

SEMINARIO 60: DISPLASIAS MUSCULO-ESQUELÉTICAS II

**Drs. M. Eugenia Urrutia, Susana Aguilera Peña, Lorena Quiroz Villavicencio,
Leonardo Zuñiga Ibaceta, Juan Guillermo Rodríguez Aris.**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO)
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital “Dr. Luís Tisné Brousse”
Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile**

Clasificación: según Pronóstico

Displasias letales

- ◆ Displasia tanatofórica (1 en 10000)
- ◆ Acondrogénesis (1 en 40000)
- ◆ Osteogénesis imperfecta tipo II (1 en 60000)
- ◆ Hipofosfatasa congénita (1 en 100000)
- ◆ Condrodisplasia punctata (1 en 110000)
- ◆ Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia

Displasias no letales o letalidad variable

- ◆ Acondroplasia heterocigótica (1 en 30000)
- ◆ Osteogénesis imperfecta tipo I (1 en 30000)
- ◆ Displasia torácica asfixiante (1 en 70000)

Displasias Letales

1. Hipofosfatasa y anomalías similares
 - Hipofosfatasa
 - Displasia metafisaria letal
 - Otras formas
2. Condrodisplasia punteada y anomalías similares
 - Condrodisplasia punteada rizomélica
 - Condrodisplasia punteada letal dominante ligada a X
 - Displasia de Greenberg-Displasia de las diáfisis moteadas
3. Acondrogénesis y anomalías similares
 - Acondrogénesis I-A (Houston-Harris)
 - Acondrogénesis I-B (Fraccaro)
 - Acondrogénesis II (Langer-Saldino)
 - Hipocondrogénesis
 - Nueva osteocondrodisplasia letal
4. Displasia tanatofórica y anomalías similares
 - Displasia tanatofórica tipo I
 - Displasia tanatofórica tipo II
 - Acondroplasia homocigota
 - Acondroplasia letal
 - Variante de Glasgow

5. Condrodisplasias platispondílicas letales

- Tipo Torrance
- Tipo San Diego
- Tipo Luton
- Tipo Shiraz
- Opsismodisplasia
- Sexta y séptima formas de condrodisplasia platispondílica

6. Síndromes de costilla corta

- Con polidactilia tipo I (Saldino-Noonan)
- Con polidactilia tipo II (Verma-Naumoff)
- Con polidactilia tipo III (Le Marec)
- Con polidactilia tipo IV (Yang)
- Displasia torácica asfixiante (Jeune)
- Con polidactilia tipo VI (Majewski)
- Con polidactilia tipo VII (Beemer)

7. Displasia metatrópica letal y anomalías similares

- Hipercondrogénesis
- Fibrocondrogénesis
- Displasia Schneckenbecken
- Otras formas

Displasia Tanatofórica (DT)

- Descrita por Maroteaux, Lamy y Robert en 1967
- Hipocrecimiento neonatal intenso
- Forma letal más común de displasia esquelética en el periodo neonatal.¹
- Incidencia: 1/10.000-42.000 RN vivos.²
- La evolución es habitualmente letal durante el periodo neonatal.
- Histológicamente: alteraciones en la osificación endocondral y se manifiesta con una maduración normal con una hipertrofia de los discos de crecimiento.³

Displasia Tanatofórica (DT)

- Características:
 - ◆ Severo acortamiento rizomélico de los miembros
 - ◆ Tórax estrecho y restrictivo, en forma de campana
 - ◆ Macrocefalia con prominencia frontal
 - ◆ Depresión del puente nasal
 - ◆ Longitud normal del tronco
 - ◆ Hipoplasia pulmonar (por estrechez torácica)⁴



Displasia Tanatofórica (DT)

- Herencia Autosómica Dominante: una mutación a nivel del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3) [cromosoma 4p 16.3 para ambos subtipos]
- La gran mayoría de los casos son debido a mutaciones de novo.
- El mosaicismo gonadal no ha sido definitivamente documentado.
- 2 subtipos:
 - ◆ DT1
 - ★ más común
 - ★ forma típica del cráneo
 - ★ vértebras muy estrechas
 - ★ huesos largos curvados (de forma similar a un "receptor telefónico") con afectación principal de los fémures
 - ◆ DT2
 - ★ cráneo en forma de "hoja de trébol"
 - ★ fémures muy cortos y rectos
 - ★ Vértebras no muy estrechas



Displasia Tanatofórica (DT)

- La estenosis del foramen mágnum y espinal con compresión de la médula espinal puede contribuir al distres respiratorio.

- Se han asociado:
 - ◆ Malformaciones cerebrales^{5,6}:
 - ★ Megalocefalia
 - ★ Hipoplasia fosa posterior
 - ★ Malformación Hipocampo
 - ★ Heterotipías células neuronales
 - ★ Disgenesia del área parahipocámpica
 - ★ Hidrocefalia: hallazgo común en la displasia tipo II.

 - ◆ Otras anomalías en menor frecuencia:
 - ★ paladar y labio hendido
 - ★ defectos cardiacos congénitos
 - ★ adenomiosis de la placa muscular del píloro

Displasia Tanatofórica (DT)

- Recurrencia muy baja: 1 -2%
- Existen casos esporádicos
- No es posible excluir a parejas sin hijos.
- La resolución genética se basa en la baja incidencia de los casos, sobre todo en ausencia de datos genealógicos relativos a la herencia autosómica recesiva



Acondrogénesis

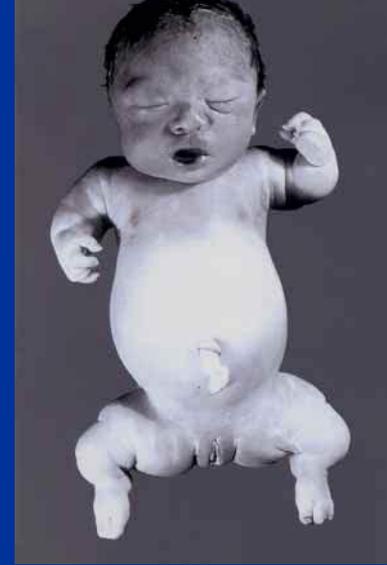
- La acondrogénesis forma parte de las steocondrodisplasias
- de tronco corto así como del grupo de las colagenopatías tipo II.
- Se produce por la mutación del gen (COL2A1) localizado en la región q13-13.2 del cromosoma 12.
- Transmisión autosómica dominante.^{7,8}
- Es altamente letal en el periodo perinatal, en general por hipoplasia pulmonar por estrechez del tórax
- Incidencia de 1:40,000 recién nacidos.⁹
- Cuello y tronco cortos con abdomen prominente.
- Subclasificada en los tipos: IA, IB y II, los cuales fueron descritos por primera vez por Spranger y colaboradores en 1974.¹⁰

Acondrogénesis

- Tipo I
 - ◆ Autosómica recesiva
 - ◆ 20% de las Acondrogénesis
 - ◆ Forma más grave
 - ◆ Micromelia grave
 - ◆ Torso corto
 - ◆ Abdómen prominente
 - ◆ Osificación deficiente del cráneo, vértebras y huesos pélvicos

 - ◆ IA (Houston-Harris)
 - ★ Ausencia de osificación en cráneo y costillas
 - ★ Costillas irregulares, en número variable, con múltiples fracturas que puede confundirse con osteogénesis imperfecta
 - ◆ IB (Fraccaro)
 - ★ Adecuada osificación craneal
 - ★ No hay fracturas costales

Acondrogénesis



- Tipo II^{11,12}
 - ◆ Autosómica Dominante
 - ◆ 80% de las acondrogénesis
 - ◆ Deficiencia osificación más marcada en cuerpos vertebrales y región lumbosacra
 - ◆ Metáfisis distal de los huesos largos ensanchados.
 - ◆ Cuello y tronco cortos
 - ◆ Importante acortamiento de las 4 extremidades
 - ◆ Abdomen prominente
 - ◆ Apariencia hidrópica
 - ◆ Ausencia de osificación de la columna vertebral, así como de huesos de la región pélvica y sacra.

Acondrogénesis

- **Diagnóstico Ecográfico**
 - ◆ Micromelia pronunciada
 - ◆ Arqueamiento de huesos largos
 - ◆ Disminución de la mineralización
 - ◆ Tronco corto
 - ◆ Tórax pequeño

- **Diagnóstico Diferencial**
 - ◆ Displasia Tanatofórica
 - ◆ Acondroplasia
 - ◆ CCPD: Sd. Costillas Cortas-Polidactilia

(todos pueden presentar desmineralización vertebral, pero ninguno presenta deficiencia de mineralización de la calota)

Osteogénesis Imperfecta

- Grupo hereditario de enfermedades caracterizadas por fragilidad ósea.
- Incidencia Global: 1/25.000 nacimientos
- Formación defectuosa colágeno tipo I
- Caracterizado por:
 - ◆ Osteopenia
 - ◆ Fracturas esqueléticas
 - ◆ Escleróticas azules
 - ◆ Formas no letales:
 - ★ Hipoacusia
 - ★ Trastornos de la dentición
 - ★ Articulaciones Hipermóviles

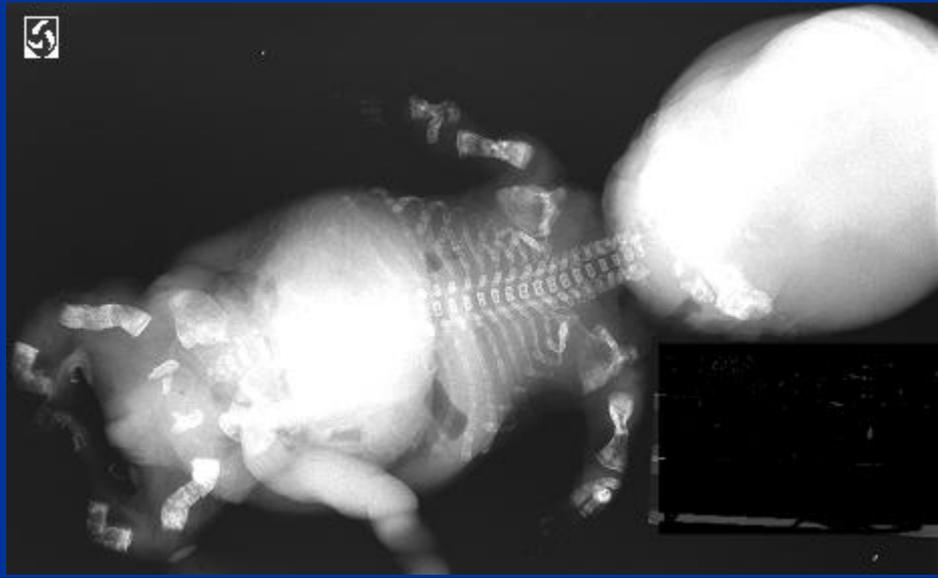
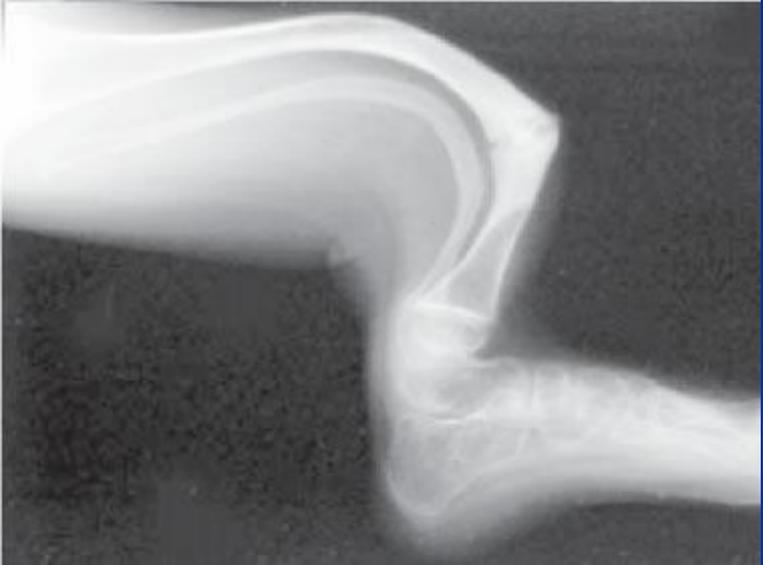
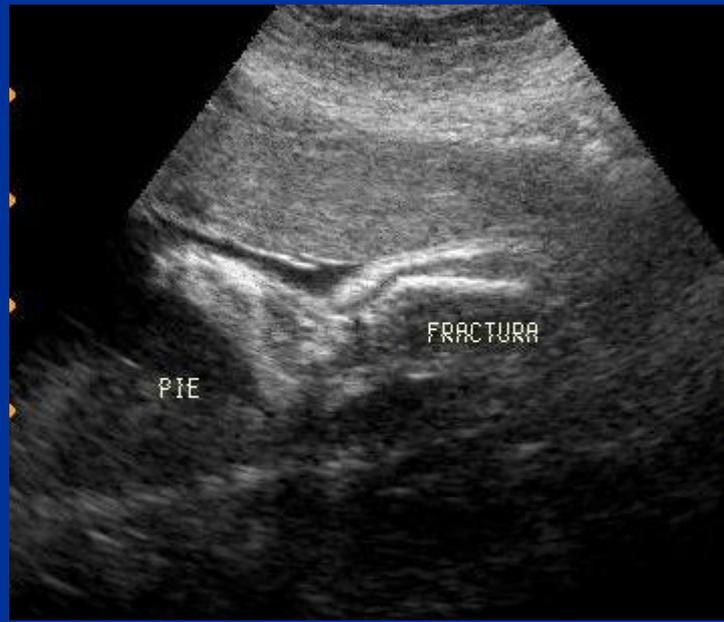
Osteogénesis Imperfecta

- 5 tipos:
 - ◆ I
 - ★ Forma moderada con transmisión autosómica dominante
 - ★ Dentinogénesis imperfecta
 - ★ Pérdida tardía de la Audición
 - ★ Sin retardo del crecimiento
 - ◆ II:
 - ★ Incidencia: 1/54.000 nacimientos
 - ★ Forma Letal
 - ★ Autosómica Dominante
 - ◆ III:
 - ★ Forma severa
 - ★ Autosómica Dominante o Recesiva
 - ★ Dentinogénesis imperfecta
 - ◆ IV:
 - ★ Forma intermedia
 - ★ Autosómica dominante
 - ◆ V:
 - ★ Forma con callosidades óseas hipertróficas
 - ★ Calcificación de membranas interóseas

Osteogénesis Imperfecta

■ Diagnóstico Ecográfico:

- ◆ OI II generalmente no se sospecha (por mutación de novo)
- ◆ Micromelia grave
- ◆ Huesos arqueados e irregulares
- ◆ Tórax pequeño en forma de campana
- ◆ Grado variable de hipomineralización
- ◆ Fracturas en ángulo agudo (difícil detección)
- ◆ Huesos largos “arrugados”, engrosados, irregulares y arqueados por fracturas y callos óseos múltiples
- ◆ Costillas fracturadas y adelgazadas



Hipofosfatasa Congénita

- Se asocia a mutación del gen de la Fosfatasa Alcalina
- Autosómico recesivo con penetrancia variable
- Es posible forma Autosómica Dominante
- Característico la deficiencia de Fosfatasa Alcalina

Hipofosfatasia Congénita

- **Diagnóstico Ecográfico:**
 - ◆ Disminución pronunciada de la osificación
 - ◆ Micromelia Grave
 - ◆ Arqueamiento de huesos largos: parte media de diáfisis
 - ◆ Se debe excluir acranis como diagnóstico diferencial (por severa hipomineralización del cráneo)
 - ◆ Ausencia completa de centros de osificación de cuerpos vertebrales y arcos neurales
 - ◆ Circ. Torácica disminuida por acortamiento costal
 - ◆ Longitud de tronco normal
 - ◆ Asociado a OHA o PHA



Figura 1. Se destaca el acortamiento rizomélico en las cuatro extremidades y el marcado encorvamiento de las tibias.



Figura 2. Detalle del miembro inferior derecho con encorvamiento anterior de la tibia.

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

- Grupo heterogéneo de trastornos que llevan a puntos de osificación en cartílago epifisiario de huesos largos y vértebras.
- Asociadas a:
 - ◆ dismorfismos craneofaciales
 - ◆ contracturas articulares con rizomelia o mesomelia.
- 2 tipos: rizomélico y no rizomélico

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

- Forma Rizomérica
 - ◆ Autosómica recesiva
 - ◆ Más grave
 - ◆ Acortamiento rizomérico simétrico de miembros
 - ◆ Alteraciones de las metáfisis
 - ◆ Fisuras coronarias cuerpos vertebrales
 - ◆ Grave restricción psicomotora
 - ◆ Microcefalia
 - ◆ Cataratas en más del 70% de los casos
 - ◆ Muerte el primer año de vida
 - ◆ Depresión puente nasal
 - ◆ Cuello corto
 - ◆ Contracturas en flexión
 - ◆ Deformaciones en los pies

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

- Forma no-Rizomérica (Sd. Conradi-Hünemann)
 - ◆ Transmisión dominante ligado a X
 - ◆ Forma más leve
 - ◆ Calcificaciones epifisarias (asimétricas)

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

■ Diagnóstico Ecográfico

◆ Forma Rizomérica:

- ★ Dg en el 2 trimestre del embarazo
- ★ Grave acortamiento rizomérico de extremidades
- ★ Extremidades arqueadas
- ★ Metáfisis ensanchadas e irregulares que dificultan visión de los extremos
- ★ Aplanamiento de la parte central de la cara
- ★ Pie bot
- ★ PHA
- ★ Punteado epifisiario detectable en el tercer trimestre (no siempre presente)
- ★ Escoliosis
- ★ Platispondilia

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

■ Diagnóstico Ecográfico

◆ Forma no-Rizomérica:

- ★ Identificable en 2 trimestre
- ★ Acortamiento de miembros, en general asimétrico y mesomérico
- ★ Huesos largos arqueados
- ★ Calcificaciones epifisiarias desde las 14-18 semanas
- ★ A veces cifoescoliosis
- ★ PHA (poco frecuente)
- ★ Ascitis (infrecuente)

Condrodisplasia Punctata (Epífisis Punteadas)

- **Diagnóstico Diferencial**
 - ◆ Otras entidades con punteado epifisiario:
 - ★ Exposición a warfarina
 - ★ Sd. Alcoholismo Fetal
 - ★ Sd. Zellweger (Sd. Cerebrohepatorrenal)

Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia (CCPD)

- Forma heterogénea y rara de displasia
- 4 tipos
 - ◆ Tipo I: de Saldino-Noonan
 - ★ Micromelia
 - ★ Costillas cortas y horizontales
 - ★ Polidactilia posaxial
 - ★ Sindactilia de manos, pies o ambas
 - ★ Cardiopatía congénita
 - ★ Riñones displásicos o quísticos
 - ★ Malformaciones vertebrales
 - ★ Metáfisis puntiagudas
 - ◆ Tipo II: de Majewski
 - ★ Micromelia
 - ★ Costillas cortas y horizontales
 - ★ Polisindactilia preaxial y posaxial de manos o pies
 - ★ Displasia renal quística
 - ★ Labioleporino/fisura palatina
 - ★ Aplanamiento nasal
 - ★ Tibias desproporcionadamente cortas

Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia (CCPD)

- ◆ Tipo III: de Verma-Naumoff
 - ★ Micromelia
 - ★ Nariz en silla de montar
 - ★ Protuberancia frontal
 - ★ Hipoplasia cuerpos vertebrales
 - ★ Metáfisis ensanchadas con espolones
 - ★ Displasia renal
 - ★ Polidactilia postaxial

- ◆ Tipo IV: de Beemer-Langer
 - ★ Hidropesía
 - ★ Micromelia con arqueamiento de los huesos
 - ★ Frente prominente
 - ★ Labioleporino/fisura palatina
 - ★ Nariz aplanada y corta
 - ★ Tórax pequeño y estrecho
 - ★ Abdomen protuberante
 - ★ Malformaciones cardíacas, GI, renale y genitales
 - ★ Polidactilia puede estar ausente

Displasias no Letales o de Letalidad Variable

Acondroplasia Heterocigótica

- Displasia esquelética más frecuente 1/30.000-40.000
- La mayoría son nueva mutación autonómica dominante
- Diagnóstico ecográfico en general a partir de las 27 semanas
- Acortamiento rizomélico de los miembros
- Discrepancia progresiva entre el tamaño de a cabeza y LF
- Otras manifestaciones:
 - ◆ Macrocrania
 - ◆ Protuberancia frontal
 - ◆ Depresión puente nasal
 - ◆ Braquidactilia (Mano en tridente es patognomónico)

Displasia Torácica Asfixiante (de Jeune)

- Detectable desde las 18 semanas
- Micromelia leve generalmente rizomélica
- Extremidades levemente arqueadas
- Tórax largo y estrecho, en forma de campana
- Costillas cortas y horizontales
- Relación CT/CA anormal
- Ausencia de movimientos respiratorios
- PHA desde el tercer trimestre
- Otras:
 - ◆ Clavículas en “manubrio de bicicleta invertida”
 - ◆ Polidactilia
 - ◆ Displasia Quística renal
- Letal en 60% casos por compromiso respiratorio
- Riesgo recurrencia 25% (Autosómico Recesivo)

Referencias

1. Displasia Tanatofórica, Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2004; 21(1) : 39-43
2. Displasia Tanatofórica Tipo I En Primer Gemelo. A Propósito De Un Caso. Regueras Santos L, Iglesias Blázquez C, Fernández Castaño MT, Ledesma Benítez I, Alvaro Ramos R, Palau Benavides MT. Servicio de Pediatría. Hospital de León.
3. Peter Beighton MD. heritable disorders of connective tissue. Fifth Edition. Mosby, 1993.
4. Spranger J, Maroteaux P. The lethal osteochondrodysplasias. Adv Hum Genet 1990; 19: 1-103.
5. Ho KL, Chason JL. Neuropathologic findings in thanatophoric dysplasia. Acta Neuropathologia 1984; 63: 218-228.
6. Coulter CL, Leech RW, Brumback RA, Schaefer GB. Cerebral abnormalities in thanatophoric dysplasia. Child's Nervous System 1991; 7: 21-26.
7. International Working Group on Constitutional Disease of Bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol 1999, 38:737-744.
8. Freisinger P, Bonaventure J, Stoess H et al. A. Type II collagenopathies: are there additional family members? Am J Med Genet 1996; 63: 137-143.
9. Spranger J. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International Classification of Osteochondrodysplasia. Eur J Pediatr 1992; 151: 407-415.
10. Spranger J, Langer L et al. Bone dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development. Philadelphia: WB Saunders, 1974
11. Langer LO Jr, Spranger JW et al. Thanatophoric dwarfism: a condition confused with achondroplasia. Radiology 1969; 92: 285-294.
12. Borochowitz Z, Ornoy A et al. Achondrogenesis II-hypochondrogenesis: variability versus heterogeneity. Am J Med Genet 1986; 24: 273-288