

El Residente

Displasias óseas

Andrea Piana Román*

RESUMEN. Las displasias esqueléticas son patologías que presentan una alteración generalizada del tejido óseo y constituyen una de las causas más frecuentes del retardo severo del crecimiento. Hasta hace poco tiempo el diagnóstico preciso de una displasia esquelética era sólo perinatal, a través de la clínica, la bioquímica y la radiología. El advenimiento de las técnicas de biología molecular ha permitido el diagnóstico prenatal de muchas de ellas y la adopción de medidas y el consejo genético correspondiente. Algunas displasias óseas son tan severas que pueden ser detectadas por ultrasonido antes del nacimiento. Existen cientos de displasias óseas, muchas de ellas muy raras. La acondroplasia es la que se encuentra reportada como la más común. Debido a que el diagnóstico tiene implicaciones pronósticas y genéticas, es importante que médico, genetista y radiólogo trabajen juntos, formando un equipo multidisciplinario. Se tiene poca experiencia acerca del tratamiento médico sobre las displasias óseas y no se cuenta con resultados a largo plazo.
Palabras clave: Displasias óseas, consejo genético, biología molecular.

ABSTRACT. Skeletal dysplasias are pathologies that present a generalized alteration of bone tissue and constitute one of the first causes of growth retard. Until recent times, the precise diagnosis of a skeletal dysplasia was only perinatal through clinics, biochemistry and radiology. The upcoming of Molecular Biology techniques has allowed the prenatal diagnosis of many of them allowing the adoption of measures and the correspondent genetic counseling. Some skeletal dysplasias are so severe that can be detected by ultrasound before birth. There are hundreds of skeletal dysplasias, many of them rare. Acondroplasy is the most common of them. Due to the prognosis and genetic implications, it is important that the primary physician, genetist and radiologist work together as an interdisciplinary team. There is few experience in the medical treatment for skeletal dysplasias without long term results.

Key words: Skeletal dysplasia, genetic counseling, molecular biology.

Introducción

Las displasias esqueléticas son patologías que presentan una alteración generalizada del tejido óseo y constituyen una de las causas más frecuentes del retardo severo del crecimiento. Si bien algunas son más comunes que otras, en conjunto presentan una frecuencia de aparición elevada de aproximadamente 1 en 3,000 a 5,000 recién nacidos. Por ejemplo, la frecuencia para la displasia tanatrópica es de 1 por cada 20,000 recién nacidos, la acondroplasia 1 por cada 10,000 a 15,000, la hipocondroplasia 1/12 de la frecuencia estimada para la acondroplasia y si bien la frecuencia de la displasia diastrófica no está aún determinada, se considera una displasia ósea bastante común.^{1,2}

Hasta hace poco tiempo el diagnóstico preciso de una displasia esquelética era sólo perinatal, a través de la clínica, la bioquímica y la radiología. El advenimiento de las técnicas de biología molecular ha permitido el diagnóstico prenatal de muchas de ellas,

* Residente de Tercer año de Medicina de Rehabilitación. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Abreviaturas:

AD Autosómico dominante

AR Autosómico recesivo

Dirección para correspondencia:

Andrea Piana Román

Av. Fuente de las Águilas No. 59-A.

Lomas de Tecamachalco.

Naucalpan Estado de México.

C.P. 53950.

Teléfono: 5294 7857.

Recibido: 13 de Marzo del 2009

Aceptado con modificaciones: 20 de Abril del 2009

permitiendo la adopción de medidas y el consejo genético correspondiente. El diagnóstico y diferenciación precisos de una displasia esquelética permiten otorgar un pronóstico, teniendo en cuenta que algunas de ellas son letales, y un asesoramiento genético, ya que según el tipo de displasia esquelética, el patrón de herencia será autosómico recesivo o autosómico dominante (*Cuadro 1*). En este último grupo, las mutaciones frescas ocurren en más del 80% de los casos, siendo la edad paterna avanzada (50 años en adelante) un factor predisponente para ello.³

Sospecha clínica

Algunas displasias óseas son tan severas que pueden ser detectadas por ultrasonido antes del nacimiento. Las displasias óseas más severas, especialmente la acondroplasia y las entidades similares a ésta son fácilmente visibles en los neonatos. Podremos notar desproporción en todas las longitudes corporales, además de características asociadas como una cabeza grande y fascies características que apoyarán la impresión diagnóstica.^{1,3,4}

La interpretación de radiografías esqueléticas a esta edad no es fácil y dado que es de suma importancia caracterizar el tipo de displasia ósea para determinar el pronóstico, se deberá tener precaución para ofrecer un diagnóstico de certeza y un pronóstico cierto en el primer año de vida del paciente.²

Se deberá tener conciencia del problema, pero posponer también el diagnóstico de certeza hasta que se obtengan datos radiográficos, los cuales se empezarán a notar en los primeros años de vida.⁵

Durante la infancia y la niñez temprana, los desórdenes del crecimiento asociados con las formas más severas de displasia ósea como la acondroplasia y la displasia espondiloepifisaria son bastante obvias. Para hacer un diagnóstico de certeza, se necesita una vigilancia esquelética con radiografías posteroanterior y lateral de tórax, anteroposterior de abdomen para incluir la pelvis, anteroposterior de ambos fémures para incluir las rodillas, posteroanterior de manos, lateral de cráneo y lateral de columna lumbar. La medición de las proporciones corporales puede ser de gran ayuda, aunque no es indispensable.^{5,6}

El reportar radiografías óseas no es fácil y son pocos los médicos radiólogos que han visto un número

significativo de este tipo de radiografías para dar una opinión confiable y con certeza.^{4,5}

Para algunas de las patologías, es posible llevar a cabo un análisis molecular para confirmar un diagnóstico.⁴

Diagnóstico

Existen cientos de displasias óseas, muchas de ellas muy raras. La acondroplasia es reportada como la más común, con una frecuencia estimada de 1 en 15,000 a 77,000 nacimientos; sin embargo, las displasias óseas con fenotipos menos severos (por ejemplo la hipochondroplasia), pueden pasar desapercibidas aunque son mucho más comunes que la acondroplasia.^{1,8}

Debido a que el diagnóstico tiene implicaciones pronósticas y genéticas, es importante que médico, genetista y radiólogo trabajen juntos formando un equipo multidisciplinario.²

Antes de hablar con los padres acerca del problema de su hijo, es necesario insistir al médico radiólogo que dé un reporte detallado, preciso y certero de las placas radiográficas. En el caso de la acondroplasia la mayoría de las veces el clínico y el radiólogo coinciden en el diagnóstico y cuentan con una certeza diagnóstica; sin embargo, en las displasias óseas menos comunes, no siempre existe esa coincidencia, pudiendo haber una confusión y dando un diagnóstico erróneo.⁹

Puesto que los hallazgos fenotípicos de displasia ósea pueden ser extremadamente variables, los rasgos dismórficos, junto con los hallazgos radiológicos pueden ser de gran ayuda para llegar a un diagnóstico. Por ejemplo, en el síndrome de Stickler al nacimiento los únicos hallazgos clínicos pueden ser micrognatia, glosoptisis y paladar ojival, mientras que en la displasia espondiloepifisaria leve el único hallazgo que se encontrará al paso de la infancia será una miopía progresiva, la cual podrá progresar con un desprendimiento de retina, el cual llevará a ceguera.^{1,3,8}

Una historia con antecedentes heredofamiliares detallados también puede hacernos sospechar. Por ejemplo, si en otros miembros de una familia existe historia de talla baja, fascies aplanada, dolor articular y miopía severa sin desprendimiento de retina, se podrá realizar un análisis en busca de alguna mutación genética que nos ayude a la confirmación y certeza de un diagnóstico.^{1,2}

Cuadro I. Tipos y características de displasias óseas.

Tipo	Presentación	Características	Herencia
Acondroplasia	Nacimiento	Extremidades cortas, puente nasal bajo, frente prominente	AD
Hipocondroplasia	Infancia	Extremidades cortas	AD
Displasia tanatofórica	Nacimiento (letal)	Extremidades muy cortas, puente nasal bajo, tórax corto	AD
Acondrogénesis II	Neonatal	Micromelia severa, cuello y tronco cortos, abdomen prominente	AD
Displasia espondiloepifisaria congénita	Nacimiento	Tórax corto, lordosis, miopía	AD
Síndrome de Kniest	Nacimiento	Articulaciones rígidas, ojos prominentes, sordera, miopía	AD
Displasia de Stickler	Infancia	Cara plana, miopía severa	AD
Displasia de Strudwick	Nacimiento	Extremidades cortas, escoliosis severa	AD
Displasia epifisaria múltiple	Infancia	Talla baja, articulaciones rígidas y dolorosas	AD
Displasia metafisaria de Schmid	Infancia	Extremidades cortas, lordosis lumbar	AD
Pseudocondroplasia	Nacimiento	Extremidades cortas, hiperlaxitud articular, cara normal	AD/AR
Acondrogénesis IB	Neonatal	Micromelia severa, puente nasal bajo, cuello y tórax cortos, abdomen prominente	AR
Atelostogénesis II	Neonatal	Micromelia severa, tórax corto	AR
Displasia diastrófica	Nacimiento	Acortamiento rizomélico, otalgia, tórax angosto	AR
Displasia metafisaria de Jansen	Nacimiento	Huesos largos, tórax angosto	AD ^{1,2,5,7,8}

Genética molecular

Como resultado de los avances en la genética molecular, varios genes y sus productos involucrados en las displasias óseas han sido identificados y caracterizados. Esto nos permite la confirmación de diagnósticos clínicos, nos amplía el conocimiento de la fisiopatología y comienza a presentar una oportunidad para desarrollar una clasificación racional de las displasias óseas con una base genética del gen afectado.¹⁰

La mayoría de las displasias óseas son heredadas con un patrón dominante, por lo que existe una aparición en los progenitores; sin embargo, la mayoría aparece por mutaciones de novo y los padres son genéticamente normales. Algunas displasias óseas se heredan de manera recesiva; en estos casos es confiable el diagnóstico prenatal por ultrasonido y/o análisis bioquímicos y moleculares de vellosidades coriónicas o amniocentesis, los cuales son de gran utilidad.¹⁰

Las mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) están involucradas en la acondroplasia, la displasia tanatrópica y la hipocondroplasia. Este gen, que se expresa en los condrocitos articulares, se encuentra involucrado en la regulación del crecimiento cartilaginosa. Más del 98% de los pacientes con acondroplasia tienen una

sustitución de glicina por arginina en el codón 380 del gen del FGFR3. En la displasia tanatrópica existen varias mutaciones en el gen del FGFR3, habiéndose reportado tanto sustituciones como cambios de sentido. La diferencia en la severidad de la acondroplasia y de la displasia tanatrópica puede ser explicada por el efecto de las mutaciones en la función del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos. Se cree que estas mutaciones activan al receptor, sin embargo su efecto es relativamente débil en la acondroplasia, teniendo una activación más poderosa en la displasia tanatrópica.¹⁰

La situación en la hipocondroplasia, un trastorno más común, es complicada. Los casos severos con talla baja y desproporción notable tienen una sustitución de aspargina por lisina en el codón 540, pero en algunos casos esta mutación pasa fácilmente desapercibida. Aún no se conocen las bases moleculares de este desorden y el espectro del fenotipo y del genotipo necesita aclararse urgentemente para poder saber a quién y cuándo dar un tratamiento.^{8,10}

La colágena tipo II se expresa en el cartílago y el vítreo ocular. Varias mutaciones en el gen COL2A1 han sido encontradas en condrodisplasias con anomalías oculares como la displasia congénita espondiloepifisaria, el síndrome de Kniest y el síndrome de Stickler.¹⁰

Otras mutaciones de los genes de la colágena que han sido asociados a displasias óseas son el gen COL10A1 en la displasia metafisaria de Schmid y el gen COL9A2 en la displasia epifisaria múltiple. En otras familias con displasia epifisaria múltiple se han reportado mutaciones en la proteína de la matriz del cartílago olimérico, lo que refleja la heterogenicidad de esta patología. Mutaciones en el gen COMP también son causa del 40% de los casos de pseudocondroplasia.¹⁰

Para tres tipos de displasias: acondrogénesis, atelostogénesis II y displasia diastrófica, las cuales se caracterizan por presentar micromelia y tórax corto y angosto con varios grados de severidad, se han encontrado mutaciones en el transportador del sulfato de la displasia diastrófica. Estas tres patologías son heredadas de manera autosómica recesiva, por lo que el análisis de la mutación puede ser muy útil para realizar un diagnóstico prenatal preciso.^{7,10}

Tratamiento

Una vez que se ha llegado al diagnóstico, el pronóstico resulta obvio, así como las implicaciones genéticas, pero aún existen dudas con respecto a estas patologías. Se espera que al correlacionar el genotipo con el fenotipo se pueda ofrecer un pronóstico seguro en los tipos más comunes de displasias óseas. El genotipo de los probandos puede dar un diagnóstico antenatal en un futuro.^{1,2,5}

El tratamiento ha sido confinado a los alargamientos óseos de las extremidades. Esto requiere un día de estiramiento para cada milímetro que gane la extremidad. Aunque las técnicas quirúrgicas han ido mejorando con rapidez, son comunes los problemas con los tejidos blandos durante los alargamientos y en algunas ocasiones la unión no se realiza. Sin embargo, este es un procedimiento ya utilizado y probado, que puede añadir hasta 15 cm en una pierna si el alargamiento es aplicado tanto a la tibia como al fé-

mur. No existen datos que demuestren cuándo es el tiempo óptimo (tanto médica como psicológicamente) para llevar a cabo un alargamiento, si se recomienda hacer más de un alargamiento en un mismo paciente y cuánto se debe alargar una extremidad.^{3,7,9}

Existen algunos tratamientos médicos que se pueden aplicar durante la infancia. Cuando en 1985 se sintetizó la hormona de crecimiento humano y salió al mercado la hormona recombinante del crecimiento humano, los médicos por primera vez tuvieron a su alcance una hormona de crecimiento que se encontraba limitada únicamente por su costo.¹

No existen datos acerca de la talla máxima alcanzada en las displasias óseas. Se han podido reestablecer brotes de crecimiento en la pubertad en pacientes con hipocondroplasia administrando hormona recombinante del crecimiento humano en el momento preciso; sin embargo, el administrarla durante la infancia no promete mejorar la talla final del paciente.⁴

El crecimiento de los niños con acondroplasia no tratada es característico, se ha podido mantener un crecimiento dentro de la percentila 50 al usar hormona recombinante del crecimiento humano a una dosis de 30-40 unidades/m²/semana. El requisito de este tratamiento es empezar a administrarse de manera temprana, antes de que se haya perdido demasiada talla y se ha demostrado que los resultados son más efectivos si se inicia el tratamiento antes de los 2 años de edad.⁶

No existe ninguna garantía de que la hormona de crecimiento por sí sola alcance una estatura final normal en estos pacientes. A lo mucho, se podrán alcanzar 10-15 cm si el tratamiento es iniciado de manera temprana, además de que deberá acompañarse de uno o más alargamientos óseos para alcanzar 10-15 cm más.⁶

Se tiene poca experiencia acerca del tratamiento médico en otros tipos de displasias óseas y no se cuenta con resultados a largo plazo.¹

Bibliografía

1. Acurra M, Herreros M, Rodríguez S. Displasias óseas: a propósito de cuatro nosologías diferentes. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud 2005; 5: 98-100.
2. Baltaxe E, Suárez F, Garante I. Displasia campomélica. Descripción de un caso. Colombia Médica 2005; 36: 266-270.
3. Duchatelet S, Ostergaard E, Cortés D, Lemainique A, Julier C. Recessive mutations in PTHR1 cause contrastin skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. Human Molecular Genetics 2005; 14: 1-5.
4. Nishimura G, Nakashima E, Mabuchi A, Shimamoto T, Shimao Y, Nagai T, Yamaguchi T, Kosaki R, Ohashi H,

- Makita Y, Ikewaga S. Identification of COLA2A1 mutations in platyspondylic skeletal dysplasia, Torrence type. *Journal of Medical Genetics* 2004; 41: 75-79.
5. Brooh C, de Vries B. Skeletal dysplasias. *Archives of Disease in Children* 1998; 79: 285-289.
 6. Webster M, Davis P, Robertson S, Donoghue D. Profound ligand-independent kinase activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the activation loop mutation responsible for lethal skeletal dysplasia, thanatophoric dysplasia type 2. *Molecular and Cellular Biology* 1996; 16: 4081-4087.
 7. Mortier G, Kramer P, Giedon A, Beemer F. Acrocapitofemoral dysplasia: an autosomal recessive skeletal dysplasia with cone shaped epiphysis in the hands and hips. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40: 201-207.
 8. Ahuja S, Karande S, Kulkarni M. Skeletal dysplasia with unusual visceral malformations. *British Medical Journal* 2001; 5: 69-70.
 9. Chan Y, Li C, Chu W, Cheng J, Chik K. Deferoxamine-induced bone dysplasia in the distal femur and patella of pediatric patients and young adults. *AJR* 2000; 175: 1561-1566.
 10. Garjian K, Pretorius D, Budorick N, Cantrell C, Johnson D, Nelson T. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US initial experience. *Radiology* 2000; 214: 717-723.