

Actualmente se reconocen más de 200 enfermedades, clasificadas de acuerdo con fenotipo, y, en un cada vez más importante número de casos, con defectos conocidos de genes y/o de sus proteínas.

La Nomenclatura Internacional de las Enfermedades Óseas Constitucionales, en su última revisión, modifica las anteriores clasificaciones (1, 2). La nueva recoge toda la información existente sobre diagnóstico molecular (tabla 1).

Estas anomalías óseas pueden ser visibles desde el momento del nacimiento e, incluso, en un grupo de ellas es posible el diagnóstico prenatal; en otras ocasiones, sin embargo, el cuadro clínico se manifiesta más tardíamente. Algunas de las formas de presentación precoz son letales (tabla 2) (3), en tanto que otras son compatibles con la vida, aunque con importantes secuelas. Las posibilidades terapéuticas actuales son limitadas, aunque la técnica quirúrgica de elongación ósea de extremidades ha constituido un importante avance para el grupo acondroplasia-hipocondroplasia y algunas formas de displasia metafisaria. En el caso de la osteogénesis imperfecta se han comunicado efectos beneficiosos sobre la fragilidad ósea con el uso de la hormona humana de crecimiento y, más recientemente, con el trasplante de células mesenquimales derivadas de médula ósea (4).

## GENÉTICA

El Grupo de Trabajo Internacional sobre Displasias Óseas, en su reunión de agosto de 1997 en Los Angeles (California), ha modificado la clasificación de las enfermedades esqueléticas constitucionales. La revisión anterior de 1992 agrupaba estas enfermedades en «familias de displasias óseas» (5), considerando la hipótesis de que las que presentaban características clínico-radiológicas similares debían estar relacionadas patogenéticamente. Los progresos en el diagnóstico molecular han confirmado, en parte, aquella teoría, permitiendo delimitar grupos como el de *acondroplasia* originado por mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3); igual sucede con el *grupo displasia diastrófica* debido a distintas mutaciones del gen transportador de sulfato (DTDST), o del *tipo II de colagenopatías* por mutaciones del COL2A1 (tabla 3).

Las mutaciones de otro gen que codifica la proteína matriz oligomérica del cartílago son responsables de la pseudoacondroplasia y de la displasia epifisaria múltiple (COMP).

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
<b>4. Grupo displasia-costilla corta (con/sin polidactilia)</b>						
Tipo I Saldino-Noonan	AR	263530	+			
Tipo II Majewski	AR	263520	+			
Tipo III Verma-Naumoff	AR	263510	+			
Tipo IV Beemer-Langer	AR	269860	+			
Displasia torácica asfixiante (Jeune)	AR	208500	+			
Displasia Ellis-van-Creveld	AR	225500	+	4p16		
<b>5. Grupo atelosteogénesis-omodisplasia</b>						
Atelosteogénesis						
Tipo 1 (incluye «D. boomerang»)	SP	108720	+			
Omodisplasia I (Maroteaux)	AD	164745	+			
Omodisplasia II (Borochowitz)	AR	258315	+			
S. oto-palato-digital tipo II	RLX	304120	+			
Atelosteogénesis tipo III	SP	108721	+			
Displasia de la Chapelle	AR	256050	+			
<b>6. Grupo displasia diastrófica</b>						
Displasia diastrófica	AR	222600	+	5q32-q33	DTDST	Transportadora desulfatos
Acondrogénesis tipo 1B	AR	600972	+	5q32-q33	DTDST	Transportadora desulfatos
Atelosteogénesis tipo II	AR	256050	+	5q32-q33	DTDST	Transportadora desulfatos

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

<b>Osteocondrodisplasias</b>	<b>Herencia</b>	<b>Síndrome OMIM</b>	<b>Presente nacimiento</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>
<i>10. Otras displasias espondiloepi-(meta)-fisarias</i>						
D. espondiloepifisaria tarda	DLX	313400	-	Xp22.2-p22.1		
Otras de comienzo tardío	AR	271650	-			
D. pseudorreumatoide progresiva	AR	208230	-			
D. Dygge-Melchior-Clausen	AR	223800	+			
D. Wolcott-Rallison	AR	226980	-			
D. Inmunológica de Schimke	AR	242900	+			
Opsismodisplasia	AR	258480	+			
Condrotrofia miotónica (Schwartz-Hampell) tipos 1 y 2	AR	258480	+	1q36-34		
D. espondiloepifisaria con laxitud articular	AR	271640	+			
D. esponástrima	AR	271510	-			
D. espondilometafisaria con miembros cortos y calcificación	AR	271666	+			
<i>11. Displasias epifisarias múltiples y pseudocondroplasia</i>						
Pseudocondroplasia	AD	177170	-	19p12-13.1	COMP	COMP
D. epifisaria múltiple (tipos Fairbanks y Ribbing)	AD	132400	-			
Otras	AD	600204	-	19p12-13.1	COMP	COMP
	?	600969	-	1p32.2-33	COL9A2	Colágeno tipo IX

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
<b>14. Displasias espón dilometafisarias</b>						
D. espondilometafisaria tipo Kiz-lowski	AD	18452	+			
D. espondilometafisaria, tipo Sut-cliffe	AD	184255	+			
DME con genu valgum severo (incluye tipos Schmidt y argelino)	AD	184253	+			
DME tipo Sedaghatian	AR		+			
Otras			-			
<b>15. Espón dilodisplasias con braquiolmia</b>						
Hobaek (incluye tipo Toledo)	AR	271530-630	-			
Tipo Maroteaux	AR		-			
Tipo autosómico dominante	AD	113500	-			
<b>16. Displasias mesoméricas</b>						
Discondrosteosis (Leri-Weill)	AD	127300	-			
Tipo Langer	AR	249700	+			
Tipo Nievergelt	AD	163400	+			
Tipo Kozlowski-Reardon	AR		+			
Tipo Reinhardt-Pfeiffer	AD	191400	+			
Tipo Werner	AD		+			
Tipo Robinow, dominante	AD	180700	-			
Tipo Robinow, recesivo	AR	268310	-			
Displasia mesomérica con sinostosis	AD	600383	+			

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
Varios tipos (véase OMIM)						
Acrodisostosis	SP (AD)	101800	-			
D. Saldino-Mainzer	AR	266920	-			
D. braquidactilia-hipertensión (Bilginturan)	AD	112410	+	12p		
Conodisplasia craneofacial	AD		+			
D. falángico-epifisaria en forma de ángel (ASPED)	AD	105835	+			
Displasia acromesomérica	AR	201250	+			
Otras D. acromesoméricas						
<i>18. Displasias con afectación significativa de huesos membranosos</i>						
Displasia cleidocraneal	AD	119600	+	6p21	CBFA1	Subunidad alfa 1 del factor ligado al núcleo
Osteodisplasia, Melnick-Needles	DLX	309350	-			
Osteodisplasia precoz (displasia terHaar)	AR		+			
Displasia de Yunis-Varon	AR	216340	+			
<i>19 Grupo displasias con huesos incurvados</i>						
Displasia campomérica	AD	114290	+	17q24.1 q25.1	SOX9	Box 9 del SRY
Displasia cifomérica	AR (?)	211350	+			
Displasia Stüve-Wiedemann	AR	601559	+			

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

<b>Osteocondrodisplasias</b>	<b>Herencia</b>	<b>Síndrome OMIM</b>	<b>Presente nacimiento</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Gen</b>	<b>Proteína</b>
Fucosidosis	AR	230000	-	1p34	FUCA	alfa-fucosidasa
$\alpha$ -Manosidosis	AR	248500	-	19p13.2-q12	MAN	alfa-manosidasa
$\beta$ -Manosidosis	AR	248510	-	4	MANB	$\beta$ -manosidasa
Aspartilglucosaminuria	AR	208400	-	4q23-q27	AgA	Aspartilglucosaminidasa
Gangliosidosis GM1, varias formas	AR	230500	+	3p21-p14.2	GLB1	$\beta$ -galactosidasa
Sialidosis, varias formas	AR	256550	+/-	6p21.3	NEU	alfa-neuraminidasa
Enfermedad depósito de ácido siálico	AR	269920	+/-	6q14-q15	SIASD	
Galactosialidosis, varias formas	AR	256540		20q.13.1	PPGB	proteína protectora de beta-galactosidasa
Deficiencia sulfatasa múltiple	AR	272200	+/-			múltiples sulfatasas
Mucopolidosis II	AR	252500	+	4q21-23	GNPTA	N-Ac-Glucosamina-Fosfotransferasa
Mucopolidosis III	AR	252600	-	4q21-23	GNPTA	N-Ac-Glucosamina-Fosfotransferasa
<b>22. Grupo huesos delgados osteodisplásicos</b>						
Displasia osteodisplásica tipo I	AR	210710	+			
Displasia osteodisplásica tipo II	AR	210720	+			
Displasia osteodisplásica con microcefalia	AR					

TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)						
Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
<b>23. Displasias con densidad ósea disminuida (continuación)</b>						
Displasia de Bruck	AR	259450	+			
Hiper IGE con osteopenia	AR	147060	-			
Osteoporosis juvenil idiopática	SP	259750	-			
<b>24. Displasias con mineralización deficiente</b>						
Hipofosfatasia: formas letal perinatal e infantil	AR	241500	+	1p36.1-p34	ALPL	Fosfatasa alcalina
Hipofosfatasia forma adulta	AD	146300	-	1p36.1-p34		
Raquitismo hipofosfatémico	DLX	307800	-	Xp22.2-p.22.1	PHEX	Proteína de la hipofosfatenia
Hiperparatiroidismo neonatal	AR	239200	+	3q21-24 19p13.3	CASR	Sensor del calcio
Hiperparatiroidismo neonatal transitorio con hipercalcemia hipocalciúrica	AD	145980	+	3q21-24	CASR	Sensor del calcio
	AD		+	19p13.3		

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
<i>26. Densidad ósea aumentada con afectación diafisaria</i>						
Displasia diafisaria Camurati-Engelmann	AD	131300	-			
Displasia craneodiafisaria	AR ?	218300 122860	+			
Displasia de Lenz Majewski	SP	151050	+			
Hiperostosis endosteal						
Tipo van Buchem	AR	239100	-			
Tipo Worth	AD	144750	-			
Esclerosteosis	AR	269500	-			
Con hipoplasia cerebelosa	AR	213002	+			
Displasia de Kenny-Caffey	AD, AR	127000 244460	-			
Osteoectasia con hiperfosfatasia (Pagets juvenil)	AR	239000	-			
Displasia diafisaria con anemia	AR	231095	-			
Estenosis medular diafisaria con malignopatía ósea (Hardcastle)	AD	112250	-			

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Cromosoma	Gen	Proteína
<b>29. Condrodisplasias letales con huesos fragmentados</b>						
Displasia de Greemberg	AR	215140	+			
Displasia diafisaria moteada	AR		+			
Displasia de Astley-Kendall	AR		+			
<b>30. Desarrollo desorganizado del cartilago y de los componentes fibrosos del esqueleto</b>						
Displasia epifisaria hemimélica	SP	127800	-			
Exostosis cartilaginosa múltiple	AD	133700	-	8q23-q24.1	EXT1	Exostosina-1
	AD	133701	-	11p12-p11	EXT2	Exostosina-2
	AD	600209	-	19p	EXT3	
Encondromatosis, Ollier	SP	166000	-			
Encondromatosis con heman- gioma (Maffucci)	SP	166000	-			
Espondilocondromatosis	AR	271550	-			
Espondilocondromatosis con calcificación de los ganglios ba- sales	AR		-			
<b>Dispondilocondromatosis</b>						
Metacondromatosis	AD	156250				
Displasia osteoglfónica	AD	166250	+			
Genocondromatosis	AD	166000	-			

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso (Continuación)**

Osteocondrodisplasias	Herencia	Síndrome OMIM	Presente nacimiento	Gen	Proteína
<b>31. Osteolisis</b>					
Multicéntrica predominantemente carpal y tarsal	AD	166300	-		
Multicéntrica carpotarsal con y sin nefropatía					
Osteolisis carpotarsal de Shino-hara					
Multicéntrica predominantemente carpal, tarsal e interfalángica					
Síndrome de Francois	AR	221800	-		
Síndrome de Winchester	AR	277950	-		
Síndrome de Torg	AR	259600	-		
Osteolisis carpotarsal falángica de Whyte Heminway	AD		-		
Predominantemente de falanges distales					
Síndrome de Hadju-Cheney	AD	102500	-		
Acrosteolisis neurogénica familiar de Giacci	AR	201300	-		
Síndrome mandíbulo acral	AR	248370	-		
Afectación predominante de diáfisis y metáfisis					
Osteolisis expansiva familiar	AD	174810	-		18q21.1-q22
Fibromatosis hialina juvenil	AR	228600	+		

**TABLA 2. – Osteocondrodisplasias letales (Spranger y Maroteaux 1991)**

1. Hipofosfatasa y anomalías similares
  - Hipofosfatasa
  - Displasia metafisaria letal
  - Otras formas
2. Condrodisplasia punteada y anomalías similares
  - Condrodisplasia punteada rizomélica
  - Condrodisplasia punteada letal dominante ligada a X
  - Displasia de Greenberg-Displasia de las diáfisis moteadas
3. Acondrogénesis y anomalías similares
  - Acondrogénesis I-A (Houston-Harris)
  - Acondrogénesis I-B (Fraccaro)
  - Acondrogénesis II (Langer-Saldino)
  - Hipocondrogénesis
  - Nueva osteocondrodisplasia letal
4. Displasia tanatofórica y anomalías similares
  - Displasia tanatofórica tipo I
  - Displasia tanatofórica tipo II
  - Acondroplasia homocigota
  - Acondroplasia letal
  - Variante de Glasgow
5. Condrodisplasias platispondílicas letales
  - Tipo Torrance
  - Tipo San Diego
  - Tipo Luton
  - Tipo Shiraz
  - Opsismodisplasia
  - Sexta y séptima formas de condrodisplasia platispondílica
6. Síndromes de costilla corta
  - Con polidactilia tipo I (Saldino-Noonan)
  - Con polidactilia tipo II (Verma-Naumoff)
  - Con polidactilia tipo III (Le Marec)
  - Con polidactilia tipo IV (Yang)
  - Displasia torácica asfixiante (Jeune)
  - Con polidactilia tipo VI (Majewski)
  - Con polidactilia tipo VII (Beemer)
7. Displasia metatrópica letal y anomalías similares
  - Hipercondrogénesis
  - Fibrocondrogénesis
  - Displasia Schneckenbecken
  - Otras formas

TABLA 3. – Evolución de las clasificaciones de 17 displasias óseas

1983	1992	1997
<i>Habitualmente letales antes o después del nacimiento</i>	<i>Grupo ACONDROPLASIA</i>	<i>MUTACIÓN FGFR3</i>
— Acondrogénesis tipo I	— D. tanatofórica	— D. tanatofórica
— Acondrogénesis tipo II	— Acondroplasia	— Acondroplasia
— Hipocondrogénesis	— Hipocondroplasia	— Hipocondroplasia
— Displasias tanatofóricas I y II	<i>Grupo ACONDROGÉNESIS</i>	<i>MUTACIÓN COL2A1</i>
— Atelosteogénesis	— Tipo IB	— Acondrogénesis tipo II
<i>Habitualmente no letales</i>	<i>Grupo D. DIASTRÓFICA/AELOSTEOGÉNESIS</i>	— Hipocondrogénesis
— Acondroplasia	— Atelosteogénesis tipo 2	— SED congénita
— Displasia diastrófica	— D. diastrófica	— D. Kniest
— D. espón diloeipifisaria congénita	<i>Grupo STICKLER-KNIEST</i>	— D. Stickler
<i>Identificables en infancia tardía</i>	— D. Kniest	— D. Strudwick
— Hipocondroplasia	— D. Stickler	— SED tardía
— Displasia epifisaria múltiple	<i>Grupo SED CONGÉNITA</i>	<i>MUTACIÓN DTDST</i>
— Pseudoacondroplasia	— Acondrogénesis tipo II	— Acondrogénesis IB
— D. espón diloeipifisaria tardía	— Hipocondrogénesis	— Atelosteogénesis 2
— Displasia de Stickler	— SED congénita	— D. diastrófica
— D. metafisaria tipo Jansen	<i>Grupo otras SE(M)D</i>	<i>MUTACIÓN COMP</i>
— D. metafisaria tipo Schmid	— SED tardía	— D. epifisaria múltiple
	— D. de Strudwick	— Pseudoacondroplasia
	— Pseudoacondroplasia	<i>MUTACIÓN COL10A1</i>
	<i>Grupo DISPLASIA EPIFISARIA</i>	— D. metafisaria Schmid
	— Múltiple	<i>MUTACIÓN PTHrP</i>
	<i>Grupo D. METAFISARIA</i>	— D. metafisaria Jansen
	— Jansen	
	— Schmid	

### Gráficas de crecimiento

La cuestión básica que se plantea dentro del estudio del crecimiento es la de si un niño es normal. En este sentido, la normalidad en un caso particular estará determinada por la frecuencia o la ocurrencia de su talla dentro de un grupo estandarizado, constituido por niños que son normales por definición. Este concepto introduce la necesidad de manejar conocimientos de estadística a la hora de obtener patrones de crecimiento. El crecimiento lineal postnatal sigue un patrón predecible; la velocidad de crecimiento es máxima durante la infancia precoz, posteriormente se enlentece entre los 4 y los 10 años, para sufrir una nueva aceleración durante la pubertad, hasta que cesa al fusionarse las epífisis óseas. A partir de los 2-3 años de edad, los niños alcanzan su «canal de crecimiento o percentil» y así continuarán a lo largo del período de crecimiento y desarrollo si mantienen un satisfactorio estado de salud (figs. 2 y 3).

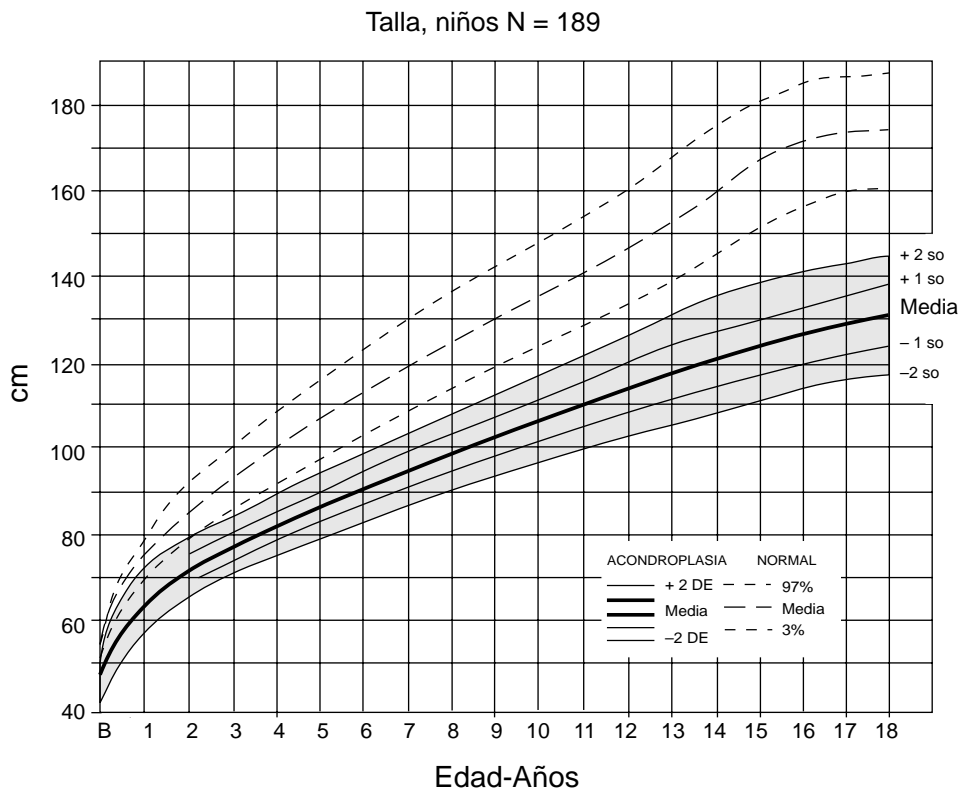


FIG. 2. – Acondroplasia

y diagnóstico diferencial de cada entidad. El diagnóstico de un tipo concreto de osteocondrodisplasia puede ser rechazado o al menos cuestionado cuando un paciente presente unas características auxológicas no compatibles con los estándares específicos de la enfermedad.

### **Historia clínica familiar**

La idea principal es la de obtener el mayor número posible de datos sobre los antecedentes familiares del enfermo. Conviene realizar un árbol genealógico que abarque, al menos, tres generaciones, en el que debe registrarse la consanguinidad, si existe, así como las tallas y aspectos faciales de los familiares, obtenidos directamente o por medio de fotografía.

Detalles respecto al embarazo de la madre deben ser tan completos como sea posible e incluir duración, enfermedades, medicaciones ingeridas, ganancia ponderal, así como tipo de trabajo. Interesa señalar las diferencias, si las hubo, con otros embarazos, así como la presencia de abortos.

### **Historia clínica personal**

En relación con la edad gestacional es importante conocer longitud, perímetro cefálico u otras mediciones practicadas por ultrasonido, durante el embarazo, en el caso de que se realizara dicha exploración. Igualmente, debe consignarse peso, talla y cuantas mediciones se hayan obtenido en el momento del nacimiento, así como la duración del embarazo. La exploración ecográfica prenatal es particularmente útil, ya que permite el diagnóstico de un número importante de osteocondrodisplasias (9).

El período de recién nacido debe ser recordado, ya que muchos trastornos óseos constitucionales que cursan con talla baja son claramente visibles desde el nacimiento. En unos casos, estos desórdenes son letales y están asociados frecuentemente con distrés respiratorio neonatal; en otros, no letales, se detectan visibles anomalías esqueléticas.

### **Exploración física**

El fin básico de la exploración física es determinar todos los signos anormales, distinguir aquellos que indiquen trastorno del desarrollo y, si es posible, diferenciar las anomalías primarias de las secundarias.

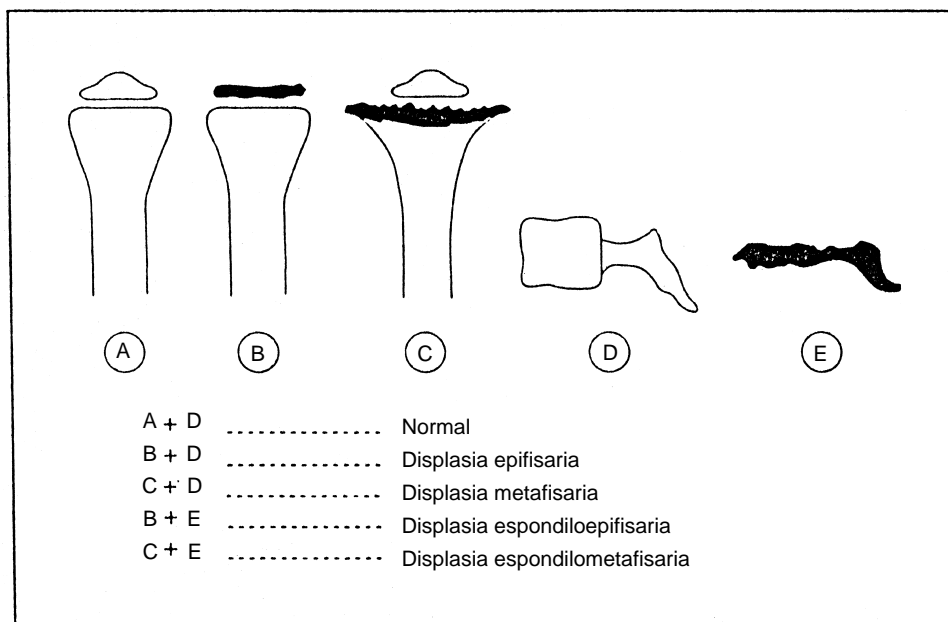
### Exploración radiográfica

Son necesarios estudios radiográficos para la diferenciación de las displasias esqueléticas. En ocasiones, conviene que sean de forma secuencial y otras veces ayudan para identificar las complicaciones específicas de cada displasia. El estudio radiológico es imprescindible y permite establecer la participación de vértebras y regiones de los huesos tubulares (fig. 4).

En el momento de la primera exploración debe practicarse una serie de proyecciones tales como: anteroposterior, lateral y de Towne para cráneo; anteroposterior lateral de columna vertebral; anteroposterior de pelvis y extremidades, incluidas manos y pies. En algunos casos deben obtenerse proyecciones o estudios especiales.

### Estudios anatomopatológicos

En un gran número de displasias se han podido apreciar alteraciones histológicas o ultraestructurales. En los casos de evolución fatal, especialmente si sucede en el período de recién nacido, conviene practicar estudios necróp-sicos. Aunque en la mayoría de las displasias se detectan, únicamente, cambios inespecíficos, en otras los hallazgos permiten su identificación. Las zo-



- 
7. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J. Pediatr.*, 93:435-438, 1978.
  8. Horton WA, Hall JG, Scott CI, Pyeritz RE, Rimoin DL. Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am. J. Dis. Child.*, 136:316-319, 1982.
  9. Bueno M.: Enfermedades óseas constitucionales. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R (eds). *Cruz Compendio de Pediatría*, pp. 633-639. Espaxs, Barcelona, 1998.
  10. Bueno M., Bueno-Lozano M, Bueno AL. Retrasos de crecimiento de origen esquelético: con especial referencia a las osteocondrodisplasias. En: Bueno M (ed). *Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos*, 2.<sup>a</sup> ed., pp. 235-260. Ergón, Madrid, 1996.