

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

Displasias esqueléticas. Experiencia Institucional.

T E S I S

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. LILIANA CAMPOS LARA

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARÍA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA

TUTOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN:

**DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARÍA
DIRECTOR MÉDICO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DR. GOMEZ SÁNCHEZ ENRIQUE
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL
ASESOR CLINICO DE TESIS**

**DRA. LISBETH CAMARGO HUERTA
DIRECTORA DE TESIS**

DEDICATORIA

A DIOS por señalarme y abrir siempre el camino para beneficio de mis pacientes, y por que cada día es mejor gracias a él.

A mi MAMA porque gracias a ella se ha realizado esta meta, y gracias a su amor, dedicación, esfuerzo y lucha continua me ha permitido sostenerme en este ciclo que hoy termina.

A mis HERMANAS, Nadia y Mariana por su respeto a mi profesión, su apoyo y cariño.

A LUIS por su amor incondicional, tolerancia y consejos los cuales llenaron mi vida de alegría.

INDICE DE CONTENIDOS

Introducción.....	7
Material y métodos.....	16
Resultados.....	21
Discusión.....	46
Conclusiones.....	53
Apéndices.....	54
Referencias bibliográficas.....	65
Resumen de Currículo.....	68

RESUMEN

Objetivo: Describir la experiencia institucional en el diagnóstico y manejo de fetos con displasia esquelética revisados en el departamento de medicina materno fetal que nos permita obtener información general y descriptiva sobre dicha entidad y a partir de la cual se puedan obtener una serie de inferencias que den lugar a estudios posteriores. **Método:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, serie de casos de los años 1998 a mayo del 2007 la muestra consistió en todos los casos con diagnóstico inicial de displasia esquelética detectados en el departamento de medicina materno fetal del INPerIER los cuales fueron analizados en el sistema SPSS 12. **Resultados:** Se incluyeron inicialmente un total de 69 casos de enero de 1998 a mayo del 2007, 4 de ellos sin resolución del embarazo en el INPerIER, y 5 casos con diagnóstico final posnatal de neonato sano. El total de nacidos vivos en el periodo de estudio fue de 68 340, con 60 casos corroborados de displasia esquelética constituyendo una prevalencia de 8 casos por 10 000 nacidos vivos. La edad más frecuente al diagnóstico fue de 23 años, los casos detectados antes de la semana 17 fueron el 4%. De las alteraciones ultrasonográficas: el 88.4% presentan algún tipo de acortamiento de extremidades, de éstas la más frecuente encontrada fue micromelia, el 21.7% de los casos cursaron con alteraciones sistémicas la más frecuente cardiopatía. Se encontró hipoplasia pulmonar en el 23% de los casos, con MNT u óbito en el 80% de ellos. Las cuatro displasias más frecuentes fueron osteogénesis imperfecta (prevalencia de 1.7/10000 NV), displasia tanatofórica (1.31/10000), acondroplasia (1.0/10000), displasia campomélica (0.43/10000) e hipocondroplasia (0.29/10000), la principal displasia esquelética no letal fue la osteogénesis imperfecta, mientras que la displasia tanatofórica fue la principal displasia esquelética letal. La precisión diagnóstica fue del 75.38%. Contamos con una mortalidad del 46.1%, constituyendo una muerte perinatal de 4-5 por 10 000 nacimientos. **Conclusiones:** El diagnóstico prenatal de displasia esquelética en nuestro medio se basa en la alteración estructural observada por ultrasonido, por lo que se deberá ser más descriptivos en estos datos, ofrecer un diagnóstico lo más temprano posible así como acompañarse de un seguimiento integral perinatal y posnatal.

ABSTRACT.

Objective. To describe the Instituto Nacional de Perinatología's (INPerIER) experience in the diagnosis and management of fetuses with skeletal dysplasias at the Maternal and Fetal Medicine Department. This general and descriptive information about these entities is necessary to make inferences that will be used for further studies.

Methodology. Observational and retrospective review of all the cases from January 1998 to May 2007. This sample includes all the cases with an initial diagnosis of skeletal dysplasia detected at the Maternal and Fetal Medicine department in our Hospital. SPSS-12 was used for data analysis.

Results. A total of 69 cases were detected from January 1998 to may 2007. 4 of them did not delivery at INPerIER , and in other 5 cases the final diagnosis was a healthy newborn. The total number of live newborns was 68 340; in 60 of these cases the diagnosis of skeletal dysplasia was corroborated. It means a prevalence of 8 cases in 10 000 liv newborns. The most frequent age at the diagnosis was 23 years; 4% of the cases were detected before dthe 17th week of gestation. About the ultrasound findings, in 88.4% there were shortening of the limbs (more frequent micromelia); in 21.7% of the cases systemic abnormalities such cardiopathy were fond; in 23% there were lung hypoplasia (80% of these with fetal or early neonatal death). The five most frequent displasias were imperfect osteogenesis (prevalence 1.7/10 000 live newborns), tanatophoric dysplasia (1.31/10 000), acondroplasia (1.0/10 000), campomelic dysplasia (0.43/10 000) and hipocondroplasia (0.43/10 000). The main non-lethal skeletal dysplasia was imperfect osteogenesis, while tanatophoric dysplasia was the main lethal skeletal dysplasia. The precision for the diagnosis was 75.38%. The mortality was 46.1%; it means a 4-5 perinatal deaths in 10 000 newborns.

Conclusion. The prenatal diagnosis for skeletal dysplasias in our hospital is based on an structural abnormality detected with the ultrasound, so it is important to describe these findings as much as possible, for an early diagnosis assesment and an integral perinatal and postnatal follow up.

CAPITULO 1

INTRODUCCION

Se estima que los defectos congénitos (incluyendo aquellos del esqueleto) se encuentran en 0.02% y que 80% de ellos ocurre en el llamado "embarazo de bajo riesgo".¹ La prevalencia al nacimiento de displasias esqueléticas Rassmusen en 1996 la estima en 2-5/10 000 nacimientos², la frecuencia de displasia dentro de las muertes perinatales es de 9.1/1000, 25% se reportan como óbito, y un 32% mueren en el periodo neonatal., en México un estudio por Ávila J. y cols., en el Centro Médico Nacional La Raza revisó en forma retrospectiva malformaciones congénitas reportadas de recién nacidos en el periodo de 1984 a 2003, se contabilizaron un total de 14 986 recién nacidos reportándose un total de 3682 malformados (2.46%), promedio de nacimientos al año fue de 7494 con una incidencia el 184 recién nacidos malformados por año., el tipo de malformación más frecuente incluye aquellas comprendidas en el sistema musculoesquelético con el 19.3% en segundo lugar, es decir apenas precedidas por alteraciones en sistema cardiovascular comprende 26% del total³ y hay otros estudios que mencionan que aproximadamente en México el 1 % de los embarazos cursarán con defectos estructurales⁴.

Las displasias esqueléticas es un grupo de condiciones heterogéneas con características particulares y alteraciones en la forma, crecimiento o integridad del hueso y por tanto con variados pronósticos⁵. Su diagnóstico es infrecuente y una pequeña proporción, pero de significativo impacto social, son diagnosticadas antes del nacimiento. Son únicas dentro de los defectos al nacimiento, muchas son letales, otras no y se encuentran en individuos que llevan una vida productiva sin la intervención de terapia, es por esto que uno de los compromisos médicos es realizar un diagnóstico correcto para poder establecer un pronóstico, consejería y manejo multidisciplinario.

Las cuatro displasias esqueléticas más comunes son displasia tanatofórica, acondroplasia, osteogénesis imperfecta y acondrogénesis., la displasia tanatofórica y la acondrogénesis comprenden un 62% de las displasias letales, y la más común de las displasias esqueléticas no letales es la acondroplasia⁵., con variaciones leves según las diferentes series como osteogénesis imperfecta en primer lugar, seguida por displasia tanatofórica, displasia campomélica, y acondroplasia, por Sharony 1993.⁶

Se propuso la nomenclatura Internacional para Displasias Esqueléticas en Paris en 1977 ésta ha sido dificultada por la rareza de la condición y la falta de entendimiento de las etiologías, esta falta de comprensión provocó que las clasificaciones se hicieran basándose en aspectos descriptivos como criterios

radiológicos, histológicos, clínicos o evolución clínica, o su posible patogénesis, y en trastornos demasiado inciertos se dieron epónimos, así hubo varias modificaciones. En 1992 en Alemania la clasificación fue orientada hacia los aspectos morfológicos y criterios de radiodiagnóstico y en similitudes patogénicas agrupándolos en “familias”, en 1997 en Los Ángeles ésta se propuso fuera basada en nueva información etiopatogénica concerniente en defectos de genes y proteínas, se reagruparon las familias basadas en la mutación de los mismos genes., esta última fue tomada como base para realizar la última clasificación hecha en Oxford en septiembre del 2001, la cual fue publicada en el 2002⁷ Anexo 1. Esta nomenclatura ha sido llamada “nosología” para indicar que representa un catálogo de entidades definidas, la cual está en revisión continua dada la nueva, variada y creciente información molecular y genética la cual ha contribuido a clarificar esta entidad.

Paralelamente se ha desarrollado como complemento a la existente nosología una clasificación de desordenes genéticos del esqueleto basada en la estructura y función causadas por genes y proteínas, esta clasificación molecular pato-genética deberá ayudar en el reconocimiento de vías y señales metabólicas relevantes en el desarrollo del esqueleto y por tanto identificar los posibles puntos terapéuticos., pronósticos y clínicos.⁸ Los defectos moleculares son agrupados de la siguiente forma:

1.- Defectos en proteínas estructurales extracelulares.

2.- Defectos en vías metabólicas.

3.-Defectos en la estructura, procesamiento y degradación de macromoléculas.

4.-Defectos en hormonas y mecanismos de traducción.

5.- Defectos en proteínas nucleares y factores de transcripción.

6.- Defectos en oncogenes y genes supresores de tumor.

7.- Defectos en proceso y metabolismo de RNA y DNA.^{8,9}

Los defectos esqueléticos con genética y bioquímica bien documentada han sido asignados a uno de estos grupos.

DIAGNOSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal resulta complicado por el gran número de alteraciones en esta entidad, la variabilidad genotípica y los mismos genes

involucrados. La última revisión “Nosología Internacional y clasificación de los desordenes constitucionales del hueso del 2002”, incluye 300 condiciones aproximadamente de las cuales 50 son aparentemente identificables al nacimiento⁷, esto cobra importancia para los especialistas dado que constituyen el grupo que puede ser detectado prenatalmente. El diagnóstico prenatal requiere una historia familiar (aunque la mayoría son mutaciones de novo, algunas son trastornos dominantes y otros menos recesivos) y del embarazo¹⁰ así como mediciones ultrasonográficas seriadas. Hasta hace una década se creía que el diagnóstico de displasia esquelética hecha por ultrasonido era la minoría de los casos., *actualmente el ultrasonido es la primera modalidad usada para el diagnóstico y evaluación de la afección del feto, con US 2D se reporta precisión diagnóstica hasta en un 65% de los casos.*¹¹ Hoy en día se tiene que entre el 93% de los defectos estructurales fetales son detectables por ultrasonografía a la semana 17. Esto es, ultrasonográficamente el objetivo es establecer el diagnóstico y la letalidad de la patología lo cual nos dará el pronóstico, por lo que para establecer el diagnóstico de la patología el examinador debe someter cada caso a una revisión detallada y sistemática como se propone a continuación en el siguiente cuadro:

TOPICOS PARA LA EVALUACIÓN DEL FETO CON SOSPECHA DE DISPLASIA ESQUELÉTICA POR ULTRASONIDO BI O TRIDIMENSIONAL.

1. Medición de todos los huesos largos.
2. Comparar con otros segmentos y clasificar el acortamiento de los miembros:
Rizomelia, mesomelia, acromelia, micromelia severa.
3. Defectos cualitativos de los huesos largos:
 - Desmineralización
 - Fracturas
 - Ausencia de huesos
 - Angulaciones.
 - Contracturas.
4. Medición de las dimensiones del tórax.
5. Evaluación de manos y pies.
 - Dedos (polidactilia/sindactilia)
 - Deformidades posicionales.
6. Evaluación del cráneo.
 - Macro-cráneo
 - Abultamientos frontales.
 - Cráneo en trébol.
 - Craneosinostosis.
 - Hiper o hipotelorismo.
7. Defectos faciales.
8. Examen de espina dorsal.
 - Platispondilia
 - Desmineralización
 - Hemivertebra
 - Desorganización vertebral.
 - Masas de tejido peri espinal.
9. Evaluación interna de órganos incluyendo eco cardiografía.
10. Movimientos fetales.
11. Volumen de líquido amniótico.

Una vez hecha la revisión estructural, y dado que el propósito del diagnóstico prenatal es identificar la patología específica para establecer asesoría prenatal a los padres así como consejería genética, ortopédica y obstétrica, se deberá establecer si hay o no datos de letalidad los cuales se enumeran a continuación:

Indicadores de letalidad:

1.- Displasias letales: Acondrogénesis, displasia tanatofórica, síndrome de polidactilia-costillas cortas, fibrocondrogénesis, atelosteogénesis, acondroplasia homocigota, Osteogénesis imperfecta, hipofosfatasa.

2.-Hipoplasia pulmonar: Circunferencia torácica menor al percentil 5, Relación circunferencia torácica/abdominal menor al percentil 5, área pulmonar menor al percentil 5, volumen pulmonar fetal disminuido medido por US 3D.

3.- Acortamiento severo de los miembros.¹¹

Para facilitar el diagnóstico prenatal las anomalías músculo esqueléticas son divididas en tres grupos, anomalías primarias, del crecimiento y contracturas,¹² sin embargo dentro de la revisión estructural sistemática y detallada propuesta, el tipo de hueso afectado sigue constituyendo la información más importante para acercarse al tipo de displasia esquelética., aunado a la forma del hueso, curvatura, mineralización, por lo que se analizaran las posibilidades diagnosticas dependiendo del tipo de hueso afectado:

Acortamiento de los miembros. Cuando se identifica un acortamiento debe distinguirse en micromelia, que involucra una extremidad entera, rizomelia el segmento proximal, mesomelia, segmento intermedio, o acromelia involucra el segmento distal. En general las alteraciones en la longitud de los huesos es de etiología no genética. La detección prenatal la divide en 3 grupos¹²: 1) Acortamiento severo, retraso de 3-4 semanas en longitud, la mayoría son letales y detectadas en el 1er trimestre. 2) Acortamiento moderado con retraso de 2-3 semanas en talla ósea, el diagnóstico es posible a las 12 SDG. 3) Aparecen con longitud normal en el embarazo temprano y el acortamiento es visible después de las 23 SDG. La reducción aislada de una extremidad usualmente se relaciona con un síndrome.¹³ Rizomelia se relaciona con acondroplasia, atelosteogenesis, condrodisplasia punctata, fémur congénitamente ortodisplasia disfórica, displasia tanatofórica. Mesomelia en relación con Acromelia, Síndrome de Ellis-Van Creveld, displasia mesomélica. Micromelia asociada a acondrogénesis, atelosteogenesis, displasia distrófica, fibrocondrogenesis displasia de Kniest, osteogenesis imperfecta tipo II, síndrome polidactilia-costilla corta tipo I y III.

Anormalidades de las manos y pies. Se deberá estudiar número y forma. Polidactilia se refiere a más de 5 dedos, se clasifica como axial si el dedo extra se encuentra del lado lunar o fibular y preaxial si esta localizado del lado radial o tibial., generalmente es un trastorno aislado y de buen pronóstico, cuando es compleja se asocia a alteraciones cromosómicas. Sindactilia se refiere a tejido blando o fusión ósea de los dedos adyacentes, es una falla en la diferenciación, en los casos menos severos es difícil su diferenciación. Clinodactilia, es una desviación anormal de los dedos.

Diagnósticos probables de displasias esqueléticas basadas en anomalías de manos y pies:

Polidactilia posaxial Displasia torácica asfixiante, displasia condroectodermal, displasia mesomélica, síndrome otopalatodigital.

Polidactilia preaxial Síndrome de Carpenter, Displasia condroectodermal, síndrome de polidactilia costilla corta tipo II

Sindactilia Síndrome de Apert, Síndrome de Carpenter, displasia mesomélica, síndrome de Poland, Roberts, trombocitopenia con radio ausente.

Anormalidades de la cabeza y cara. Deben ser observadas las desviaciones de la forma normal, incluyendo braquicefalia, escafocefalia y craneosinostosis, valorar puente nasal, presencia de huesos wormianos (estructuras óseas en fontanelas), valorar distancia entre ojos cuando esta disminuida es hipotelorismo o aumentada hipertelorismo.

Diagnóstico probable de displasias esqueléticas basado en anomalías de la cabeza y cara:

Cabeza alargada: Acondrogénesis, acondroplasia, síndrome camptomélico, displasia cleidocranial, hipofosfatasa, osteogenesis imperfecta, displasia mesomélica, displasia tanatofórica.

Cráneo en trébol: Displasia tanatofórica tipo II, síndrome camptomelico.

Craneosinostosis: Acrocefalosindactilia, acrodisostosis, Síndrome de Apert, Síndrome de Antley Bixier, Síndrome de Carpenter, Hipofosfatasa.

Hipertelorismo: Acondroplasia, Artogriposis, displasia camptomélica, y cleidocranial, síndrome de Coffin, Síndrome de Holt Oram.

Anormalidades del tórax. Una caja torácica pequeña es común en las displasias esqueléticas letales, generalmente hay costillas anormalmente cortas llevando a hipoplasia pulmonar. El diámetro torácico debe ser del 80 al 100% del diámetro abdominal, las displasias letales cuentan con un diámetro torácico al 50%.

Diagnósticos probables de displasias esqueléticas basadas en tórax pequeño:

Acondrogénesis.

Displasia de Kniest

Displasia tanatofórica asfixiante

Síndrome de Jarcho

Atelosteogenesis	Displasia meta trópica.
Displasia campomelica.	Osteogenesis imperfecta
Sd. de disostosis cleidocranial	Hipofosfatasa
Fibrocondrogenesis	Displasia tanatofórica
Síndrome otopalatodigital	

Anormalidades en la espina dorsal. Hay una calcificación de ésta bien definida a las 10 a 12 SDG, las malformaciones congénitas se dividen en 2 grupos. 1) Anomalías causadas por falla en su formación como hemivertebrera o ausencia de la misma. 2) Alteraciones causadas por falla en su segmentación como vértebras fusionadas, no segmentada u otras causantes de escoliosis congénita. La más común es platispondilia que consiste en un aplastamiento de las vértebras típico de displasia tanatofórica, acondroplasia muestra ausencia de espina lumbar, acondrogénesis tipo I cuenta con una osificación de la espina dorsal.

Estas alteraciones son detectadas mediante la exploración estructural fetal por ultrasonido, que es considerado la mejor técnica diagnóstica al momento, el rastreo se realiza al final del primer trimestre o inicio del segundo, que es el tiempo en que es posible observar mejor los órganos fetales., en cuanto a la detección de alteraciones esqueléticas es hasta cuatro semanas más temprano el transvaginal que el ultrasonido transabdominal.

La limitación del ultrasonido transvaginal en el primer trimestre es su corta distancia focal, por lo que su límite superior para la identificación de estructuras es 17-18 SDG, por lo que se sugiere que si se realiza una revisión entre las 14 y 16 SDG el 96% de anomalías musculoesqueléticas será diagnosticada.¹⁴ En cuanto a la imagen del ultrasonido tridimensional sus beneficios sobre el 2D no son claros, aunque está bien establecido que el ultrasonido 3D es mejor que el US 2D en la identificación de características fenotípicas y en precisión diagnóstica (77.1%(27/35) vs. 51.4% (18/35), p 0.004)¹⁵, el ultrasonido 3D en comparación con tomografía helicoidal 3D: las características genotípicas encontradas favorecieron a la tomografía sobre US, sin embargo se hizo la observación que la tomografía no fue superior al ultrasonido 3D en el diagnóstico correcto es cual se puede establecer por ambas modalidades.¹¹ En un estudio realizado a 6 mujeres embarazadas con sospecha de displasia esquelética a quienes se realizó, US 2D, US 3D, y Tomografía helicoidal 3D, se obtuvo diagnóstico por US 2D en el 66.7% de los casos, y por US 3D y tomografía helicoidal en el 100% de los casos.¹⁶ En un estudio en Francia se establece que la eficiencia ultrasonográfica en el diagnóstico de displasias esqueléticas es satisfactoria 60%, la evaluación del pronóstico de esta entidad es excelente 96% y en el 25% de los casos el diagnóstico es tan temprano

como antes de las 16 SDG¹⁷. El ultrasonido abdominal es de elección a partir de las 17 SDG, las ventajas del ultrasonido 4D no han sido bien estudiadas.

ESTUDIO GENETICO

El estudio genético es importante para el análisis de mutaciones y es un apoyo para el diagnóstico confirmatorio en aquellas displasias con alteraciones moleculares bien identificadas., se puede realizar mediante muestra de vellosidades coriónicas a las 11 a 13 SDG, amniocentesis 16 a 20 SDG. El desarrollo de la tecnología medica ha cambiado el diagnóstico prenatal, así como la afección del embarazo y su manejo, esto tiene implicaciones epidemiológicas en el estudio de los defectos, un ejemplo de ello es la terminación del embarazo después del diagnóstico prenatal en patologías letales.¹⁸A pesar de las facilidades crecientes para el diagnóstico de las displasias esqueléticas que incluye diagnóstico histológico, radiológico, ultrasonográfico y molecular, se reporta hasta un 7% de los casos sin corroborar diagnóstico.¹⁹ Y sin embargo el pronóstico es tan diverso como amplia la clasificación de las displasias, dada la variabilidad en la letalidad de las mismas, el conocimiento cada vez más amplio ha llevado a ampliar las características estructurales, genéticas y moleculares para el diagnóstico y el establecimiento del pronóstico y por tanto el manejo prenatal el cual puede incluir desde revisiones seriadas, modificaciones terapéuticas o incluso interrupción del embarazo.

ESTUDIO POSNATAL

Después del nacimiento. Un diagnóstico específico requerirá un examen completo radiológico, patológico, clínico, y examen genético molecular, y estudio postnatal en todos los casos. El estudio posnatal debe incluir una evaluación clínica detallada por un genetista experimentado, y radiografías del esqueleto., este examen radiográfico permite precisar el diagnóstico en la mayoría de los casos, los estudios bioquímicos se reservan para casos que sugieran trastornos metabólicos, estudio cromosómico en todos los casos.²⁰

Por lo anteriormente comentado, el presente estudio se enfocara al diagnóstico ultrasonográfico prenatal dado que al momento es el mejor método disponible para la identificación de fetos con riesgo de alteraciones estructurales y cromosómicas., lo anterior mediante el análisis de los expedientes del departamento de Medicina Materno Fetal del INPerIER.

CAPITULO 2

MATERIAL Y METODOS

JUSTIFICACION

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de alteraciones en el crecimiento y morfología de varios segmentos del esqueleto, estas cuentan con distintas y variadas formas de presentación, historia natural, pronóstico y por tanto manejo y tratamiento. Uno de los aspectos más importantes es que pueden ser letales o no, las que no lo son se encuentran en individuos socialmente adaptados a la vida cotidiana, es por esto que aunque no constituyen una entidad frecuente, es importante conocer, en dado caso, el diagnóstico prenatal, seguimiento y manejo. Conforme el avance tecnológico se hace presente, se amplía el campo del diagnóstico prenatal mediante ultrasonografía, bioquímica o técnicas de ingeniería genética, lo cual permitirá un manejo multidisciplinario que constituya información verídica y sólida para establecer un pronóstico de dicha entidad., por lo que el análisis descriptivo de esta entidad es parte de éste avance en medicina. El presente estudio representa la oportunidad de que la experiencia institucional aporte información acerca del abordaje de esta entidad, se constituirá en una autoevaluación para así poder revisar protocolos de manejo y modificarlos en beneficio de la población. En nuestra población no hay grandes estudios de series de casos con displasia esquelética, dada la baja frecuencia, sin embargo el INPerIER es un centro de referencia en el país para medicina perinatal por lo que este estudio aportará gran información en esta patología.

OBJETIVOS

General. Describir la experiencia institucional en el abordaje de fetos con displasia esquelética revisados en el departamento de medicina materno fetal.

Objetivos específicos

- 1.-Establecer la frecuencia de displasias esqueléticas en el INPerIER.
- 2.-Establecer las características principales para el diagnóstico de displasia esquelética.
- 3.-Determinar con que frecuencia se corrobora el diagnóstico prenatal con el posnatal.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de investigación

Descriptivo, observacional, retrospectivo, serie de casos.

Lugar y duración

Departamento de medicina fetal del Instituto Nacional de Perinatología "*Isidro Espinoza de los Reyes*", 1998-2007

Universo

El universo lo constituyen los registros de medicina fetal de mujeres embarazadas con diagnóstico de displasia esquelética en el feto, analizados y concretados en un archivo en el departamento de Investigación de Medicina Materno Fetal en el periodo 1998-2007.

Criterios de inclusión

Todos los archivos de casos del departamento de medicina materno fetal con diagnóstico fetal de alteración esquelética.

Criterios de exclusión

Archivos con datos incompletos.

Descripción del estudio

Se incluyeron de manera subsecuente todos los casos con diagnóstico de displasia esquelética concentrados en el departamento de medicina fetal del año 1995 a mayo del 2007. Los datos colectados se citan en anexo 2. Datos que se analizaron con el programa estadístico SPSS 12.

Variables en estudio

Edad materna:

Def. conceptual: tiempo que la madre ha vivido desde su nacimiento.

Def.operacional: edad registrada al momento del diagnóstico de displasia esquelética en el feto.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Nivel de medida: Años.

Displasia esquelética:

Def. conceptual: Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de alteraciones en el crecimiento y morfología de varios segmentos del esqueleto.¹ Las cuales cuentan con distintas y variadas formas de presentación, historia natural, pronóstico y por tanto manejo y tratamiento.

Def.operacional.: aquel diagnóstico de displasia esquelética hecho por el especialista adscrito al INPerIER y acotado en el archivo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Nivel de medida: Tipo de displasia esquelética registrada en el archivo de medicina fetal.

Patología materna:

Def.conceptual.: alteración del estado o funcionamiento del organismo materno.

Def.operacional: enfermedad de la madre coexistente al momento del diagnóstico de displasia esquelética en el feto acotada en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Tipo de medición: diagnósticos patológicos

Antecedente heredofamiliar presente para displasia esquelética.

Def.conceptual: Presencia de paridad resultando en hijo (padre o madre) con alteración esquelética es antecedente familiar directo, indirecto si hay historia en el resto de la familia de displasia esquelética.

Def. operacional: Encontrar en la historia clínica la referencia del nacimiento de hijo con alteración esquelética.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Tipo de medición: si o no

Semanas de gestación al diagnóstico de displasia esquelética:

Definición conceptual: semanas y días a partir del primer día de la fecha de última menstruación, o del primer ultrasonido, al momento del diagnóstico de displasia esquelética en el feto.

Def. Operacional: Semanas referidas en el expediente en la fecha del diagnóstico de displasia esquelética.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Tipo de medición: Semanas

Hallazgos ultrasonográficos.

Definición conceptual: todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del feto mediante ultrasonido bidimensional.

Definición operacional: alteraciones estructurales del feto y del líquido amniótico referidos en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Tipo de medición: Acortamiento de extremidades que incluyen micromelia, rizomelia, mesomelia, acromelia. Desmineralización, fractura, ausencia ósea, angulación, contractura, polidactilia posaxial o preaxial, sindactilia, así como alteraciones del cráneo que incluyen macrocráneo, cráneo en trébol, craneosinostosis, hipertelorismo, hipotelorismo, abultamiento frontal, hidrocefalo. Alteraciones de la columna vertebral como platispondilia, desmineralización, hemivertebra, tejido periespinal "masa".

Muerte neonatal

Definición conceptual: fallecimiento dentro de los 28 días de vida extrauterina.

Definición operacional: registro en el expediente de la muerte después del nacimiento.

Tipo de variable. Cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de medición. Si, no.

Óbito

Definición conceptual: muerte fetal in útero

Definición operacional: registro en el expediente de muerte fetal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Tipo de medición: si, no.

Recién nacido vivo

Definición conceptual: feto con FCF al nacimiento mayor de 100 latidos por minuto.

Definición operacional: Producto de la concepción registrado en el expediente con vitalidad.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica. Tipo de medición: Si, No.

CAPITULO 3

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 12 años se incluyeron 69 casos de fetos con diagnóstico inicial de displasia esquelética, 5 en los que no se corroboró el diagnóstico al nacimiento y 4 que no cursaron el desenlace perinatal en el INPerIER.

El total de nacidos vivos en el periodo de estudio fue de 68340, de los cuales encontramos 2777 defectos al nacimiento, que corresponden al 4.06% con 60 casos corroborados de displasia esquelética, la prevalencia de displasia esquelética fue de 8 casos por 10 000 nacidos vivos. (Tabla 1)

**Prevalencia anual de displasia esquelética.
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

AÑO	NACIMIENTOS	No.CASOS	PREVALENCIA
1995	5891	2	2.9/ 10 000NV
1996	5745	7	10
1997	5415	7	10
1998	4741	4	5.8
1999	5076	4	5.8
2000	5165	3	4.3
2001	5377	4	5.8
2002	6098	5	7.3
2003	5795	8	11.7
2004	5765	7	10
2005	5709	3	4.3
2006	5408	4	5.8
2007	2068	2	2.9
TOTAL	68340	60	8.7

Tabla 1.

DIAGNOSTICO DE DISPLASIA ESQUELETICA

Las cuatro displasias más frecuentes fueron osteogénesis imperfecta, displasia tanatofórica, acondroplasia, displasia campomélica e hipocondroplasia, la principal displasia esquelética no letal fue la osteogénesis imperfecta, mientras que la displasia tanatofórica fue la principal displasia esquelética letal. Tabla 2

Frecuencia, proporción y Prevalencia según tipos de Displasia esquelética.

INPer IER
Departamento Medicina Materno Fetal
1995-2007

Tipo de DE	Frecuencia No.	Proporción %	Prevalencia por 10 000 Nacidos vivos*
Osteogénesis imperfecta	12	20	1.71
Displasia tanatofórica	9	15	1.30
Acondroplasia	7	11.6	1.00
Displasia campomélica	3	5	0.43
Síndrome costillas cortas polidactilia	2	3.3	0.29
Condrodisplasia metafisaria	2	3.3	0.29
Acondrogénesis	1	1.6	0.14
Hipocondroplasia	2	3.3	0.29
Hipoplasia femoral	1	1.6	0.14
Displasia Xifomélica	1	1.6	0.14
Síndrome de Pfeifer	2	3.3	0.29
Síndrome de Apert	1	1.3	0.14
Hemihipertrofia miembro pélvico	1	1.3	0.14
Displasia espondilocostal	2	3.3	0.29
Arnold Chiari	1	1.6	0.14
Síndrome de regresión caudal	1	1.6	0.14
Displasia ósea de NET	1	1.6	0.14
Displasia esquelética sin especificar	11	18.3	1.60
TOTAL	60	100%	2.9/10 000

Tabla 2. *68 340 Nacimientos 1995-2007.

Se analizaron las displasias esqueléticas más frecuentes individualmente:

Osteogénesis imperfecta

Se encontraron 12 casos de *osteogénesis imperfecta*, el 91.7% de los casos se concentraron en la edad de 16 a 29 años. (Tabla 3)

**Edad de las pacientes con diagnóstico fetal de osteogénesis imperfecta
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

EDAD (AÑOS)	NUMERO	PORCENTAJE
16-19	4	33.3
20-24	2	16.6
25-29	5	41.6
30-34	1	8.3
35-39	0	0
40-42	0	0
TOTAL	12	100%

Tabla 3.

Se presentaron antecedentes familiares positivos a displasia esquelética en el 41.6% de los casos con osteogénesis imperfecta, destaca el único caso con antecedente familiar directo tuvo diagnóstico posnatal de osteogénesis imperfecta tipo IV en este caso la madre, la abuela y 1 hermano presentaron diagnóstico de osteogénesis imperfecta sin especificar tipo, la madre tuvo 1 hijo sin patología, se registro hipoplasia pulmonar como dato de letalidad, y el resultado perinatal fue un recién nacido vivo. (Gráfico 1)

**Casos de osteogénesis imperfecta según antecedentes familiares
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

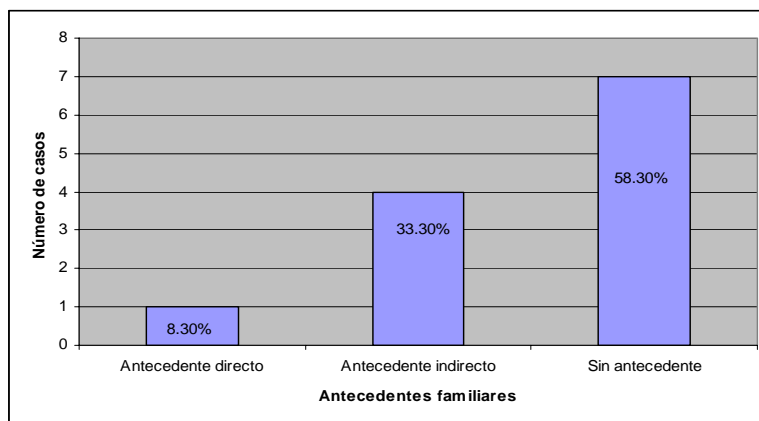


Gráfico 1.

Las semanas de gestación al diagnóstico comprenden un rango e 13.2-40.3 semanas, con un promedio de 25.1semanas, el 66.6% de los casos fueron diagnosticados en el segundo trimestre. (Gráfico 2)

**Casos diagnosticados de osteogénesis imperfecta según trimestre del embarazo
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

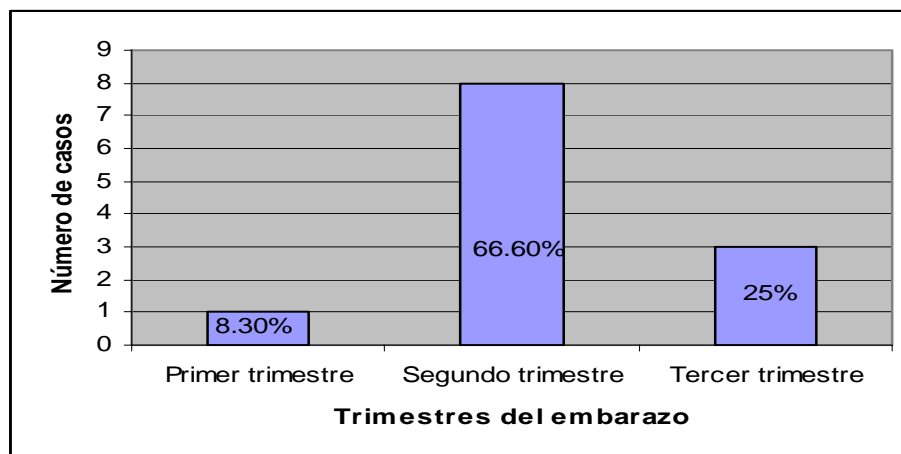


Gráfico 2

Un 58.3% de los casos presentaron alteraciones en el líquido amniótico de estos polihidramnios en el 57.4%, y oligohidramnios en el 42.8%.

En cuanto a los hallazgos ultrasonográficos en osteogénesis imperfecta el 100% presentó alteraciones musculoesqueléticas, de éstas el 91.6% con acortamiento en extremidades, 50% con alteraciones en cráneo, y el 25% alteraciones sistémicas correspondientes a cardiopatías y sistema genitourinario. (Gráfico 3)

**Casos con alteraciones estructurales en Osteogénesis Imperfecta
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

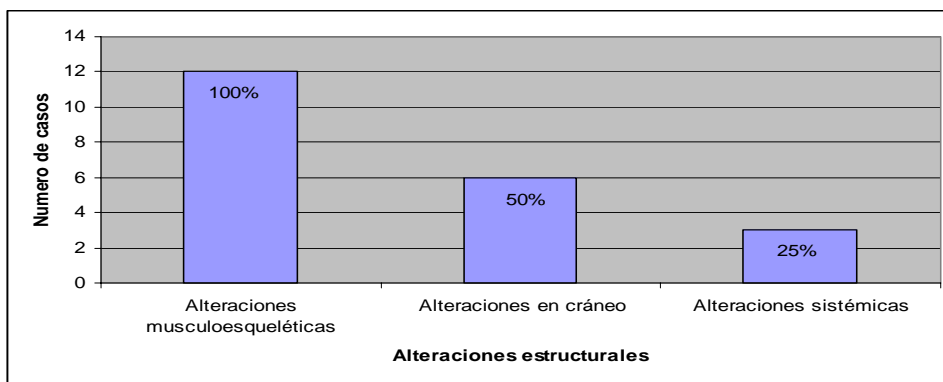


Gráfico 3

De las alteraciones musculoesqueléticas la más frecuente fue acortamiento de extremidades. (Gráfico 4)

**Casos de alteraciones músculoesqueléticas en Osteogénesis Imperfecta
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

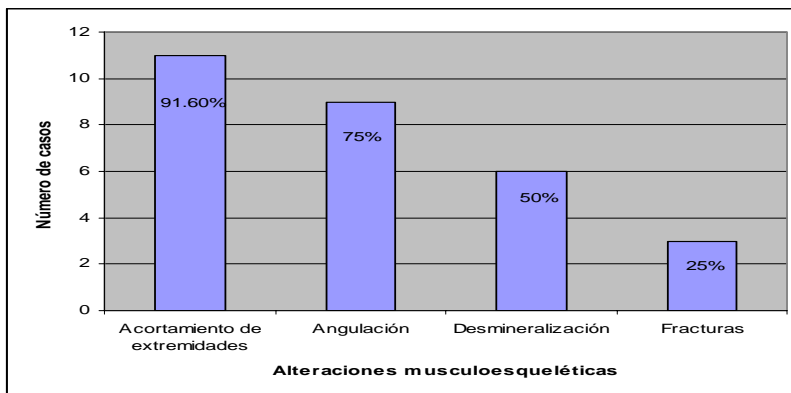


Gráfico 4

Casos osteogénesis imperfecta según acortamiento de extremidades
INPerIER
Departamento de Medicina Fetal
1995-2007

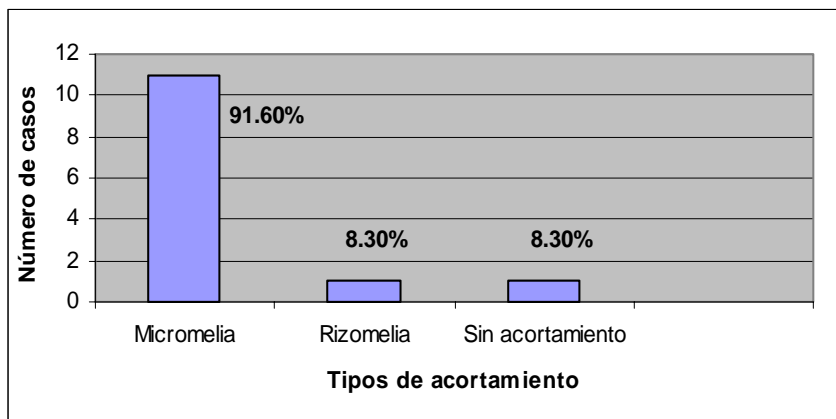


Gráfico 5.

De las alteraciones en cráneo 5 casos corresponden a abultamiento frontal, y 1 caso a macrocráneo y de las alteraciones sistémicas son 3 casos: micrognatia, alteración urinaria, y cardiopatía.

El rango de semanas de gestación a la resolución fue de 17 a 40.5 semanas con un promedio de 32.4 (Tabla 4), 50% se resolvió vía abdominal. (Gráfico 6)

Casos de Osteogénesis Imperfecta según semanas de gestación al momento de la resolución.
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

Semanas de gestación	Frecuencia	%
<20	1	8.3
20.1-27	2	16.6
27.1-33	2	16.6
33.1-36.6	2	16.6
>37.1	5	41.6
Total	12	100

Tabla 4

Número de casos de Osteogénesis imperfecta y vía de resolución según trimestre del embarazo
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

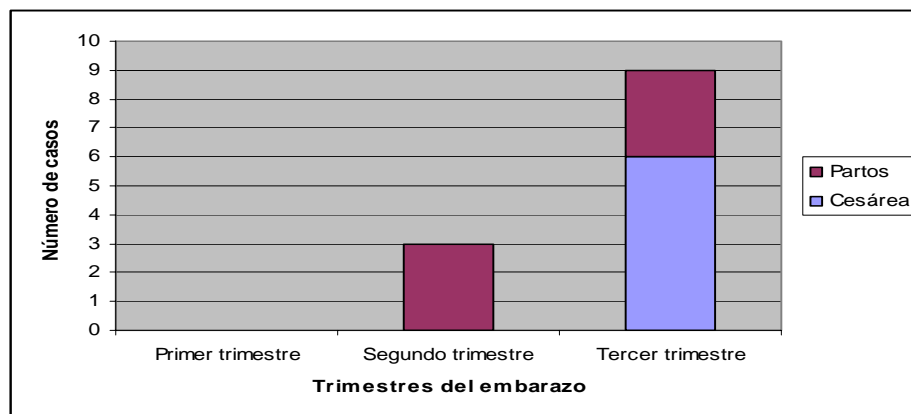


Gráfico 6

La confirmación del diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta se hizo en el 91.6% de los casos, en solo un caso no se corroboró el diagnóstico, en el resto de los casos se estableció el diagnóstico y tipo, la mortalidad global en este grupo fue de 58.3% (Tabla 5)

Frecuencia por tipo de Osteogénesis Imperfecta y mortalidad.
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

Tipo de OI	Frecuencia	%	Mortalidad	
			Frecuencia	%
Tipo I	0	0	0	0
Tipo II	9	75	6	50
Tipo III	1	8.3	0	0
Tipo IV	1	8.3	0	0
Sin especificar	1	8.3	1	8.3
Total	12	100%	7	58.3%

Tabla 5.

La mortalidad por trimestre se ubica hacia el término del embarazo, siendo todos los casos del segundo trimestre óbitos. (Gráfico 7)

**Mortalidad por trimestre en osteogénesis imperfecta
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

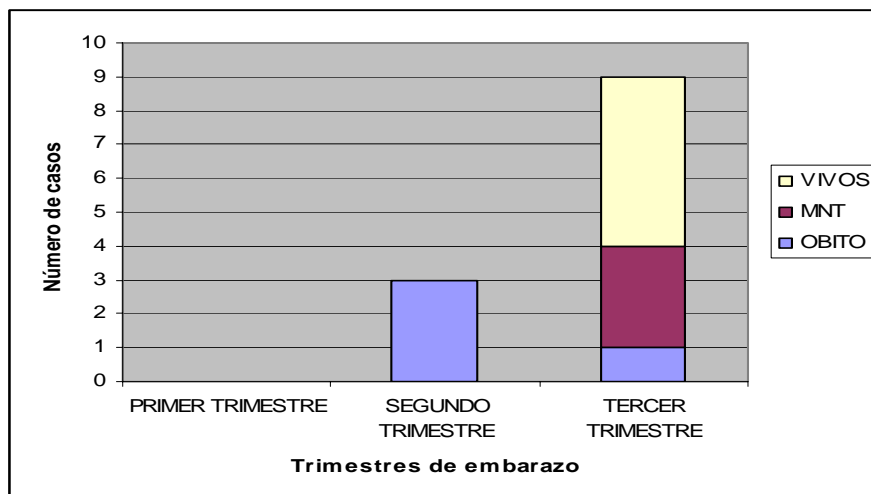


Gráfico 7.

En cuanto a datos de letalidad de los 7 casos finados, 5 presentaron datos de letalidad que corresponde al 71.4%, de éstos 2 casos (28.5%) presentaron tanto acortamiento severo de extremidades como hipoplasia pulmonar, 2 casos solo con acortamiento severo, y 1 caso con hipoplasia pulmonar como único dato de letalidad, es decir el dato de letalidad prevalente fue acortamiento severo de extremidades con 57.1%.

Displasia tanatofórica

Se diagnosticaron 9 casos de *displasia tanatofórica*, la edad promedio de presentación fue a los 28 años, el 66.6% de los casos se concentran en una edad que va de 20 a 34 años.(Tabla 6) .

Edad de las pacientes con diagnóstico fetal de Displasia Tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

EDAD (AÑOS)	NUMERO	PORCENTAJE
16-19	1	11.1
20-24	2	22.2
25-29	2	22.2
30-34	2	22.2
35-39	1	11.1
40-42	1	11.1
TOTAL	9	100%

Tabla 6

De los 9 casos en solo 1 de ellos cuentan con antecedente familiar de displasia, en una mujer de 31 años con hijo previo sano, diagnóstico de displasia tanatofórica a las 31 SDG el cual vivió al nacimiento.

Las semanas de gestación al diagnóstico van del rango de 17 a 31 semanas, con un promedio de 25 semanas, 6 casos de 9 se diagnosticaron en el segundo trimestre. (Gráfico 8)

Casos diagnosticados de displasia tanatofórica según trimestre del embarazo
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

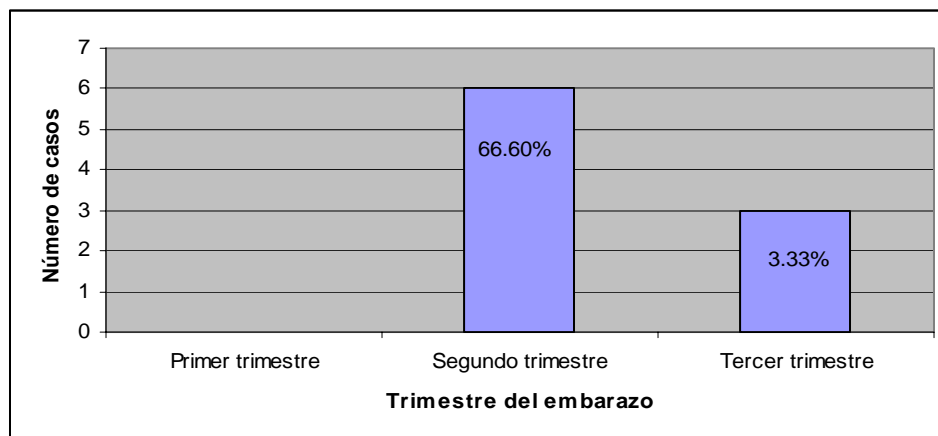


Gráfico 8

Dentro de las alteraciones de líquido amniótico se encontraron con una frecuencia de 66.6%, todos con polihidramnios.

Las alteraciones ultrasonográficas en cuanto a acortamiento de extremidades se encontraron en el 100% de los casos, otras musculoesqueléticas en el 44.4%, alteraciones en cráneo el 88.8%, sistémicas presentaron cardiopatía o alteraciones en genitales el 44.4% de los casos, alteraciones en dedos 1 caso con el 11.1%. (Gráfico 9)

**Casos con alteraciones estructurales en Displasia Tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

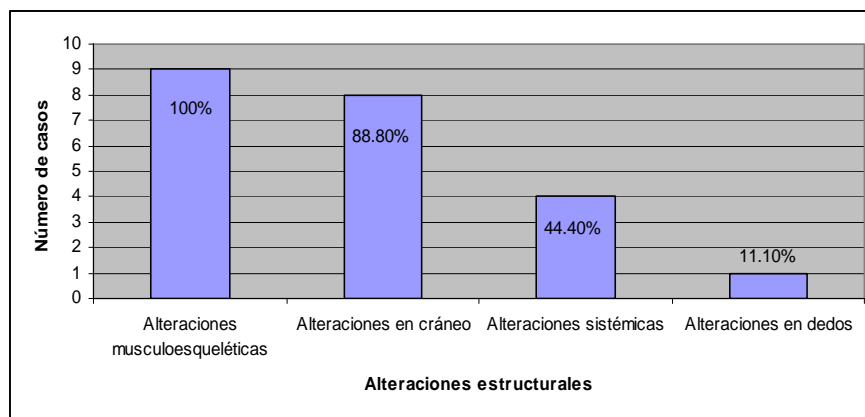


Gráfico 9

**Casos de alteraciones musculoesqueléticas en Displasia Tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

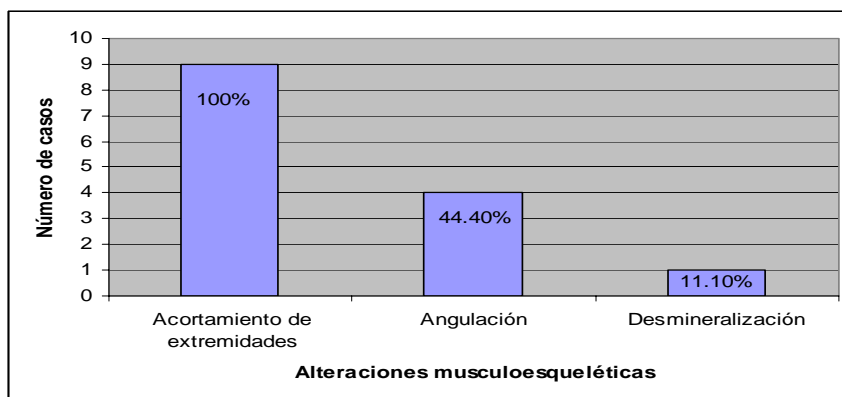


Gráfico 10

**Acortamiento de extremidades en displasia tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

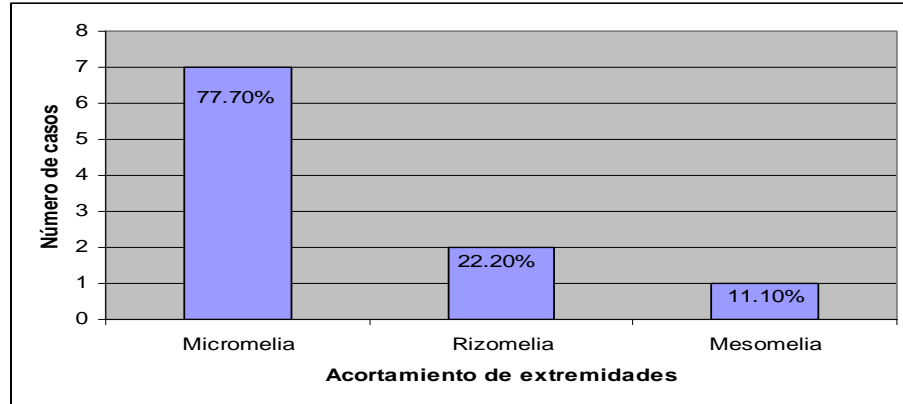


Gráfico 11

De las alteraciones sistémicas, 2 casos de cardiopatía, 1 con ascitis, 1 con alteraciones en genitales. Se aprecia un elevado número de alteraciones en cráneo (Gráfico 12)

**Alteraciones en cráneo en displasia tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

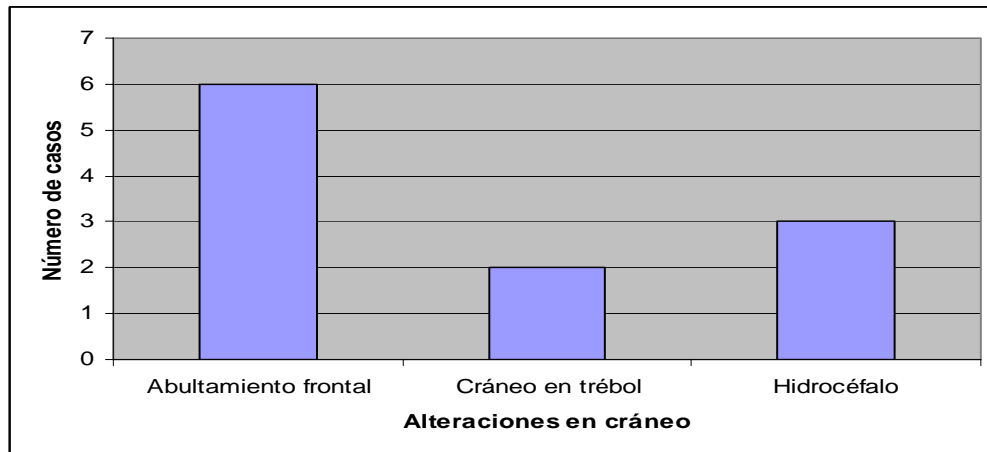


Gráfico 12

Las semanas de gestación a la resolución van de 22.1 a 40.4 SDG con un promedio de 32 semanas, con solo 3 casos resueltos en el segundo trimestre. (Tabla 7)

Casos de Displasia Tanatofórica según semanas de gestación al momento de la resolución.

INPerIER

Departamento de Medicina Materno Fetal

1995-2007

Semanas de gestación	Frecuencia	%
20.1-27	6	66.6
27.1-33	3	33.3
33.1-36.6	0	0
>37.1	0	0
Total	9	100%

Tabla 7

El 66.6% de los embarazos se resolvieron en el segundo trimestre del embarazo, el 100% de estos se resolvieron vía vaginal. (Gráfico 13)

Trimestre del embarazo en el que se resolvieron los casos de displasia tanatofórica y vía de resolución.

INPerIER

Medicina Materno Fetal

1995-2007

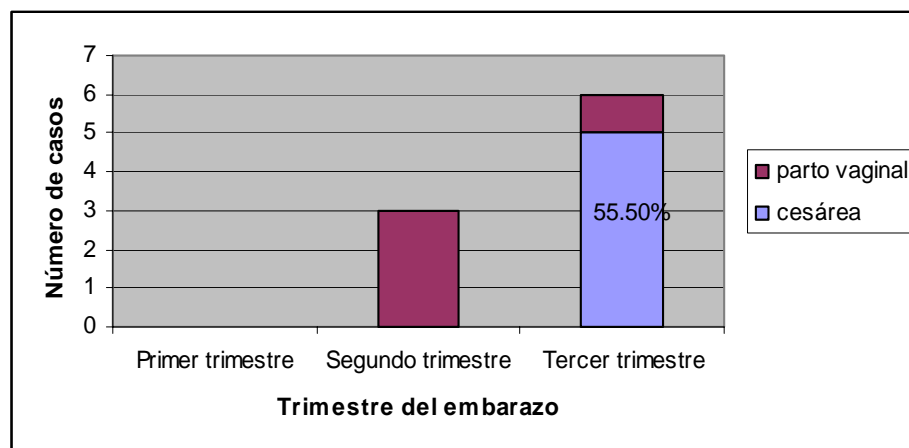


Gráfico 13

La mortalidad global fue de 88.8%, 8 de los 9 casos con datos de letalidad, todos con óbito o MNT. (Gráfico 14)

Mortalidad por trimestre en displasia tanatofórica
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

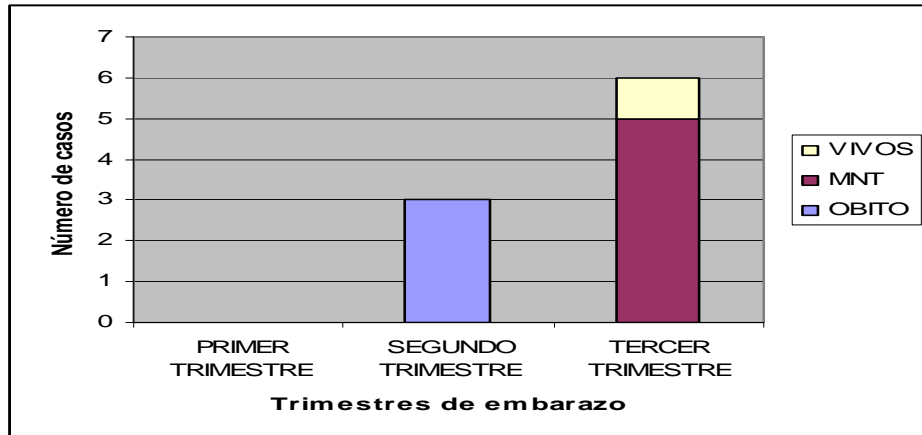


Gráfico 14

Se aprecia en displasia tanatofórica una alta mortalidad y todos los casos se identificaron con datos de letalidad, 1 caso presentó tanto acortamiento severo de extremidades como hipoplasia pulmonar, 3 casos con acortamiento severo, 4 casos con hipoplasia pulmonar.

Acondroplasia

Hubo 7 casos con *acondroplasia*, el 85.6% de los casos se concentran de los 25 a 34 años de edad. (Tabla 8)

Edad de las pacientes con diagnóstico fetal de Acondroplasia
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

Tabla 8

EDAD (AÑOS)	NUMERO	PORCENTAJE
16-19	0	0
20-24	0	0
25-29	3	42.8
30-34	3	42.8
35-39	0	0
40-42	1	14.4
TOTAL	7	100%

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares 2 casos los presentaron, en el primer caso tanto el padre como la madre tuvieron diagnóstico de acondroplasia, el diagnóstico fetal fue a las 16 semanas de gestación, presentó acortamiento severo de extremidades y la resolución fue a las 36 SDG, el desenlace perinatal fue MNT. En el segundo caso la paciente tenía 1 hija con acondroplasia, el diagnóstico del feto fue a las 26.4 SDG, la resolución a las 39.6 SDG, sin datos de letalidad, presentó MNT, ambos casos constituyen el 100% de la mortalidad global. (Gráfico 15)

**Casos con antecedentes familiares de acondroplasia
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

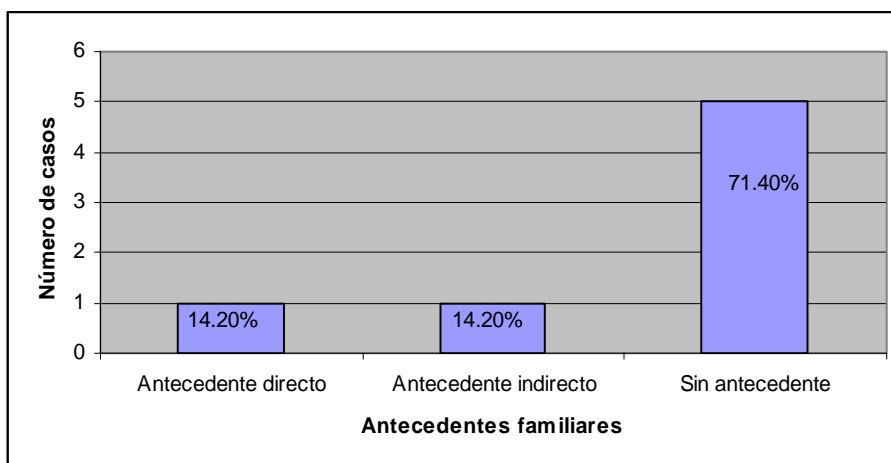


Gráfico 15

La semana de gestación promedio al diagnóstico es de 26, con un rango de 16 a 35.4 SDG. (Gráfico 16)

**Semanas de gestación al diagnóstico de acondroplasia
INPerIER
Medicina Materno Fetal
1995-2007**

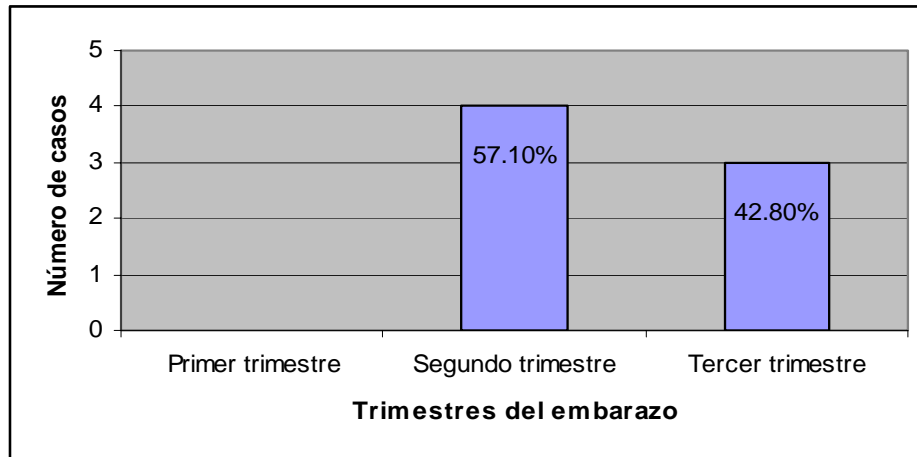


Gráfico 16

De las alteraciones ultrasonográficas se encontró un 57.1% (4 casos) con alteraciones en líquido amniótico el 100% con polihidramnios.

Las alteraciones ultrasonográficas encontradas se distribuyen de la siguiente manera: el 100% de los casos tenía acortamiento en extremidades, otras alteraciones musculoesqueléticas en 57.1% , alteraciones en cráneo el 42.8%, y en columna vertebral 2 casos con el 28.5%, no se registraron alteraciones sistémicas. (Gráfico 17)

**Casos con alteraciones estructurales en acondroplasia
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

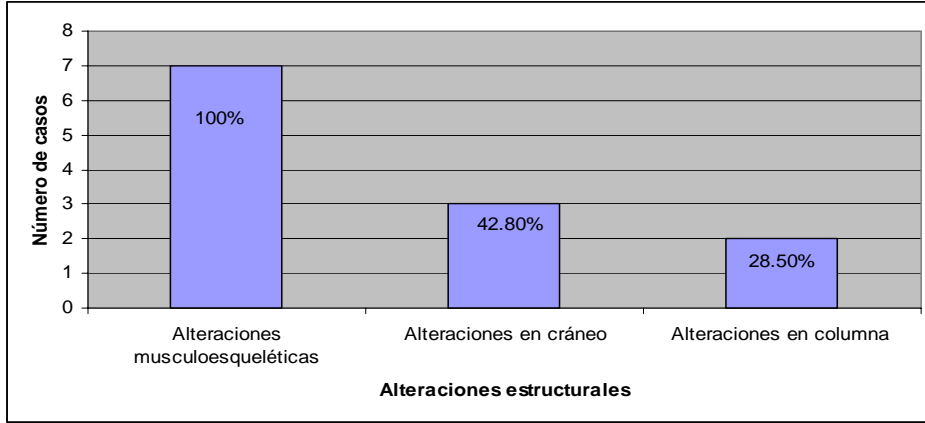


Gráfico 17

**Casos con alteraciones musculoesqueléticas de acondroplasia
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

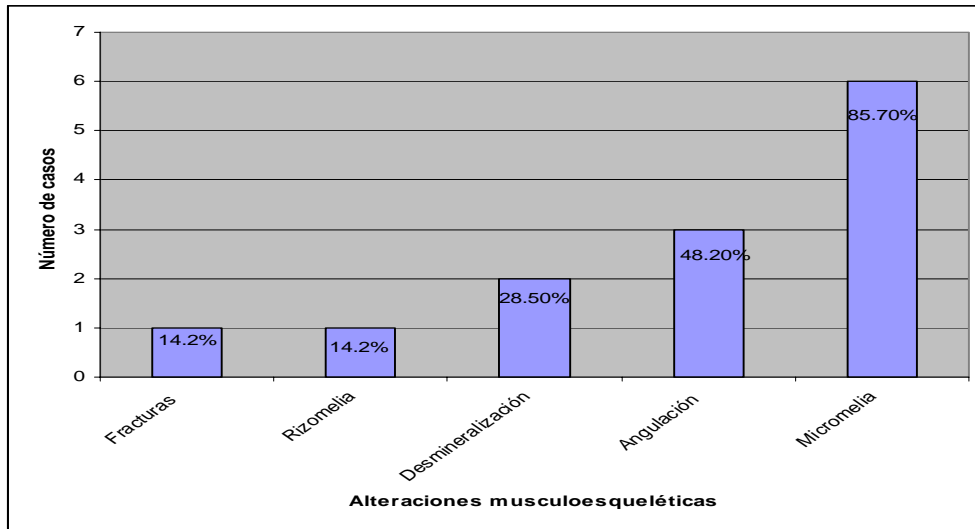


Gráfico 18

Las semanas de gestación a la resolución del embarazo van de 36 a 40.4 semanas, con un promedio de 37.4 semanas, todos se resolvieron vía abdominal, y todos los casos se resolvieron en el tercer trimestre. (Tabla 9)

**Casos de Acondroplasia según semanas de gestación al momento de la resolución.
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

Semanas de gestación	Frecuencia	%
20.1-27	0	0
27.1-33	0	0
33.1-36.6	2	28.5%
>37.1	5	71.4%
Total	9	100%

Tabla 9.

En el caso de acondroplasia se encontraron 2 muertes neonatales tempranas, en ambos casos se encontraron datos de letalidad: los dos con hipoplasia pulmonar y 1 con acortamiento severo de extremidades. Los dos casos se resolvieron en el tercer trimestre.

Displasia campomélica

Se encontraron 3 casos de *displasia campomélica* la edad de presentación al diagnóstico fue a los 29 años, rango de 23, 30 y 35 años, todos los casos fueron primigestas sin patología de base o antecedentes positivos para displasia esquelética.

Las SDG al diagnóstico en los tres casos son de 23, 24 y 34.3 semanas.

El 66.6% de los casos cursaron con alteraciones de líquido amniótico y el 100% de ellos son polihidramios.

Las alteraciones encontradas en todos los casos presentaron acortamiento de extremidades de éstas 2 casos con micromelia, 1 caso con rizomelia, otras musculoesqueléticas en el 66.6% de los casos angulación en 2 casos y desmineralización en 1 caso, el 100% con alteraciones en cráneo 2 con abultamiento frontal y 1 con hidrocefalo, y 1 caso con alteraciones en sistema urinario.

Las semanas de gestación a la resolución se ubican todos los casos con embarazo de término promedio de 39.5SDG, todos resueltos vía abdominal y sin mortalidad registrada en este grupo.

Una vez analizadas individualmente las principales displasias esqueléticas se enfocarán de una forma global las características de los diagnósticos encontrados.

EDAD

La edad más frecuente al diagnóstico en los casos revisados fue de 23 años, con un promedio de 27.3 años, mediana de 27 y DE de 6.5, mostrando una distribución normal de los datos en cuanto a la edad, la madre más joven fue de 16 años y la de mayor edad de 42, el rango con mayor número de pacientes fue el de 25 a 29 años. (Tabla 10)

**Edad de todos los casos con diagnóstico de displasia esquelética
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

RANGOS DE EDAD DE LAS PACIENTES EN ESTUDIO

	Frecuencia	%
16 - 19	9	13.0
20 - 24	16	23.2
25 - 29	18	26.1
30 - 34	16	23.2
35 - 39	7	10.1
40 - 42	3	4.3
Total	69	100.0

Tabla 1

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

En el 80% de los casos, no cuentan con antecedente familiar directo o indirecto de displasia esquelética o defectos al nacimiento, las displasias más frecuentes como antecedente positivo fueron osteogénesis imperfecta y acondroplasia. (Gráfico 19)

**Antecedentes familiares en las displasias esqueléticas más frecuentes
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

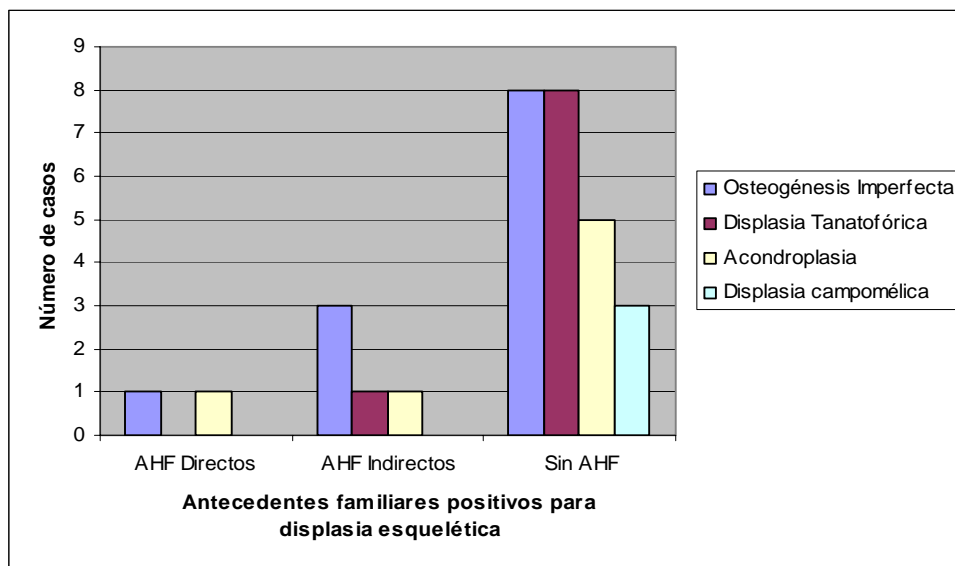


Gráfico 19

SEMANAS DE GESTACION AL DIAGNOSTICO

El promedio de edad gestacional al diagnóstico fue de 27.1 SDG, con un diagnóstico tan temprano como a las 13.2 SDG y tan tardío como a las 40.3SDG, y una DE de 6.3.

Los casos detectados antes de la semana 17 fueron el 4%, la mayor parte de ellos en el segundo trimestre con 35 casos y 33 casos en el tercer trimestre.

El diagnóstico en el primer trimestre se hizo en solo 1 paciente y se localiza en el grupo etario con mayor número de pacientes 25-29, en el mayor número de

casos el diagnóstico se hizo en el segundo trimestre con un 50.7% de los 69 casos con diagnóstico inicial de displasia esquelética. (Gráfico 20)

**Semanas de gestación al diagnóstico de displasia esquelética de todos los casos
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

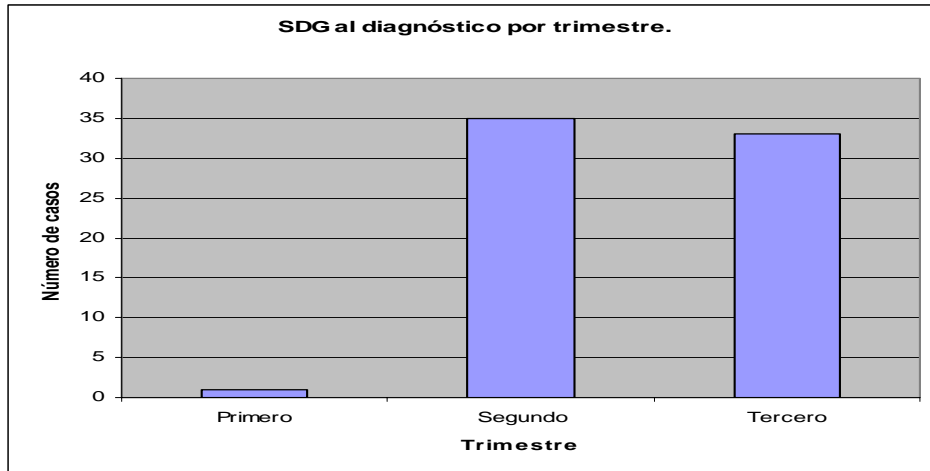


Gráfico 20

**Semanas de gestación al diagnóstico de las displasias esqueléticas más frecuentes
Departamento de Medicina Materno Fetal
INPerIER
1995-2007**

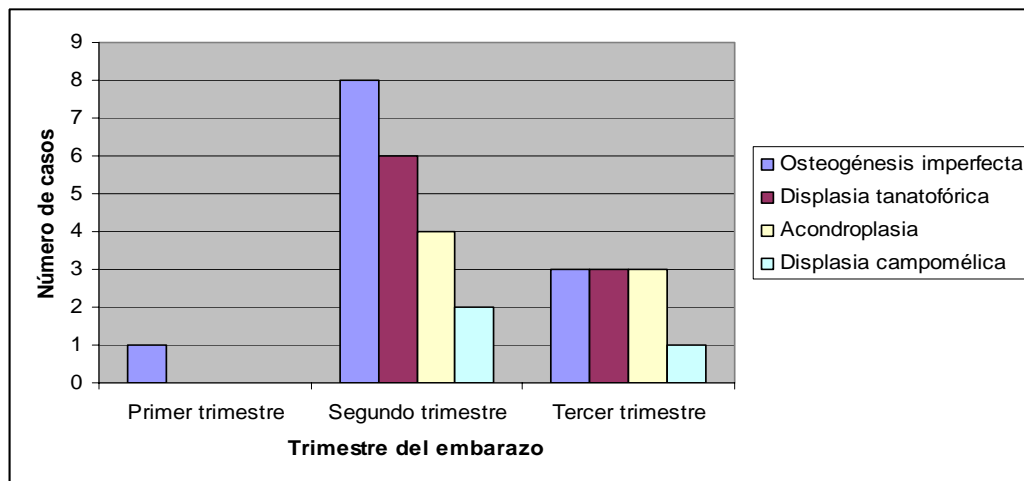


Gráfico 21

ALTERACIONES ULTRASONOGRAFICAS

Alteraciones en Líquido amniótico

Encontramos un 63.8% de alteraciones en líquido amniótico con una mayor frecuencia de polihidramnios. (Gráfico 22)

Tipo de alteraciones en líquido amniótico
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007

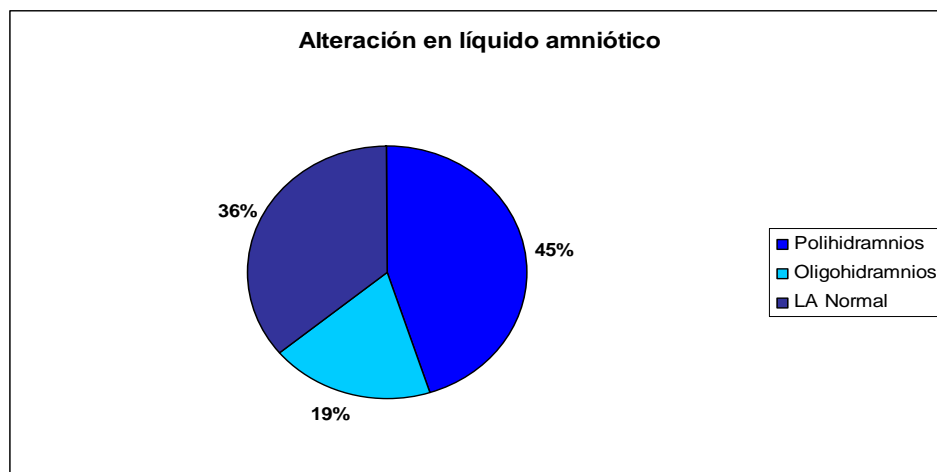


Gráfico 22

Acortamiento de extremidades

De los 69 casos se encontró que solo en 8 de ellos no tenían alteración estructural en extremidades, es decir el 88.4% presentan algún tipo de acortamiento de extremidades, de éstas la más frecuente encontrada fue micromelia 49 casos, rizomelia 13 casos, mesomelia 5, acromelia 2, ya sea solos o en combinación, la distribución se muestra a continuación:

Dentro de otras alteraciones musculoesqueléticas encontradas diferente a acortamiento de extremidades las principales fueron angulación y desmineralización, seguidas por fracturas, el 50% de los casos no solo cuenta con acortamiento extremidades sino con alguna otra alteración musculoesquelética.

De los 69 casos revisados hay un 44.9% de alteraciones en cráneo, y 5.7% de los casos presentó alteraciones en dedos y columna vertebral, distribuidos de la siguiente forma:

Hay 4 casos (5.7%) con alteración en columna vertebral entre éstas platispondilia, desmineralización, hemivertebración y ausencia de columna sacra, las displasias que presentaron estas fueron 2 casos de acondroplasia, 1 de displasia espondilocostal y un caso de síndrome dismórfico.

De las alteraciones en los dedos: 2 de polidactilia, 1 de sindactilia y 1 caso de clinodactilia (5.7%), correspondientes a 2 casos de síndrome de costillas cortas polidactilia, 1 de craneosindactilia y 1 de trisomía 18.

El 21.7% de los casos cursaron con alteraciones sistémicas, entre las más frecuentes cardiopatías, alteraciones en cara y cuello, y genitourinarios. Al observar las displasias que cursaban con estas alteraciones la más frecuente fue displasia tanatofórica seguida de osteogénesis imperfecta y displasia campomélica.

HIPOPLASIA PULMONAR

De 65 casos que concluyeron seguimiento, se presentó hipoplasia en 16 de los casos (23%), con MNT u óbito en el 80% de ellos. En 12 casos (75%) se diagnóstico hipoplasia pulmonar en el segundo trimestre, y en el grupo de edad de 20 a 29 años se concentraron la mayoría de ellos. De 61 casos con acortamiento de extremidades el 24.5% presento acortamiento severo de extremidades todos con muerte perinatal. (Gráfico 23)

**Casos y mortalidad de las principales displasias esqueléticas con letalidad
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

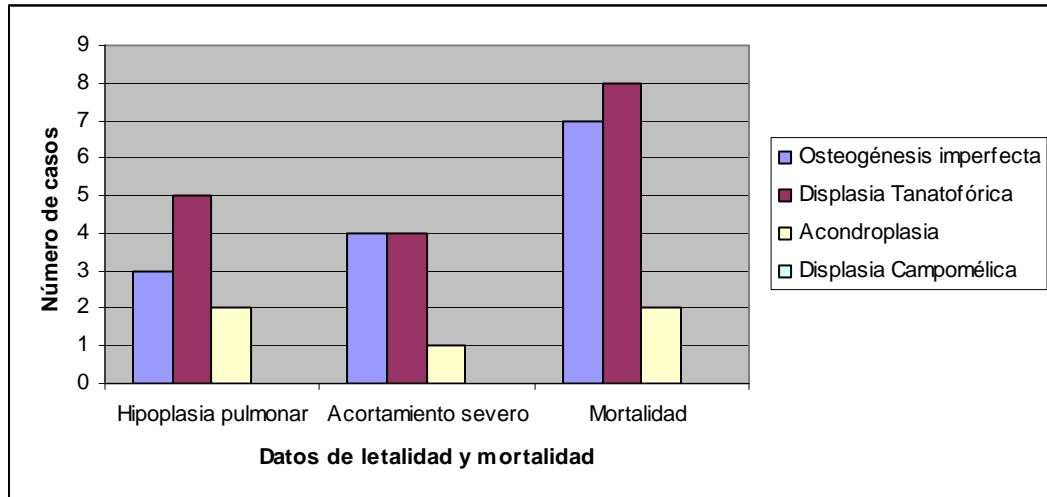


Gráfico 23

CARIOTIPO

En el 10.1% de los casos se obtuvo cariotipo de forma prenatal, todos contaron con resultado, y el 100% resultaron normal, sin embargo 1 de los casos en el diagnóstico posnatal contó con características de trisomía 18, en este caso no se realizó cariotipo de manera prenatal. Se aprecia que los casos a quienes se realizó cariotipo cuentan, además de acortamiento de extremidades, con otra alteración estructural llámese cardiopatía u otras musculoesqueléticas y urinarias.

RESOLUCION DEL EMBARAZO

La media de resolución en cuanto a semanas de gestación fue de 35.6, siendo la resolución más temprana a las 17 SDG y tan tardío a las 42 SDG, cabe destacar que en el caso de las 42 SDG la paciente tenía un mal apego al seguimiento médico con varias faltas en su control prenatal. (Tabla 11)

El 89.3% de los embarazos se resolvieron en el tercer trimestre del embarazo, solo el 10.7% en el segundo trimestre, y ninguno en el primer trimestre, la resolución fue vía abdominal en el 77% de los casos, y el 23% vía vaginal, lo anterior de un total de 65 casos, 4 no concluyeron en el INPerIER por deseo de la paciente.

**Trimestre de gestación a la resolución del embarazo en todos los casos de displasia esquelética
INPerIER
Departamento de Medicina Fetal 1995-2007**

TRIMESTRE	NUMERO (Casos)	PORCENTAJE (%)
Primero	0	0
Segundo	7	10.7
Tercero	58	89.3
TOTAL	65	100

Tabla 11

En el segundo trimestre a todos los casos se propuso interrupción del embarazo, debido a los datos de letalidad, sin embargo 3 se presentaron posteriormente con óbito y los cuatro casos restantes se preindujeron, las pacientes con datos de letalidad y diagnóstico en el tercer trimestre a ninguna se propuso resolución del embarazo.

DESENLACE PERINATAL

Contamos con una mortalidad del 46.1%, constituyendo una muerte perinatal de 4-5 por 10 000 nacimientos. (Gráfico 24)

**Mortalidad perinatal en casos con diagnóstico de displasia esquelética
INPerIER
Departamento de Medicina Materno Fetal
1995-2007**

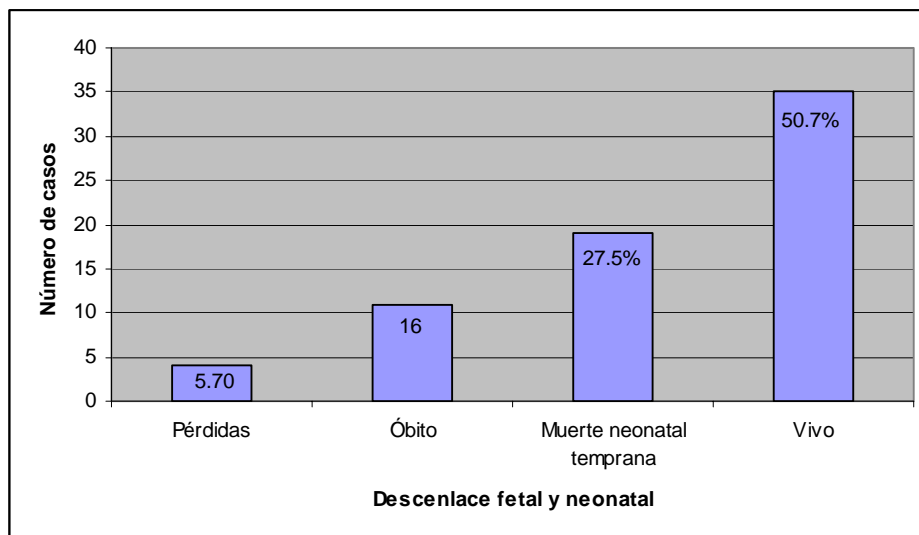


Gráfico 24

De los casos de MNT y óbito en el 53.3% de los casos se realizó necropsia la cual apoyo el diagnóstico de displasia esquelética en el 87.5% de los casos. Cabe mencionar que los datos acerca del resultado de necropsia y de seguimiento posnatal en los neonatos vivos no se encuentra acotado dentro de los archivos consultados.

DIAGNOSTICO PRENATAL Y POSNATAL

De los 69 casos iniciales, 4 no concluyeron el embarazo en el INPerIER, de los 65 casos restantes hay una coincidencia diagnóstica, en cuanto a confirmación como displasia esquelética en el 81.5% de los casos (60 casos), el diagnóstico para el tipo de displasia esquelética tuvo una precisión prenatal con posnatal en el 27.6% de los casos.

CAPITULO 4

DISCUSION

La prevalencia para los casos de displasias esqueléticas reportada en la literatura se dobla en el caso de nuestro estudio, se revela un incremento anual con leves fluctuaciones debido a que el INPerIER es un centro de referencia nacional en embarazo de alto riesgo, por lo que el presente estudio no puede ser un reflejo de la prevalencia de la patología en México, pero sí una guía debido al número de casos diagnosticados. La tendencia en la serie de casos revisados es un aumento en el diagnóstico de displasia esquelética en una casuística de 12 años.

Las displasias esqueléticas más frecuentes en la serie son equiparables a las reportada en la literatura siendo en nuestro Instituto la mayormente diagnosticada la Osteogénesis imperfecta, las prevalencias se duplican o triplican en cada una de las displasias encontradas por ser centro de referencia en patología perinatal. De los 65 casos estudiados se diagnosticaron 22 tipos diferentes de displasias esqueléticas.

En el estudio individual de las displasias más frecuentes hay gran coincidencia de las alteraciones estructurales encontradas en comparación con otras series, se aprecia un incremento notable en la prevalencia de cada una de ellas acorde con la prevalencia global de displasia esquelética encontrada en el estudio.

La displasia más frecuente fue *osteogénesis imperfecta (OI)* la mayoría de los casos se concentran en el grupo de edad reproductiva, se encontraron antecedentes familiares positivos destacando en osteogénesis imperfecta tipo IV de la cual se describe un patrón autonómico dominante que puede explicar esta relación; la mayoría de los diagnósticos se realizaron en el segundo trimestre y solo el 8.3% de los casos en el primero, lo anterior refleja un diagnóstico tardío en una patología que proporciona alteraciones estructurales tempranas como lo es la osteogénesis imperfecta tipo II que es la más frecuente reportada y la más común encontrada en el estudio; todos los casos de OI tuvieron alteraciones musculoesqueléticas, seguidas por alteraciones en cráneo en la mita de los casos un porcentaje importante e infrecuente sin embargo sí se reporta la presencia de hidrocefalo como anomalía asociada; de las alteraciones estructurales destaca que el 91.6% cursaron con acortamiento de extremidades y de estos la micromelia

fue prevalente, además de angulación y desmineralización compatibles con los defectos más frecuentes al diagnóstico. Se apreció el tipo más frecuente de diagnóstico ya mencionado, la osteogénesis imperfecta tipo II en el 75% de los casos, con el 50% de mortalidad, lo anterior dado que es el tipo más diagnosticado prenatalmente y de mayor mortalidad, la resolución del embarazo se orientó hacia el tercer trimestre., la mortalidad global fue alta de 58.3% y la coincidencia con datos de letalidad fue del 71.4%, baja en comparación con los reportes que mencionan que con datos de letalidad la mortalidad es de 90 a 100%.

En el caso de *displasia tanatofórica* la presentación de los casos se da en el rango de mujeres en edad reproductiva, no hay antecedentes familiares de importancia; en esta displasia se aprecia un mayor número de diagnósticos en el segundo trimestre probablemente debido a que al ser una displasia letal, los datos de óbito o MNT son encontrados más sencillamente, la base del diagnóstico es acortamiento severo de extremidades y tórax estrecho, ambas características de letalidad y presentes en 8 de los 9 casos que se presentaron y todos con MNT u óbito. Las características predominantes son acortamiento de extremidades con angulación y desmineralización, en más de la mitad de los casos hay alteraciones en cráneo seguidas por sistémicas; las alteraciones en cráneo compatible con cráneo en trébol que lleva a hidrocefalo y posteriormente abultamiento frontal, todos encontrados en el estudio. Llama la atención que la resolución se orienta al segundo trimestre con 66.6% de los casos vía vaginal, que puede ser explicado por la pérdida de la vitalidad del producto en etapas tempranas y corroborando una alta mortalidad con 88.8% de los casos, sin embargo se deberá prestar mayor atención a los datos de letalidad en relación con mortalidad.

Los casos de *Acondroplasia* se concentran también en el grupo en edad reproductiva, en antecedentes heredofamiliares destacan 2 casos de los cuales en uno los padres padecían acondroplasia y el neonato falleció, el diagnóstico en los que presentaron el antecedente de acondroplasia fue más temprano por lo que inferimos se deberá interrogar intencionadamente los antecedentes de displasia esquelética, en general el diagnóstico fue más temprano con 57.1% de casos diagnosticados en el segundo trimestre destaca como alteración llamativa, polihidramnios en todos los casos así como todos los casos con acortamiento en extremidades, el signo más obvio reportado es micromelia el cual se presentó en el estudio en el 85.7% de los casos acertadamente seguida de angulación y desmineralización, pero en ninguno de los casos se apreció depresión del puente nasal otro dato característico, hubo alteraciones en columna vertebral importante pues es una de las condiciones que causan morbilidad posnatal por lo que deben buscarse intencionadamente en esta patología, pues es la displasia esquelética no letal más frecuente. Destaca que todos los casos se resolvieron en el tercer

trimestre, es decir al ser una displasia no letal se continua el embarazo, en esta serie se encontró el 28.5% de mortalidad con MNT.

En el caso de *displasia campomélica* al igual que en las tres displasias más frecuentes se presenta en el grupo de mujeres en edad reproductiva, se obtuvo como hallazgo en esta displasia que todas las pacientes fueron nuligestas y sanas y sin antecedentes familiares para displasia esquelética, es diagnóstico se realizó la mayoría en el segundo trimestre dos de 3 casos con polihidramnios, esta entidad es caracterizada como un desarrollo anormal de la curvatura de los huesos largos particularmente en extremidades inferiores, hipoplasia de la escápula, que es uno de los datos para diferenciar con osteogénesis imperfecta, e hidronefrosis; de los tres casos encontrados en 2 se apreció angulación como característica dominante, 1 con hidronefrosis y en todos alteraciones en el cráneo, lo que coincide con los datos diagnósticos publicados. No se reportó mortalidad en este grupo.

La edad a la que se diagnosticaron los casos sigue una distribución normal demostrando que los extremos de la vida no son factores de riesgo para presentar la patología, los casos se presentaron desde la adolescencia hasta mujeres de 42 años, sin embargo se aprecia una concentración del número de pacientes en la edad de 25 a 29 años pues constituye el grupo en edad reproductiva, lo anterior es un común en las cuatro principales displasias esqueléticas.

Se demostró que hay un bajo porcentaje de casos con antecedentes familiares de displasia esquelética en las pacientes estudiadas por lo que no se establece relación familiar directa con displasia esquelética, entendible pues el patrón genético son generalmente mutaciones de novo, las menos recesivas y dominantes. Sin embargo hay displasias que tienen un trastorno dominante o recesivo lo cual es importante para asesoría genética y pronóstico por lo que en todos los casos se deberá interrogar dichos antecedentes.

La edad gestacional a la que se realiza el diagnóstico de displasia muestra un promedio de 27.1 SDG, la mayoría de los casos en el segundo trimestre en las cuatro displasias más frecuentes, solo el 4% de los casos se diagnosticaron antes de la semana 17 de gestación, no compatible con el reporte de 25% de diagnóstico temprano en la literatura, se puede explicar dado que el INPerIER no

es un centro de contacto primario con la población, es decir las pacientes son referidas una vez que se hizo 1 o 2 ultrasonidos en otra Institución o medio particular, por lo que es necesario la evaluación completa en el primer contacto con la paciente.

Dentro de las alteraciones ultrasonográficas más frecuentes en los casos de displasia se describía inicialmente alteraciones en el líquido amniótico lo cual fue corroborado en 68% de los casos siendo más frecuente polihidramnios, por lo que en general se puede decir que la mayoría de las displasias esqueléticas se presentaran con alteración en la cantidad de líquido amniótico.

De las alteraciones estructurales de los 60 casos con diagnóstico displasia esquelética solo el 12% no presentó alteración estructural en extremidades por lo que esta alteración sigue siendo una de las bases para el diagnóstico. La alteración más frecuente fue acortamiento de extremidades donde micromelia se encontró en 64% de los casos seguida de rizomelia y mesomelia, hasta la mitad de los casos se acompañó con otras alteraciones musculoesqueléticas, es compatible con los resultados puesto que la displasia esquelética más frecuente encontrada fue osteogénesis imperfecta que tiene como característica acortamiento de extremidades caracterizada con micromelia. A su vez se encontraron presentes otras alteraciones en columna vertebral, dedos y sistémicas en porcentajes no despreciables dado que las displasias esqueléticas cursan no solo con alteraciones en huesos largos sino también en otros sistemas, y apoyan, descartan u orientan el diagnóstico, es decir los datos encontrados con alteración estructural en dedos aunque fue solo el 5.7% de los casos orientaron y apoyaron el diagnóstico de síndrome de costillas cortas polidactilia.

Es importante determinar las alteraciones sistémicas mediante la revisión ultrasonográfica, en nuestra serie se encontraron el 21.7% de alteraciones sistémicas no despreciables en el sentido de que las displasias esquelética tienen el mas del 50% de sobrevida y estas alteraciones constituyen parte del pronóstico.

En el 89.3% de los casos se resolvió el embarazo en el tercer trimestre y la mayoría fue por cesárea, esto se puede explicar dada la sobrevida de las displasias no letales, y la decisión de la cesárea por la patología de base y las alteraciones sistémicas co-mórbidas.

De los datos de letalidad encontrados se corroboró una alta mortalidad del 80 al 100% dependiendo del dato ultrasonográfico evaluado, el manejo en este grupo se aprecia la siguiente conducta, en embarazos tempranos, es decir primero y segundo trimestre se propuso resolución del embarazo evaluado previamente por un comité de bioética, no así en el tercer trimestre.

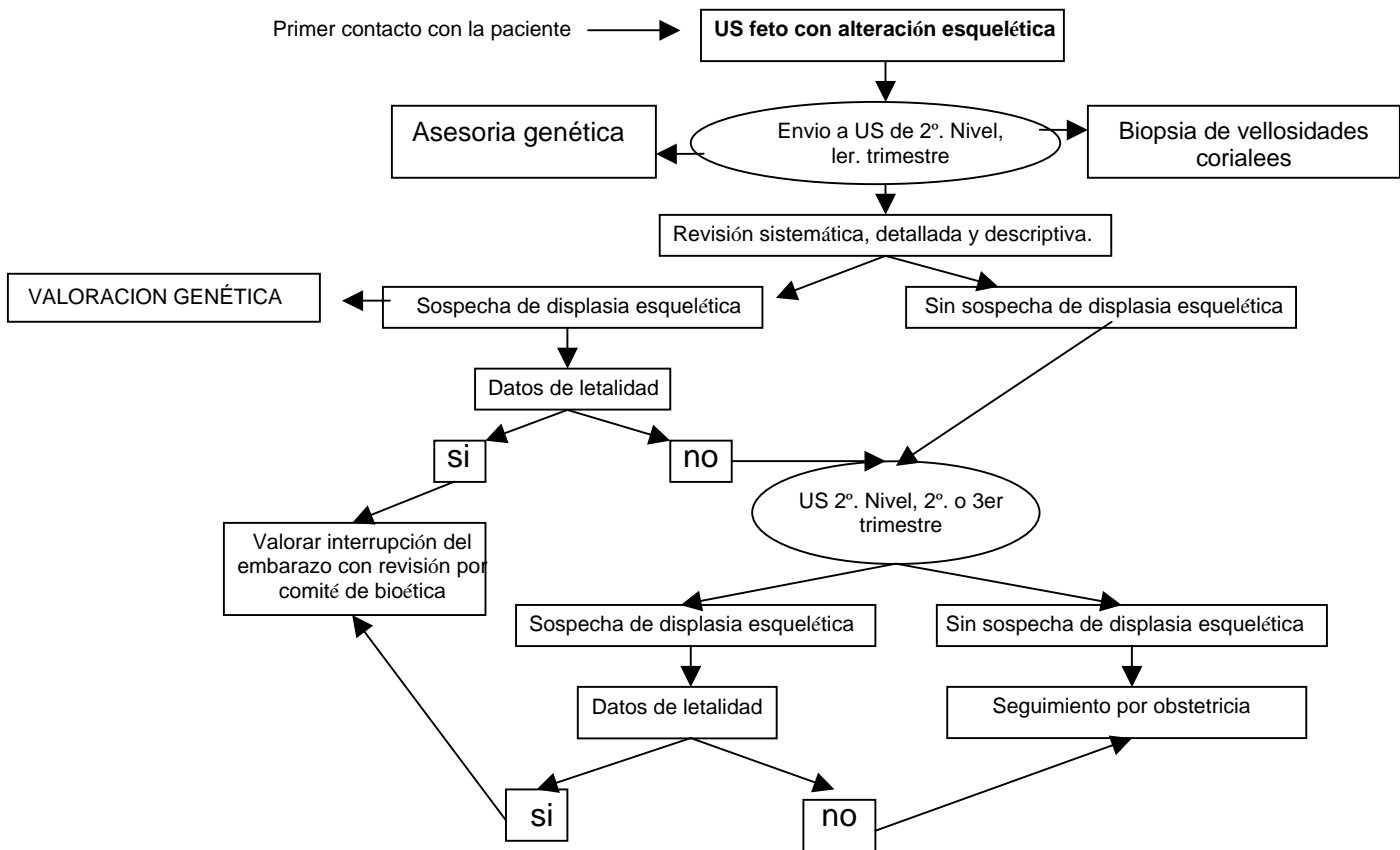
La frecuencia de displasia dentro de las muertes perinatales es de 9.1/1000, 25% se reportan como óbito, y un 32% mueren en el periodo neonatal, hay un 43.5% en nuestra serie de casos de mortalidad perinatal con MNT en un 27.5%, es decir de los casos de displasia esquelética cerca de la mitad de ellos cuentan con un resultado adverso, por lo que se destaca nuevamente la necesidad de establecer los datos de letalidad y someter a revisión cada uno de los casos para ofrecer medidas terapéuticas como interrupción o seguimiento del embarazo con el menor riesgo, por lo que es imperante el seguimiento de los casos y la asesoría conjunta e integral por personal médico, perinatólogos, genetistas y ortopedistas en todas las etapas, prenatal, natal y posnatal.

Un diagnóstico certero requiere una detección temprana de hallazgos ultrasonográficos compatibles con la patología, una descripción basta y detallada de ellos, una revisión genética del caso y la realización de estudios complementarios; a pesar de las facilidades crecientes para el diagnóstico de las displasias esqueléticas que incluye diagnóstico histológico, radiológico, ultrasonográfico y molecular, se reporta hasta un 7% de los casos sin corroborar diagnóstico, en nuestra serie se encontró una precisión diagnóstica satisfactoria, más no excelente.

Por lo que al constituir las displasias esqueléticas un grupo con características definidas se torna necesario el correcto diagnóstico prenatal para poder ofrecer un pronóstico, consejería y manejo multidisciplinario.

Ante los resultados descritos se puede establecer un flujograma de manejo que facilite el diagnóstico certero, temprano y por lo tanto pronóstico.

Figura I.



En el primer contacto de caso con sugerencia de displasia esquelética solicitar US segundo nivel, lo anterior basado en que el 25% de los diagnósticos puede realizarse antes de las 16 semanas de gestación, además de solicitar biopsia de vellosidades coriales si las semanas de gestación lo permiten y valoración temprana por genética.

Descripción sistemática y detallada de los defectos encontrados.

Revaloración ultrasonográfica seriada, por lo menos 2 US de segundo nivel primer y segundo trimestre ante caso de sospecha.

Con diagnóstico presuncional informe temprano a genética para someter a valoración del comité de bioética.

Asesoría pronostica en todos los casos. Seguimiento posnatal.

Lo anterior nos dará un diagnóstico más temprano, mayor precisión diagnóstica, asesoría integral y un mayor beneficio al binomio materno fetal, así como un impacto social considerable pues bien se podrá no solo interrumpir tempranamente embarazos cuya patología curse con datos de letalidad, sino continuar y mejorar la calidad de vida familiar de aquellos que continúen.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

Se encontró una elevada prevalencia de displasias esqueléticas, lo que constituye un buen número de casos lo cual permitió analizar la metodología usada institucionalmente para el diagnóstico y seguimiento de estas pacientes, se puede concluir que se requiere mejorar el diagnóstico temprano para el caso de displasia esquelética, para así lograr un seguimiento integral, oportuno y multidisciplinario con los servicios de genética, medicina fetal, pediatría, y radiología. Así como tener acceso a intervención terapéutica como resolución del embarazo una vez verificados el diagnóstico y la letalidad e la displasia y subsecuentemente ofrecer consejería genética.

El presente estudio nos permite visualizar la necesidad en el avance de técnicas moleculares, ingeniería genética en si, y estudios de imagen que apoyen el diagnóstico y permitan aumentar la precisión diagnóstica.

Lo anterior para el bienestar fetal y materno base de la familia y la sociedad.

CAPITULO 6

APENDICES

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

FICHA DE IDENTIFICACION.

Nombre: _____

Edad: _____

Dirección: _____

ANTECEDENTES RELEVANTES.

AHF positivos a alteraciones
esqueléticas: _____

APNP. Toxicomanía en alguno de los padres: Si _____
No _____

APP. Alguna enfermedad en la madre: Si _____ No _____

Especificar _____ Tratamiento
(fármacos) _____

AGO. M _____ R _____ IVSA _____ #PS _____ G _____ P _____
C _____ A _____ PAP _____

Edad en el primer embarazo _____

Hijos previos con dx. De displasia esquelética _____ Tipo: _____

Cómo y dónde se hizo el diagnóstico _____

Está vivo: Si _____ Manejo especial: _____

No _____ Causa de fallecimiento _____

EMBARAZO ACTUAL:

Motivo de referencia a MMF: _____

Diagnóstico de alteración estructural fetal: Si _____ No _____Cuál: _____

Realizado por US: ExtraINPer _____ INPer I nivel _____ INPer II nivel _____

Evaluación por otro motivo, especificar: _____

Edad de la paciente al momento del diagnóstico de displasia esquelética

Semanas de gestación al momento del diagnóstico de displasia esquelética _____

Datos ultrasonográficos II N: _____

Alteración de LA

Acortamiento de extremidades

Desmineralización _____ Fracturas _____ Contracturas _____

Ausencia ósea _____ Angulación _____ Hipoplasia pulmonar

Polidactilia preaxial _____ Polidactilia posaxial _____

Sindactilia _____ Alteraciones de cráneo _____

Alteraciones de columna vertebral _____

Otras alteraciones estructurales: _____

Cariotipo o estudio molecular: Si _____ No _____ Prenatal _____ Posnatal _____

Cuál: _____

Hallazgos al nacimiento:

Semanas de gestación al momento de la resolución del embarazo_____

Vía de resolución: abdominal_____ vaginal_____

Peso:_____ Apgar:_____ SA_____ Talla:_____ Óbito_____

MNT:_____ Vive Y evolución:_____

Se realizó necropsia: Si_____ No_____

Cuál fue el diagnóstico posnatal?_____

El estudio posnatal corroboró el diagnóstico prenatal: Si_____ No_____

ANEXO 2

CLASIFICACION DE DISPLASIAS ESQUELETICAS.

TABLE I. Update of Classification of Constitutional Disorders of Bone*

Osteochondrodysplasia	Mode of inheritance*	OMIM syndrome	Comments	Chromosome locus	Gene	Gene product	OMIM gene/protein
Osteochondrodysplasias							
1. Achondroplasia group							
Thanatophoric dysplasia, type I (includes San Diego Type)	AD	187600		4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	134934
Thanatophoric dysplasia, type II	AD	187601		4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	134934
Achondroplasia	AD	100800		4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	134934
Hypochondroplasia	AD	146000		4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	134934
Hypochondroplasia	AD	146000		other			
SADDAN (severe achondroplasia, developmental delay, acanthosis nigricans)	AD	134934		4p16.3	<i>FGFR3</i>	FGFR3	
2. Severe spondylodysplastic dysplasias							
Lethal platyspondylic skeletal dysplasias (Torrance type, Luton type)	SP	270230					
Achondrogenesis type 1A	AR	200600					
Opsismodysplasia	AR	258480					
SMD Sedaghatian type	AR	250220	See also: thanatophoric dysplasia, types I/II achondrogenesis types IB/II and group 3.				
3. Metatropic dysplasia group							
Fibrochondrogenesis	AR	228520					
Schneckenbecken dysplasia	AR	269250					
Metatropic dysplasia (various forms)	AD	156530					
4. Short-rib dysplasia (SRP) (with or without polydactyly) group							
SRP type I/III (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR	263510					
SRP type II (Majewski)	AR	263520					
SRP type IV (Beemer)	AR	269860					
Asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune)	AR	208500					
Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld dysplasia)	AR	225500		4p16			
Thoracolumbar pelvic dysplasia (Barnes)	AD	187760					
5. Atelosteogenesis-omodysplasia group							
Atelosteogenesis type I (includes "Boomerang dysplasia")	SP	108720					
Omodysplasia I (Maroteaux)	AD	164745					
Omodysplasia II (Borochowitz)	AR	258315					
Atelosteogenesis type III	AD	108721					
de la Chapelle dysplasia	AR	256050	See also: Group 6	5q32-q33	<i>DTDST</i>	Sulfate transp.	
6. Diastrophic dysplasia group							
Achondrogenesis 1B	AR	600972		5q32-q33	<i>DTDST</i>	Sulfate transp.	
Diastrophic dysplasia	AR	222600		5q32-q33	<i>DTDST</i>	Sulfate transp.	
MED Autosomal Recessive type	AR	226900	See also: Group 11	5q32-q33	<i>DTDST</i>	Sulfate transp.	
7. Dyssegmental dysplasia group							
Dyssegmental dysplasia, Silverman-Handmaker type	AR	224410			<i>PLC (HSPG2)</i>	Perlecan	

Dysegmental dysplasia, Rolland-Desbuquois type	AR	224400					
8. Type II collagenopathies							
Achondrogenesis II (Langer-Saldino)	AD	200610		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Hypochondrogenesis	AD	200610		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Spondyloepiphyseal dysplasia (SED) congenita	AD	183900		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	AD	184250		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Kniest dysplasia	AD	156550		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
SED Namaqualand type	AD	142670		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Spondyloperipheral dysplasia	AD	271700		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Mild SED with premature onset arthrosis	AD			12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
Stickler dysplasia type I	AD	108300		12q13.1-q13.3	COL2A1	Type II collagen	120140
9. Type XI collagenopathies							
Stickler dysplasia type II	AD	604841	Heterogeneous with or without ocular involvement				
Stickler dysplasia type III	AD	184840	Without ocular involvement	1p21	COL11A1	Type XI collagen	120280
Marshall syndrome	AD	154780		1p21	COL11A1	Type XI collagen	120280
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED)	AR	215150		6p21.3	COL11A2	Type XI collagen	120290
Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED)	AD	215150		6p21.3	COL11A2	Type XI collagen	120290
10. Other spondyloepi-(meta)-physeal [SE(M)D] dysplasias							
X-linked SED tarda	XLD	313400		Xp22.2-p22.1	SEDL	SEDLIN	300202
SEMD Handigodu type	AD?		? the same as Mseleni joint disease				
Progressive pseudorheumatoid dysplasia	AR	208230		6q22-q23	WISP3		603400
Dyggve-Melchior-Clausen dysplasia	AR	223800				Transcription factor	
Wolcott-Rallison dysplasia	AR	226980		2p12	EIF2AK3		
Immuno-osseous dysplasia (Schimke)	AR	242900					
Schwartz-Jampel syndrome	AR	255800		1q36-34	PLC (HSPG2)	Perlecan	142461
SEMD with joint laxity (SEMDJL)	AR	271640					
SEMD with multiple dislocations (Hall) (leptodactylic type)							
SPO NASTRIME dysplasia	AR	271510					
SEMD short limb-abnormal calcification type	AR	271665	See also: Group 12				
SEMD Pakistani type	AR	603005		10q23-24	PAPSS2	PAPSS2	603005
Anauxetic dysplasia	AR		See: opsismodysplasia Group 2				
11. Multiple epiphyseal dysplasias & pseudoachondroplasia							
Pseudoachondroplasia	AD	177170	See also: Groups 8/10	19p12-13.1	COMP	COMP	600310
Multiple epiphyseal dysplasia (MED)	AD	132400	See also: Group 6	19p13.1	COMP	COMP	600310
(Fairbanks and Ribbing types)	AD	600204		1p32.2-33	COL9A2	Type IX collagen	120260
	AD	600969		20q13.3	COL9A3	Type IX collagen	120270
	AD			2p23-24	MATN3	Matrilin 3	602109
Familial hip dysplasia (Beukes)	AD	142669		4q35			

TABLE I. (Continued)

	Mode of Inheritance*	OMIM syndrome	Comments	Chromosome locus	Gene	Gene product	OMIM gene/protein
Osteochondrodysplasia							
12. Chondrodysplasia punctata (CDP) (stippled epiphyses group)							
Rhizomelic CDP type 1	AR	215100		6q22-q24	<i>PEX7</i>	PTS2 receptor	601757
Rhizomelic CDP type 2	AR	222765		1q42	<i>DHPAT</i>	DHAPAT	602744
Rhizomelic CDP type 3	AR	600121		2q31	<i>AGPS</i>	ADHAPS deficiency	603051
CDP Conradi-Hünermann type	XLD	302960		Xp11.23-11.22	<i>EBP</i>	EBP	300205
CDP X-linked recessive type (brachytelephalangic)	XLR	302940 302950		Xp22.3	<i>ARSE</i>	Arylsulfatase E	300180
CDP Tibia-metacarpal type	AD	118651					
CHILD (limb-reduction-ichthyosis)	XLD	308050		Xp11	<i>NSDHL</i>		
CHILD (limb-reduction-ichthyosis)	XLD	308050		Xq28	<i>NSDHL</i> <i>EBP</i>		300275 300205
Hydrops-ectopic calcification-moth-eaten appearance HEM (Greenberg dysplasia)	AR	215140					
Dappled diaphyseal dysplasia	AR						
13. Metaphyseal dysplasias							
Jansen type	AD	156400		3p22-p21.1	<i>PTHR</i>	PTHR/PTHRP	168468
Schmid type	AD	156500		6q21-q22.3	<i>COL10A1</i>	COL10 α chain	120110
Cartilage-Hair-Hypoplasia (McKusick)	AR	250250		9p13	<i>MRMP</i>		
Metaphyseal anadysplasia (various types)	AD/XLD	309645					
Metaphyseal dysplasia with pancreatic insufficiency and cyclic neutropenia (Shwachmann Diamond)	AR	260400					
Adenosine deaminase (ADA) deficiency	AR	102700		20q-13.11	<i>ADA</i>	Adenosine deaminase	102700
Metaphyseal chondrodysplasia Spahr type	AR	250400					
Acroscyphodysplasia (various types)	AR	250215					
14. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)							
Spondylometaphyseal dysplasia Kozlowski type	AD	184252					
Spondylometaphyseal dysplasia (Sutcliffe/corner fracture type)	AD	184255					
SMD with severe genu valgum (includes Schmidt and Algerian types)	AD	184253					
			See also: SMD Sedaghatian type (Group 2)				
15. Brachyolmia spondylodysplasias							
Hobaek (includes Toledo type)	AR	271530-630					
Maroteaux type	AR						
Autosomal dominant type	AD	113500					
16. Mesomelic dysplasias							
Dyschondrosteosis (Leri-Weill)	AD	127300		Xpter-p22.32	<i>SHOX</i>		
Langer type (homozygous dyschondrosteosis)	AR	249700		Xpter-p22.32	<i>SHOX</i>		
Nievergelt type	AD	163400					

Kozlowski-Reardon type	AR					
Reinhardt-Pfeiffer type	AD	191400				
Werner type	AD	188770				
Robinow type, dominant	AD	180700				
Robinow type, recessive	AR	268310	9q22	<i>ROR2</i>	NTRKR2	
Mesomelic dysplasia with synostoses	AD	600383				
Mesomelic dysplasia Kantaputra type	AD	156232	2q24-q32			
Mesomelic dysplasia Verloes type	AD	600383				
Mesomelic dysplasia Savarirayan type						
17. Acromelic dysplasias						
Acromicric dysplasia	AD	102370				
Geleophysic dysplasia	AR	231050				
Myhre dysplasia		139210				
Weill-Marchesani dysplasia	AR	277600				
Trichorhinophalangeal dysplasia types I/III	AD	190350	8q24.12	<i>TRPS1</i>		
		190351				
Trichorhinophalangeal dysplasia type II (Langer-Giedion)	AD	150230	8q24.11-q24.13	<i>TRPS1</i> <i>EXT1</i>		
Brachydactyly type A1	AD	112500	2q35-36	<i>IHH</i>		600726
Brachydactyly type A2	AD	112600				
Brachydactyly type A3		112700				
Brachydactyly type B	AD	113000	9q22		ROR2	602337
Brachydactyly type C	AD	113100	20q11.2	<i>GDF5</i>	Cartilage derived morphogenic protein 1	601196
Brachydactyly type D	AD	113200				
Brachydactyly type E	AD	113300	2q37			
Pseudohypoparathyroidism (Albright Hereditary Osteodystrophy)	AD	103580	20q13	<i>GNAS1</i>	Guanine nucleotide binding protein of edénylate cyclase α -subunit	139320
Acrodysostosis	SP(AD)	101800				
Saldino-Mainzer dysplasia	AR	266920				
Brachydactyly-hypertension dysplasia (Bilginturan)	AD	112410	12p12.2-p11.2	<i>CACP</i>		
Craniofacial conodysplasia	AD					
Angel-shaped phalango-epiphyseal dysplasia (ASPED)	AD	105835				
Camptodactyly arthropathy coxa vara pericarditis (CACP)	AR		1q25-31			
Christian brachydactyly	AD	112450				
18. Acromesomelic dysplasias						
Acromesomelic dysplasia type Maroteaux	AR	602875	9p13-p12			
Acromesomelic dysplasia type Campailla-Martinelli	AR					
Acromesomelic dysplasia type Ferraz/Ohba	AD					
Acromesomelic dysplasia type Osebold Remondini	AD	112910				
Grebe dysplasia	AR	200700	20q11.2	<i>CDMP1</i>	Cartilage derived morphogenic protein 1	601146
Cranioectodermal dysplasia	AR	218330				

TABLE I. (Continued)

Osteochondrodysplasia	Mode of Inheritance*	OMIM syndrome	Comments	Chromosome locus	Gene	Gene product	OMIM gene/protein
19. Dysplasias with predominant membranous bone involvement							
Cleidocranial dysplasia	AD	119600		6p21	<i>CBFA1</i>	Core binding factor α 1-subunit	600211
Yunis-Varon dysplasia	AR	216340					
Parietal foramina (isolated)	AD	168500		11q11.2	<i>ALX4</i>	Aristaless-like 4	605420
Parietal foramina (isolated)	AD	168500		5q34-q35	<i>MSX2</i>	Muscle segment homeobox 2	123101
20. Bent-bone dysplasia group							
Campomelic dysplasia	AD	114290		17q24.3-q25.1	<i>SOX9</i>	SRY-box 9	211970
Cumming syndrome	AR	211890					
Stüve-Wiedemann dysplasia (neonatal Schwartz-Jampel)	AR	601559					
			See also: Antley-Bixler syndrome				
21. Multiple dislocations with dysplasias							
Larsen syndrome	AD	150250		3p21.1-p14.1			
Larsen-like syndromes (including La Reunion Island)	AR	245600					
Desbuquois dysplasia	AR	251450					
Pseudodiastrophic dysplasia	AR	264180					
			See also Group 10				
22. Dysostosis multiplex group							
Mucopolysaccharidosis IH	AR	252800		4p16.3	<i>IDA</i>	α -1-Iduronidase	
Mucopolysaccharidosis IS	AR	252800		4p16.3	<i>IDA</i>	α -1-Iduronidase	
Mucopolysaccharidosis II	XLR	309900		Xq27.3-q28	<i>IDS</i>	Iduronate-2-sulfatase	
Mucopolysaccharidosis IIIA	AR	252900		17q25.3	<i>HSS</i>	Heparan sulfate sulfatase	
Mucopolysaccharidosis IIIB	AR	252920		17q21		N-Ac- α -D-glucosaminidase	
Mucopolysaccharidosis IIIC	AR	252930				Ac-CoA: α -glucosaminidase-N-acetyltransferase	
Mucopolysaccharidosis IIID	AR	252940		12q14	<i>GNS</i>	N-Ac-D-glucosamine-6-sulfatase	
Mucopolysaccharidosis IVA	AR	230500		16q24.3	<i>GALNS</i>	Galactose 6-sulfatase	
Mucopolysaccharidosis IVB	AR	230500		3p21.33	<i>GLBI</i>	β -Galactosidase	
Mucopolysaccharidosis VI	AR	253200		5q13.3	<i>ARSB</i>	Arylsulfatase B	
Mucopolysaccharidosis VII	AR	253200		7q21.11	<i>GUSB</i>	β -Glucuronidase	
Fucosidosis	AR	230000		1p34	<i>FUCA</i>	α -Fucosidase	
a-Mannosidosis	AR	248500		19p13.2-q12	<i>MAN</i>	α -Mannosidase	
b-Mannosidosis	AR	248510		4	<i>MANB</i>	β -Mannosidase	
Aspartylglucosaminuria	AR	208400		4q23-q27	<i>AGA</i>	Aspartylglucosaminidase	
GMI Gangliosidosis, several forms	AR	230500		3p21-p14.2	<i>GLB1</i>	β -Galactosidase	
Sialidosis, several forms	AR	256550		6p21.3	<i>NEU</i>	α -Neuraminidase	
Sialic acid storage disease	AR	269920		6q14-q15	<i>SIASD</i>		

TABLE I. (Continued)

Osteochondrodysplasia	Mode of Inheritance*	OMIM syndrome	Comments	Chromosome locus	Gene	Gene product	OMIM gene/protein
Neonatal hyperparathyroidism	AR	239200		3q21-q24 19p13.3	<i>CASR</i>	Calcium sensor	601199
Transient neonatal hyperparathyroidism with hypocalciuric hypercalcemia	AD	145980		3q21-q24 19p13.3	<i>CASR</i>	Calcium sensor	601199
26. Increased bone density without modification of bone shape							
Osteopetrosis							
Infantile form (OPB)	AR	259700		16q13 11q13.4-q13.5	<i>TC1RG1</i> <i>CLCN7</i>	Vacuolar protein Chloride channel pump	604592 602727
With infantile neuroaxonal dysplasia	AR?	600329					
Delayed form type I (OPA1)	AD	166600		1p21			
Delayed form type II (OPA2)	AD	166600		16p13.3			
Intermediate form (possibly heterogeneous)	AR	259710					
With ectodermal dysplasia and immune defect (OLEDAID)	XL	300301		Xq28	<i>IKBKG</i> (<i>NEMO</i>)	NF-kB signaling	
Dysosteosclerosis	AR	224300					
Osteomesopyknosis	AD	166450					
Cranial osteosclerosis with bamboo hair (Netherton)	AR	256500			<i>SPINK5</i>		
Pyknodysostosis	AR	265800		1q21	<i>CTSK</i>	Cathepsin K	601105
Osteosclerosis Stanescu type	AD	122900					
Osteopathia striata (isolated)	SP						
Osteopathia striata with cranial sclerosis	AD/XLD?	166500					
Melorheostosis	SP	155950					
Osteopoikilosis	AD	166700					
Mixed sclerosing bone dysplasia	SP						
27. Increased bone density with diaphyseal involvement							
Diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann	AD	131300		19q13.1-13.3	<i>TGFβ1</i>	Transforming growth factor beta 1	
Diaphyseal dysplasia with anemia (Ghosal)	AR	231095					
Craniodiaphyseal dysplasia	?AR	218300 122860 151050					
Lenz-Majewski dysplasia							
Endosteal hyperostosis van Buchem type	AR	239100		17q12-q21			
Sclerosteosis	AR	269500		17q12-q21	<i>SOST</i>	Sclerostine	
Worth type	AD	144750					
Sclero-osteo-cerebellar dysplasia	AR	213002					
Kenny-Caffey dysplasia type I	AR	244460		1q42-q43			
Kenny-Caffey dysplasia type II	AD	127000					
Osteoectasia with hyperphosphatasia (Juvenile Paget disease)	AR	239000					
Diaphyseal medullary stenosis with bone malignancy	AD	112250		9p21-p22			
Oculodentosseous dysplasia	AR	257850		6q22-23			
	AD	164200					

Trichodontoosseous dysplasia AD	AD	190320	17q21	<i>DLX3</i>	Distal-less 4 protein	
28. Increased bone density with metaphyseal involvement						
Pyle dysplasia	AR	269500				
Cranio metaphyseal dysplasia						
Severe type	AR	218400				
Mild type	AD	123000	5p15.2-p14.2	transmembrane <i>ANKH</i>		
						See also: Group 29
29. Craniotubular digital dysplasias						
Frontometaphyseal dysplasia	XLR	305620				
Osteodysplasty, Melnick-Needles	XLD	309350				
Preocious osteodysplasty (terHaar dysplasia)	AR	249420				
Otopalatodigital syndrome type I	XLD	311300	Xq28			
Otopalatodigital syndrome type II	XLR	304120				See also: Group 28
30. Neonatal severe osteosclerotic dysplasias						
Blomstrand dysplasia	AR	215045				
Raine dysplasia	AR	259775				
Caffey disease with prenatal onset	AD ?AR	114000				See also: Mucopolidosis II
Astley-Kendall dysplasia	AR					
31. Disorganized development of cartilaginous and fibrous components of the skeleton						
Dysplasia epiphysealis hemimelica	SP	127800				
Multiple cartilaginous exostoses	AD	133700	8q23-q24.1	<i>EXT1</i>	Exostosin-1	
	AD	133701	11p12-p11	<i>EXT2</i>	Exostosin-2	
	AD	600209	19p			
Enchondromatosis (Ollier)	SP	166000				
Enchondromatosis with hemangiomas (Maffucci)	SP	166000				
Spondyloenchondromatosis	AR	271550				
Spondyloenchondromatosis with basal ganglia calcification	AR					
Dysspondyloenchondromatosis						
Metachondromatosis	AD	156250				
Osteoglyphonic dysplasia	AD	166250				
Genochondromatosis	AD	166000				
Carpotarsal osteochondromatosis	AD	127820				
Fibrous dysplasia (McCune-Albright and others)	SP mosaic	174800	20q13	<i>GNAS1</i>	guanine nucleotide protein, α subunit	139320
Jaffe-Campanacci type	SP					
Fibrodysplasia ossificans progressiva	AD	135100	4q27-31			112262
Cherubism	AD	118400	4p16	<i>SH3BP2</i>		
Cherubism with gingival fibromatosis	AR	135300				
32. Osteolyses						
<i>Multicentric-hands and feet</i>						
Multicentric carpal-tarsal osteolysis with and without nephropathy	AD	166300				

TABLE I. (Continued)

Osteochondrodysplasia	Mode of Inheritance*	OMIM syndrome	Comments	Chromosome locus	Gene	Gene product	OMIM gene/protein
Winchester syndrome	AR	277950					
Torg syndrome	AR	259600 605156		19q12-21	<i>MMP2</i>	MMP2	120360
<i>Distal phalanges</i>							
Hadju-Cheney syndrome	AD	102500					
Mandibuloacral syndrome	AR	248370					
<i>Diaphyses and metaphyses</i>							
Familial expansile osteolysis	AD	174810		16q21.1-q22	<i>TNFRSF11A</i>	RANK	603499
Juvenile hyaline fibromatosis (includes systemic juvenile hyalinosis)	AR	228600 236490					
33. Patella dysplasias							
Nail-patella dysplasia	AD	161200		9q34.1	<i>LMX1B</i>	LIM homeodomain	602575
Patella hypoplasia/aplasia	AD			17q21-q22			
Ichiopubic patellar dysplasia	AD	147891					
Genitopatellar syndrome	AR?	606170					
Ear-patella-short stature syndrome (Meier-Gorlin)	AR	224690					
Localized Skeletal Malformations (Dysostoses)							
A. Localized disorders with predominant cranial and facial involvement							
Apert syndrome	AD	101200		10q25-q26	<i>FGFR2</i>	5351C	
Pfeiffer syndrome	AD	101600		10q25-q26	<i>FGFR2</i>		
Pfeiffer syndrome	AD	101600		8p12-p11	<i>FGFR1</i>	P252R	
Crouzon syndrome	AD	123500		10q26	<i>FGFR2</i>		
Craniosynostosis (Crouzon-like) with Acanthosis Nigricans	AD			4p16.3	<i>FGFR3</i>	A391G	
Jackson-Weiss syndrome	AD	123150		10q25-q26	<i>FGFR2</i>	P252R	
Jackson-Weiss syndrome	AD	123150		8p11	<i>FGFR1</i>		
Saethre-Chotzen syndrome	AD	101400		7p21	<i>TWIST</i>		
Craniosynostosis Muenke type	AD	602849		4p16.3	<i>FGFR3</i>	P250R	
Craniosynostosis Boston type	AD	604757		5q34	<i>MSX2</i>		
Craniosynostosis Adelaide type	AD	600593		4p16			
Craniosynostosis with polydactyly (carpenter)	AR	201000		7p21			
Antley-Bixler syndrome	AD	207410		10q26	<i>FGFR2</i>		
Craniosynostosis with cuneis gyrata (Beare-Stevenson)	AD	123790		10q26	<i>FGFR2</i>		
Oral-facial-digital syndrome type I	XLR	311200		Xp22.3	<i>CXORF5</i>		
Cephalo-polydactyly (Greig)	AD	175700		7p13	<i>GLI3</i>		
Craniofrontonasal dysplasia	XLD	304110		Xp22			
Mandibulo-facial dysostosis (Treacher Collins)	AD	154500		5q32			
			See also: Group 19				
B. Localized disorders with predominant axial involvement							
Spondylocostal dysplasia	AD	277300		19q13			
Spondylocostal dysplasia	AR	277300		19q13			

COVESDEM (COsto VERtebral Segmentation DEfect with Mesomelia and peculiar face)	AR	180700	9q22
Oculo-vertebral syndrome (Weyer)	AD	193530	4p16
<i>C. Localized disorders with predominant involvement of the extremities</i>			
Isolated SHFM3	AD	600095	10q24
Isolated SHFM4	AD	605289	3q27
Syndromic SHFM1 with deafness and MR	AD	183600	7q21.3-q22.1
Isolated SHFM2	XL	313350	Xq26
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia cleft-palate syndrome	AD	129900	7q11.2-q12.3
Symphalangism—proximal	AD	285800	17q22
Rubinstein-Taybi syndrome	?AD	180849	19p13
Coffin-Siris syndrome	AR	135900	1q21
Coffin-Siris syndrome	AR	135900	7q34
Fanconi syndrome Group A	AR	227650	16q24.3
Fanconi syndrome Group C	AR	227650	9q22.3
Fanconi syndrome Group D	AR	227650	3p22-p26
Fanconi syndrome Group E	AR	227650	6p21-p22
Fanconi syndrome Group F	AR	227650	11p15
Fanconi syndrome Group G	AR	227650	9p13
Multiple synostoses	AD	186500	17q21-q22
Hand foot genital syndrome	AD	140000	7p15
		See also: Group 17 and Group 16	

*AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; SP, sporadic; XLD, X-linked dominant; XLR, X-linked recessive.

CAPITULO 7

BIBLIOGRAFIA

1.- Cullen M.T, Green J, Whetham J, et al. Transvaginal ultrasonographic detection of congenital anomalies in the first trimestre. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 466-476.

2.- Rassmusen SA, BieberFR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes IB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. AM J Med Genet 1996; 61: 49-58

3.-Avila J, Lievano SA, Santos I, Ahumada E. Incidencia de malformaciones congénitas durante 20 años en una unidad de alta especialidad. Resumen del Congreso Nacional de Neonatología. Bol Med Hosp. Infant Mex 2006; 63 (1): 23

4.- Hernández A, Guzmán H, García C, Ahued A. Diagnóstico prenatal en el primer trimestre, ¿a quién y cómo?. Ginecol Obstet Méx 2002; 70(12): 607-612.

5.- Jenty P, Valero G, García RC, Skeletal dysplasias En: Nyber DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH, Pulu G, editores. Diagnostic imagin of fetal anomalies. Lippincott Williamns and Wilkins; 2003.p 661-711.

6.- Sharony R, Browne BS, Lachman RS, Rumoin KL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. Am J Obstet Gynecol 1993; 169. 668-75.

7.- Hall CM. International Nosology and classification of constitutional disorders of bone 2001. Am J Med Genetics 2002; 113: 65-77.

8.- Superti-Furga, Bonafe L, Rimoin D. Molecular pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Semin Med Genet 2001; 106. 282-293.

9.- Baitner AC, Maurer SG, Gruen MB, Di Cesare PE. The Genetic Basis of the osteochondrodysplasias. J Pediatr Orthop 2000; 20: 594-605.

10.- Book CG, Vries BB. Skeletal dysplasias. Arch Dis Child 1998; 79: 285-289.

11.- Goncalves LF, Espinoza J, Mazor M, Romero R. Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 115-120.

12.- Keret D, Bronshtein M, Sholomo W. Prenatal diagnosis of musculoskeletal anomalies. Clin Orth and Res 2005; 434: 8-15.

13.- Nicolaidis, Piliu, Ximenes, Jeanty. Skeletal anomalies. 2000.

14.- Wientroub, Shlomo MD, Keret D, Bronshtein M. Prenatal sonographic diagnosis of musculoskeletal disorders. Journal of pediatric Ortho 1999; 19 (1): 1-11.

15.- D.Krakow, Williams II, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatalonset skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 11: 45-57.

16.- Ruano R, Molho M, Roume et al. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three dimensional ultrasound and intrauterine three dimensional helicoidal computer tomography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 134-140.

17.- Doray B, FaureR, Viville B, Langer B et al: Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. Annales de genetique 2000; 43: 16-169.

18.- Cragan JD, Khoury MJ. Effect of prenatal diagnosis on epidemiologic studies of birth defects. Epidemiology 2000; 11: 695-699.

19.- Sharony R, Browne BS, Lachman RS, Rumoin KL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 668-75.

20.- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363: 1377-85.

CAPITULO 8 CURRICULUM VITAE

DRA. LILIANA CAMPOS LARA

INDICE

- I. DATOS GENERALES**
- II. ESCOLARIDAD**
- III. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**
- IV. EXPERIENCIA LABORAL**

I.- DATOS S GENERALES

Nombre: Dra. Liliana Campos Lara
Ocupación: Médico cirujano
Ced. Profesional: 4167351
Empleo Actual: Residente de cuarto año de la especialidad en Ginecología y Obstetricia.
Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinoza de los Reyes"
Nacionalidad: Mexicana
Domicilio: Aguiar y Seijas No. 42 Depto. 102. Lomas Virreyes.
Delegación Miguel Hidalgo.
Teléfono: 55209900
E-mail: Liliana_campos_lara@yahoo.es

II.- ESCOLARIDAD

PRIMARIA

Esc. Of. Manuel José Othon
San Luis Potosí, S.L.P.
Certificado correspondiente
1990-1996

SECUNDARIA

Esc. Priv.: "Colegio México"
San Luis Potosí, S.L.P.
Certificado correspondiente
1996-1999

PREPARATORIA

Esc.Preparatoria. Of. Jesús Silva Herzog
Bachillerato Químico-Biológico.
Certificado correspondiente
1999-2001

LICENCIATURA

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. UASLP
Título de médico cirujano.
1996-2001

INTERNADO DE PREGRADO

Hospital General SSA. Ignacio Morones Prieto
2001-2002

SERVICIO SOCIAL

Centro de Salud IMSS. "La Sequedad" Villa Hidalgo. S.L.P
2002-2003

RESIDENCIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Prof. Titular: Dr. Valentín Ibarra Chavarría.
2004-2008

CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

En trámite, el examen escrito se presentará en enero del año 2008.