

Displasias Esqueléticas

Dra. Fanny Cortés, Pediatra y Genetista, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Chile

Introducción

Uno de los mejores indicadores de salud de un país es la mortalidad infantil, la cual disminuye a medida que mejoran las condiciones generales. La mortalidad infantil disminuye porque se controlan causas como la desnutrición, las enfermedades respiratorias y gastrointestinales; en cambio, las malformaciones congénitas se mantienen en tasas más o menos estables o ligeramente ascendentes. De este modo las malformaciones congénitas y las enfermedades genéticas se ubican entre las primeras causas cuando se alcanzan tasas de mortalidad infantil inferiores a dos dígitos. En Chile, la mortalidad infantil ha disminuido hasta llegar a una tasa inferior a 8/1.000 recién nacidos vivos, y las enfermedades genéticas y las malformaciones congénitas, aunque son de baja incidencia y prevalencia, presentan un discreto ascenso y ocupan el segundo lugar como causas de mortalidad infantil, después de la prematuridad.

Los defectos congénitos se definen como anomalías morfológicas o funcionales que están presentes en el nacimiento y que pueden ser de causa genética, ambiental o ambas. Las malformaciones congénitas afectan a 3% de los nacimientos y, como señalamos, constituyen la segunda causa de muerte en el primer año de vida en nuestra población; en la actualidad, 50% de estas malformaciones son de origen desconocido y la mayoría de las de origen conocido son de origen poligénico-multifactorial.

Las displasias esqueléticas son afecciones principalmente monogénicas, que afectan a 1/4.000 a 1/5.000 recién nacidos vivos. Estas enfermedades causan un trastorno del desarrollo normal del esqueleto; se las conoce también como osteocondrodisplasias, término que designa a un grupo heterogéneo de enfermedades que se asocian con alteraciones en la forma y tamaño de las extremidades, tronco o cráneo, lo que con frecuencia origina una talla baja desproporcionada. Se estima que las displasias esqueléticas son la causa de 2% a 3% de las consultas por talla baja, cifra que podría ser superior, ya que muchas veces se subdiagnostican.

Clasificación

En la actualidad se describen más de doscientos tipos distintos de displasias esqueléticas y existen muchas clasificaciones y nomenclaturas. Al principio se usaron las clasificaciones anatómicas, de acuerdo con lo observado en la morfología; en la actualidad las que más se utilizan son las clasificaciones radiológicas, pero, debido a los avances en el campo de la genética, se está aplicando cada vez más la clasificación según el origen molecular, ya que se han producido importantes avances en el conocimiento de los genes y proteínas que participan en el desarrollo de las anomalías del esqueleto.

La **clasificación radiológica** se basa en el compromiso de los diferentes segmentos óseos; se habla de displasias esqueléticas metafisiarias, diafisiarias, epifisiarias, según el tipo de compromiso de los huesos largos. También interesa conocer si existe o no compromiso de columna vertebral: se denomina displasia espondilar si sólo hay compromiso de columna vertebral; si además existe compromiso epifisiario o metafisiario, se denomina displasia espondiloepifisiaria, espondilometafisiaria o espondiloepimetafisiaria, según el tipo de compromiso que se presente. El estudio radiológico permite detectar la presencia de compromiso de otros huesos, como los del cráneo, ya que muchas displasias son craneoespondilometafisiarias o craneometafisiarias, o de algunos huesos específicos, como ocurre en la displasia cleidocraneal, afección en la que se observa compromiso de cráneo y de clavículas. Por ejemplo, en el caso de una niña con talla baja, macrocefalia y fontanela amplia, se puede llegar al diagnóstico de displasia ósea por la presencia de una hipoplasia grave de clavícula que causa un movimiento de flexión de los hombros en un rango mayor que lo normal. Por lo tanto, siempre se debe buscar compromiso de otros huesos.

La nomenclatura internacional de las afecciones óseas constitucionales, o displasias esqueléticas, se basa en la clasificación elaborada en el año 2001 por el grupo Consenso Internacional de Displasias Esqueléticas, que contempla 33 grupos de osteocondrodisplasia más 3 grupos de disostosis. El primer grupo está constituido por las acondroplasias, la displasia espondilodisplástica grave, la displasia metatrófica, etc. Entre los tres grupos de malformaciones de tipo disostósicas, es decir, malformaciones esqueléticas localizadas, el primer grupo se caracteriza por predominio del compromiso de cráneo y cara; el

segundo, por compromiso axial y el tercero, por compromiso de extremidades.

Entre las osteocondrodisplasias grupo I se encuentran las siguientes afecciones: displasia tanatofórica tipo 1, displasia tanatofórica tipo 2, acondroplasia, hipocondroplasia y otras afecciones relacionadas con el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico. Estas patologías son autosómicas dominantes y todas tienen un número en el catálogo de enfermedades monogénicas, en las cuales el *locus*, el gen y la proteína comprometida son los mismos. El gen de la acondroplasia se localiza en 4p16.3, se denomina FGFR3, es decir, corresponde al receptor tres del factor de crecimiento fibroblástico; mutaciones en este gen son responsables de las afecciones que ya se nombraron y además de SADDAN (acondroplasia grave, con retraso del desarrollo y presencia de acantosis *nigricans*), displasias tanatofóricas, que son displasias mucho más graves y de las hipocondroplasias, afecciones menos graves, que en general no son evidentes al nacer y se hacen evidentes con el crecimiento del niño.

La **clasificación molecular**, que es la que se está tratando de utilizar actualmente, contiene sólo siete grupos:

1. Enfermedades debidas a defectos en proteínas estructurales extracelulares, como la osteogénesis imperfecta, que se debe a alteración del colágeno.
2. Enfermedades causadas por defectos en vías metabólicas, enzimas, canales iónicos o transportadores, como la displasia craneometafisiaria.
3. Enfermedades lisosomales, en las que hay defecto en el plegamiento y degradación de macromoléculas y ausencia de degradación de los proteoglicanos, lo que genera los defectos esqueléticos que se observan en las mucopolisacáridosis.
4. Defectos en hormonas y mecanismos de transducción de señales, como sucede en el raquitismo vitamina D dependiente.
5. Defectos en proteínas nucleares y factores de transcripción, que es lo que ocurre en la displasia cleidocraneal.
6. Defectos en oncogenes y genes de supresión tumoral, por ejemplo la exostosis múltiple.
7. Defectos en el metabolismo y procesamiento del ADN y ARN, que es lo que ocurre en el síndrome de hipoplasia pelo cartílago, antes conocido como talla baja de tipo Mc Kusick.

En esta última clasificación, la acondroplasia, que antes estaba en el grupo 1, ahora está en el grupo 4, ya que se sabe con exactitud porqué se presenta, es decir, a la descripción clínica y radiológica que existía se agrega el hecho de que se debe a un defecto de los mecanismos de transducción de señales, junto con la displasia tanatofórica, la hipocondroplasia y el SADDAN. Sin embargo, aquí aparece otro cuadro absolutamente distinto a los que se habían visto, que es un tipo de craneosinostosis, el Crouzon con acantosis *nigricans* o la craneosinostosis tipo Muenke. Eso mismo ha ocurrido con otras displasias esqueléticas frecuentes: en la clasificación nosológica inicial, la osteogénesis imperfecta estaba en el grupo 20, que eran las displasias con disminución de la densidad ósea y fracturas; se sabía en forma exacta la ubicación y los genes, pero ahora se sabe cuáles son las proteínas involucradas, de modo que ahora se ubica en el grupo 1 de la clasificación molecular, que incluye a los defectos en proteínas estructurales extracelulares, pero la ubicación, el locus, el gen y la proteína siguen siendo los mismos. Lo mismo con la pseudoacondroplasia, que inicialmente se clasificaba en el grupo 11, que es el grupo de las displasias epifisiarias múltiples y la pseudoacondroplasia y ahora se encuentra en el grupo 1 de la clasificación molecular, ya que se sabe que se produce por un defecto o alteración en la proteína extracelular COMP, una proteína oligomérica que participa en el desarrollo de matriz de cartílago.

Estudio y manejo

La talla baja puede ser una variante normal o representar una patología. En la talla baja patológica, el grupo que interesa en este caso es el grupo de talla baja patológica desproporcionada, que incluye las displasias esqueléticas. Antes, las enfermedades óseas metabólicas se consideraban aparte, pero en la clasificación molecular las enfermedades lisosomales, por ejemplo, están entre las displasias esqueléticas. El estudio incluye anamnesis y examen físico, además de estudios radiológicos, bioquímicos, celulares y moleculares, dependiendo del estado del conocimiento de la afección en particular.

La **historia clínica** es importante en genética y abarca desde los antecedentes familiares hasta la historia prenatal, ya que algunas afecciones genéticas se pueden diagnosticar antes del nacimiento, como es el caso de la acondroplasia y la displasia espondiloepifisiaria congénita, en las que se sospecha un trastorno del desarrollo del feto. Otras no son detectables en el período prenatal; son individuos que nacen sanos y las manifestaciones aparecen más tarde, como en la pseudoacondroplasia o la displasia epifisiaria múltiple. Otras enfermedades tienen variantes prenatales y postnatales, como ocurre en la osteogénesis imperfecta, en cuyo caso los niños pueden nacer con o sin fractura y las fracturas pueden aparecer en el parto o posterior a éste.

Son importantes los antecedentes familiares y no sólo preguntar si hay otro individuo afectado en la familia o qué talla tienen los padres o los abuelos, sino que también se debe investigar sobre la historia reproductiva: antecedente de mortinatos en la familia, causa de los mortinatos, presencia o no de consanguinidad, lo que orientará al tipo de herencia, cuáles son los individuos afectados y qué tienen esos individuos afectados. En ocasiones, el único antecedente es una osteoartritis o un Perthes que no fue tal y que obligó a instalar una prótesis de cadera; éste es un antecedente positivo para el diagnóstico final.

En el **examen físico**, es importante utilizar curvas de crecimiento adecuadas. Existen curvas de crecimiento especiales para algunas patologías frecuentes, como la acondroplasia, pero lo importante es que en la primera evaluación de un individuo, en el que se sospeche la presencia de una displasia esquelética, la antropometría incluya talla total, segmento superior, segmento inferior, relación de segmentos, talla sentado y envergadura; o sea, no sólo se debe verificar la talla baja, también se debe analizar cómo está la proporción y determinar cuáles son los segmentos más afectados: tronco o extremidades (si es rizomiélico, mesomiélico o acromélico); además, se debe determinar si existe o no compromiso de cráneo.

Muchas veces el diagnóstico se realiza por otras afecciones que no parecen tener relación con la talla baja; por ejemplo, una catarata puede orientar al diagnóstico de enfermedad lisosomal; una miopía grave en la familia, con historia de desprendimiento de retina, orienta a síndrome de Stickler, al igual que una fisura palatina; una polidactilia orienta a un Ellis Van Creveld; también una cardiopatía; o se puede dar el caso de un individuo con talla baja mesomiélica que tiene además una anomalía de Madelung, por lo que se puede hacer el diagnóstico de una discondrosteosis.

El **estudio radiológico** completo es el siguiente paso, después de la evaluación clínica y debe incluir radiografías de cráneo, parrilla costal, columna, pelvis, extremidades, pies y manos, idealmente en distintas proyecciones.

Los **estudios celulares** son otra forma de hacer el diagnóstico, pero por lo general no se realizan; sin embargo, deberían hacerse en todos los casos de mortinatos o mortineonatos, como por ejemplo, en la acondrogénesis, ya que permitirían confirmar el diagnóstico cuando no existe certeza o no se dispone de estudio molecular. Los resultados de estos estudios pueden indicar distintos tipos de alteraciones:

- afecciones sin anomalías cualitativas de la osificación endocondral, como ocurre en la acondroplasia;
- afecciones con anomalía en la morfología celular, como en la acondrogénesis;
- malformaciones con anomalía en la morfología en la matriz, como ocurre en la condrodysplasia *punctata*;
- anomalías del área de la transformación condroósea, como ocurre en las hipocondrogénesis.

Los **estudios bioquímicos** se realizan en caso de enfermedades metabólicas que se manifiesten con compromiso óseo. El tamizaje metabólico puede comprender aminoácidos, ácidos orgánicos, mucopolisacáridos. El estudio peroxisomal busca ácidos grasos de cadena muy larga y de colesterol, que también puede ser una manifestación única en un caso de patología peroxisomal con retraso de crecimiento, con acortamiento rizomiélico y hepatomegalia. Además, en todo recién nacido con alteración de la densidad ósea se debe determinar los niveles de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas.

En cuanto al **estudio cromosómico**, con frecuencia se tiene la impresión de que las displasias esqueléticas son monogénicas y que, por tanto, no se debiera necesitar este tipo de estudio; pero, en sentido estricto, se debe realizar estudio cromosómico siempre que se encuentren malformaciones asociadas o anomalías neurológicas. En el último tiempo se han descrito numerosas alteraciones cromosómicas pequeñas que no se diagnosticaban con los estudios cromosómicos habituales, o microdeleciones subtelo méricas, asociadas con retraso del crecimiento.

Respecto a los **estudios moleculares**, lo que se haga dependerá del nivel de conocimiento de la enfermedad que se sospecha y se deben solicitar en forma dirigida, de acuerdo con el diagnóstico probable. En algunos casos se sabe con exactitud cuáles son las anomalías cuantitativas o cualitativas de las proteínas estructurales del cartílago y se puede buscar la presencia de errores innatos del metabolismo del cartílago, comprobar si hay algún defecto en los reguladores locales del cartílago de crecimiento, como ocurre en las acondroplasias, o si hay algún defecto sistémico que influya en el desarrollo del cartílago. No obstante, en ciertas afecciones se ha identificado el gen, pero aún no se conoce el mecanismo; y en otras, los genes están mapeados, pero aún no se sabe cuál es exactamente el gen afectado.

El **diagnóstico prenatal** se puede hacer cuando se sospecha este tipo de patología, debido a la presencia de retraso del crecimiento intrauterino, desproporción de segmentos, compromiso costal, alteraciones de la densidad ósea o fracturas. En el

caso de la acondroplasia, el fémur es más corto, la frente abombada, el puente plano y a veces se logra ver las manos con postura en tridente, con lo que es posible plantear el diagnóstico en la vida intrauterina. Es probable que en la acondroplasia esto no tenga importancia, ya que el individuo tendrá buena calidad de vida y buena sobrevivencia, pero hay otras enfermedades en las que se necesita establecer un diagnóstico de certeza para planificar el manejo neonatal, como por ejemplo, cuando la afección no es viable. Por lo general, el diagnóstico prenatal de la osteogénesis imperfecta es fácil por las fracturas que causa, pero no es el único cuadro que puede cursar con fracturas en el período intrauterino; en un estudio publicado en el año 2003, en 31 casos de displasia esquelética con diagnóstico prenatal, se llegó a un diagnóstico etiológico con certeza en 80% de los casos. Se encontraron displasias tanatofóricas, osteogénesis imperfecta, acondroplasia, síndrome de Roberts, Ellis Van Creveld, displasia epifisiaria y displasia metafisiaria.

Acondroplasia

Es la displasia esquelética más frecuente, con una frecuencia de 1/26.000 a 1/28.000 recién nacidos vivos y un fenotipo reconocido desde hace milenios. El gen afectado, FGFR3, se ubica a nivel de 4p16.3. El cambio nucleotídico de una sola base en la secuencia génica es suficiente para originar este fenotipo. La expectativa de vida es casi normal y se estima en ocho años menos que la población general; el mayor riesgo de muerte está en el primer año de vida, debido al riesgo de muerte súbita por compresión medular o por cuadros respiratorios. Es una afección dominante que tiene un riesgo de recurrencia de 50%, aunque en la gran mayoría de los casos se debe a nuevas mutaciones. El riesgo aumenta con la edad paterna avanzada: en un estudio se demostró que el promedio de edad de los padres de niños con acondroplasia era significativamente mayor que el promedio de edad de los padres de la población general. Hijos de ambos padres acondroplásicos tienen 50% de riesgo de acondroplasia y 25% de riesgo de tener un cuadro letal.

En genética pueden ocurrir uniones aleatorias, pero los individuos suelen segregarse de acuerdo con sus patologías: los sordos tienden a casarse con los sordos, los ciegos con los ciegos y los acondroplásicos con otro individuo con talla baja, muchas veces otro acondroplásico, con el consiguiente riesgo de letalidad. La especificidad de la mutación permite realizar un diagnóstico molecular certero, pero sólo se justifica en casos dudosos, ya que el diagnóstico clínico de este cuadro es fácil. El fenotipo radiológico es característico, con acortamiento rizomiélico de extremidades, braquidactilia, manos en tridente, macrocefalia y puente plano. Cuando se sospecha el diagnóstico por los elementos clínicos se debe hacer el estudio radiológico, en el que se encontrará un cráneo de base pequeña, con el foramen estrecho, estrechamiento lumbar y alas ilíacas cuadradas.

La enfermedad se explica por anomalías del crecimiento del hueso cartilaginoso con crecimiento desproporcionadamente menor de dicho hueso, en comparación con los tejidos contiguos. El fenotipo se produce por mutación del gen que codifica el receptor tres del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3); es una mutación puntual constante, ya que más de 90% de los individuos tienen la misma mutación, que determina la sustitución de un solo nucleótido y activa la función inhibitoria normal del gen; por tanto, al aumentar la inhibición del crecimiento aumenta la inhibición de las células cartilaginosas y resulta el hueso más corto, con redundancia de la piel y todo el tejido restante.

En el manejo es importante controlar el crecimiento y evitar el sobrepeso. La experiencia en cirugía de elongación de extremidades inferiores para mejorar la talla es escasa en nuestro medio; en pocos casos se ha hecho elongación de extremidades superiores en niños que presentaban mucho acortamiento, con el objeto de lograr la independencia en cuanto al aseo genital y el manejo ambulatorio. El problema de estos niños es que si alojan en las casas de sus amigos no pueden ir solos al baño, situación que genera una constante angustia para los niños y sus padres, que deben reacomodar el ambiente en la casa y el colegio, porque con frecuencia la altura del niño no le permite realizar sin ayuda lo mínimo necesario. El desarrollo cognitivo en estos niños es normal, pero necesitan controles neurológicos, en especial durante el primer año de vida, por la posibilidad de compromiso neural con riesgo de hidrocefalia, entre otras alteraciones. Requieren manejo broncopulmonar, ya que tienen mayor riesgo de infecciones por el tórax más estrecho, y controles en otorrinolaringología, ya que tienden a presentar otitis a repetición. Tienen cifosis de la unión toracolumbar, que en general es transitoria, pero a veces necesita tratamiento y puede haber estenosis espinal lumbosacra e inestabilidad de rodilla, por lo que requieren controles ortopédicos al menos una vez al año, debido a las deformidades de las extremidades y otras situaciones que pueden ir ocurriendo.

En la evaluación de un paciente con displasia esquelética se puede estudiar la parte nosológica y analizar un catálogo de condiciones conocidas, para determinar con cuál de ellas calza el paciente; de esta forma se obtendrá un análisis clínico que orientará en el algoritmo diagnóstico y determinará las pruebas que se realizarán, incluyendo el estudio radiológico y el análisis molecular, que muchas veces es la única forma de confirmar el diagnóstico.

En mayo de 2001, la *London Dismorphology Database* (LDDDB), una de las bases de datos de diagnóstico que utilizan los genetistas, consideraba aproximadamente 30.000 afecciones monogénicas; de estas había 355 afecciones con sus genes localizados; sin embargo, el número de estos genes llegaba sólo a 291, lo que significa que al menos un gen es la causa de por lo menos dos enfermedades. Más aún, 40 genes son la causa de 104 de las 355 afecciones. El paso de la era genómica a la proteómica permitió comprender que dentro de un mismo gen puede haber varias mutaciones que causan distintas afecciones, muy distintas entre sí; en este caso, la proteína producida por este gen tiene varios dominios: tres dominios de inmunoglobulina like, un dominio transmembrana y dos dominios tirosinaquinasa; dentro del dominio transmembrana está la mutación G380R, que es la que origina la acondroplasia.

En resumen, las displasias esqueléticas son un desafío. Existe un registro mundial de displasias esqueléticas al que se puede enviar radiografías y resúmenes de pacientes cuyo diagnóstico no está claro para solicitar la posibilidad de un diagnóstico molecular, que en la gran mayoría de los casos se hace en forma gratuita.

Medwave Año VII, No. 5, Mayo 2007. Derechos Reservados.