

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

ARIELA MAULLER VIEIRA PARENTE^{1,2}, PATRÍCIA GONÇALVES EVANGELISTA², WALDEMAR NAVES DO AMARAL²

RESUMEN

El objetivo de este estudio es a través de una revisión bibliográfica describir el concepto, diagnóstico y manejo de las displasias esqueléticas. Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan el hueso y el cartílago y se caracterizan por una forma, crecimiento e integridad esqueléticos anormales.

Estos trastornos se pueden heredar en una multitud de patrones genéticos: autosómico dominante, autosómico recesivo, mosaico somático, errores de impronta del metabolismo, ligado al cromosoma X y exposición teratogénica. La mayoría son enfermedades monogénicas.

El diagnóstico prenatal es un desafío ya que los primeros hallazgos se observan durante una ecografía de rutina. La mayoría de las displasias esqueléticas tienen un patrón identificable de cambios esqueléticos compuestos por hallazgos únicos e incluso patognomónicos. El uso de paneles multigénicos, utilizando tecnología de secuenciación de última generación, ha mejorado nuestra capacidad para identificar rápidamente la etiología genética, que puede afectar el manejo durante el embarazo y/o el período neonatal.

PALABRAS CLAVE: DISPLASIA ESQUELÉTICA, DISPLASIA ÓSEA, DIAGNÓSTICO, MANEJO

INTRODUCCIÓN

La displasia esquelética fetal es un grupo de trastornos sistémicos óseos y cartilaginosos que se desarrollan en el período prenatal y pueden detectarse mediante ecografía fetal. Las osteocondrodisplasias, o displasias esqueléticas, constituyen un grupo genéticamente heterogéneo de muchos trastornos distintos^{1,2}.

La incidencia global es de unos 2,4 casos por 10.000 nacimientos, y la incidencia de displasias letales varía entre 0,95 y 1,5 por 10.000 nacimientos. En cuanto a la mortalidad, el 44% falleció en el período perinatal. No hay preponderancia en cuanto a raza o sexo (excepto en enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, donde los varones son los más afectados)³.

La displasia ósea es un gran grupo que comprende 436 enfermedades raras. Muchos de ellos se caracterizan por baja estatura o disminución de la velocidad de crecimiento durante la pubertad. Sin embargo, la base genética sigue siendo desconocida en muchas enfermedades esqueléticas adicionales, especialmente lesiones esqueléticas locales, lo que sugiere que nuevos genes o factores no genéticos pueden causar estas enfermedades⁴.

El objetivo de este estudio es a través de una revisión bibliográfica describir el concepto, diagnóstico y manejo de las displasias esqueléticas.

MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 10 de enero

y el 20 de febrero de 2021 en las bases de datos Pubmed, Scielo y Medline. Se utilizaron como estrategias de búsqueda las palabras clave: displasia esquelética o displasia ósea y sus respectivos términos en inglés.

DISPLASIA ESQUELÉTICA FETAL CONCEPTO

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de trastornos óseos y cartilaginosos congénitos de etiología genética caracterizados por anomalías en la forma, longitud, número y densidad mineral de los huesos. La displasia esquelética a menudo se asocia con la manifestación de otros órganos como los pulmones, el cerebro y los sistemas sensoriales. Las displasias esqueléticas o disostosis se clasifican con varios nombres diferentes.

La formación de hueso endocondral es un evento coordinado de proliferación de condrocitos, diferenciación e intercambio de condrocitos maduros terminales con hueso. La formación de hueso endocondral deteriorada conducirá a displasia esquelética, especialmente asociada con huesos largos cortos. El volumen óseo y la densidad mineral adecuados se logran equilibrando la formación ósea y la reabsorción y mineralización ósea. El gen que codifica el receptor³ del factor de crecimiento de fibroblastos es responsable de la acondroplasia, una displasia esquelética representativa de la baja estatura. La osteogénesis imperfecta se caracteriza por una baja densidad mineral ósea y huesos frágiles^{5,6}.

Los trastornos afectan las extremidades o parte de ellas

1 – Faculdade de Medicina Potrick Schola Fértil - FAMP

2- Universidade Federal de Goiás – UFG

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA
WALDEMAR NAVES DO AMARAL
Alameda Cel. Joaquim de Bastos, 243
St. Marista Goiânia – CEP 74175-150
Email: waldemar@sbus.org.br

(dismelia), todo el esqueleto (displasia esquelética), el cráneo (craneosinostosis) y la columna vertebral (disostosis, regresión caudal). Aproximadamente la mitad de estas enfermedades son complejas. En la mayoría de los casos, los trastornos complejos son causados por mutaciones en un solo gen o por aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales. El principal desafío del diagnóstico de las malformaciones de las extremidades y craneosinostosis es descubrir si se trata de síntomas aislados o de síndromes específicos. En la displasia esquelética, es clínicamente importante diferenciar las entidades letales de las no letales ⁷.

El tipo de displasia y las anomalías asociadas afectan la letalidad, la supervivencia y el pronóstico a largo plazo de las displasias esqueléticas. Es crucial distinguir las displasias esqueléticas y diagnosticar correctamente la enfermedad para establecer el pronóstico y obtener un mejor manejo ⁶.

DIAGNÓSTICO

La evaluación ecográfica del feto en el segundo trimestre para la detección de anomalías congénitas se ha convertido en el estándar de cuidado en muchas comunidades. El esqueleto fetal se visualiza fácilmente mediante ecografía bidimensional a las 14 semanas, y las mediciones del fémur y el húmero fetales se consideran parte de cualquier evaluación ecográfica básica. Cualquier feto con medidas de longitud femoral o humeral inferiores al percentil 5 o -2 DE de la media en el segundo trimestre (<24 semanas) debe ser evaluado en un centro que tenga experiencia en la evaluación de todo el esqueleto fetal y que tenga la capacidad de proporcionar datos genéticos en el asesoramiento de esta pareja.

Los siguientes parámetros ecográficos fetales deben visualizarse y graficarse frente a los valores normativos cuando se sospecha que un feto manifiesta displasia esquelética; cráneo fetal (diámetro biparietal, diámetro occipito-frontal y perímetro cefálico), perímetro abdominal, mandíbula, clavícula, escápula, perímetro torácico y todos los huesos largos fetales. La comparación de la longitud relativa de todos los huesos largos y los valores normativos determinará si hay principalmente rizomelia, mesomelia o si ambos segmentos están involucrados.

Una relación útil es la relación fémur-pie, que se aproxima a 1,0 durante el embarazo. Muchas displasias esqueléticas son desproporcionadas según estos parámetros. Por ejemplo, los trastornos que se manifiestan principalmente con rizomelia en el período prenatal muestran un cambio en la proporción entre el fémur y el pie (<1)².

Además de la evaluación de los huesos largos, existen otros parámetros ecográficos que deben evaluarse y pueden ser útiles en estos trastornos diferenciadores. Estos incluyen perfil facial fetal (protuberancia glabellar, puente nasal aplano, micrognatia), presencia y forma de cuerpos vertebrales y apariencia relativa de manos y pies (dedos extra, ausentes o malformados). Hay muchas displasias esqueléticas de inicio prenatal que se asocian con braquidactilia relativa y equino varo.

Debe sospecharse firmemente que los fetos con medidas de huesos largos por debajo del promedio tienen displasia esquelética, especialmente si la circunferencia de la cabeza es mayor que el percentil 75. La mayoría de las displasias esqueléticas de inicio prenatal tienen una desproporción relativa en las medidas esqueléticas en comparación con las del cráneo. Además, se debe prestar mucha atención a la forma y el patrón de mineralización de la bóveda craneal fetal y el esqueleto fetal (mineralización deficiente o ectópica). La determinación de elementos esqueléticos anormales, junto con hallazgos de mineralización y forma ósea, pueden ayudar en el diagnóstico².

Las siguientes medidas ecográficas fetales deben visualizarse en relación con los valores normativos: cráneo fetal (diámetro biparietal y perímetro cefálico), perfil facial, mandíbula, clavícula, escápula, perímetro torácico, cuerpos vertebrales, todos los huesos largos fetales, manos y pies. Los fetos con parámetros de huesos largos > 3 SD por debajo del promedio deben tener una fuerte sospecha de displasia esquelética, especialmente si la circunferencia de la cabeza es mayor que el percentil 75.

La ecografía prenatal se puede utilizar para buscar predictores de letalidad, como tórax en forma de campana, costillas cortas, acortamiento femoral grave y disminución del volumen pulmonar. Las displasias individuales letales o que limitan la vida pueden tener características más o menos específicas en la ecografía prenatal ⁶.

La letalidad debe determinarse por la relación de la circunferencia del pecho/circunferencia abdominal y/o la longitud del fémur/circunferencia abdominal. Un cociente entre el perímetro torácico y el abdominal $<0,6$ o la longitud del fémur y el perímetro de la cintura de 0,16 sugiere claramente un trastorno letal perinatal, aunque hay excepciones. Los hallazgos deben comunicarse a los médicos que atienden al paciente y al propio paciente ².

Estudio para evaluar la precisión diagnóstica del diagnóstico de displasia esquelética en una población prenatal de un solo centro terciario, incluidos 178 fetos, de los cuales 176 tenían diagnóstico prenatal de 'displasia esquelética' por ecografía. En 160 casos se confirmó el diagnóstico prenatal de displasia esquelética; dos casos con displasias esqueléticas identificadas postnatalmente no fueron diagnosticadas prenatalmente, dando un total de 162 fetos con displasias esqueléticas. Había 23 tipos diferentes clasificables de displasia esquelética. Los diagnósticos específicos basados únicamente en la ecografía prenatal fueron correctos en 110/162 (67,9 %) casos y parcialmente correctos en 50/162 (30,9 %) casos (160/162 en total, 98,8 %). En 16 casos, la displasia esquelética se diagnosticó prenatalmente pero no se confirmó posnatalmente ($n = 12$ falsos positivos) o el caso se perdió durante el seguimiento ($n = 4$). Se registraron las siguientes displasias esqueléticas: displasia tanatofórica (35 correctamente diagnosticadas prenatalmente de 40 en total), osteogénesis imperfecta (letal y no letal, 31/35), displasia costal corta (5/10), Ellis-van Creveld (4 /9), acondroplasia

(7/9), acondrogénesis (7/8), displasia campomélica (6/8), displasia torácica asfixiante de Jeune (3/7), hipocondrogénesis (1/6), displasia diastrófica (2/5), condrodisplasia punctata (2/2), hipofosfatasa (0/2), así como 7/21 casos más con displasias esqueléticas raras o inclasificables. El diagnóstico prenatal de las displasias esqueléticas puede suponer un reto diagnóstico considerable. Sin embargo, un examen de ultrasonido meticuloso produce una detección general alta. En los dos trastornos más comunes, la displasia tanatofórica y la osteogénesis imperfecta (25% y 22% de todos los casos, respectivamente), la sonomorfología típica explica las altas tasas de diagnóstico prenatal completamente correcto (88% y 89%, respectivamente) en el primer examen ⁷. La figura 1 ilustra un caso de displasia tanatofórica.



Figura 1 - Displasia tanatofórica ¹⁰

El diagnóstico de talla baja por displasia esquelética se basa en:

- (i) características físicas tales como tronco/extremidades desproporcionadas, extremidades o extremidades cortas y/o complejidad robusta,
- (ii) características radiográficas para analizar la mineralización ósea, la maduración y la morfología, y
- (iii) siempre que sea posible, caracterización genética ^{8,9}.

La Figura 2 ilustra casos de displasias esqueléticas comparando fotografías neonatales con exámenes radiológicos posnatales.



Figura 2. Ilustra fotografías de fetos con displasia esquelética comparando imágenes neonatales con radiografías posnatales ¹¹.

Si se sospecha prenatalmente un diagnóstico de displasia letal o displasia que limita la vida, la evaluación pediátrica o la evaluación clínica multidisciplinaria después del nacimiento es fundamental para verificar el diagnóstico. En todos los casos confirmados prenatalmente, es necesario el asesoramiento genético a los padres. En el caso de displasias letales, se deben presentar todas las posibilidades de tratamiento posterior, tanto de continuación del embarazo como de interrupción del embarazo (si esta solución está permitida por ley). Cuando el embarazo continúa, se proponen cuidados paliativos después del parto ¹⁰.

MANEJO

La diferenciación prenatal de estos trastornos puede ser un desafío porque son raros y muchos de los hallazgos ecográficos no son necesariamente patognomónicos de un trastorno específico. Sin embargo, diferenciar los trastornos letales conocidos de los no letales, proporcionar diagnósticos diferenciales antes del parto, determinar los planes de manejo posparto y, en última instancia, determinar con precisión los riesgos de recurrencia para las parejas en riesgo mejora la atención al paciente ².

La displasia ósea afecta principalmente a muchos órganos y por tanto requiere un seguimiento y atención multidisciplinaria. El papel del endocrinólogo pediátrico es evaluar el potencial de crecimiento de estos pacientes en coordinación con otros cuidadores, ofreciendo el mejor manejo del crecimiento para limitar las consecuencias psicosociales de la baja estatura extrema y las deformidades óseas ⁹.

Se debe enfatizar que el asesoramiento genético de los padres de un niño o feto afectado es necesario antes del próximo embarazo para discutir el riesgo de recurrencia y la posibilidad de diagnósticos preimplantacionales o prenatales. También se debe enfatizar que las condiciones letales asociadas con mutaciones de novo pueden tener menos del 1% de riesgo de recurrencia (sin contar la posibilidad de mosaicismo de la línea germinal), mientras que las displasias esqueléticas asociadas con la herencia autosómica recesiva se asocian con un riesgo de recurrencia de 25 % ¹⁰.

Todos los fetos con sospecha de displasia esquelética deben tener el diagnóstico confirmado por evaluación clínica y radiológica posparto. La evaluación postparto y/o postmortem incluye radiografías anteroposteriores del esqueleto apendicular, incluidas las manos y los pies, y radiografías anteroposteriores y laterales del cráneo y la columna vertebral (columna vertebral). En todos los casos apropiados, se deben tomar fotografías y se deben ofrecer y alentar las autopsias, ya que brindan la información más útil para un diagnóstico preciso. Los patólogos deben recolectar cartílago y hueso, idealmente fémures y húmeros, para el análisis histomórfico. Siempre que sea posible, los tejidos (fibroblastos, cartílagos y huesos) y/o el ADN deben guardarse para análisis moleculares, ya que muchos trastornos óseos se asocian con un riesgo significativo de recurrencia ².

CONSIDERACIONES FINALES

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan el hueso y el cartílago y se caracterizan por una forma, crecimiento e integridad esqueléticos anormales. Estos trastornos se pueden heredar en una multitud de patrones genéticos: autosómico dominante, autosómico recesivo, mosaico somático, errores de impronta del metabolismo, ligado al cromosoma X y exposición teratogénica. La mayoría son enfermedades monogénicas. El diagnóstico prenatal es un desafío; los hallazgos se ven por primera vez durante una ecografía de rutina. La mayoría de las displasias esqueléticas tienen un patrón identificable de cambios esqueléticos compuestos por hallazgos únicos e incluso patognomónicos. El uso de paneles multigénicos, utilizando tecnología de secuenciación de última generación, ha mejorado nuestra capacidad para identificar rápidamente la etiología genética, que puede afectar el manejo.

REFERENCIAS

1. Waratani M, Ito F, Tanaka Y, Mabuchi A, Mori T, Kitawaki J. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using 3-dimensional computed tomography: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 662.
2. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2009; 11(2):127-133.
3. Martins M, Macedo CV, Carvalho RM, Pinto A, Alves MAM, Graça LM. Diagnóstico pré-natal de displasias esqueléticas – revisão de casos da última década. *Acta Obstet Ginecol Port* 2014; 8(3):232-239.
4. Liu Y, Wang L, Yang YK, Liang Y, Zhang TJ, Liang N, Yang LM, Li SJ, Shan D, Wu QQ. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using targeted next-generation sequencing: an analysis of 30 cases. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1):76.
5. Ozono K, Namba N, Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Ohata Y, Fujiwara M, Miyoshi Y, Michigami T. Pediatric aspects of skeletal dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 10(1):35-43.
6. Stembalska A, Dudarewicz L, migiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med.* 2021; 30(6):641-647.
7. Schramm T, Mommsen H. Fetal Skeletal Disorders. *Ultraschall Med.* 2018; 39(6):610-634.
8. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, Tutschek B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(2):160-170.
9. Lingart A, Merzoug V, Lambert AS, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Ann Endocrinol (Paris).* 2017; 78(2):114-122.
10. Zen PRG, da Silva AP, Filho RLO, Rosa RFM, Maia CR, Graziadio C, Paskulin GA. Diagnóstico pré-natal de displasia tanatofórica: papel do ultrassom fetal. *Revista Paulista de Pediatria.* 2011; 29(3):461-466.
11. Savoldi AM, Villar AAM, Machado HN, Llerena Júnior JC. Fetal skeletal lethal dysplasia: case report. *Displasia esquelética letal fetal: relato de caso. Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39(10):576-582.