja ossificada amb cavitats medul·lars.

Apert, referint-se als treballs de Durante i Spillmann, escriu: «El trastorn fonamental és la absència de proliferació i de la seriació columnaria o rivulació de les cèl·lules cartilaginoses, processos que assenyalen, al nivell del cartíleg epifisari, el començament de la ossificació encondral. La serie: zona de cartíleg proliferat, zona de cartíleg seriat,

zona de calcificació provisional, manquen; es troba en canvi en son lloc una làmina de teixit conjuntiu dens, que es continua a la superfície de l'òs amb el teixit periòstic.»

I Rischbieth, per no citar-ne d'altres, expressa que en l'acondroplasia «el cartíleg hialí inactiu no és alterat, però entre aquest i la regió de les columnes de les cèl·lules cartilaginoses, separant ambdós, allí es troba ocupant ço que podríem dir-ne zona de proliferació del cartíleg una faixa o àrea fibrosa».

Doncs bé, en el fetus acondroplàsic anteriorment presentat no es veia ni rastre de teixit conjuntiu entre cartíleg i òs, fent això que quedéssim dubtosos respecte de la constància de tal fet. En el cas actual, com se pot veure en les microfotografies dels dos caps del fèmur del fetus acondroplàsic que enguany estudiem, no es troba teixit fibrós junt al cartíleg sinó més enllà de la zona de creixement. La disposició que s'observa ben clarament en nostres preparacions és la següent: cartíleg hialí epifisari, alineació columnaria, calcificació provisional, aquestes tres zones encare que molt alterades, com ja hem dit, se segueixen anàlogament que en el cartíleg normal. S'observa a continuació una zona fibrosa, com faixes que s'estenen d'una vora d'òs a l'altre i per últim la diàfisi ja ossificada amb els espais medul·lars. Queda així com separat el cartíleg epifisari, de la part ossia ja constituïda de la diàfisi, i resulta evidentment que la interposició del teixit conjuntiu entre una i altra zona és ço que modifica tant la osteogenesi.

En les dues microfotografies de conjunt, a petit augment, que acompanyem es demostra ben clar l'origen d'aquest teixit conjuntiu; és evidentment una perllongació del teixit periòstic, i tant és així en quant a més es pot dir que conserva les seues propietats osteoformatives.

Aquestes expansions periòstiques determinen igual-

ment un procés d'ossificació del tipus pericondral o periòstic, fan òs periòstic allà on s'hauria de fer òs encondral i ja l'òs encondral no pot seguir creixent; la formació encondral en els extrems de la diàfisi queda truncada pel teixit conjuntiu primer, que després passa a ésser òs. Aquest fet, que suposem, ens el sugereix la observació de l'altre fetus acondroplàsic que hem recordat; en aquell les faixes fibroses, periòstiques, havent-se tornat ja òs, no es podien observar en nostres preparacions.

Creiem més, que la constitució ossia de les faixes conjuntives representen l'acabament dels trastorns osteogènics de l'acondroplasia. Quan aquest creixement periòstic es fa aviat, el cas és greu com els nostres, quan es fa tard els casos són menys característics. Recordi's que nostres fetus eren prematurs.

Crec que podem dir amb Masao Sumita (*Deuts. Zeitsch. für Chir.* CVII-1) que el principal procés patològic de l'acondroplasia sembla desenrotllar-se en la vida intrauterina i no continuar després del naixement, i afegir encara que pot realitzar-se per complet ja abans del naixement, constituint una deformitat tant major quant més aviat s'ossifiquin les faixes conjuntives en les vores de les epífisis ossies.

El que mancarà establir és encara si en la successió dels fets és primer una perturbació de la zona proliferant del cartíleg amb invasió conjuntiva ulterior, o bé una activitat anormal del periosti i penetració en la zona de creixement que facin aturar el treball ossificador.

Aquest és el cas ben semblant al presentat l'any anterior i que corresponen al que anomenem Acondroplasia i altres condrodistrofia (Kaufmann), i encara d'acondroplasia veritable perquè no's confongui amb altres trastorns coneguts també a vegades amb el terme d'acondroplasia però avui ja agrupats amb el qualificatiu de displasia periòstica.

La veritable acondroplasia és, com diuen Rischbieth i Barrington (1), «una malaltia del creixement de l'esquelet que apareix durant la vida intrauterina, que interessa principalment als ossos llargs dels extrems, la pelvis i la base del crani. Histològicament és caracteritzada per esclorosi dels cartílegs de conjugació de les epífisis. Clínicament són les seves manifestacions: notable escursament de les extremitats que són molt gruixudes i feixugues, deformitat de la pelvis, depresió i aixamplament dels ossos del nas, degut això a sinostosis prematura dels cartílegs ossis de la base del crani, complet desenrotllament de la volta cranial, tronc de condicions gairebé normals i òrguens genitals desenrotllats normalment».

L'etiologia de l'acondroplasia és encara avui ben fosca. S'ha sostingut que era deguda a una toxi-infecció d'origen matern, però no s'ha aduit cap donada que pogués demostrarho. De la infecció sifilítica, la influència de l'alcohol, plom, autointoxicació materna, etc., així com malaltia accidental del fetus a què s'han referit diversos autors, gairebé es pot dir que ja no se'n parla.

Ja vam exposar l'any passat el concepte que sols manté el professor Poncet d'una raça desapareguda, així com la tesi sostinguda per Apert, que es tracta de la terminació d'una variació progressiva cap al tipus concavilini, d'una mutació, considerant que «constitueix una afecció hereditària, innada i no accidental absolutament igual a la de diverses espècies de mamífers», moltons ancons, bous nyatos, bous tortugues, etc.

Ha estat també corrent establir que regoneixia la acondroplasia origen glandular endocrin. Muller, Hertoghe, Stoltzner i Mora són partidaris de la gènesi tiroidea, Mar-

(1) Treasury of human inheritance, 1912. Dulac i C.^a, Limited. Londres. Exemplar existent a la Biblioteca de Catalunya.

tínez Vargas d'una insuficiència del timus, Hutchinson del cos pituitari, etc. Però, com diu Falta en el seu llibre de malalties de les glàndules sanguinies, en tots els casos ben estudiats (Diederle, Breus i Kolisko, Kassowitz, etcètera) el tiroides era completament normal i Sumita ha demostrat la inutilitat del tractament tiròidic per guarir l'acondroplasia. Falta estableix en conclusió que fins ara no existeixen relacions evidents entre l'acondroplasia i el sistema de les glàndules sanguinies.

Entre aquestes glàndules endocrines n'hi ha una de la què, aïllada o conjuntament amb altres, es fan dependre modificacions notables del sistema ossi i del creixement; me refereixo a la hipòfisis. Així l'acromegalia, el gegantisme i el nanisme genuí (Aschner).

El cos pituitari o hipòfisis és un petit orgue que pesa poc més de mig gram en l'edat adulta i és situat en la sella turca revestit per la dura mare.

Consta de les parts següents. Un lòbul anterior, amb una fina prolongació superior (pedúncul) que atravesa per un forat la dura mare, una part intermitja i un lòbul posterior en comunicació amb el cervell (infundíbul) (Erdheim).

El lòbul anterior en la espècie humana és el major. En opinió de Falta es pot considerar aquest lòbul com a una glàndula completament tancada que descarrega la seva secreció anàlogament que el tiroides pels vasos linfàtics i sanguinis.

L'estructura d'aquest lòbul demostra un esquelet conjuntiu que envolta en la periferie masses de cèl·lules allargades i al mig més arrodonides que formen a vegades tubus glandulars amb cavitat o llum. Aquestes cèl·lules es diferencien per sa forma, grandària i conducta amb les substàncies colorants en tres classes: *acidòfiles* se coloren amb eosina, *protoplasma* amb fins grànuls, *nuclis*

petits, rodons ben tenyits per l'hematoxilina; *bassòfiles* una mica més grans, se tenyeixen blau fosc per l'hematoxilina amb grànuls grollers, nuclis excèntrics i vacuoles rodones en el cor de les cèl·lules; *cromòfobes*, anomenades també cèl·lules principals, de límits cel·lulars indefinits, protoplasma heterogeni, nucli rodó gros amb ret de cromatina ben tenyida, aquestes són les que durant la gestació produirien les cèl·lules de l'embarç (Erdheim i Stumme).

Encara que la distribució d'aquestes cèl·lules no és constant, les primeres es troben principalment a la part posterior del lòbul anterior, les segones més aviat davant d'aquelles a la part més anterior, les terceres sense cap ordre (Biedl).

Durant l'embarç es modifica físicament el teixit del lòbul anterior, i encara que no varia el nombre absolut cel·lular, desapareix el predomini de les acidòfiles, per l'aparició de les cèl·lules de l'embarç de nucli gros, brillant i regular, protoplasma abundant ben granulat, tenyit de vermell per la eosina. Es troben aquestes en grans masses a les parts laterals de la hipòfisis, en canvi abunden poc en la regió posterior on s'ajunten gran nombre de eosinòfiles.

Després del part dites cèl·lules involucionen (Erdheim i Stumme).

La part intermitja la constitueix un estrat conjuntiu poc vascularisat, en el qual es troben produccions semblants a foliculs plens de substància col·loide (Herring). En aquest punt anomenat també estrat medul·lar de Peremeschko es troba una cavitat que es coneix amb el nom de quist de Rathke.

El lòbul posterior té un estroma fluix, esponjós, en el qual es troben barrejats elements conjuntius i de neuroglia, predominant aquests últims. Al costat de fibres fines colàgenes hi ha una massa fluixa de fibres de neuro-

glia en la qual es troben repartits isoladament nuclis rodons. Es pobre de vasos, i està infiltrat d'una substància amorfa (Biedl).

S. R. Cajal, estudiant en rates joves, ha observat en el mateix cèl·lules de naturalesa indeterminada i al costat d'aquestes, fibres nervioses fines procedents de la base del cervell per darrera del quiasma que baixen allà atravessant l'infundíbulum i formen plexus acabant en ramificacions lliures.

La significació fisiològica d'un orgue tan interessant, seguint els passos de Biedl, hem de buscar-la, per manca de millor, en allò que ensenya la patologia humana, en allò que's veu per les autopsies i en l'efecte que produeixen experimentalment els extractes de les diverses parts de la hipòfisis.

Avui per avui, sense que pugui acceptar-se com a definitiu ni molt menys, pot acceptar-se la significació glandular del lòbul anterior i la necessitat del mateix, puix no sols l'extirpació total de la hipòfisis causa la mort, sí que també es produeix per l'extracció del lòbul anterior total, cosa que no ocorre quan s'extirpa solament el posterior, encara que Aschner sosté que la mort es produeix per lesió del *tuber cinereum* i que si s'extirpa la hipòfisis sense tocar el pedúncul els animals no moren, oferint després un quadre semblant al que es descriu amb el nom de distrofia adiposo-genital hipofisària. Les alteracions patològiques del mateix causen trastorns; així, l'hiperpituitarisme és conexas amb l'acromegalia i el gigantisme, l'hipopituitarisme en individus joves impedeix d'una manera assenyalada el creixement i causa en homes i animals dipòsit abundant de greix fins a constituir la degeneració adiposo-genital que hem citat abans. Hi ha, entre altres, un cas d'en Marañón de distrofia hipofisària típica en la hipòfisis del qual es va trobar un

quiste hemorràgic que representava més de les tres quartes parts del lòbul anterior.

L'actuació del lòbul posterior o nerviós sembla tenir en l'organisme el paper que representa la substància extreta del mateix coneguda per pituitrina, hipofisina, pituglandol, etc.; però, que com ja abans hem dit, no sembla indispensable per a la vida ni la salut.

Tant en els casos de malalties de la hipòfisis sense acromegalia, com en les que ocasionen acromegalia, com també en casos de malaltia i tumors del pedúncul cerebral, s'observa poliúria de més o menys durada. Aquesta apareix també després d'operacions fetes a la hipòfisis i per estimulació mecànica o química de la mateixa i s'observa com a efecte de l'administració d'extret del lòbul posterior. Aquests són els fets, encara que el mecanisme no és ben posat en clar, i faig aquí esment dels mateixos per alguna connexió que això té amb el cas d'acondroplasia a què ens referim.

En la hipòfisis del fetus acondroplàsic que hem estudiat i per comparació amb la de fetus normal de la mateixa edat de vida intrauterina s'observa:

Disminució evident en el nombre d'elements epitelials, els seus cordons resulten per això menys gruixuts, resultant l'estroma molt més manifest.

Disminució desproporcionada en el nombre d'elements eosinòfils.

Grossa cavitat, visible macroscòpicament en la part dita intermitja de la hipòfisis, constituint aquest quiste de Rathke gairebé la tercera part de la secció sagital de l'orgue.

Com per efecte d'aquesta voluminosa cavitat quística, notable disminució de volum del lòbul nerviós, que queda com repel·lit contra la paret posterior de la sella turca. Tan reduït és aquest lòbul que de primer moment no conse-

guïrem individualisar-lo bé, conseguint-ho sols pel reconeixement dels seus elements nerviosos característics.

Haig de fer constar que la hipòfisis de nostre acondroplàsic va ésser incluída amb parafina dintre de la sella turca previament decalcificada amb àcid pícric, i l'altre, fisiològica, se va incloure isolada en celoidina, encara que creiem que poc o gens ha d'haver influït la diferent tècnica respecte de les manifestes modificacions observades.

No volem deduir d'això que l'acondroplasia sia necessàriament deguda a trastorns hipofisaris, sols fer present que això és possible i que nostre fetus no tenia una hipòfisis normal.

¿Pot ésser que l'acondroplasia de nostre fetus sia deguda als trastorns observats? No ens atrevim a resoldre d'una manera categòrica la pregunta.

En favor militen la influència demostrada de la hipòfisis en el creixement i en el metabolisme; hi ha també l'abundancia de greix observat en nostre fetus i que s'observa, com hem vist, en la insuficiència hipofisària; hi ha també l'hidramnios observat en nostre cas que atribuïm — com que és una de les causes reconegudes d'aital fet — a poliúria fetal, d'origen hipofisari, i, per últim, les lesions observades en la hipòfisis.

El tímo, del que acompanyem interessant preparació, és completament normal, així com també el tiroides.

Haig de fer constar aquí que no hauria pogut documentar bé la observació del cas sense la intel·ligent col·laboració dels distingits alumnes d'aquesta Facultat de Medicina D. Pau Agustí i Planell i D. Lluís G. Guilera i Molas, als quals dono mercès per tot.

Clínica d'Obstetricia. Facultat de Medicina.