

CERPO

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



Seminario N°60

Displasias Musculoesqueléticas

II parte

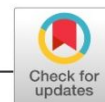
Dra. Roxana Allende Jorquera, Dr. Daniel Martin
Navarrete, Dra. Daniela Cisternas, Dr. Juan Guillermo
Rodriguez Aris.
Mayo 2021

Introducción



Received: 16 August 2019 | Revised: 1 September 2019 | Accepted: 5 September 2019

DOI: 10.1002/ajmg.a.61366



RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics **A** WILEY

Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision

Geert R. Mortier¹ | Daniel H. Cohn² | Valerie Cormier-Daire³ | Christine Hall⁴ |
Deborah Krakow⁵ | Stefan Mundlos⁶ | Gen Nishimura⁷ | Stephen Robertson⁸ |
Luca Sangiorgi⁹ | Ravi Savarirayan¹⁰ | David Sillence¹¹ | Andrea Superti-Furga¹² |
Sheila Unger¹² | Matthew L. Warman¹³

- Prevalencia de 1 cada 4.000 recién nacidos vivos.
 - 25% nace muerto y el 30% muere en el período neonatal.
- 461 trastornos clasificados en 42 grupos diferentes (número total de grupos sin cambio con respecto a 2015).

1. The Fetal Medicine Foundation, Fetal-abnormalities: Skeleton, Skeletal-dysplasia © 2021 The Fetal Medicine Foundation.

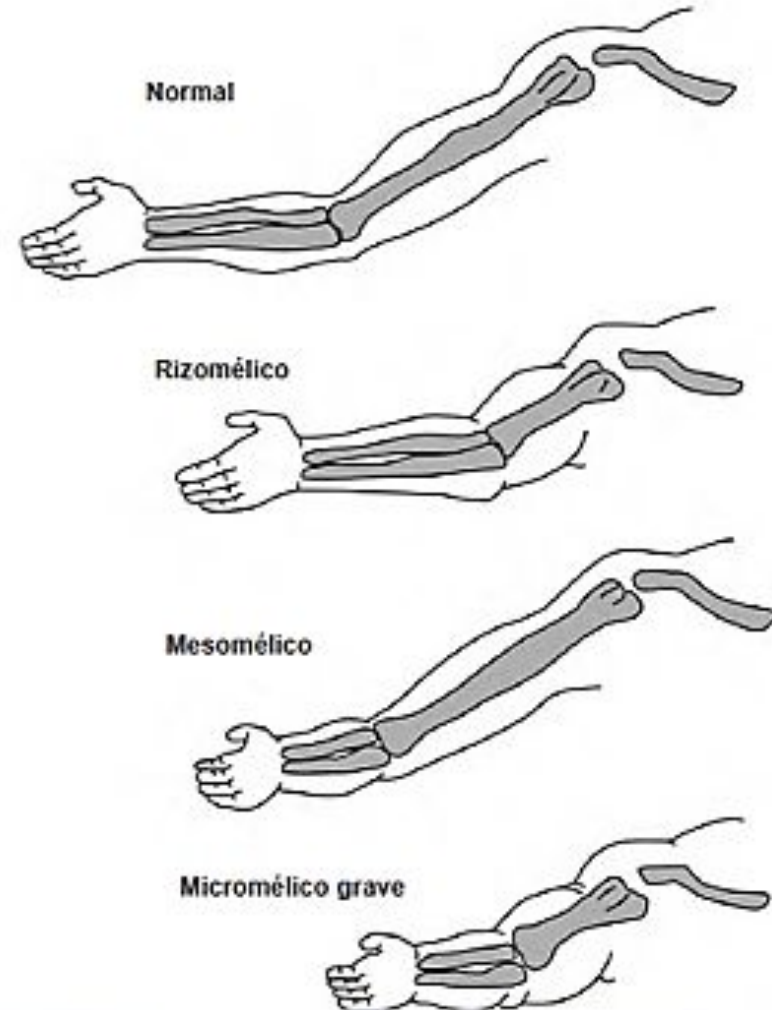
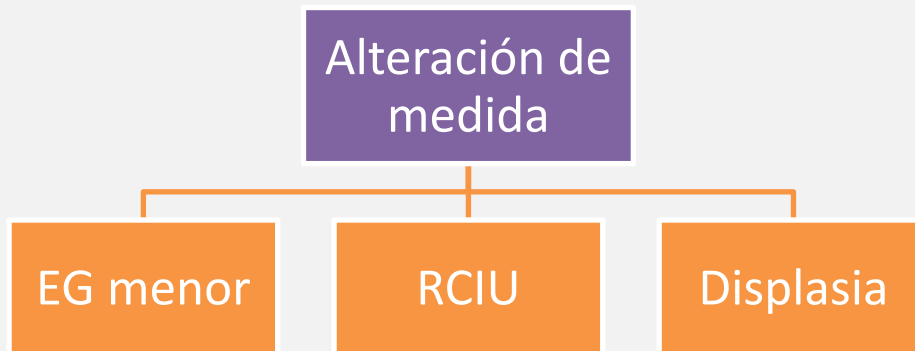
2. Mortier G. et al, Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. American Journal of Medical Genetics, Sept 2019.

Introducción



- Se han encontrado alteraciones genómicas que afectan a 437 genes diferentes en 425 de los trastornos enumerados.
- El descubrimiento incidental requiere de un examen sistemático de las extremidades, la cabeza, el tórax y la columna para llegar al diagnóstico correcto.
 - Enfoque orientado a distinción de formas letales de no letales.

Introducción



1. The Fetal Medicine Foundation, Fetal-abnormalities: Skeleton, Skeletal-dysplasia © 2021 The Fetal Medicine Foundation.
2. Mortier G. et al, Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. American Journal of Medical Genetics, Sept 2019.

Introducción



Letal	No Letal
Displasia Tanatofórica (1/10000)	Acondroplasia heterocigota (1/25000-30000)
Acondrogénesis (1/40000)	Osteogénesis imperfecta tipo I (1/30000)
Osteogénesis imperfecta tipo II (1/60000)	Displasia torácica asfixiante (1/70000)
Hipofosfatasa congénita (1/100000)	
Condrodisplasia punctata (1/110000)	

Letales más frecuentes:

Displasia tanatofórica (30%), Osteogénesis tipo II (15%) y Acondrogénesis (10%) .

Tasa de supervivencia de 50% en período neonatal. 28,9% al año de vida.

1. The Fetal Medicine Foundation, Fetal-abnormalities: Skeleton, Skeletal-dysplasia © 2021 The Fetal Medicine Foundation.
2. Mortier G. et al, Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. American Journal of Medical Genetics, Sept 2019.

Evaluación



Prenatal ultrasound assessment of suspected skeletal dysplasia

Obtain the following	General comment	Specific comments
Accurate gestational age	LMP or early dating ultrasound	If unable to obtain accurate dating, consider BPD to FL ratios
Measure all long bones	Are any bones missing? Determine the pattern and degree of limb shortening	Rhizomelia, mesomelia, acromelia, micromelia (mild, severe, severe/bowed)
Measure foot length	Calculate femur to foot length ratio	<0.9 abnormal
Assess the shape and contour of long bones	Bowing, angulations, fractures	If fractures, query occasional or numerous
Determine if decreased mineralization	Determine if diffuse or focal	If focal, specifically determine if the calvarium or spine or specific bones appear "absent"
Determine if this may be a lethal condition	Obtain axial, coronal, sagittal images of the thorax	Look for narrow AP diameter on sagittal Look for bell-shape thorax on coronal
	Obtain chest circumference	Chest circumference <5 th percentile suspicious
	Determine if ribs appear short	Ribs should encircle >70 percent thoracic circumference
	Obtain chest to abdomen circumference ratio	Chest to abdomen ratio <0.6 concern for lethality
	Obtain femur length to abdominal circumference ratio	<0.16 concern for lethality
	Consider obtaining lung volume	
Skull	Shape, size, mineralization	Assess for cloverleaf deformity, macrocranium, compressibility
Facial profile		Look for frontal bossing, micrognathia, flat nasal bridge, cleft lip/palate
Vertebrae/spine	Degree and pattern of demineralization, shape, alignment	Is there platyspondyly?
Abnormal posturing of joints		Query kyphoscoliosis, fixed contractures
Hands and feet	Postural deformities, abnormal number of digits	
Scapulae size and shape	Hypoplastic or dysplastic	Think campomelic dysplasia
Growth parameters	Placental and well-being parameters	Is there intrauterine growth restriction?

LMP: last menstrual period; BPD: biparietal diameter; FL: femur length; AP: anterior-posterior.

Letalidad



- Precisión de predicción de letalidad en ecografía prenatal oscila entre 81 - 99 % (Registro internacional de displasia esquelética).
 - 30 – 60% de todas las displasias.
- Insuficiencia respiratoria.
 - Relativo con avances de soporte avanzado.

Letalidad



1. Hipoplasia torácica grave.
2. Relación fémur/abdomen $< 0,16$.
3. Micromelia grave en 4 extremidades.
4. Rasgos específicos de displasia letal.
 - Cráneo forma de trébol (Displasia tanatofórica).
5. PHA, Hidrops fetal.



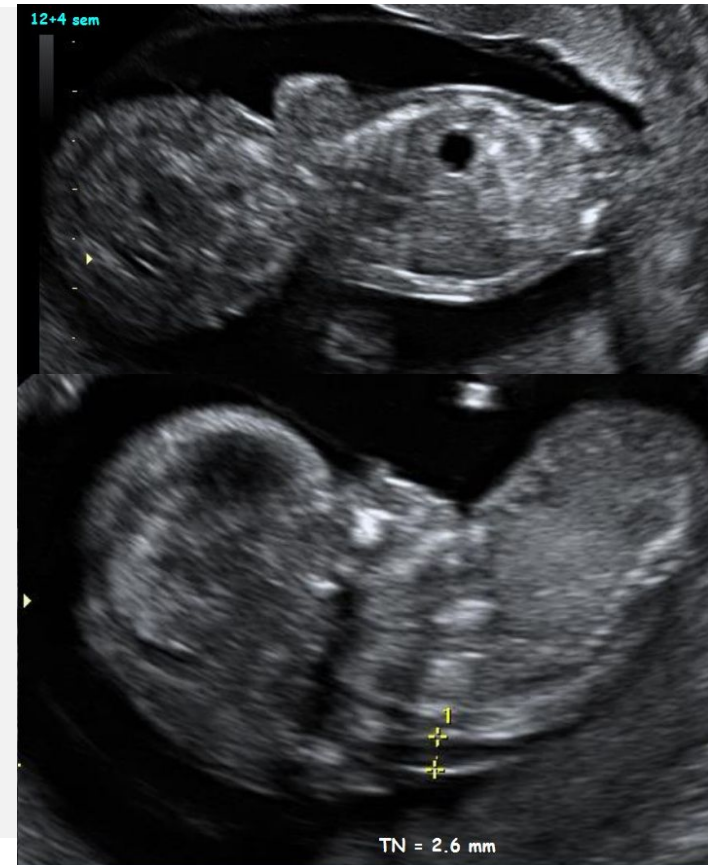
Letalidad

Primer trimestre

- Mientras más precoz, peor es el pronóstico.
- TN aumentada asociada con displasia esquelética: 85% de los casos son displasias esqueléticas letales.

Signos:

- Aumento de translucencia nuchal.
- Fémures cortos.
- Forma anormal del cráneo.
- Tórax pequeño.

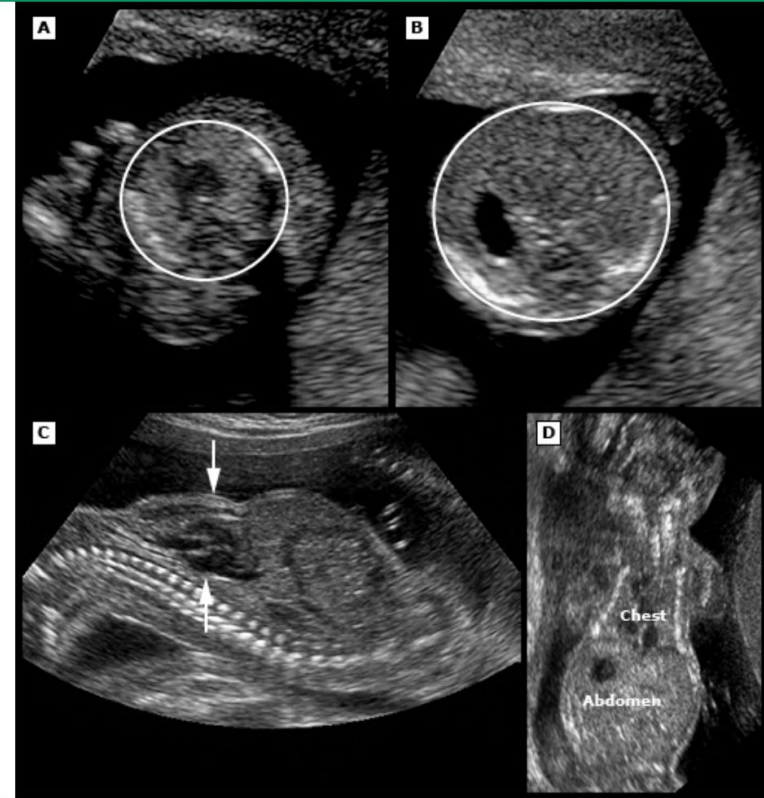


Letalidad

Segundo y tercer trimestre

- Circunferencia torácica $< p5$ en corte 4 cámaras.
- Relación circunferencia torácica/abdominal $< 0,6$.
- Longitud torácica corta (cuello-diafragma, nomogramas).
- Costillas que rodean $< 70\%$ de circunferencia torácica en corte de 4 cámaras.
- Longitud anteroposterior estrechada, vista sagital.
- Contorno cóncavo o en forma de campana del tórax en vista coronal.
- Relación circunferencia cardíaca/tórax $> 50\%$.
- Relación longitud del fémur/circunferencia abdominal $< 0,16$ (aún más en presencia de PHA).

Lethal pulmonary hypoplasia due to skeletal dysplasia



No letales



No Letales

- Diagnóstico más difícil, por ser defectos fenotípicos leves.
- Pueden presentarse después de nacer.
- Acondroplasia heterocigota es el trastorno más común.

CERPO

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

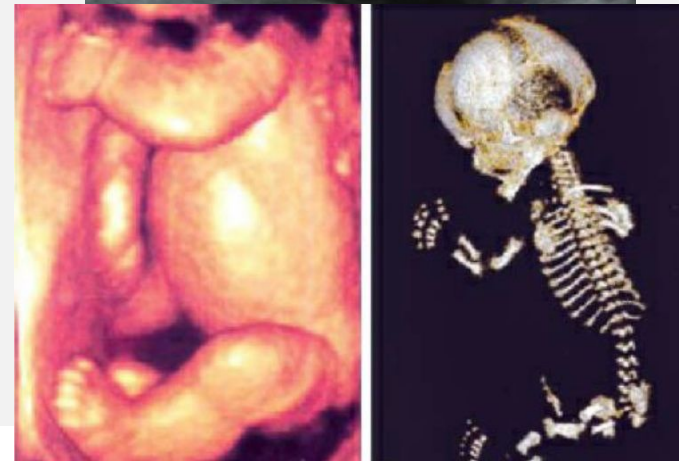
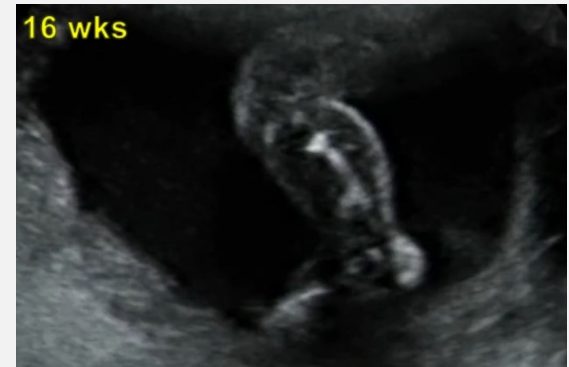


DISPLASIAS LETALES

Displasia Tanatofórica



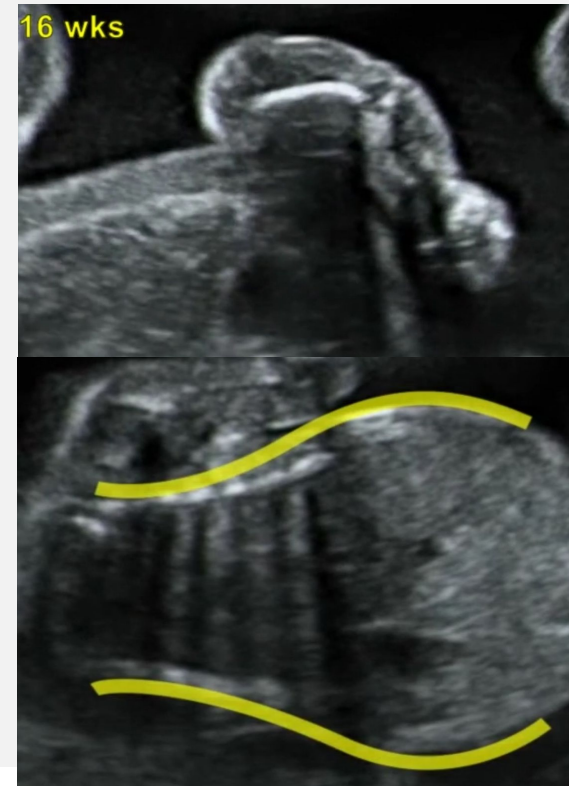
- Displasia esquelética
1/6000-17000
- “Thanatophoros” —> portador de la muerte
- Defecto de la osificación endocondral, asociado a disminución o ausencia de condrocitos.



Displasia Tanatofórica



- Rizomelia/micromelia marcada.
- Miembros engrosados.
- Huesos largos curvados.
- Macrocefalia (en hoja de trébol).
- Tórax hipoplásico (campana).
- Vértebras planas.
- Polihidramnios.



Displasia Tanatofórica



- Pronóstico: riesgo de recurrencia esporádico asociado al gen **FGFR3**.
- 2 tipos.

I: +frec 86%: huesos largos arqueados y platispondilia grave.

II: huesos largos rectos, micromielicos, platispondilia mod y cráneo en forma de trébol.

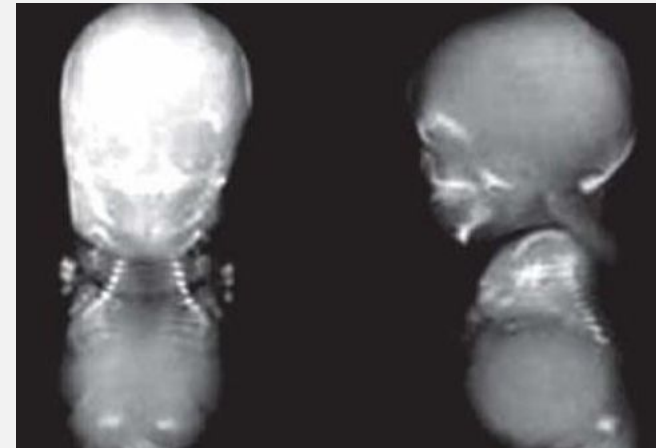


Figure 2 Stillborn male infant with generally shortened extremities (case 3)

Acondrogénesis



- Incidencia 1/40.000
- Ocorre debido a una desorganización del cartílago en la placa de crecimiento epifisiaria con ausencia de osificación.



Acondrogénesis



Tipo I: 20%.

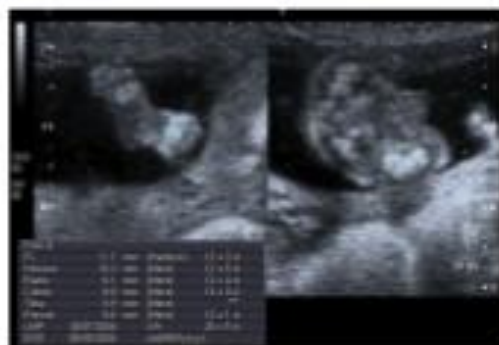
Autosómico recesivo. Riesgo recurrencia 25%.

Más grave.

- A. (de Houston-Harris) Gen desconocido.
 - B. (de Fraccaro) Gen del transportador de sulfato de la displasia diastrófica.
-
- I. Micromelia grave, torso corto, abdomen prominente, **hipomineralización del cráneo** y vertebras + huesos pelvianos pequeños
 - A. **Costillas delgadas**, a veces fracturas.
 - B. Costillas delgadas, **Sin fx costales**.

Displasias esqueléticas

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



Acondrogenesia tipo I (B): mutación del gen *SLC26A2* (5q32); (6 mutaciones diferentes); AR / de novo
Acondrogenesia tipo II: mutación del gen *Col2A1* (12q13.11); (mutación G316D)

Acondrogénesis

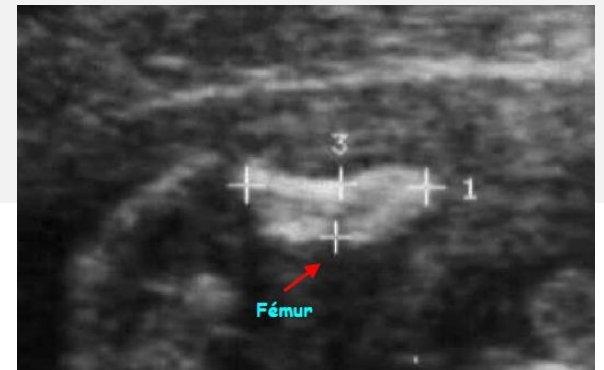


Tipo II: 80%. (de Langer-Saldino).

Autosómico dominante.

Mutación espontánea: Gen COL2A1 del colágeno II.

Más grandes que tipo I (acortamiento de extremidades es menor), osificación cráneo normal, costillas gruesas y sin fracturas.



1. The Fetal Medicine Foundation, Fetal-abnormalities: Skeleton, Skeletal-dysplasia © 2021 The Fetal Medicine Foundation.
2. Glanc P. et al, Approach to prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias, Uptodate Mar 2021.

Osteogénesis Imperfecta II



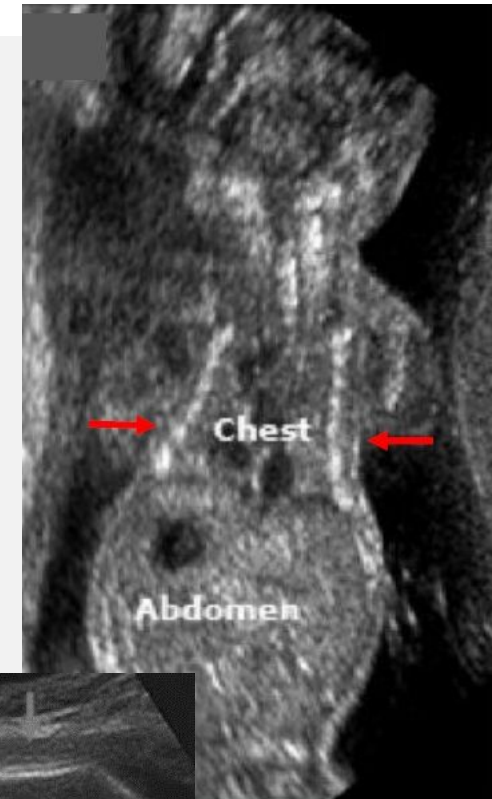
- Incidencia 1/54000 – 60000.
- Autosómico dominante con mutación espontánea.
- Riesgo recurrencia 10-25%.
- Trastorno heterogéneo con formación defectuosa del pro-colágeno tipo I, por mutación de genes COL1A1 y COL1A2.
- 3 subtipos.



Osteogénesis Imperfecta II



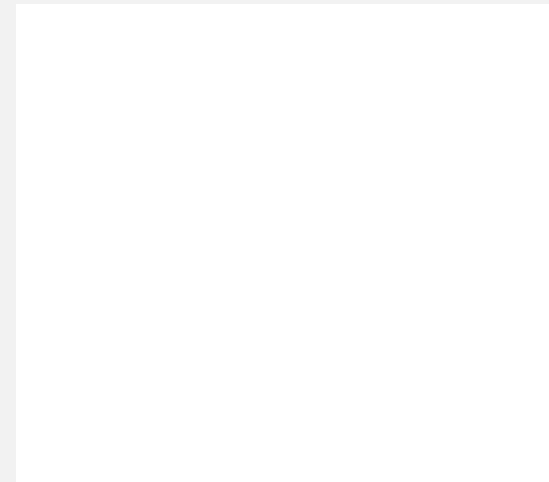
- Micromelia grave, huesos arqueados e irregulares, tórax pequeño en forma de campana , variable hipomineralización generalizada.
- Hipoplasia pulmonar
- Múltiples fracturas: hay algunas microfx. Difíciles de dg (huesos largos arrugados, engrosado, irregular y arqueado).
- Fracturas costales.
- Disminución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



Osteogénesis Imperfecta 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



Hipofosfatasa Congénita



- Incidencia:
 - Tipo prenatal: 1 de cada 100.000 nacimientos.
 - Tipo posnatal: 1 de cada 10,000 nacimientos
- afectación del gen de la fosfatasa alcalina
- Autosómico recesivo con penetrancia variable.
- Riesgo de recurrencia 25%

Hipofosfatasa Congénita



- 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.



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

Condrodisplasia Punctata



- Incidencia 1/110.000
- Grupo heterogéneo de trastornos.
- Dismorfismo craneofacial y contracturas articulares con rizomelia, mesomelia o ambas.



Condrodisplasia Punctata



- Dos formas:
 1. Rizomérica: autosómica recesiva, más grave, fallecen dentro del 1er año de vida. Riesgo de recurrencia 25%.
 2. No rizomérica (Sd. de Conradi-Hünemann) dominante ligado al X. Sobreviven, desarrollo escoliaseis y catarata. Recurrencia 50%.

Condrodisplasia Punctata



- Rizomérico:
 - Rizomelia grave simétrica, pueden arquearse.
 - Alt de metafisis (irregulares y ensanchadas).
 - Punteado de epífisis (III T).
 - Fisuras coronarias de los cuerpos vertebrales.
 - Microcefalia.
 - Cataratas.
 - PHA.
 - RN con dermatitis ictiosica.



Condrodisplasia Punctata



- No rizomérico:

Calcificaciones epifisarias asimétricas, acortamiento de huesos asimétrico, mesomelia, pueden arquearse, calcificaciones de epífisis.



Síndrome Costillas cortas y Polidactilia



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

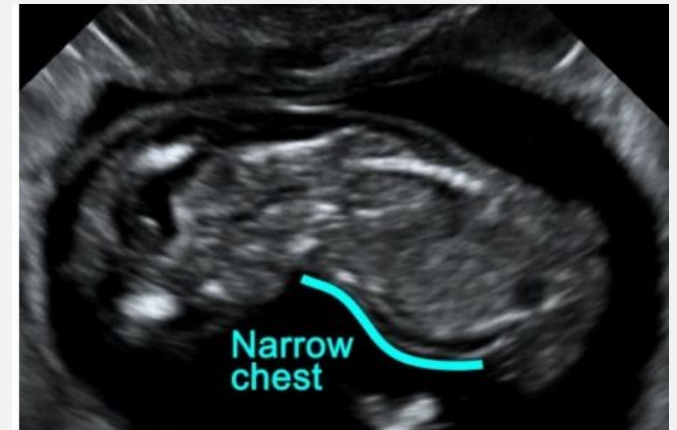


Figura 6. Foto del recién nacido.

Síndrome Costillas cortas y Polidactilia



- Micromelia, costillas cortas con tórax hipoplásico, polidactilia (generalmente preaxial).
- Hay cuatro tipos de síndrome de polidactilia de costillas cortas:
 - **Tipo I (Saldino-Noonan):** metáfisis estrechas. Puede asociarse a cardiopatía congénita.
 - **Tipo II (Majewski):** hendidura facial y tibias acortadas desproporcionadamente.
 - **Tipo III (Naymoff):** metáfisis anchas con espuelas, situs inverso y ascitis.
 - **Tipo IV (Beemer-Langer):** labio leporino mediano y genitales ambiguos en unos 46, XY.

CERPO

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

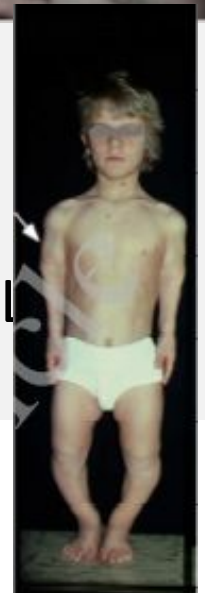


DISPLASIAS NO LETALES O LETALIDAD VARIABLE

Acondroplasia Heterocigota



- 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 el cuerpo
- Otras manifestaciones:
 - Macrocrania
 - Protuberancia frontal
 - Depresión puente nasal



Osteogénesis Imperfecta I



- Tipo I

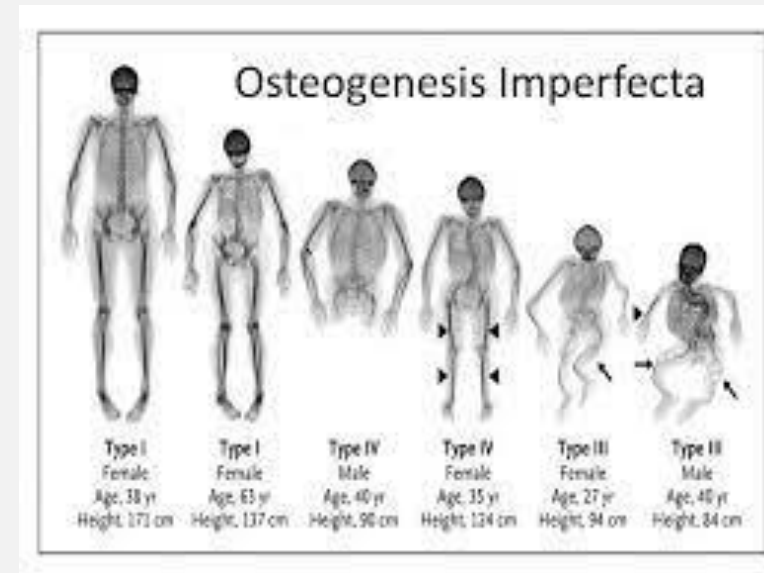
Más frecuente. Buen pronóstico.

Autosómico dominante.

Riesgo recurrencia 50%.

US: acortamiento moderado

(<2DS) extremidades >24 sem,
pueden observarse fracturas, sin
RCIU.



Osteogénesis Imperfecta III



- Tipo III

Autosómico dominante de novo o autosómico recesivo.

Riesgo recurrencia 7%.

Progresivamente deformante, huesos arqueados, frágiles y propensos a fracturas.

Hematomas fáciles, laxitud de ligamentos y trastorno de dentición.

Discapacidad grave (en general, déficit motor sobre los 20 años).

US: acortamiento moderado a grave, incubación variable.

Osteogénesis Imperfecta IV



- Tipo IV:

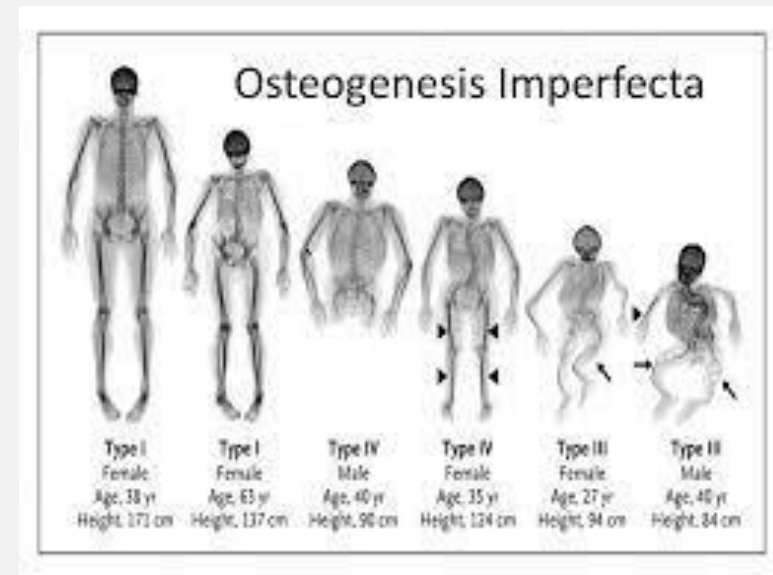
Buen pronóstico.

Autosómico dominante.

Riesgo recurrencia 50%.

Se asocia con osteoporosis y fracturas esporádicas.

Hematomas, tr. de la dentición y luxaciones congénitas.



Displasia Torácica Asfixiante

- Riesgo recurrencia 25%(Autosómico Recesivo), 50% de los casos se deben a una mutación en el gen DYNC2H1.
 - Letal en 60% casos, por compromiso respiratorio

- US:

- 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”

Resumen



Dysplasia	Prevalence	Etiology	Prognosis	Features
Thanatophoric dysplasia	1 in 10,000	Sporadic	Lethal	Limbs: very short. Thorax: narrow. Trunk: normal. Head: large with prominent forehead.
<i>Type I</i>				Femurs: curved (telephone receiver).
<i>Type II</i>				Femurs: straight. Skull: cloverleaf-shaped.
Osteogenesis imperfecta	1 in 15,000	Autosomal dominant		Fragile bones. Several types but the most severe cases that present prenatally are types II and III.
<i>Type II</i>			Lethal	Limbs: short with fractures. Thorax small with multiple fractures of ribs. Head: hypomineralization of the skull.
<i>Type III</i>			Variable	Multiple fractures, usually present at birth, resulting in scoliosis and very short stature.
Achondroplasia	1 in 25,000	Autosomal dominant	Normal	Limbs: short, but >22 weeks. Head: large with prominent forehead. Spine: lumbar lordosis.
Achondrogenesis	1 in 40,000		Lethal	Limbs: severe shortening. Thorax: narrow. Trunk: short. Head: large with prominent forehead.
<i>Type I</i>		Autosomal recessive		Skull: hypomineralization. Spine: hypomineralization. Thorax: rib fractures.
<i>Type II</i>		Sporadic		Skull: no hypomineralization. Spine: hypomineralization. Thorax: no rib fractures.

Resumen

<i>Asphyxiating thoracic dystrophy</i>	1 in 70,000	Autosomal recessive	Variable	Limbs: short, but >22 weeks. Thorax: narrow and short.
<i>Ellis–Van Creveld syndrome</i>	1 in 100,000	Autosomal recessive	Variable	Limbs: acromelic and mesomelic shortening, postaxial polydactyly. Thorax: small. Other: heart defects in >50% of cases.
<i>Hypophosphatasia</i>	1 in 100,000	Autosomal recessive	Lethal	Limbs: very short. Thorax: small. Other: hypomineralization of all bones.
<i>Campomelic dysplasia</i>	1 in 200,000	Autosomal recessive	Lethal	Limbs: short, bowed leg bones. Thorax: narrow, hypoplastic scapulae. Head: large with small face.
<i>Jarcho–Levin syndrome</i>	1 in 200,000	Autosomal recessive	Variable	Limbs: normal length. Thorax: short narrow. Trunk: short. Fused vertebral bodies and ribs.
<i>Diastrophic dysplasia</i>	1 in 500,000	Autosomal recessive	Normal	Limbs: very short and bowed. Joints: flexion contractures, talipes. Spine: scoliosis. Other: 'hitchhiker thumb'.



- GRACIAS