

Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética

Skeletal dysplasias in paediatric endocrinology: a clinical and genetic perspective

Karen E. Heath¹, Lucía Sentchordi Montané²

¹*Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas (UMDE, ERN-BOND), Hospital Universitario La Paz, Madrid. CIBERER, ISCIII, Madrid.*

²*Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.*

Resumen

Las displasias esqueléticas constituyen un grupo de enfermedades de origen genético caracterizadas por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso. De especial interés en endocrinología infantil son aquellas cuyo síntoma cardinal es el retraso del crecimiento, y es preciso conocer las características clínicas y radiológicas de las que se presentan con mayor frecuencia para poder sospecharlas. El diagnóstico siempre se basa en: a) una historia clínica que recoja tallas y antecedentes osteoarticulares familiares y exploración física dirigida a reconocer los aspectos más característicos, como la desproporción corporal, la dismorfia facial y las anomalías esqueléticas; b) una serie ósea donde se identifiquen los segmentos afectados y la posible existencia de otras anomalías; y c) estudios moleculares dirigidos, donde las técnicas de secuenciación masiva ocupen el lugar principal. El tratamiento clásico de las displasias es sintomático; en los últimos años están emergiendo fármacos modificadores del curso de la enfermedad, con resultados prometedores a corto y medio plazo.

Introducción

Las displasias esqueléticas representan un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso⁽¹⁾. Son entidades infrecuentes, aunque colectivamente integran un grupo significativo (2-5 por cada 10.000 recién nacidos) que afecta de forma primaria a la formación, el crecimiento y/o la homeostasis del hueso y el cartilago⁽²⁾.

La clasificación actual de 2019 de las displasias esqueléticas recoge 461 entidades agrupadas en 42 grupos según criterios clínicos, radiológicos o moleculares⁽³⁾. Se conoce la base genética de 425 de estas enfermedades (92%) gracias a la descripción de variantes patogénicas en 437 genes diferentes. Su espectro clínico y radiológico es muy amplio, así como su gravedad, morbilidad y pronóstico. Comprende enfermedades con implicación esquelética significativa, enfermedades óseas metabólicas, disostosis, malformaciones de uno o más huesos y síndromes de reducción. Los síntomas característicos, por tanto, serán diversos: retraso del crecimiento (con/sin desproporción corporal), sobrecrecimiento, deformidad corporal, limitación articular y dolor, dismorfia facial, fragilidad o trastornos de la función metabólica del hueso⁽⁴⁾. La clasificación es objeto de continuas variaciones de forma periódica con el hallazgo de nuevos genes y la descripción de nuevas entidades clínicas.

En términos globales, las más frecuentes son la acondroplasia, la osteogénesis imperfecta, la exóstosis múltiple y la discondrosteosis de Léri-Weill. De especial interés en endocrinología pediátrica son aquellas cuyo signo cardinal es la talla baja; centraremos la atención en ellas, eludiendo entidades como la osteogénesis imperfecta, el pseudohipoparatiroidismo o el raquitismo hipofosfatémico ligado a X⁽⁵⁾.

Considerando las displasias que cursan con retraso del crecimiento, distinguimos dos grupos atendiendo al momento de aparición del mismo:

- *Displasias esqueléticas con expresión prenatal:* el retraso del crecimiento y otros rasgos característicos aparecen en la etapa fetal y son detectables por medio de la ecografía prenatal. De ellas, la más frecuente es la acondroplasia. Otras entidades son la displasia diastrófica, la displasia metatrópica, la condrodisplasia punteada, las ciliopatías y la displasia espondiloepifisaria. Las displasias letales (displasia tanatofórica, acondrogenia, displasias platiespondílicas, etc.) pertenecen también a este subgrupo. Su estudio rebasa el interés de este capítulo.
- *Displasias esqueléticas con expresión posnatal:* el retraso del crecimiento y los rasgos característicos se manifiestan durante la infancia y la ado-

lescencia. Es un grupo numeroso y heterogéneo, donde, a su vez, encontramos distintas categorías: epifisarias, metafisarias, espondilometafisarias, acromélicas, rizomélicas, acromesomélicas, meso- y rizomesomélicas, etc.

El diagnóstico de todas las displasias esqueléticas está basado, en primer lugar, en la historia clínica y la exploración, seguido de los estudios radiológicos y, por último, la genética molecular.

Examen clínico

Los principales puntos de interés de la anamnesis y la exploración quedan recogidos en la tabla 1. Entre ellos destacan, por su importancia, el árbol genealógico

Tabla 1. Guía para la aproximación clínica y radiológica de pacientes con sospecha de displasia esquelética.

EVALUACIÓN CLÍNICA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia general pediátrica y prenatal. Embarazo, parto y antropometría neonatal 2. Anamnesis del sistema esquelético: dolor, rigidez, debilidad y talla baja (momento de aparición y progresión) 3. Árbol genealógico (al menos tres generaciones): consanguinidad, origen geográfico, antropometría (talla y desproporción), antecedentes ortopédicos (fracturas, artrosis precoz, dolor) y detalles del fenotipo (tamaño de manos, y número de pie) 4. Examen general pediátrico. Debe incluir posibles dismorfias y rasgos particulares 5. Antropometría (comparación con estándares poblacionales): <ul style="list-style-type: none"> • Básica (peso, talla y perímetro cefálico) y elaboración de una curva de crecimiento • Proporciones corporales: talla sentado y envergadura. Otros segmentos corporales (mano, antebrazo, brazo, etc.) 6. Rasgos esqueléticos: examen externo del esqueleto. <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto general: longilíneo, musculoso, achaparrado-tosco, etc. • Desviaciones de la columna en cualquier plano (escoliosis, lordosis y cifosis) • Aspecto del tórax (estrecho, corto, acampanado...) • Deformidades: <i>genu valgo/varo</i>, pies zambos, tumoraciones palpables y disimetría de las extremidades • Acortamiento de segmentos: acortamiento rizomélico (extremo proximal de los miembros), mesomélico (segmento medio) o acromélico (distal), o acortamiento del tronco • Examen externo de las manos: número de dedos, tamaño y forma (braquidactilia) • Forma del cráneo • Contracturas, hiperlaxitud y rango de movimiento • Estática y marcha
EVALUACIÓN RADIOLÓGICA (hemiesqueleto y cráneo anteroposterior y lateral en los recién nacidos y serie ósea en los lactantes/niños: cráneo anteroposterior y lateral, tórax, pelvis, rodillas, dorsolumbar lateral y manos)
<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño y número de los huesos • Forma de los huesos. Posible afectación por segmentos dependiendo de los hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Afectación epifisaria: epífisis pequeñas, retrasadas y/o irregulares • Afectación metafisaria: metafisis irregulares, ensanchadas, desflecadas • Diáfisis: diáfisis ensanchadas, con aumento cortical o expansión medular • Afectación espondílea: platiespondilia o vértebras irregulares • Densidad ósea • Existencia y/o número de fracturas • Grado de maduración (edad ósea, presencia de núcleos de osificación), teniendo en cuenta la distorsión de su valoración en los casos de displasias esqueléticas con afectación grave • Desviaciones, disimetrías, tumoraciones, huesos supernumerarios, dislocaciones, etc.

(que recoge tallas y síntomas esqueléticos), la antropometría completa y el fenotipo esquelético externo; este apartado es el que requiere mayor entrenamiento. La expresividad clínica de las displasias puede variar a lo largo del tiempo, por tanto, en ausencia de un diagnóstico definitivo, debemos repetir la exploración en busca de síntomas y signos, desproporción, deformidades y/o manifestaciones extraesqueléticas. Asimismo, la gravedad del retraso de crecimiento puede variar a lo largo del tiempo.

Examen radiológico

Ante un paciente con sospecha de displasia esquelética, se debe practicar una serie ósea. Según consenso de expertos, deben practicarse hemiesqueleto y cráneo en el recién nacido y al menos radiografías de mano y codo, de pelvis, de rodillas, dorsolumbar lateral y de manos en el niño⁽⁶⁾. En la interpretación de la serie ósea es clave la presencia de un radiólogo con experiencia en displasias esqueléticas. La tabla 1 enumera los datos que se deben extraer de la serie ósea. En las displasias cuyo síntoma cardinal es el retraso del crecimiento, debe detallarse el tamaño y la forma de los huesos, así como el segmento implicado. La afectación esquelética de una displasia puede recaer sobre la epífisis, la metáfisis, la diáfisis y/o las vértebras. En la figura 1 se representa de forma esquemática la morfología normal y la displásica de la epífisis, la metáfisis y las vértebras⁽⁷⁾.

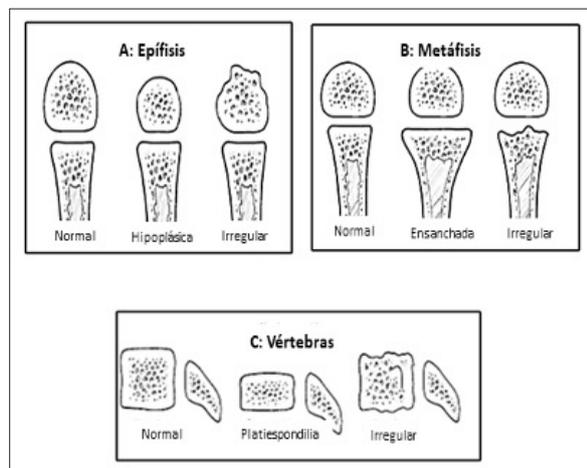


Figura 1. a) Representación esquemática de una epífisis normal seguida de distintos patrones de afectación epifisaria: epífisis pequeña o hipoplásica y epífisis de morfología irregular. El retraso en la maduración esquelética también es propio de las displasias epifisarias; b) Representación de una metáfisis normal seguida de patrones de afectación metafisaria: metáfisis ensanchada y/o desflecada y metáfisis irregular; c) Representación de una vértebra normal seguida de patrones de afectación espondílea: vértebra aplanada (platiespondilia) y vértebra irregular. Reproducido de Alanay y Lachman⁽⁶⁾.

Se debe practicar una serie ósea completa en el momento del diagnóstico, evitando la realización repetida de radiografías sin fines clínicos, ya que puede suponer un exceso de radiación para el paciente. Se realizarán radiografías de regiones concretas para el cribado de complicaciones o con intención terapéutica. En ausencia de diagnóstico también puede ser de utilidad, dado que, al igual que sucede con los aspectos clínicos, la expresión radiológica varía a lo largo del tiempo.

Tras la evaluación clínica y la radiológica, y sobre la base de la experiencia, se podrá adjudicar un diagnóstico preliminar al paciente, o asignarlo a uno o más subgrupos de la clasificación. Según los hallazgos y la sospecha diagnóstica, se realizarán otros estudios de forma dirigida (radiografías de regiones concretas, radiografías dinámicas, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, etc.). Muchas de estas entidades se acompañan de manifestaciones extraesqueléticas y requerirán valoración por otros especialistas (oftalmología, otorrinolaringología, cardiología, etc.).

Genética de las displasias esqueléticas

Los estudios moleculares suponen el último paso del proceso diagnóstico y ocupan actualmente un lugar relevante. La identificación de la variante genética responsable de una enfermedad tiene indudables consecuencias para el paciente; en el caso de las displasias óseas, puede conducir a una mejor atención clínica, así como a guiar el manejo y el tratamiento médico presente y futuro, y a realizar asesoramiento genético⁽⁸⁾. Distinguimos dos tipos de estudios:

- *Estudios básicos*: tienen dos indicaciones concretas:
 - a. Acondroplasia: la técnica indicada es la secuenciación Sanger, dado que el 99% de los pacientes presenta la misma variante en el gen *FGFR3*.
 - b. Haploinsuficiencia de *SHOX*: se realiza una amplificación de sondas tras ligación múltiple, dado que el 70% de los pacientes presenta delecciones/duplicaciones en el gen o sus regiones reguladoras. Posteriormente se realizará una secuenciación Sanger de la región codificante. Otras técnicas, como el array de hibridación genómica comparada o el array de polimorfismos de nucleótido único, están indicadas si la sospecha de microreordenamientos es elevada o en presencia de cuadros polimalformativos.
- *Secuenciación masiva (secuenciación de nueva generación [NGS])*: la NGS ha transformado el diagnóstico y el descubrimiento de nuevos genes en la última década. Existen varios tipos de

estudios en función del número de genes o regiones incluidas: paneles (número variable de genes), secuenciación completa del exoma, donde se analizan unos 22.000 genes, y secuenciación completa del genoma. Los paneles grandes (por ejemplo, un panel que contenga todos los genes implicados en displasias esqueléticas) tienen un alto rendimiento diagnóstico y la posibilidad de detectar variantes en mosaico. La reducción de los costes ha hecho que hoy en día puedan ser, en muchas ocasiones, la primera elección. Sin embargo, los exomas permiten analizar los mismos genes implicados en las displasias, y además existe la opción de analizar el resto de los genes cuando no se ha encontrado la variante causante entre los genes de displasias. El análisis por tríos (probando y progenitores) supone una mejora importante de la tasa diagnóstica gracias a la ayuda en la interpretación de las variantes identificadas, sobre todo en los casos más complejos. No obstante, el estudio aislado del probando identifica el defecto en una gran proporción de casos. La decisión final sobre qué técnica emplear depende, sobre todo, de la disponibilidad y experiencia del centro u hospital.

El éxito global de la NGS en las displasias esqueléticas se sitúa en torno al 60%; el rendimiento es mayor en las displasias letales y menor en las displasias leves.

La secuenciación del genoma se está extendiendo en el diagnóstico de las displasias esqueléticas. Permite detectar variantes intrónicas potencialmente patogénicas y variantes estructurales (inversiones, translocaciones, etc.), a diferencia de las anteriores. En España, su empleo es aún reducido; la necesidad de grandes aparatos, la dificultad en el almacenamiento de la gran cantidad de datos generados y la complejidad de su análisis limitan su utilización.

Análisis de datos genéticos

El número de variantes genéticas detectadas en la secuenciación masiva es inmenso; su interpretación persigue determinar si alguna de ellas es responsable del fenotipo observado. Por tanto, la descripción clínica y radiológica precisa del paciente y su historia familiar es muy importante. La figura 2 refleja en un diagrama de flujo el proceso de análisis de los datos genéticos, desde el filtrado e interpretación de las variantes encontradas en la NGS hasta la emisión de un informe según la clasificación del American College of Medical Genetics and Genomics ⁽⁹⁾.

Aspectos terapéuticos

El elevado número de displasias y su escasa prevalencia, unido a la complejidad clínica, radiológica y genética que las caracteriza, hace difícil tener un extenso conocimiento de ellas. El seguimiento de los pacien-

tes con displasias esqueléticas es complejo y requiere equipos multidisciplinares adscritos idealmente a unidades de referencia (centros, servicios y unidades de referencia; European Reference Network on Rare Bone Disorders). El endocrinólogo pediátrico, el genetista clínico y el ortopeda serán, en la mayoría de los centros, quienes coordinen la atención de estos pacientes, y pueden requerir cardiólogos, neumólogos, neonatólogos, oftalmólogos, rehabilitadores, etc.

El tratamiento de la mayoría de los pacientes consta de prevención y tratamiento precoz de las complicaciones, tratamiento del dolor, manejo ortopédico de las deformidades, tratamiento neuroquirúrgico, tratamiento rehabilitador, apoyo social y acompañamiento psicológico.

En la última década asistimos a la aparición de fármacos específicos modificadores del curso de la enfermedad. Algunos de ellos se encuentran ya aceptados para su uso (Crysvita[®] de Kyowa Kyirin en el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, Strensiq[®] de Alexion en la hipofosfatasa y, el más reciente, Voxzogo[®] de BioMarin en la acondroplasia) y otros se encuentran en fase de ensayo clínico (la carbamacepina en la displasia metafisaria de Schmid, el palovaroteno en la fibrodysplasia osificante progresiva).

El tratamiento con hormona de crecimiento no está indicado en la mayoría de las displasias esqueléticas. La excepción la constituye la deficiencia de *SHOX*, donde se ha visto ganancia de talla en niños prepúberales. Existen estudios limitados y descripciones aisladas de uso en otras patologías que no avalan su prescripción en el momento actual.

Displasias esqueléticas más frecuentes en la consulta de endocrinología pediátrica

Teniendo en cuenta que la talla baja es el signo cardinal en muchas displasias, el reconocimiento y la primera aproximación de estos pacientes corresponde, en ocasiones, al pediatra endocrinólogo. Revisaremos a continuación entidades pertenecientes al grupo de las displasias óseas que cursan con talla baja y pueden presentarse en una consulta de endocrinología infantil con una frecuencia significativa.

Incluiremos en este apartado enfermedades que pertenecen al espectro más leve de las displasias y también entidades que no están incluidas en la clasificación actual⁹, bien por considerarse que carecen de afectación esquelética significativa (*NPR2*, *ACAN*), bien por su reciente descripción (*IHH*). Desde el punto de vista didáctico, es práctico incorporarlas, al responder su patogenia a defectos en genes implicados en la condrogénesis ^(10,11). La generalización en el uso de la secuenciación masiva permite la descripción de nuevos fenotipos a medio camino entre la displasia leve y la talla baja idiopática ⁽¹²⁾. En la tabla 2 se resu-

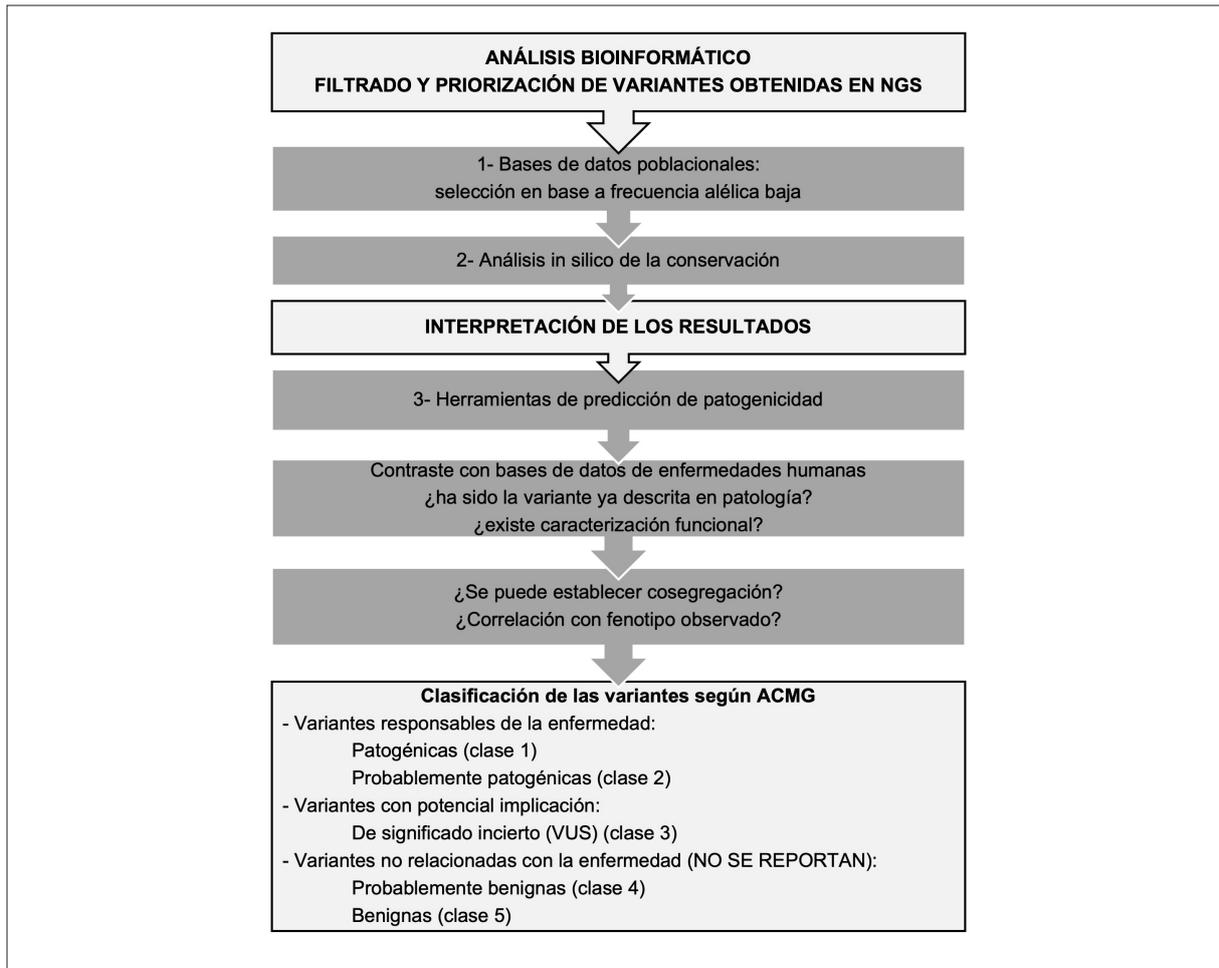


Figura 2. Diagrama de flujo de trabajo utilizado en NGS. Análisis bioinformático e interpretación de las variantes.

Tabla 2. Características comunes a las displasias óseas leves y entidades en relación con defectos en la condrogénesis.

<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja leve-moderada (-2/-4 desviaciones estándar) • Desproporción corporal leve o ausente (comprobada por antropometría en mayores de 4 años) • Expresión esquelética leve o incluso ausente (ausencia de dolor y deformidades) • Dismorfia facial • Historia familiar de osteoartritis precoz y artroplastia en edad temprana • Inespecificidad de los hallazgos: ausencia de signos guía y elementos característicos. Solapamiento entre entidades • Heterogeneidad clínica
--

men sus características comunes. La tabla 3 muestra, de modo resumido, los rasgos propios de todas ellas.

- *Acondroplasia (MIM 100800)*: su interés radica en ser la displasia ósea más frecuente. En el 99% de los casos se origina por la variante en *FGFR3*, p.Gly380Arg, causada por NM_001354809.2:c.1138G>A o, con menor frecuencia, c.1136G>C. Son variantes de ganancia

de función; la proteína *FGFR3* se encuentra activada de forma continua, y da lugar a una reducción del crecimiento ⁽¹³⁾. Se trata de una displasia con expresión prenatal que se detecta por ecografía a partir de la semana 23 de gestación. Los individuos afectados presentan longitud al nacimiento en el límite bajo con rizomelia, macrocráneo, tórax algo estrecho, manos cortas en tridente (Figura 3) y ensilladura nasal. Cursa con una afectación importante del crecimiento (talla

Tabla 3. Rasgos clínicos y radiológicos característicos de las displasias esqueléticas y otras entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis frecuentes en la consulta de endocrinología.

ENTIDAD (genes responsables) Herencia	PRESENTACIÓN CLÍNICA	RASGOS RADIOLÓGICOS
Displasias óseas con afectación esquelética significativa		
Acondroplasia (<i>FGFR3</i>) AD	Talla baja grave, acortamiento rizo­mérico, <i>genu varum</i> , hiperlordosis lumbar, dismorfia	Acortamiento rizo­mérico, manos en tridente, cuello femoral corto, ensanchamiento metafisario
Displasia epifisaria múltiple (<i>COMP, COL9A1-2-3, MATN3, SLC26A2, CANT</i>) AD/AR	Talla baja/normal, dolor y rigidez articular, alteraciones de la marcha, dorsalgia, cifosis	Alteración epifisaria de articulaciones de carga, platiespondilia Osteoartritis precoz
Displasia metafisaria sin hipotricosis (<i>RMRP</i>) AR	Talla baja, micromelia, <i>genu varum</i> , braquidactilia e hiperlaxitud Riesgo de desarrollo de inmunodeficiencia	Ensanchamiento metafisario, coxa vara, varo de rodillas
Displasia metafisaria Schmid (<i>COL10A1</i>) AD	Talla baja, micromelia, marcha de pato	Ensanchamiento metafisario, coxa vara, varo de rodillas
Discondrosteosis de Léri-Weill (<i>SHOX</i>) AD	Talla baja, acortamiento mesomérico extremidades, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos	Deformidad de Madelung, acortamiento del cuarto metacarpiano
Displasias óseas leves y entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis que cursan con talla baja y anomalías esqueléticas leves		
Talla baja por deficiencia de SHOX (<i>SHOX</i>) AD	Talla baja y anomalías esqueléticas leves TBI	Anomalías esqueléticas inespecíficas
<i>ACAN</i> AD	Talla baja ± desproporción Braquidactilia, dismorfia facial leve, cese crecimiento precoz	Braquidactilia, adelanto de la maduración esquelética, defectos osteocondrales leves, osteocondritis disecante
<i>NPR2</i> AD	Fenotipo similar a DLW (sin deformidad de Madelung) Talla baja y otras anomalías esqueléticas inespecíficas TBI	Anomalías esqueléticas inespecíficas
Hipocondroplasia <i>FGFR3</i> AD	Talla baja, acortamiento rizo­mérico extremidades, macrocefalia relativa, frente abombada, hiperlordosis lumbar TBI	Acortamiento de los huesos largos
<i>IHH</i> AD	Talla baja, micromelia	Acortamiento de la falange media de los dedos segundo y quinto Braquidactilia con anomalías variables

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DLW: discondrosteosis de Léri-Weill; TBI: talla baja idiopática.



Figura 3. Imágenes radiológicas características de displasias con afectación esquelética significativa y de entidades relacionadas con defectos en la condrogénesis. 1. Pelvis de un recién nacido con acondroplasia: epífisis femorales en 'bola de helado', ilíacos pequeños y redondeados, acetábulo horizontal y escotadura ciática reducida. 2. Pelvis de un niño de 6 años con displasia epifisaria múltiple de tipo 4: cuellos femorales anchos, aplanamiento de las cabezas femorales con morfología de *crêpe*. 3. Rodillas de un niño de 2 años con displasia metafisaria sin hipotricosis: ensanchamiento metafisario. 4. Miembros inferiores de una niña de 8 años con displasia metafisaria de Schmid. Coxa vara, *genu valgo*, ensanchamiento metafisario, epífisis grandes. 5. Defectos osteocondrales en tibias proximales en una niña de 7 años con variante en ACAN. 6. Radiografía de la mano de una niña de 7 años con variante en ACAN con braquidactilia leve. 7. Niña de 11 años con acortamiento mesofalángico leve del quinto dedo. 8. Niña de 11 años con variante en IHH. Acortamiento mesofalángico del quinto dedo, acortamiento de la falange distal de los dedos primero, segundo, tercero y quinto.

adulta, 125-135 cm) y deformidades esqueléticas (acortamiento rizomélico de los miembros, cifosis dorsal, varo tibial e hiperlordosis lumbar). Además, conlleva una importante morbilidad por la potencial aparición de apneas, hipotonía, obesidad, estenosis cervicooccipital y estenosis lumbar. Los rasgos radiológicos característicos al nacimiento son: pelvis en tridente con cotilos horizontales, cuerpos vertebrales pequeños y fémur proximal en bola de helado ⁽¹⁴⁾. El tratamiento clásico se apoya en la prevención de complicaciones, la corrección quirúrgica de la estenosis y los malalineamientos, y la rehabilitación ⁽¹⁵⁾. Recientemente se ha aprobado el uso de Voxzogo® (péptido natriurético de tipo C recombinante) en niños afectados de acondroplasia mayores de 2 años sin cierre epifisario ⁽¹⁶⁾. Se trata de un regulador negativo de FGFR3 que favorece la osificación endocondral. En los ensayos clínicos (Vosotoride, Biomarin) ha demostrado un buen perfil de seguridad, así como una ganancia de talla entre 1,5-2 cm/año a lo largo de 42 meses, con pocos efectos adversos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Además, existen distintas estrategias en desarrollo para el tratamiento de la acondroplasia dirigidas a diferentes dianas ^(20,21).

- *Hipocondroplasia (MIM 146000)*: es una entidad clínica heterogénea cuya incidencia en la población general se desconoce. Su espectro clínico es muy amplio; el fenotipo clásico consta de talla

baja variable (125-160 cm), acortamiento rizomélico de las extremidades, incurvación en varo de los miembros inferiores, macrocefalia relativa y frente abombada, e hiperlordosis lumbar. Radiológicamente puede presentar signos sutiles, como ausencia de ensanchamiento de la distancia interpeduncular lumbar de L1 a L5, aspecto tosco de los huesos largos, braquimetacarpia y ensanchamiento metafisario. Sin embargo, se han descrito pacientes con talla normal, con acortamiento mesomélico e incluso pacientes sin ningún rasgo destacable, y otros cuyo fenotipo recuerda más al espectro leve de la acondroplasia. Está causada por variantes en heterocigosis en *FGFR3* y aproximadamente el 60% de los casos tiene la variante NM_001354809.2:c.1620C>G; p.Asn540Lys.

- *Displasia epifisaria múltiple*: comprende un grupo heterogéneo de siete entidades en las que la afectación principal es epifisaria, si bien pueden cursar con alteraciones vertebrales. Su incidencia, junto con la pseudoacondroplasia (MIM 177170), se estima en 1/20.000. La afectación epifisaria de grandes articulaciones tiene un inicio y una gravedad variables. Clínicamente pueden cursar con cojera, dolor y rigidez articular progresivos, que pueden iniciarse en la infancia y que conducen a osteoartritis precoz (las caderas y las rodillas son las articulaciones de mayor

expresión). Las que cursan con afectación vertebral se acompañan de dorsalgia y cifosis torácica. Los pacientes pueden presentar talla normal o talla baja leve/moderada y acortamiento de los miembros. En la serie ósea podemos encontrar epífisis pequeñas, planas, irregulares y/o retraso en la maduración esquelética, así como grados variables de platiespondilia en algunos casos. Las metáfisis serán normales y, en ocasiones, encontraremos acortamiento leve de los huesos largos. Se clasifican en función del gen causante y la mayoría presenta herencia autosómica dominante: displasia epifisaria múltiple de tipo 1 causada por una variante en heterocigosis en *COMP* (MIM 132400); displasia epifisaria múltiple de tipo 2-*COL9A2* (MIM 600204); displasia epifisaria múltiple de tipo 3-*COL9A3* (MIM 600969); displasia epifisaria múltiple de tipo 5-*MATN3* (MIM 607078); y displasia epifisaria múltiple de tipo 6-*COL9A1* (MIM 614135). Las de los tipos 4 y 7 presentan una herencia autosómica recesiva, por variantes bialélicas en *SCL26A2* (MIM 226900) y *CANT1* (MIM 617719), respectivamente. Aunque cada entidad tiene rasgos propios, existe solapamiento entre ellas.

El tratamiento de estos pacientes es ortopédico y requiere, en muchas ocasiones, artroplastia precoz. Desde la infancia destaca la importancia de prevenir el sobrepeso y la obesidad, así como de orientar hacia actividades deportivas adecuadas.

Ante un paciente pediátrico con talla baja asociada a trastorno de la marcha y/o dolor articular, debemos pensar en este tipo de entidades, máxime si uno de los progenitores sufre talla baja y/u osteoartritis precoz.

- *Displasia metafisaria de Schmid* (MIM 156500): se trata de una entidad de herencia autosómica dominante originada por variantes en heterocigosis en el gen *COL10A1*. Se caracteriza por acortamiento los de huesos largos junto con irregularidad y ensanchamiento metafisarios, que conducen a varo de los miembros inferiores y coxa vara. Suele manifestarse a partir de los 2-3 años con talla baja moderada, desproporción a expensas de los miembros inferiores, marcha de pato y, en ocasiones, dolor articular. El tratamiento de esta entidad es ortopédico. Durante la infancia irá dirigido a mejorar la alineación de los miembros inferiores; en la edad adulta, los pacientes pueden precisar artroplastia ⁽²²⁾. Existen estudios preclínicos en marcha que muestran cómo la carbamacepina estimula el crecimiento en el hueso y disminuye la displasia. En la displasia de Schmid, el colágeno anómalo es retenido provocando estrés en el retículo endoplásmico. Estudios en ratones demuestran que la carbamacepina parece estimular la proteólisis de ese colágeno por autofagia o degradación proteasómica, reduciendo el estrés del retículo endoplásmico *in vitro* e *in vivo* ⁽²³⁾.
- *Hipoplasia de cartilago-pelo, condrodisplasia metafisaria de tipo McKusick* (MIM 250250): entidad originada por variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en *RMRP*. Este gen codifica un ARN con actividad endorribonucleasa procesadora de ARN mitocondrial (RNasa MRP) que interviene en el ciclo celular y el mantenimiento de los telómeros. Las manifestaciones aparecen al nacimiento y los pacientes afectados presentan de forma progresiva talla baja micromélica (talla adulta, 104-151 cm), *genu varo*, y braquidactilia e hiperlaxitud. Además, estos pacientes presentan hipotricosis, grados variables de disfunción inmunológica, anemia, enfermedad de Hirschprung y riesgo de malignidad. Los pacientes con disfunción inmunológica presentan un curso clínico más grave y la mortalidad es más elevada que en la población general. Radiológicamente, cursa con acortamiento de los huesos largos y anomalías metafisarias de éstos que provocan incurvación femoral ⁽²⁴⁾. Se han descrito variantes en *RMRP* como responsables de la displasia metafisaria sin hipotricosis (MIM 250460); los pacientes se caracterizan por presentar una displasia metafisaria superponible a la que presentan los pacientes con hipoplasia pelo-cartilago (Figura 3), pero sin manifestaciones extraesqueléticas, como la hipotricosis o la inmunodeficiencia, aunque se ha descrito el desarrollo de estos rasgos de forma tardía ⁽²⁵⁾. Actualmente, esta displasia está considerada como una forma leve de la hipoplasia cartilago-pelo más que como una entidad separada. Estos pacientes tienen menor afectación del crecimiento en el nacimiento. Para completar el espectro de variantes en dicho gen, cabe citar la displasia anauxética de tipo 1 (MIM 607095), que es la forma más grave. Se trata de una displasia espondiloepimetáfisaria que cursa con talla baja extrema (85 cm en la edad adulta) y retraso mental leve.
- *Talla baja relacionada con variantes en heterocigosis en ACAN*: este gen codifica agrecano, un proteoglicano que constituye el principal componente de la matriz extracelular en la placa de crecimiento. Se conoce su implicación en tres displasias esqueléticas. Una de ellas, la displasia espondiloepifisaria de tipo agrecano (MIM 612813), es una displasia muy grave de herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por talla baja extrema (talla adulta, 66-71 cm), macrocefalia relativa con dismorfia facial, braquidactilia, platiespondilia grave y acortamiento de las extremidades con epífisis irregulares y metáfisis ensanchadas ⁽²⁶⁾. Las otras dos, la osteocondritis disecante (MIM 165800) y la displasia espondiloepimetáfisaria de tipo Kimberly (MIM 608361), son de herencia autosómica dominante.

El uso de la secuenciación masiva ha permitido identificar numerosos casos con talla baja y variantes en heterocigosis en *ACAN* (27). Aunque la prevalencia real se desconoce, parece que esta nueva entidad podría ser la segunda causa de talla baja monogénica, por detrás de la deficiencia de *SHOX*. Una publicación reciente encuentra una prevalencia de variantes en heterocigosis en *ACAN* del 1,4% tras analizar mediante secuenciación completa del exoma una cohorte de individuos con talla baja (28). El fenotipo descrito es variable, y existe heterogeneidad clínica incluso entre individuos de la misma familia (29). Los pacientes afectados presentan talla baja leve-moderada (entre -2 y -4 desviaciones estándar) con pérdida progresiva de talla en probable relación con el cese del crecimiento precoz o un brote puberal escaso. La aceleración de la maduración esquelética, presente en muchos casos, no es una condición obligatoria. Puede existir desproporción corporal leve a expensas de los miembros inferiores (30), braquidactilia y dismorfia facial leve con frente abombada e hipoplasia malar (31).

De forma característica, existe disfunción del cartílago articular; algunos pacientes presentan precozmente osteoartritis y/o discopatía, y pueden requerir tratamiento quirúrgico temprano. En la serie ósea de los pacientes pediátricos, los hallazgos son inespecíficos, y se pueden encontrar braquidactilia global, anomalías osteocondrales en las rodillas y datos de osteocondritis disecante en algunos pacientes (31). Un estudio reciente encuentra osteocondritis disecante en la resonancia de niños afectados asintomáticos (32). El seguimiento de estos pacientes debe vigilar la aparición temprana de una enfermedad articular. Un ensayo clínico reciente en 10 pacientes prepuberales tratados durante un año con hormona de crecimiento recombinante humana encuentra un incremento medio de talla de 0,6 desviaciones estándar sin adelanto inapropiado de la maduración esquelética ni efectos secundarios (33). Son necesarios estudios más amplios para la indicación de este tratamiento.

- **Haploinsuficiencia o ausencia de *SHOX*:** la prevalencia global estimada de deficiencia de *SHOX* es 1:1.000-2.000, y es la causa más frecuente conocida de talla baja monogénica. Alteraciones en *SHOX* o sus regiones reguladoras (*enhancers*) en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) en heterocigosis son responsables aproximadamente del 70% de los casos de discondrosteosis de Léri-Weill (MIM 127300) y del 2,5% de los pacientes con talla baja idiopática (34). La mayoría (dos tercios) de las alteraciones son deleciones del gen o sus regiones reguladoras, pero un tercio son variantes del gen *SHOX* (35). La haploinsuficiencia de *SHOX* es responsable también de las manifestaciones esqueléticas del síndrome de Turner.

La discondrosteosis de Léri-Weill se caracteriza por una tríada característica: talla baja (aunque se han

descrito individuos con talla normal, la talla media adulta encontrada es de -2.2 desviaciones estándar), mesomelia y deformidad de Madelung (36). Además de la tríada, existe una serie de signos menores también característicos: cuarto metacarpiano corto, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos e incremento del índice de masa corporal no originado por exceso de grasa. Cursa con una gran heterogeneidad clínica y el fenotipo es altamente variable, incluso entre individuos de una misma familia. Los pacientes en edad pediátrica pueden desarrollar los rasgos propios de la discondrosteosis de Léri-Weill o alguno de los signos menores más adelante. Otros, sin embargo, no presentan las características fenotípicas distintivas. La discondrosteosis de Léri-Weill se da tanto en hombres como en mujeres, aunque sus signos y síntomas tienden a ser más graves en las mujeres (37).

El seguimiento de los pacientes con deficiencia de *SHOX* está bien establecido y los pacientes son candidatos a recibir hormona de crecimiento, como se ha comentado anteriormente (38).

- **Talla baja relacionada con variantes en heterocigosis en *NPR2*:** variantes en heterocigosis con pérdida de función en el gen *NPR2* se asocian con talla baja con un fenotipo similar a la de discondrosteosis de Léri-Weill, con anomalías esqueléticas inespecíficas sin evidencia de complicaciones ortopédicas y sin deformidad de Madelung (39,40). Se han descrito algunos individuos con talla baja aislada y otros con talla normal. Su prevalencia se desconoce.
- **Talla baja relacionada con mutaciones en *IHH*:** las variantes en heterocigosis en *IHH* son responsables de la braquidactilia A1, caracterizada por talla baja y acortamiento e incluso ausencia de la falange media de los dedos (41). En los últimos años se han descrito familias con variantes en heterocigosis en *IHH* sin el fenotipo típico, caracterizadas por talla baja leve/moderada, micromelia leve, así como acortamiento de la falange media del segundo y el quinto dedos de las manos. Destaca una elevada heterogeneidad, al existir pacientes con talla normal, anomalías esqueléticas inespecíficas en los dedos e incluso ausencia de rasgos. Ninguno de los pacientes descritos presenta afectación esquelética significativa (42,43).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In Glorieux F, Pettifor

- J, Jüppner H, eds. *Pediatric bone*. 2 ed. San Diego: Elsevier; 2003. p. 375-401.
2. Rimoin DL, Lachman R, Unger S. Chondrodysplasias. I: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz R, eds. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. 4 ed. Edinburgh, Scotland: Churchill-Livingstone; 2002. p. 4071-115.
 3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 2393-419.
 4. Savarirayan R, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 547-60.
 5. Pozo Román J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral*. 2015; 19: 411.e1-23.
 6. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 163-78.
 7. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatr Radiol* 2003; 33: 153-61.
 8. Superti-Furga A. Significant clinical benefits of molecular studies in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 476-7.
 9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24.
 10. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 735-46.
 11. Jorge AAL, Grimberg A, Dattano MT, Baron J. Disorders of childhood growth. In Sperling M, Majzoub JA, Menon R, Stratakis CA, eds. *Sperling pediatric endocrinology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 299-356.
 12. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Díaz-González F, Modamio-Høybjør S, de la Torre C, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: 691-705.
 13. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335-42.
 14. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet Lond Engl* 2007; 370: 162-72.
 15. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, Committee on Genetics. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics* 2020; 145: e20201010.
 16. Duggan S. Vosoritide: first approval. *Drugs* 2021; 81: 2057-62.
 17. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381: 25-35.
 18. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Lond Engl* 2020; 396: 684-92.
 19. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2021; 23: 2443-7.
 20. Semler O, Rehberg M, Mehdiani N, Jackels M, Hoyer-Kuhn H. Current and emerging therapeutic options for the management of rare skeletal diseases. *Paediatr Drugs* 2019; 21: 95-106.
 21. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone* 2020; 141: 115579.
 22. Al Kaissi A, Ghachem MB, Nabil NM, Kenis V, Melchenko E, Morenko E, et al. Schmid's type of metaphyseal chondrodysplasia: diagnosis and management. *Orthop Surg* 2018; 10: 241-6.
 23. Marzin P, Cormier-Daire V. New perspectives on the treatment of skeletal dysplasia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020; 11: 2042018820904016.
 24. Vakkilainen S, Taskinen M, Mäkitie O. Immunodeficiency in cartilage-hair hypoplasia: pathogenesis, clinical course and management. *Scand J Immunol* 2020; 92: e12913 .
 25. Bonafé L, Schmitt K, Eich G, Giedion A, Superti-Furga A. RMRP gene sequence analysis confirms a cartilage-hair hypoplasia variant with only skeletal manifestations and reveals a high density of single-nu-

- cleotide polymorphisms. *Clin Genet* 2002; 61: 146-51.
26. Tompson SW, Merriman B, Funari VA, Fresquet M, Lachman RS, Rimoin DL, et al. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the c-type lectin domain of aggrecan. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 72-9.
27. Nilsson O, Guo MH, Dunbar N, Popovic J, Flynn D, Jacobsen C, et al. Short stature, accelerated bone maturation, and early growth cessation due to heterozygous aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1510-8.
28. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep* 2017; 7: 12225.
29. Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 460-9.
30. Gerver WJM, Gkourogiani A, Dauber A, Nilsson O, Wit JM. Arm span and its relation to height in a 2- to 17-year-old reference population and heterozygous carriers of ACAN variants. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 164-72.
31. Sentchordi-Montané L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, Barreda-Bonis AC, Sánchez-Garre C, Prieto-Matos P, et al. Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: description of 16 probands and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 820-9.
32. Alexandrou E, Dauber A, Tyzinski L, Hwa V, Andrew M, Kim H, et al. Clinical phenotype and musculoskeletal characteristics of patients with aggrecan deficiency. *Am J Med Genet A* 2022; 188: 1193-203.
33. Muthuvel G, Dauber A, Alexandrou E, Tyzinski L, Andrew M, Hwa V, et al. Treatment of Short stature in aggrecan-deficient patients with recombinant human growth hormone: 1-year response. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; XX: 1-7.
34. Binder G, Rappold GA. SHOX deficiency disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2018 Jun 28]. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/>.
35. Marchini A, Rappold G, Schneider KU. SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113: 116-23.
36. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 81-9.
37. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306-13.
38. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocr Rev* 2016; 37: 417-48.
39. Vasques GA, Amano N, Docko AJ, Funari MFA, Quedas EPS, Nishi MY, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1636-44.
40. Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez AI, Santaolalla-Caballero F, Belinchón A, Barreda-Bonis AC, Vasques GA, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short stature, similar to Léri-Weill dyschondrosteosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1133-42.
41. Gao B, Guo J, She C, Shu A, Yang M, Tan Z, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat Genet* 2001; 28: 386-8.
42. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 604-14.
43. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Pereda A, Parrón-Pajares M, de la Torre C, et al. Clinical and molecular description of 16 families with heterozygous ihh variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa218.