

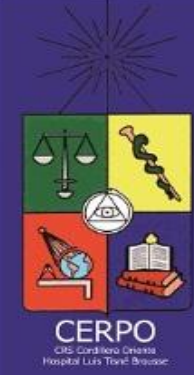
# **Seminario N° 60: DISPLASIAS ESQUELÉTICAS II**

**Drs. Alejandra Rosas San Miguel, Juan  
Guillermo Rodríguez Arís, Daniela Cisternas  
Olguin, Sergio de la Fuente Gallegos**

**2017**

**CERPO**

**Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile**



RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics

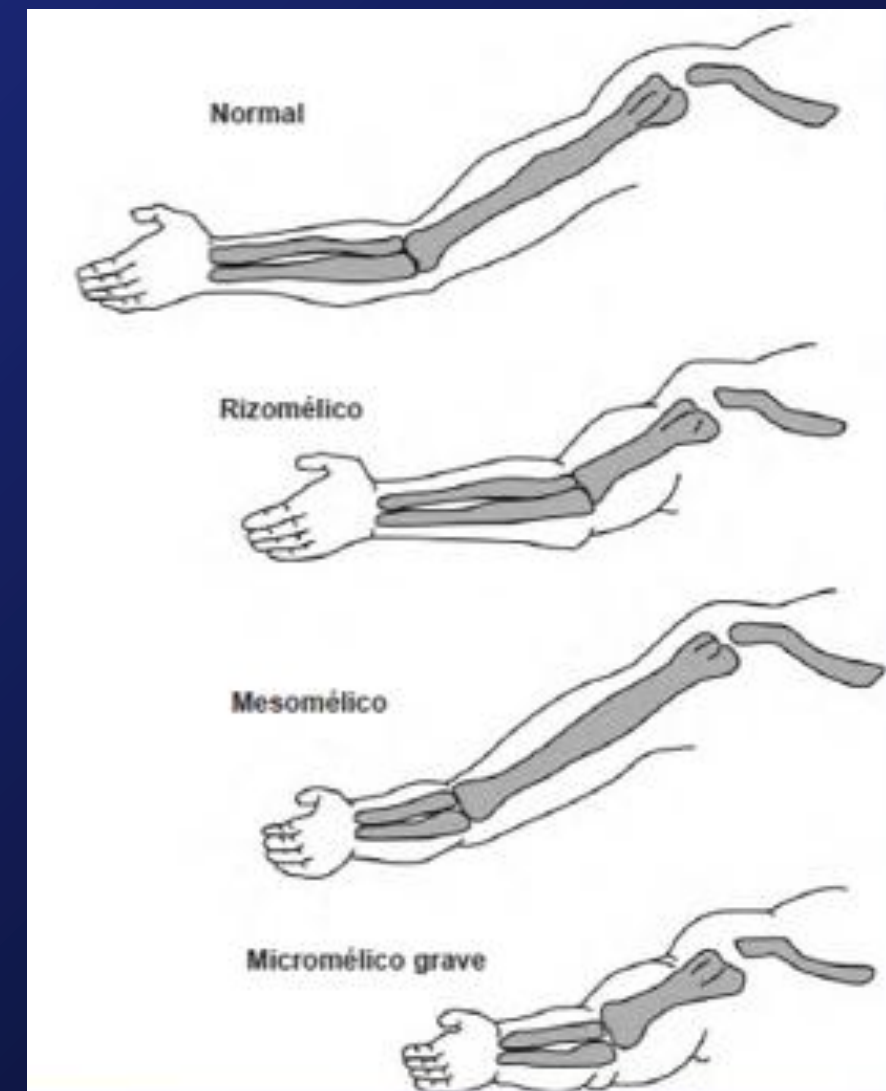
## Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision

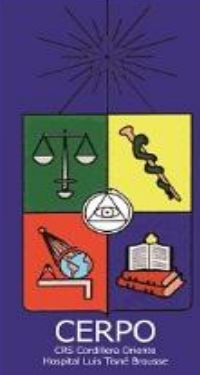
Luisa Bonafe,<sup>1</sup> Valerie Cormier-Daire,<sup>2</sup> Christine Hall,<sup>3</sup> Ralph Lachman,<sup>4</sup> Geert Mortier,<sup>5</sup> Stefan Mundlos,<sup>6,7,8</sup> Gen Nishimura,<sup>9</sup> Luca Sanglorgi,<sup>10</sup> Ravi Savarirayan,<sup>11</sup> David Sillence,<sup>12</sup> Jürgen Spranger,<sup>13</sup> Andrea Superti-Furga,<sup>14</sup> Matthew Warman,<sup>15</sup> and Sheela Unger<sup>16\*</sup>

Número total de displasias 436, clasificados en 42 grupos y se han identificado 364 genes

# Recordatorio Diccionario

- Rizomelia: acortamiento del segmento proximal
- Mesomelia: acortamiento segmento medio
- Acromelia: acortamiento segmento distal
- Micromelia: acortamiento de toda la extremidad
- Amelia: ausencia total de extremidad
- Focomelia: ausencia del segmento proximal
- Hemimelia: ausencia del segmento distal
- Oligodactilia: ausencia de un dedo
- Braquidactilia: acortamiento de uno o más dedos





# Clasificación según Pronóstico

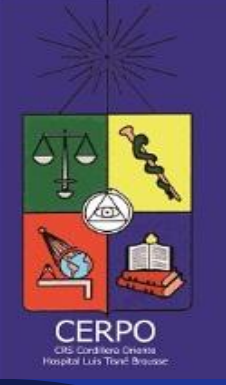
## Displasias letales

1. Displasia tanatofórica (1 en 10000)
2. Acondrogénesis (1 en 40000)
3. Osteogénesis imperfecta tipo II (1 en 60000)
4. Hipofosfatasa congénita (1 en 100000)
5. Condrodisplasia punctata (1 en 110000)
6. Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia

## Displasias no letales o letalidad variable

1. Acondroplasia heterocigótica (1 en 30000)
2. Osteogénesis imperfecta tipo I (1 en 30000)
3. Displasia torácica asfixiante (1 en 70000)





# Displasias Letales

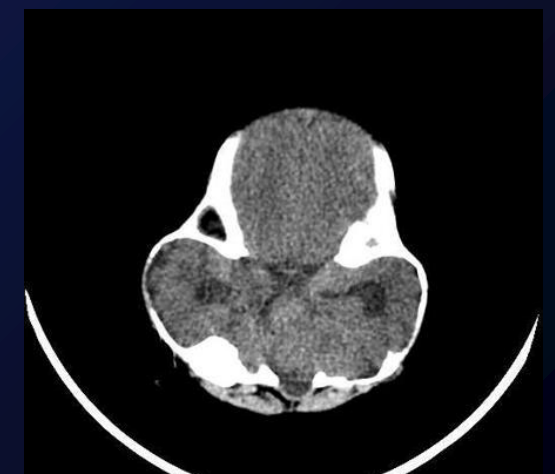
# Criterios para establecer letalidad

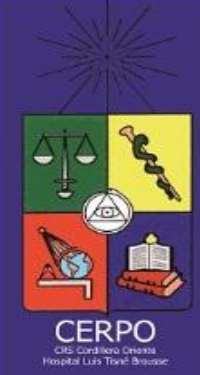
1. Micromelia grave ( $\leq 4$ ds de huesos largos)

2. Hipoplasia torácica grave



3. Rasgos específicos de displasia letal. Ej: cráneo forma de trébol (específico de displasia tanatofórica II)





# 1. Displasia tanatofórica

- Displasia esquelética + frec. 1/6.000-17.000RN
- “thanatophoros” —> portador de la muerte
- Defecto de la osificación endocondral, asociado a disminución o ausencia de condrocitos.
- Pronóstico: riesgo de recurrencia esporádico, dado por deberse a mutaciones nuevas.
- Existen 2 tipos.
  - I: +frec 86%: huesos largos arqueados y platispondilia grave
  - II: huesos largos rectos, micromielicos, platispondilia mod y craneo en forma de trébol.



# ... DT

- Ecografía: se manifiesta en 2do T por lo gral.
  - Micromelia rizomélica grave (con o sin arqueamiento)
  - Leve hipomineralización ósea
  - Hipoplasia de tórax—> forma de campana y costillas cortas
  - Macrocrania, bodelado frontal y aplanamiento del puente de la nariz.
  - Platispondilia grave
  - Aumento del espesor cutáneo
  - Pelvis y manos pequeñas



Figure 2 Stillborn male infant with generally shortened extremities (case 1)

R. Schild Ultrasound Obstet. Gynecol 8 (1996) 62-67

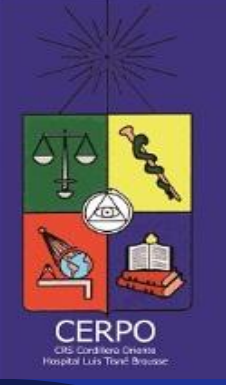


# ... DT

- PHA
- Ensanchamiento de metáfisis—> auricular de teléfono.
- En tipo II craneo Callen con forma de hoja de trébol, en imagen coronaria se ve trilobulado “kleeblattachädel”. (ocurre por craneosinosis prematura de suturas lambda, coronal y digital.
- Ocasional: ventriculomegalia, agenesia cuerpo calloso, otras malf.

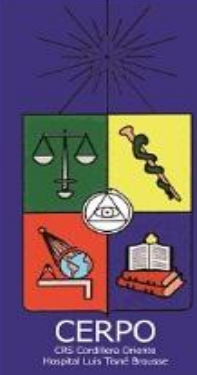


Fig. 12-12. Feto muerto con displasia tanatofórica en el que se aprecia micromelia grave, macrocrania, protuberancia frontal, aplanamiento del puente de la nariz y tórax hipoplásico con abdomen relativamente prominente.



## 2. Acondrogénesis

- Incidencia 1/40.000
- Ocorre debido a una desorganización del cartílago en la placa de crecimiento epifisiaria con ausencia de osificación.
- Existen 2 tipos: ambas letales (I puede vivir breve)
  - I: 20% . Autosómico recesivo. Riesgo recurrencia 25%. Es + grave que la II.
    - A. (de Houston-Harris) Gen desconocido
    - B. (de Fraccaro) Gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica.
  - II: (de Langer-Saldino) 80%. Autosómico dominante. Gralmente mutación espontánea. Gen COL2A1 del colágeno II



# ...Acondrogénesis

- Características Eco: dg  $\geq$  12 sem
- Micromelia, arqueamiento huesos largos, hipomineralización ósea, ausencia de osificación cuerpos vertebrales, CC grande y ocasional PHA, edema subcutáneo.
- I. Micromelia grave, torso corto, abdomen prominente, **hipomineralización del cráneo** y vertebras + huesos pelvianos pequeños
  - A. **Costillas delgadas**, a veces fx
  - B. Costillas delgadas, **Sin fx costales**
- II. + grandes que tipo I (acortamiento de extremidades es menor), osificación cráneo normal, costillas gruesas y sin fx.



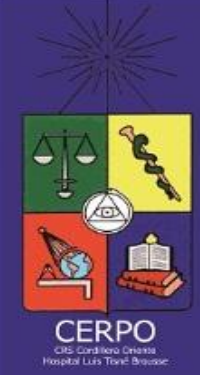
# Displasias esqueléticas

- huesos largos
- columna y tórax
- cabeza fetal (cráneo)
- perfil
- grado de mineralización
- contracturas



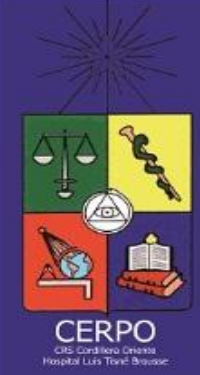
Acondrogénesis tipo IB: mutación del gen *SLC26A2* (5q32); (6 mutaciones diferentes); AR / de novo  
Acondrogénesis tipo II: mutación del gen *Col2A1* (12q13.11); (mutación G316C)





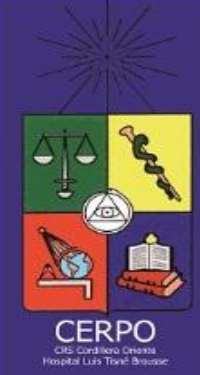
# 3. Osteogénesis imperfecta tipo II

- Incidencia 1/54.000RN
- Autosómico dominante con mutación espontánea ppalmente.
- Riesgo recurrencia 10-25%
- Trastorno heterogéneo con formación defectuosa del pro-colágeno tipo I, por mutación de genes COL1A1 y COL1A2
- Existen 3 subtipos



# ... Osteogénesis imperfecta tipo II

- Ecografía: dg >15sem
- Micromelia grave, huesos arqueados e irregulares, tórax pequeño en forma de campana , variable hipomineralización generalizada.
- Hipoplasia pulmonar
- Múltiples fracturas:hay algunas microfx. Difíciles de dg (huesos largos arrugados, engrosado, irregular y arqueado).
- Fracturas costales
- Disminución de mov fetales
- PHA
- Hidropesía



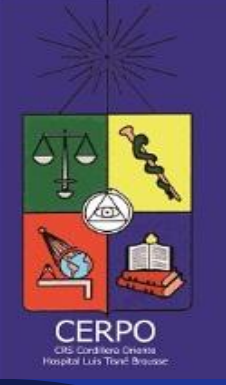
# .. Osteogénesis imperfecta tipo II

- Ecografía específica según subtipo:
  - OI II A: huesos gruesos y costillas arrosariadas. Intensa hipomineralización. Femur (FL) <3ds.
  - OI II B: FL < HL
  - OI II C: huesos delgados y fxs. Múltiples. costillas delgadas y arrosariadas



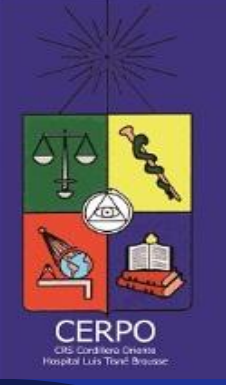
Figure 1. Radiograph of infant with type II OI. Shows severe osteoporosis of skeleton with fractures of upper extremities, crumpled femora, flared rib cage with narrow apex and multiple beads of callus on each rib.





# 4. Hipofosfatasia congénita

- Incidencia 1/100.000
- afectación del gen de la fosfatasa alcalina
- Autosómico recesivo con penetrancia variable
- Riesgo de recurrencia 25%



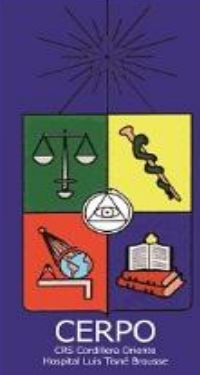
# ... Hipofosfatasia congénita

- Ecografía:
  - Hipomineralización pronunciada y micromelia grave.
  - A veces arqueamiento de huesos largos
  - Dada importante hipomineralización craneana (compresible) diferenciar de feto acraneo. Sin macrocranea.
  - puede tener ausencia de los centros de osificación de columna o parcial
  - huesos largos difíciles de visualizar por delgados y hipo mineralizados.

# ... Hipofosfatasia congénita



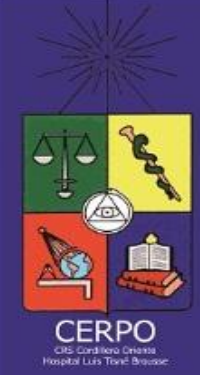
**Fig. 12-23.** Hipofosfatasia. Esta imagen longitudinal de una columna vertebral fetal revela centros de osificación hipoecolícos (*puntas de flecha*) apenas visibles. Los centros de osificación de los arcos neurales pueden estar completamente ausentes en la hipofosfatasia. (La *flecha* señala la cabeza fetal.) El cráneo es difícil de distinguir



# 5. Condrodisplasia punctata

- Incidencia 1/110.000
- grupo heterogéneo de trastornos
- Dismorfismo craneofacial y contracturas articulares con rizomelia, mesomelia o ambas.
- Existen dos formas.
  1. Rizomélica: autosómica recesiva, + grave, fallecen dentro del 1er año de vida. Riesgo de recurrencia 25%
  2. No rizomélica (Sd. de Conradi-Hünemann) dominante ligado al X. Sobreviven, desarrollo escoliaseis y catarata. Recurrencia 50%





# ... Condrodisplasia punctata

- ambas punteado de epifisis (no siempre se ve y si se detecta, es por lo gral. en el 3er T.)
- Rizomelico:  $dg > 2doT$

Rizomelia grave simétrica, que pueden arquearse, alt de metafisis (irregulares y ensanchadas), punteado de epifisis en 3er T, fisuras coronarias de los cuerpos vertebrales, microcefalia y cataratas. PHA. RN con dermatitis ictiosica.

- no rizomelico:  $dg > 2T$

Calcificaciones epifisiarias asimétricas, acortamiento de huesos asimétrico, mesomelia, pueden arquearse, calcificaciones de epifisis.

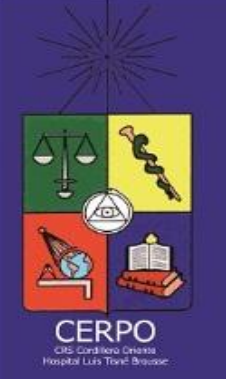
# ... Condrodisplasia punctata



Figure 3. Clinical



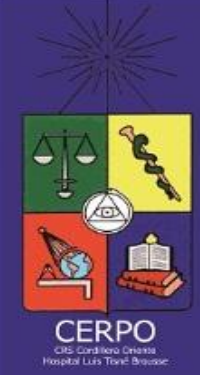
Figure 4. Radiograph



## 6. Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia

- Autosómica recesiva.
- Riesgo de recurrencia 25%.
- Fallecen por insuficiencia respiratoria
- Se dividen en 4 subtipos

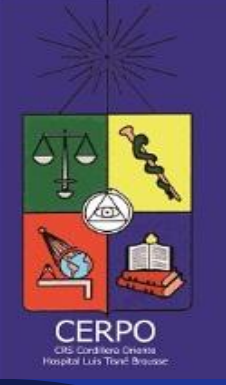




# ... Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia

- I. de Saldino-Noonan: micromelia, costillas cortas y horizontales, polidactilia posariam y sindactilia de manos pies o ambas, **cardiopatía congénita**, displasia quística renal, malf. vertebrales, metafisis puntiagudas.
- II. de Majewski: micromelia, costillas cortas y horizontales, polisindactilia preaxial, y posaxial de manos o pies, displacia quística renal, **fisura labio palatina**, aplanamiento nariz, tibias cortas.





## ... **Síndrome Costillas Cortas y Polidactilia**

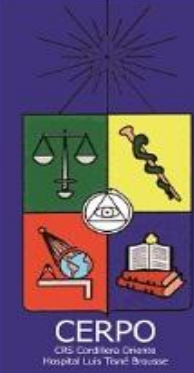
- III. de Verma-Naumoff: micromelia, nariz en silla de montar, protuberancia frontal, hipoplasia cuerpos vertebrales, metafisis ensanchada con espolones, displacia renal y polidactilia posaxial. **Asociado a situs inverso y con ascitis.**
- IV. de Beemer-Langer: Hidropesía, micromelia con arqueamiento, frente prominente, fisura labio palatina, nariz aplanada y corta, tórax pequeño, malf. cardiacas, GI, renales y genitales. puede no tener polidactilia



# Resumen

**Cuadro 12-15. Osteocondrodisplasias letales: incidencia y manifestaciones principales en la ecografía prenatal**

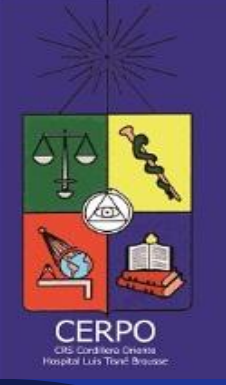
<i>Displasia</i>	<i>Incidencia (nacimientos)</i>	<i>Rasgos genéticos</i>	<i>Principales manifestaciones ecográficas</i>
Displasia tanatofórica	1/6.000-1/17.000	AD Nueva mutación	Micromelia grave, tórax pequeño Tipo I: platispondilia grave, huesos largos curvos Tipo II: platispondilia leve, huesos largos rectos, cráneo con forma de hoja de trébol
Acondrogénesis	1/43.000	Tipos IA y B: AR Tipo II: AD	Micromelia grave Hipomineralización Falta de osificación de los cuerpos vertebrales Osificación deficiente del cráneo en el tipo I Tórax pequeño Fracturas costales, costillas arrosariadas en el tipo IA
Osteogénesis imperfecta tipo II	1/54.000	Tipos AD y AR	Micromelia severa Fracturas de los huesos largos; éstos pueden presentar aspecto arrugado o engrosado Tórax pequeño Hipomineralización en el tipo IIA
Hipofosfatasia letal perinatal	1/100.000	AR, penetrancia variable (AD en la forma del adulto)	Subosificación pronunciada, micromelia grave; huesos delgados sin sombra acústica posterior, puede dar la impresión de ausencia de huesos Subosificación craneana, cráneo compresible, puede ser membranoso Ausencia de centros de osificación de los arcos neurales o de osificación de los cuerpos vertebrales y arcos neurales



Displasia camptomélica	1/113.000-1/222.222	AD Casos raros de tipo familiar: AR, AD (penetrancia variable) o mosaicismo	Extremidades muy arqueadas (parte proximal del fémur, parte distal de la tibia) Ausencia o hipoplasia de escápulas y peronés (fibulas) Mineralización normal Tórax en forma de campana, puede no llegar al quinto percentilo Pie zambo Rostro: micrognatia, fisura palatina, aplanamiento del puente de la nariz, hipotelorismo Acortamiento grave y simétrico de los miembros Ensanchamiento irregular de las metáfisis Contracturas articulares Pie zambo Escoliosis Platispondilia Malformaciones faciales El punteado puede manifestarse al llegar el tercer trimestre
Condrodisplasia punteada, rizomélica	1/110.000-1/350.000	AR	Acortamiento asimétrico de los miembros Los huesos largos pueden estar arqueados Cifoescoliosis Protuberancia frontal, aplanamiento del puente de la nariz Ascitis Malformaciones cardiacas El punteado puede manifestarse en el segundo o el tercer trimestre
Condrodisplasia punteada, no rizomélica (de Conradi-Hünermann)	1/110.000-1/350	DLX Posiblemente formas AD y RLX	Micromelia grave Macrocrania, nariz en silla de montar, protuberancia frontal Tórax pequeño Platispondilia Piel redundante
Acondroplasia homocigótica	Rara	AD	Estrechamiento grave del tórax Costillas cortas Micromelia grave con arqueamiento de los huesos Polidactilia
Síndrome de costillas cortas-polidactilia tipos I y II	Rara	AR	

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; DLX, dominante ligado a X, RLX, recesivo ligado a X.





# Displasias no letales o letalidad variable



# 1. Acondroplasia heterocigótica

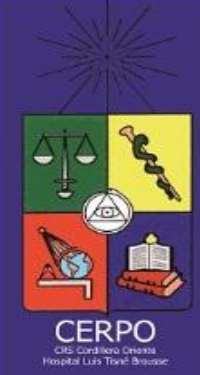
- Displasia esquelética más frecuente 1/30.000-40.000
- La mayoría son nueva mutación autonómica dominante
- Diagnóstico ecográfico en general a partir de las 27 semanas
- Acortamiento rizomélico de los miembros
- Discrepancia progresiva entre el tamaño de la cabeza y LF
- Otras manifestaciones:
  -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



## 2. Osteogénesis imperfecta tipo I, III y IV

- Tipo I : + frec, buen pronóstico. Autosómico dominante. Riesgo recurrencia 50%. Eco: acortamiento mod (<2ds) extremidades >24sem, pueden observarse fx, sin RCIU.
- Tipo III: autosómico dominante de novo o autonómico recesivo. Riesgo recurrencia 7%. Progresivamente deformante, con huesos torcidos y arqueados, frágiles y propensos a fx. hematomas fáciles, laxitud de ligamentos y tridentición. discapacidad grave, > 20 años no caminan. Eco: acortamiento moderado a grave, incubación variable

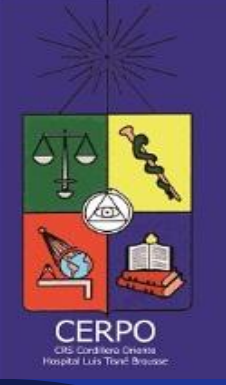




## ... Osteogénesis imperfecta tipo I, III y IV

- Tipo IV: buen pronóstico. Autosómico dominante. se asocia con osteoporosis y fx esporádicas, fácil hematomas, tr. de la dentición y luxaciones congénitas. Riesgo recurrencia 50%

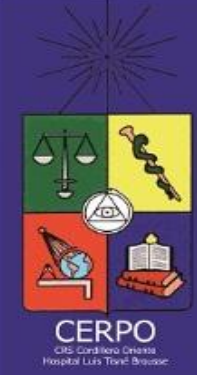




# 3. Displasia torácica asfixiante (de Jeune)

- Detectable desde las 18 semanas
- Letal en 60% casos, por compromiso respiratorio
- Riesgo recurrencia 25%( Autosómico Recesivo)
- Ecografía:
  - 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





# Bibliografía

- Luisa Bonafe, et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision . AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A
- Enrique Oyarzún, Gustavo Gormaz. Ultrasonografía en Obstetricia. Ed. Mediterráneo 2003.
- Callen. Ecografía en Obstetricia y Ginecología 4ª Edición. Editorial medica Panamericana. Reimpresion sept 2005.
- Displasia Tanatofórica, Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2004; 21(1) : 39-43
- David M. Ornitz<sup>1</sup> and Laurence Legeai-Mallet. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. Developmental Dynamics DOI 10.1002/dvdy.24479
- Joan Marini, M.D., PhD. Osteogenesis Imperfecta
- Peter Beighton MD. heritable disorders of connective tissue. Fifth Edition. Mosby, 1993.
- Spranger J, Maroteaux P. The lethal osteochondrodysplasias. Adv Hum Genet 1990; 19: 1-103.
- o KL, Chason JL. Neuropathologic findings in thanatophoric dysplasia. Acta Neuropathologia 1984; 63: 218-228.
- Coulter CL, Leech RW, Brumback RA, Schaefer GB. Cerebral abnormalities in thanatophoric dysplasia. Child's Nervous System 1991; 7: 21-26.
- International Working Group on Constitutional Disease of Bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol 1999, 38:737-744.
- 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.
- Liangcheng Wang et al. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements . Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 56 (2017) 374e378