

CERPO

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



Seminario N°59

Displasias Musculoesqueléticas

Dra. Roxana Allende Jorquera, Dr. Daniel Martin
Navarrete, Dra. Daniela Cisternas, Dr. Juan Guillermo
Rodríguez Aris.

Abril 2021

Introducción



- Grupo heterogéneo de patologías que afectan el desarrollo osteomuscular.
- Primera discusión internacional multidisciplinaria, 1969.
 - Generar consenso sobre la nomenclatura de trastornos esqueléticos descritos durante última década.
- Nomenclatura Internacional de Enfermedades Constitucionales de los Huesos
Enfermedades de los huesos, 1970.



CERPO

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF PART **WILEY**
medical genetics **A**

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

- Actualmente incluye la revisión clínica, radiológica y genética.
- Última revisión en la “X Edición de Nosología y Clasificación de los trastornos esqueléticos genéticos” publicada 2019.

Introducción



- 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).
 - Cambiaron de nombre:
 - Grupo 18: Displasia de huesos doblados (previamente “Displasia campomélica y trastornos relacionados”).
 - Grupo 19: Displasia de huesos delgados (previamente “Grupo de enanismo primordial y huesos delgados”).

Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias

T. SCHRAMM*†, K. P. GLONING*, S. MINDERER*, C. DAUMER-HAAS*, K. HÖRTNAGEL*,
A. NERLICH‡ and B. TUTSCHEK§¶

*Prenatal Medicine Munich, †Ultrasound in skeletal dysplasias
‡Heinrich Heine University, §

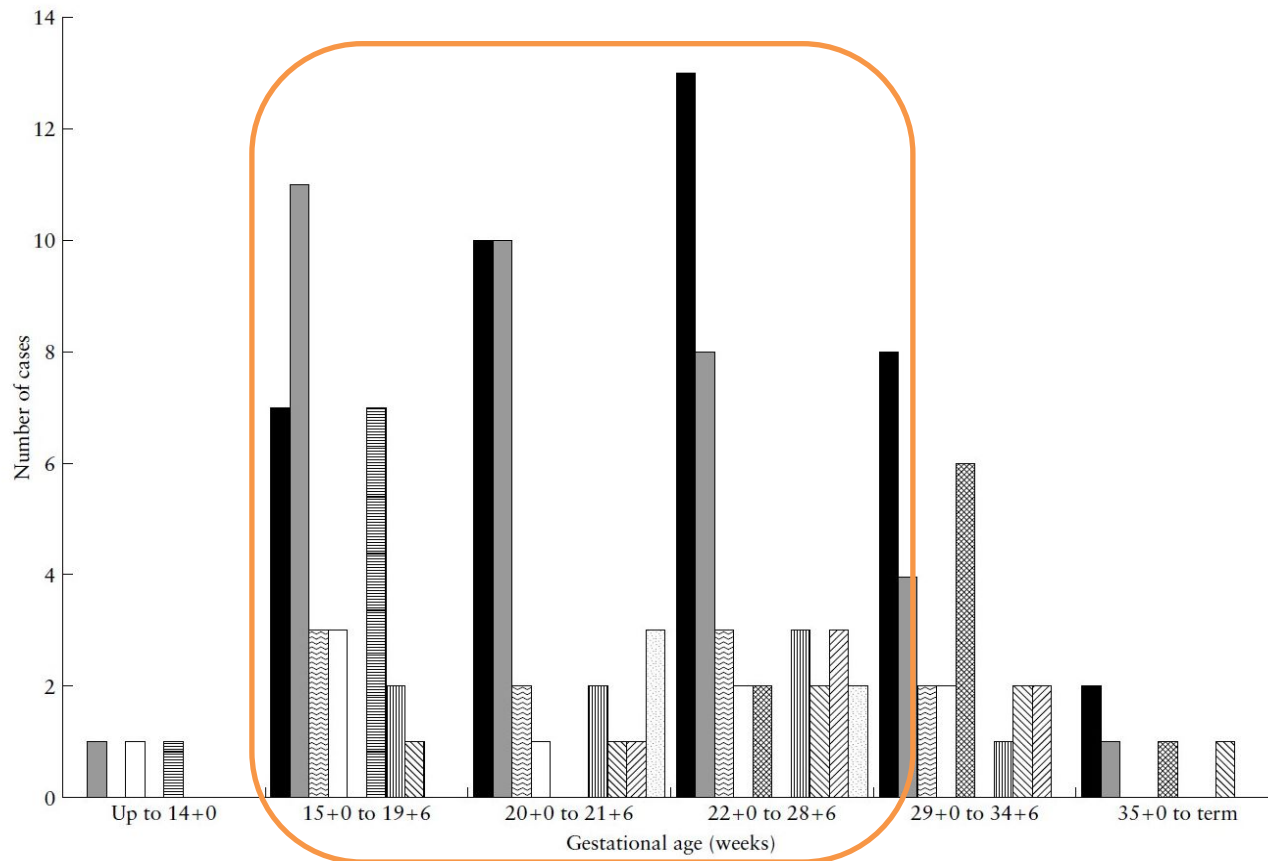


Figure 1 Prenatally diagnosed skeletal dysplasias: numbers of cases by gestational age groups for the 10 most common dysplasias: thanatophoric dysplasia (types 1 and 2) (■); osteogenesis imperfecta (all types) (▣); short rib dysplasias (▤); Ellis-van Creveld (□); achondroplasia (▥); achondrogenesis (▦); campomelic dysplasia (▧); asphyxiating thoracic dysplasia Jeune (▨); hypochondrogenesis (▩) and diastrophic dysplasia (▪). The peak of diagnoses is between 15 and 29 weeks, but some types are often first apparent in the third trimester.

Introducción

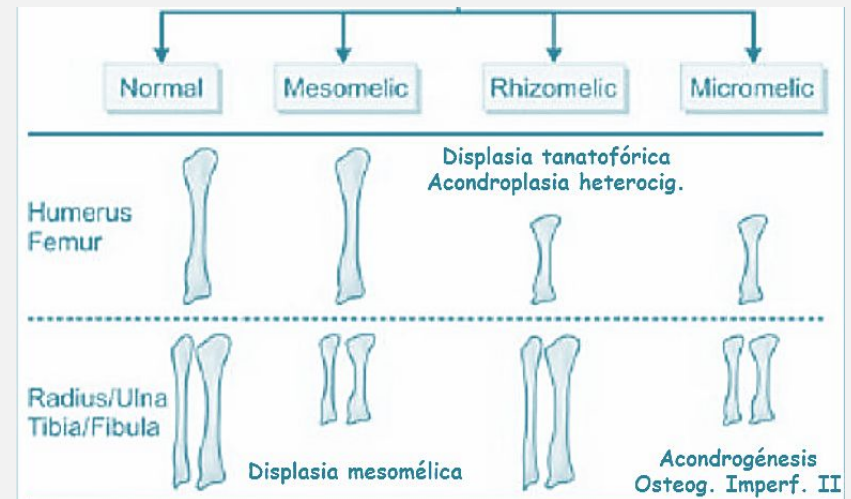


- Se han encontrado alteraciones genómicas que afectan a 437 genes diferentes en 425 de los trastornos enumerados.
 - Variantes en un mismo gen pueden causar varios fenotipos y un fenotipo puede ser causado por variantes en diferentes genes, con distinta severidad.
- El descubrimiento incidental requiere 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.

Nosología



- **Rizomelia**
 - Acortamiento de segmento proximal de extremidades (fémur, húmero).
- **Mesomelia**
 - Acortamiento de segmento medio de extremidades (antebrazo, tibia, fíbula).
- **Acromelia**
 - Acortamiento de segmento distal de extremidades (manos, pies).
- **Micromelia**
 - Acortamiento de todos los segmentos de las extremidades.



Nosología



- **Focomelia**
 - Ausencia de segmentos proximales en extremidad, con manos y pies unidos al tronco.
- **Hemimelia**
 - Ausencia de la mitad inferior de una extremidad.
- **Amelia**
 - Ausencia de extremidades.

Clasificación

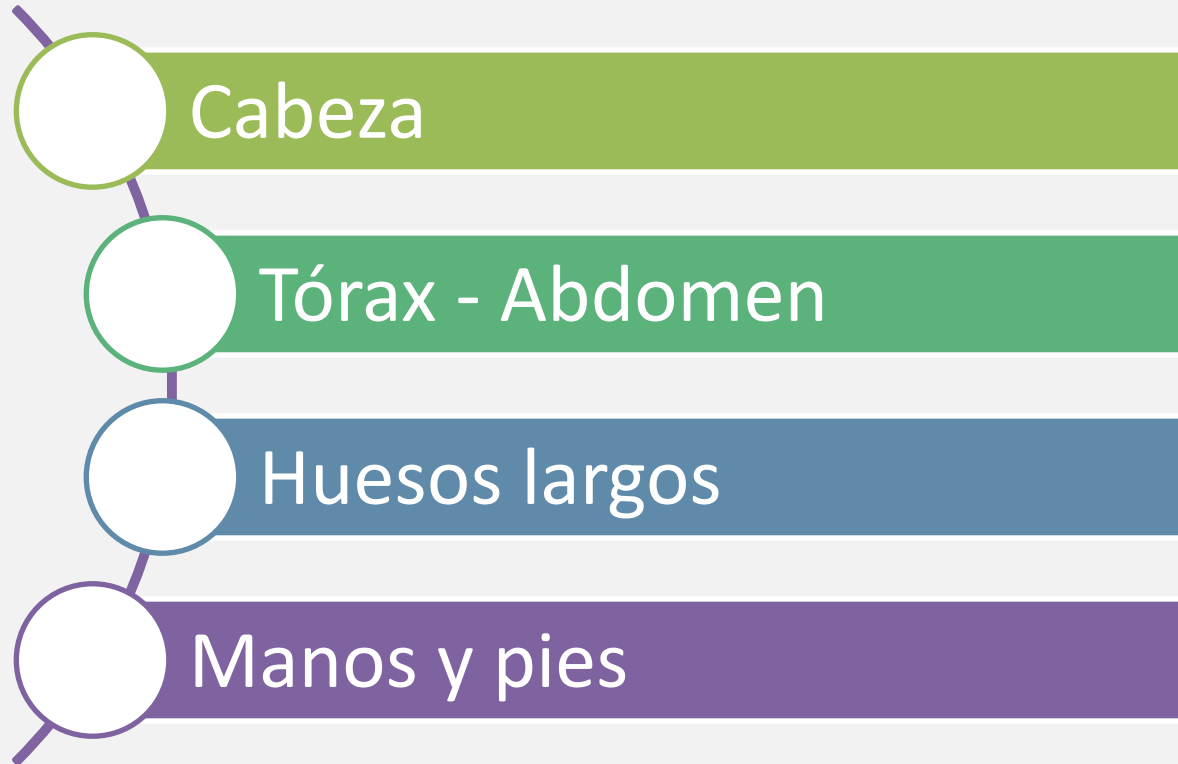


Evaluación Segmentaria

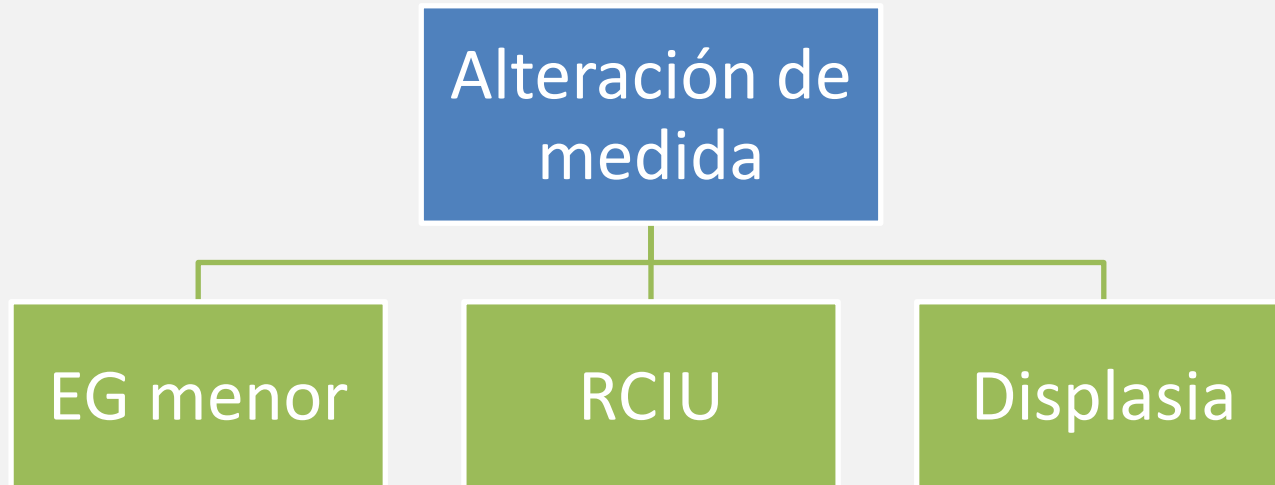
Letalidad

Genes

Evaluación Segmentaria



Evaluación Segmentaria



1. The Fetal Medicine Foundation, Fetal-abnormalities: Skeleton, Skeletal-dysplasia © 2021 The Fetal Medicine Foundation.
2. Bacino C. et al, Skeletal dysplasias: Approach to evaluation, Uptodate Mar 2021.

Evaluación Segmentaria



- **Cabeza fetal**

- Evaluación general que comprende cráneo, encéfalo y cara.
 - Ej. Hipertelorismo, micrognatia, labio superior corto y anomalías de implantación de orejas.
- Menor osificación de los huesos del cráneo (III Trimestre).



Cabeza



- Hipoplasia medifacial, deformidad en silla de montar y protuberancia frontal, forma de Trebol:
 - Displasia Tanatofórica.
- Retrognatia:
 - Osteogénesis Imperfecta tipo II.
- Evaluar hipertelorismo e hipotelorismo.



Cabeza



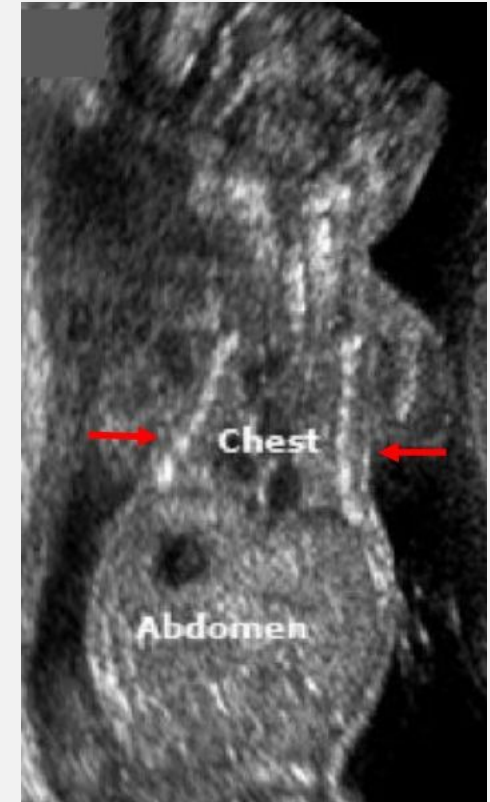
- Craneosinostosis.
- Desmineralización, con compresibilidad del cráneo a la presión del transductor:
 - Asociado a Hipofosfatasia Congénita, Acondrogénesis y Osteogénesis Imperfecta tipo II.



Tórax



- Asociado a hipoplasia pulmonar y mal resultado perinatal.
- Relaciones específicas:
 - Circunferencia torácica/circunferencia abdominal.
 - Circunferencia cardiaca/torácica.
 - Relación circunferencia torácica/cabeza.



Tórax



- Evaluar vértebras y columna además del área cardiaca y pulmonar.
- Platispondilia
 - “Aplanamiento congénito de vértebras.”
 - Displasia Tanatofórica (en general severa).
 - Formas leves pueden darse en Fibrocondrogénesis, Displasia de la Chapelle o Síndrome de Kniest.
- Cifoescoliosis
 - Puede presentarse en displasia segmentaria y Síndrome de Jarcho-Levin.

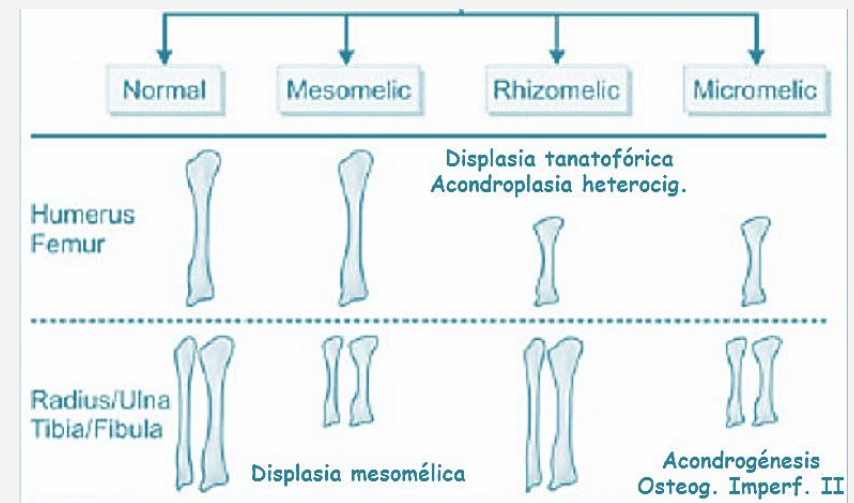
Tórax



- Número anormal de costillas
 - Presente Síndrome de Poland, Asociación VACTERL, Displasia Campomélica y aneuploidías.
- Tamaño anormal
 - Típico de displasias esqueléticas letales.
 - Costillas demasiado cortas impiden desarrollo pulmonar.

Huesos Largos

- Las reducciones graves de las extremidades, como en el displasia tanatofórica y la acondrogénesis, pueden detectarse a partir de las 16 semanas de gestación, mientras que en la acondroplasia el acortamiento de las extremidades se vuelve obvio > 22 semanas.



Huesos Largos

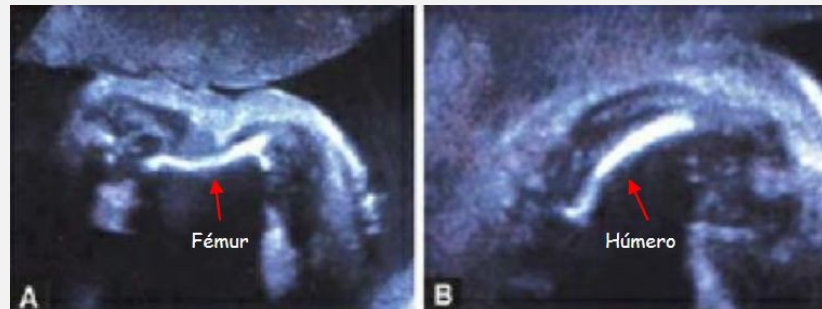


- Acortamiento:
 - El segmento acortado es indicador del tipo de displasia.
 - Rizomelia es típico de Acondroplasia y Displasia Tanatofórica.
 - Mesomelia es característico de Displasia Condroectodérmica.



Huesos Largos

- Curvatura o Angulación
 - Se presenta en 40 displasias distintas
 - Las más comunes son Displasia Campomélica, Displasia Tanatofórica y Acondroplasia.



Huesos Largos



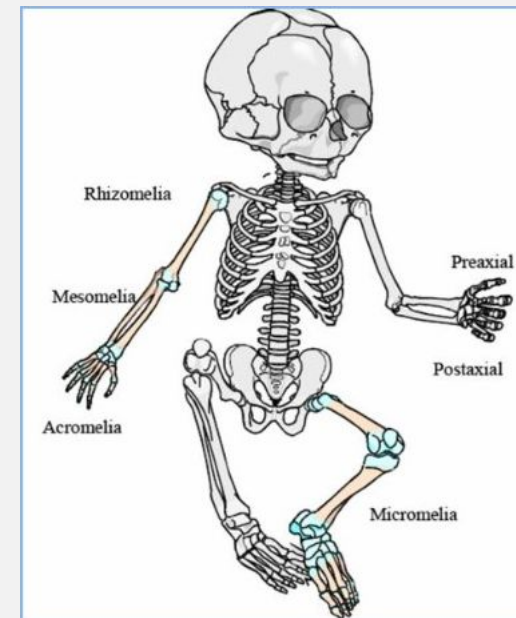
- **Mineralización**
 - Disminución de la mineralización es típico de Osteogénesis Imperfecta e Hipofosfatasa Congénita.
 - Fracturas asociadas.
- **Articulaciones**
 - Múltiples contracturas en extremidades son característicos de Displasia Diastrófica.



Manos y Pies



- **Polidactilia:** presencia de más de cinco dígitos. Se clasifica como postaxial si los dedos adicionales están en el lado cubital o peroneo y preaxial si están ubicados en el lado radial o tibial.
- **Sindactilia:** fusión ósea o de tejidos blandos de los dedos adyacentes.
- **Clinodactilia:** desviación de un dedo (s).
- La desproporción entre las manos y los pies y las otras partes de la extremidad también puede ser un signo de displasia esquelética.



Manos y Pies



- **Polidactilia**
 - Asociado a síndromes polidactilia-costilla corta, como Síndrome de Ellis-Van Creveld y Síndrome de Jeune.
- **Múltiples contracturas**
 - Sospechar Artrogriposis.
- **Pulgar o hallux abducido**
 - Característico de enanismo diastrófico.

Clasificación



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.
- 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.

Clasificación

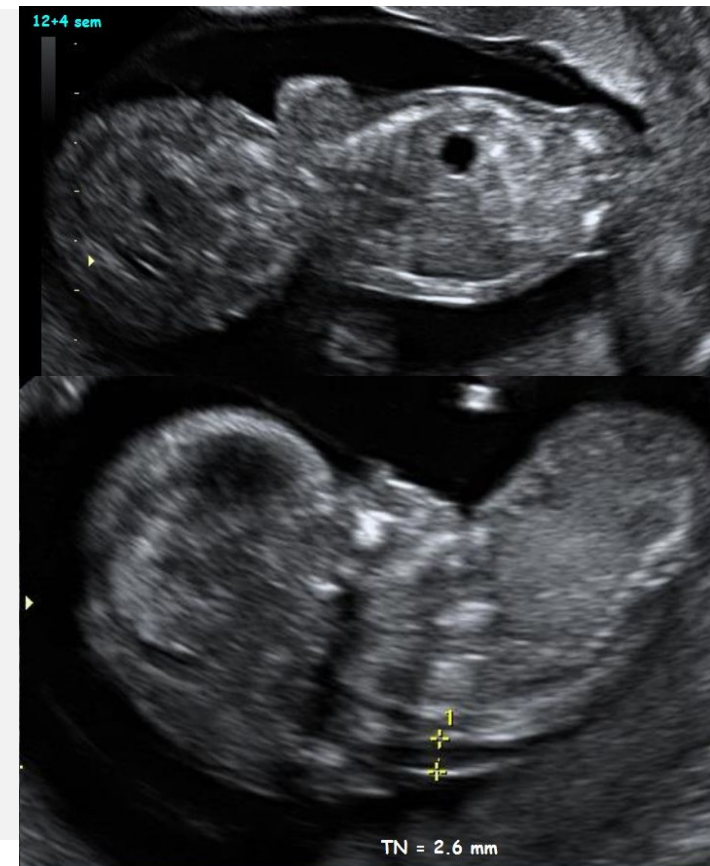
Letalidad

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 nucal.
- Fémures cortos.
- Forma anormal del cráneo.
- Falta o bajo grado de mineralización.
- Tórax pequeño.



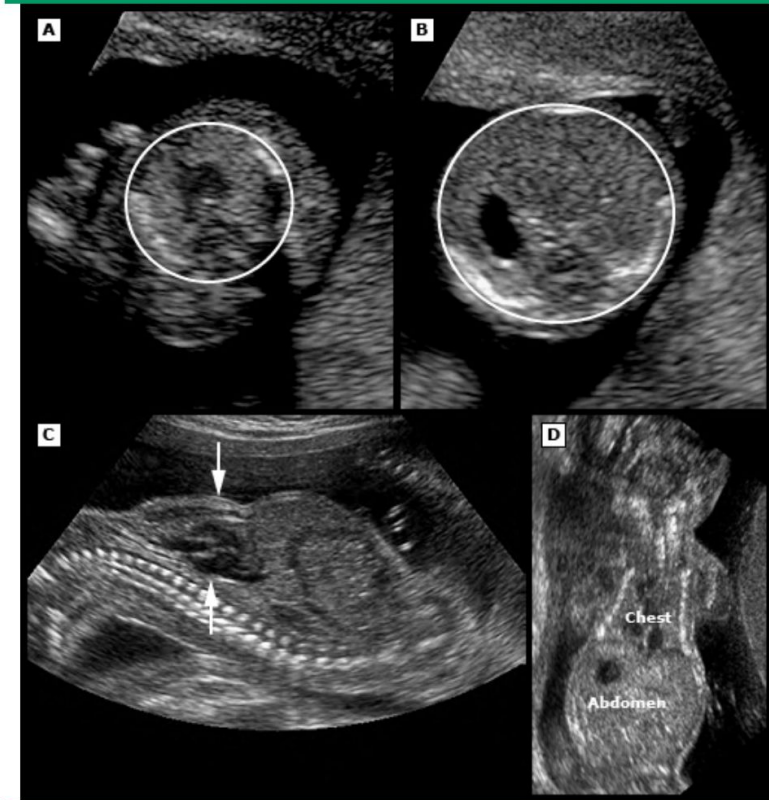
Clasificación

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



Clasificación



No Letales

- Diagnóstico más difícil, por ser defectos fenotípicos leves.
- Pueden presentarse después de nacer.
- Acondroplasia es el trastorno más común.
- Otras displasias son Síndrome de Jeune, Osteogénesis Imperfecta tipo III, Condrodisplasia Punctata, Osteocondromatosis Múltiple y Displasia Epifisiaria Múltiple Tarda.

Evaluación



CERPO

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.

Agrupación



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.

Agrupación



<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