



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"

**"FRECUENCIA Y TIPO DE LOS TRASTORNOS
ESQUELÉTICOS EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN
EL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE GENÉTICA MÉDICA
DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE
FRENK FREUND" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI EN EL PERIODO DE 2012 A 2019".**

Alumno del programa (Genética Médica)

Sandra Flores Casas

Residente de Tercer Año, UMAE Hospital de Pediatría CMN
Siglo XXI

Tutor

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Especialista en Genética Médica

Adscrito al Departamento Clínico de Genética





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

1. Título:

“Frecuencia y tipo de los trastornos esqueléticos en los pacientes atendidos en el Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2012 A 2019”.

2. Identificación de los investigadores:

Alumno:

Dra. Sandra Flores Casas

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720. Ciudad de México. Teléfono 56 27 69 00. Extensión 22281. Correo electrónico sfc1294@gmail.com

Tutor:

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720. Ciudad de México. Teléfono 56 27 69 00. Extensión 22281. Correo electrónico juan.huicochea@imss.gob.mx

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
AUTORIZACIÓN
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
R-2021-3603-007**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:
GENÉTICA MÉDICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO
Sandra Flores Casas

“FRECUENCIA Y TIPO DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO CLÍNICO DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN EL PERIODO DE 2012 A 2019”

TUTOR DE TESIS

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel



JURADO

PRESIDENTE

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel



SECRETARIO

M.C. Juan Carlos Núñez Enriquez



VOCAL

M.C. Alan Cárdenas Conejo



ÍNDICE

RESUMEN	6
1. MARCO TEÓRICO	7
1.1 INTRODUCCIÓN.....	7
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	7
1.4 ANATOMÍA	8
1.5 DEFINICIONES	9
1.6 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS.....	9
1.7 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	11
1.8 SIMILITUDES DENTRO DE LAS FAMILIAS DE TRASTORNOS ESQUELÉTICOS	13
1.9 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS	13
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
5. HIPÓTESIS	14
6. OBJETIVOS	15
6.1 GENERAL	15
6.2 ESPECÍFICOS	15
6.3 SECUNDARIOS.....	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS	15
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	15
7.2 LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	15
7.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	15
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
7.4.1 Criterios de inclusión:.....	15
7.4.2 Criterios de exclusión:.....	15
7.5 TIPO DE MUESTREO.....	15
7.6 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.....	16
7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	19

7.8 ACTIVIDADES ESPECÍFICAS DEL ALUMNO DE POSGRADO	20
7.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	21
7.10 RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
7.11 BENEFICIOS POSIBLES.....	21
7.12 BALANCE RIESGO BENEFICIO.....	21
7.13 CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD.....	21
7.14 CONFLICTO DE INTERESES.....	21
7.15 RECURSOS	22
7.16 FINANCIAMIENTO	22
7.17 FACTIBILIDAD	22
7.18 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
8. RESULTADOS	22
8.1 PROCESO DE REVISIÓN DE LA BASE DE DATOS.....	22
8.2 IDENTIFICACIÓN DE CASOS FAMILIARES.....	22
8.3 SISTEMA DE CODIFICACIÓN.....	22
8.4 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	23
8.5 TIPO Y FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS.....	24
8.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	28
8.7 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	29
8.8 CASOS FAMILIARES.....	31
8.9 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO MEDIANTE CRITERIOS CLÍNICOS	31
8.10 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO MEDIANTE HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.....	31
8.11 PACIENTES CON ESTUDIOS CITOGENÉTICOS, MOLECULARES Y DETERMINACIONES DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.....	32
9. DISCUSIÓN	32
9.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	34
9.2 CLASIFICACIÓN RADIOGRÁFICA DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS.....	35
9.2 CASOS FAMILIARES.....	35
9.3 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS	35
9.4 ESTUDIOS CITOGENÉTICOS, MOLECULARES Y DETERMINACIONES DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.....	35

10. CONCLUSIONES	36
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
12. ANEXOS	41
ANEXO 1.....	41
ANEXO 2.....	66

RESUMEN

Introducción. Los trastornos esqueléticos son un grupo heterogéneo de enfermedades frecuentemente asociadas a complicaciones ortopédicas y diversos grados de talla baja. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, radiológicos y moleculares. Como grupo se estima que los trastornos esqueléticos tienen una incidencia entre 2.1 a 4.7 por cada 10,000 recién nacidos vivos a nivel mundial. Los errores constitucionales del desarrollo óseo incluyen: disostosis, disrupciones, displasias esqueléticas y osteólisis. El abordaje diagnóstico de los trastornos esqueléticos comienza con la recopilación de la historia clínica completa, seguido de una exploración física con mediciones antropométricas, para luego considerar la realización de estudios radiográficos específicos. Las características clínicas y el patrón de anomalías radiográficas se utilizan para generar un diagnóstico diferencial. Únicamente cuando se ha establecido un diagnóstico diferencial limitado, se deben considerar los estudios moleculares. Cuando no es posible tener una confirmación a nivel molecular, el diagnóstico se establece sobre bases clínicas. Las clasificaciones radiográficas se basan en las diferentes partes de los huesos largos que son anormales. Los trastornos epifisarios, metafisarios y diafisarios se pueden diferenciar aún más dependiendo si la columna está involucrada. La realización de un análisis ordenado facilita la interpretación correcta de un estudio radiológico y permite una clasificación adecuada de las anomalías identificadas para integrar un panorama general del trastorno esquelético que presenta el paciente estudiado. La décima versión de la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos genéticos comprende 461 enfermedades diferentes que se clasifican en 42 grupos según sus fenotipos clínicos, radiográficos y/o moleculares.

Objetivos. Describir el tipo y la frecuencia de los trastornos esqueléticos en los pacientes de la consulta externa del departamento clínico de Genética Médica, sus características sociodemográficas, clínicas y radiológicas con base al instrumento de recolección de datos e identificar la presencia de casos familiares.

Material y métodos. estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Lugar de realización del estudio: Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Población de estudio: Pacientes de la consulta externa del Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, atendidos en el periodo de 2012 a 2019.

Resultados. La muestra final consistió en un total de 398 registros, la mayoría provenientes de la Ciudad de México (55%). 213 pacientes (54%) fueron del sexo femenino, mientras que 185 pacientes (46%) del sexo masculino. El trastorno esquelético más frecuente fue Neurofibromatosis Tipo 1, seguido de la Microsomía Hemifacial con una frecuencia muy similar. El tercer, cuarto y quinto lugar en frecuencia fueron el grupo de las Osteogénesis Imperfectas, Stickler y Acondroplasia, respectivamente. Las alteraciones faciales correspondieron a las alteraciones que se reportaron con mayor frecuencia en este grupo de pacientes.

Conclusiones. El tipo de trastornos esqueléticos registrados fue bastante variado en comparación a lo reportado a nivel mundial. Además, el espectro de manifestaciones

clínicas y complicaciones que pueden presentar como grupo de condiciones justifica su abordaje y atención por un grupo de multidisciplinario de expertos. Consideramos que los datos obtenidos a partir de la realización de este trabajo son de utilidad para: 1) contar con datos epidemiológicos propios de nuestra población; 2) concientizar acerca de la presencia de estas condiciones en nuestra población; 3) servir como referencia para estudios posteriores.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

Los trastornos esqueléticos son un grupo heterogéneo que actualmente incluye 461 enfermedades frecuentemente asociadas a complicaciones ortopédicas y diversos grados de talla baja. El diagnóstico de estas alteraciones se basa en criterios clínicos, radiológicos y moleculares¹.

Las displasias esqueléticas están asociadas con anomalías en el establecimiento del patrón, el desarrollo, el mantenimiento y el tamaño del esqueleto apendicular y axial y, con frecuencia, resultan en una talla baja desproporcionada. Además, estos trastornos pueden estar asociados con una variedad de complicaciones ortopédicas, neurológicas, auditivas, visuales, pulmonares, cardíacas, renales y psicológicas².

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que los trastornos esqueléticos son individualmente poco frecuentes, como grupo se estima que los trastornos esqueléticos tienen una incidencia entre 2.1 a 4.7 por cada 10,000 recién nacidos vivos según estudios realizados en diversas poblaciones a nivel mundial^{3,4,5,6}. Estas cifras varían dependiendo de las características propias de la población estudiada, pues hay poblaciones endogámicas donde se ha reportado una mayor prevalencia de hasta 9.5 por cada 10,000 recién nacidos vivos. En América Latina, el estudio más reciente reportó una prevalencia de 2.09 por cada 10,000 recién nacidos vivos⁷.

La realización de grandes series de casos en poblaciones específicas alrededor del mundo y su posterior análisis conjunto ha hecho posible determinar cuáles son los trastornos esqueléticos más frecuentes. El grupo de las osteogénesis imperfectas figura con una incidencia que va de 1 por cada 10,000-25,000 a 7.4 por cada 100,000 recién nacidos vivos^{8, 9, 10}.

Sin embargo, a pesar de que estas cifras incluyen grandes muestras de pacientes, únicamente reflejan las características particulares de estas poblaciones, que se pueden deber a situaciones como un efecto fundador o una mayor frecuencia de ciertas variantes específicas en esas poblaciones¹¹.

1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los trastornos esqueléticos son parte de la historia de la humanidad desde sus inicios. Su existencia está documentada en hallazgos arqueológicos de pinturas, grabados y esculturas que representan individuos con talla baja. Durante la historia, ha habido diversas situaciones que han dificultado la definición adecuada de los trastornos óseos¹². Aunque existen descripciones médicas de casos raros que datan de los siglos XVII y XVIII, no fue sino hasta el siglo XIX que los médicos y científicos comenzaron a acercarse

a las personas afectadas de forma sistemática y a describir los patrones de crecimiento mediante la observación de la anatomía y la patología. En el año de 1886, el médico francés Joseph Marie Jules Parrot describió un paciente con extremidades cortas acuñando el nombre de “acondroplasia” sin embargo, se pensó que esta condición era consecuencia de sífilis hereditaria¹².

En 1892, el patólogo Alemán Eduard Kaufmann estudió una serie de recién nacidos con lo que en ese entonces se conocía como “raquitismo fetal” y concluyó que al menos había tres patrones distintos de cambios anatómicos. Este se considera el primer intento de clasificación y la primera vez que se reconoció la heterogeneidad de las condiciones¹².

Para 1912, el ortopedista holandés Murk Jansen consideró que la acondroplasia era ocasionada por “presión de amnios”. Otra creencia popular en torno a la acondroplasia es que estaba causada por “semen débil” (probablemente por la observación de que las personas con acondroplasia son frecuentemente los hermanos más pequeños, lo que va de acuerdo con lo que hoy se conoce del efecto de la edad paterna sobre las mutaciones de *FGFR* de novo)¹².

Para inicios del siglo XX, el uso de rayos X para investigar afecciones médicas, especialmente las que afectan el esqueleto, abrió el camino para el reconocimiento de “nuevas” afecciones definidas por su aspecto radiográfico peculiar, e inclusive en algunas ocasiones específico. Entre estas se encuentran la osteopetrosis (Albers-Schönberg, 1904), la melorheostosis (Léri y Ioanni, 1922), la displasia diafisaria (Camurati, 1922; Engelmann, 1929), la discondrosteosis (Leri y Weill, 1929), osteopoiquilosis (Ledoux-Lebard et al., 1916), enfermedad de Pyle (Cohn, 1933; Pyle, 1931), hiperostosis infantil (Caffey, 1946) y muchos otros¹².

A partir del año de 1960, un grupo de expertos determinó la necesidad de contar con una clasificación cuyo objetivo al inicio era homogenizar la terminología utilizada en los textos médicos⁹, posteriormente, con el avance en los conocimientos de las bases fisiopatológicas de estas entidades, se ha ido incrementando el número de condiciones incluidas¹⁴.

Desde entonces, la identificación y delimitación de nuevas afecciones basadas en signos radiográficos específicos, acompañados con frecuencia de hallazgos clínicos específicos se fue incrementando a lo largo del siglo XX y hasta el día de hoy constituyen la base sobre la cual se continuó investigando para identificar los genes responsables de estas patologías¹².

1.4 ANATOMÍA

El esqueleto humano (del griego *skeletos* “seco”), es un órgano complejo que consta de 206 huesos (126 apendiculares, 74 axiales y 6 huesecillos). Los huesos se pueden diferenciar y clasificar de acuerdo con la forma general que presentan. En los huesos largos predomina la longitud por encima del grosor y el ancho. En los huesos planos, el grosor es reducido y predominan el largo y el ancho. Constituyen paredes de las cavidades corporales y presentan superficies de inserción muscular amplias. Los huesos cortos presentan dimensiones similares en sus tres ejes, con forma variable, generalmente cuboidea. Los huesos irregulares tienen formas y proporciones variadas. Los huesos sesamoideos son huesos pequeños, anexos a un tendón o ligamento, su nombre se debe al parecido con una semilla de sésamo. Son inconstantes¹⁵.

Descriptivamente, los huesos largos también se dividen en las siguientes regiones:

- **Epífisis:** los extremos de los huesos largos, que se desarrollan a partir de los centros de osificación secundaria.
- **Placa (lámina) epifisaria:** la zona de crecimiento en longitud; contiene cartílago en los huesos en crecimiento.
- **Metáfisis:** la zona donde el cuerpo del hueso se une a la epífisis y a la placa epifisaria.
- **Diáfisis:** el cuerpo de un hueso largo, que representa el centro de osificación primario y el lugar donde se produce el crecimiento en anchura¹⁵.

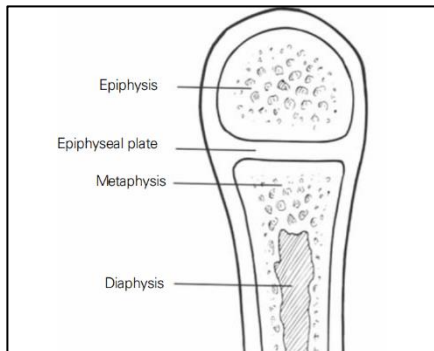


Fig. 1. Áreas clave del hueso en crecimiento¹⁶.

1.5 DEFINICIONES

Las displasias óseas son un grupo extremadamente heterogéneo de condiciones que afectan el desarrollo del tejido óseo.

Se pueden definir los errores constitucionales del desarrollo óseo como¹²:

- Disostosis: malformaciones de elementos esqueléticos únicos, solos o en combinación.
- Disrupciones: son malformaciones de los huesos secundarias a causas no esqueléticas.
- Displasias esqueléticas: son trastornos del tejido condro-óseo.
- Osteólisis: son trastornos regresivos que reabsorben y disuelven permanentemente el hueso preexistente.

1.6 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

Cuando un paciente es referido para evaluación por parte de la especialidad de genética por sospecha de un trastorno esquelético, el proceso diagnóstico comienza con la recopilación de la historia clínica completa, que incluya información detallada acerca de la historia prenatal y familiar. Esto es seguido de una exploración física completa con mediciones antropométricas, para luego considerar la realización de estudios radiográficos específicos¹⁷.

Historia clínica:

- Genealogía de 3 generaciones, preguntar sobre talla baja, de ser posible documentar altura estimada de los adultos. Indagar si existe consanguinidad.

- Antecedentes familiares de artrosis temprana con reemplazo de cadera, que sugiera afección de epífisis o superficies articulares.
- Historia del embarazo, ¿se evidenció acortamiento de las extremidades en USG prenatal?
- Medidas al nacimiento, especialmente longitud y perímetro cefálico.
- ¿A qué edad se evidenció la talla baja/anormalidad esquelética?
- Dolor articular, contracturas y limitación del movimiento.
- Fracturas patológicas que resultan de un traumatismo mínimo.
- Evaluar el antecedente o existencia de retraso del desarrollo.

Exploración física:

- Mediciones:
 - Altura / longitud
 - Brazada
 - Relación segmento superior / segmento inferior
 - Perímetro cefálico

Si las extremidades son cortas, es de utilidad establecer qué segmento se ve más profundamente afectado.

- Marcha: tiempo de inicio, alteraciones, dolor al caminar.
- Alteraciones en las extremidades
 - Talipes
 - Arqueamiento de huesos largos
 - Asimetría en la longitud
 - Articulaciones: limitación del movimiento, dolor, contracturas, deformaciones, inflamación.
- Manos y pies: braquidactilia, polidactilia y otras alteraciones específicas.
- Ojos: cataratas, errores de refracción, desprendimiento de retina.
- Paladar: integridad y forma.
- Dientes: erupción retrasada, alteraciones del esmalte, forma, tamaño.
- Cabello: grosor, color.
- Cardiopatía congénita
- Alteraciones neurológicas: sensitivas y motoras.
- Características faciales dismórficas

Estudios específicos:

Estudios radiológicos. Es importante aclarar que las proyecciones solicitadas en cada caso se hacen de manera individualizada, siempre las mínimas necesarias para reducir la exposición a la radiación. Aclarado lo anterior podemos comentar que en la literatura existen diversas recomendaciones que incluyen las siguientes imágenes¹⁷:

- Cráneo anteroposterior y lateral.
- Tórax posteroanterior
- Columna total anteroposterior y lateral
- Pelvis anteroposterior (específicamente cadera)
- Proyecciones anteroposteriores unilaterales de húmero, radio y cúbito, mano, así como fémur, tibia y peroné y pie.

Puede ser necesaria la realización de otros estudios complementarios (proyecciones radiográficas especiales, resonancia magnética, densitometría ósea, estudios metabólicos, entre otros), dependiendo de la sospecha diagnóstica que se tenga¹⁷. Las características clínicas y el patrón de anomalías radiográficas se utilizan para generar un diagnóstico diferencial para que se puedan realizar las pruebas confirmatorias apropiadas en caso de contarse con ellas. Únicamente cuando se ha establecido un diagnóstico diferencial limitado, se deben considerar los estudios moleculares. Cuando no es posible tener una confirmación a nivel molecular, el diagnóstico se establece sobre bases clínicas¹⁸.

1.7 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

El método más utilizado para diferenciar los trastornos esqueléticos ha sido la detección de anomalías radiográficas esqueléticas. Las clasificaciones radiográficas se basan en las diferentes partes de los huesos largos que son anormales (epífisis, metáfisis, diáfisis). Los trastornos epifisarios, metafisarios y diafisarios se pueden diferenciar aún más dependiendo si la columna está involucrada (displasias espondiloepifisarias, espondilometafisarias o displasias espondiloepimetafisarias. Las displasias esqueléticas también se pueden diferenciar en trastornos distintos basados en una variedad de otros hallazgos clínicos y radiográficos¹⁹.

Clasificación radiográfica de los trastornos esqueléticos

El diagnóstico radiológico de los trastornos esqueléticos se basa en enumerar las anomalías radiológicas y clínicas observadas y luego hacer una búsqueda dirigida en la literatura. El desarrollo de las técnicas de biología molecular ha permitido la caracterización genética de los trastornos esqueléticos, facilitando la comprensión de los hallazgos fenotípicos observados en los pacientes¹⁹.

Descripción radiológica de los trastornos esqueléticos

Diversas publicaciones incluyen un método para el diagnóstico. El sistema que se utiliza está adaptado de “Radiología de síndromes, trastornos metabólicos y displasias esqueléticas de Taybi y Lachman²⁰.

La realización de un análisis ordenado facilita la interpretación correcta de un estudio radiológico y permite una clasificación adecuada de las anomalías identificadas para integrar un panorama general del trastorno esquelético que presenta el paciente estudiado. El abordaje se divide en las siguientes etapas¹⁹:

- 1) Evaluar la desproporción de los segmentos en cada extremidad (rizomélico, mesomélico y/o acromélico).

Rizomelia (del griego “rizo” para raíz, y “mélico” extremidad). Denota una situación en la que el acortamiento de la extremidad es principalmente proximal, es decir, femoral y humeral. De hecho, cuando un niño tiene un acortamiento del segmento rizomélico, todos los huesos se acortan, pero los fémures y los húmeros son más evidentes (Fig. 2).



Fig. 2. Rizomelia. Radiografía anteroposterior de la extremidad superior izquierda de un recién nacido con acondroplasia que muestra que el húmero, el radio, el cúbito y los metacarpianos están acortados. Lo más obvio es el acortamiento humeral¹⁹.

Mesomelia (“meso” del griego medio o intermedio). Implica el acortamiento de los huesos medios de las extremidades, a saber, el radio y el cúbito, la tibia y el peroné. En esta situación, el húmero y el fémur son con frecuencia casi normales (Fig. 3).



Fig. 3. Mesomelia. Radiografía anteroposterior del antebrazo izquierdo de una niña de 10 años con discondrosteosis que exhibe la clásica deformidad de Madelung causada por acortamiento de los huesos del antebrazo, especialmente del radio¹⁹.

Acromelia (del griego “acro” más alto o en la punta). Es cuando el acortamiento involucra los huesos tubulares cortos de las manos y los pies (Fig. 4).



Fig. 4. Acromelia. Radiografía posteroanterior de la mano de un niño de 15 años con acrodistosostosis, en la cual la fusión prematura en cada una de las falanges conduce a un acortamiento global, especialmente en el 3° al 5° metacarpianos¹⁹.

- 2) Evaluación detallada de las epífisis.
 - ¿Están osificadas de manera oportuna?
 - ¿Están desorganizadas o fragmentadas?
- 3) Las metáfisis y las fisis se pueden analizar juntas porque su origen y desarrollo embriológico es común. Aquí se evalúa principalmente la regularidad de la fisis, en cuanto a la presencia de fragmentación, acopamiento o irregularidades de la base. Estos tipos de cambios indican un componente metafisiario.
- 4) La diáfisis es el siguiente segmento óseo a analizar, a partir de ésta se pueden hacer varios hallazgos.
 - a. Se observa en general, la forma (recta o curva)
 - b. Además, es útil observar si tiene un modelado apropiado.

La diáfisis necesita un modelado apropiado ya que la porción central es tubular con un brote metafisario normal. El grosor también es útil, aunque es demasiado inespecífico en los casos de una disminución del volumen.

- 5) Es necesario analizar los **cuerpos vertebrales**. La disminución de la altura de los cuerpos vertebrales se denomina platispondilia (“plati” del griego plano o extendido y “espondilos” del latín y griego para vértebra). La platispondilia puede tener diversas presentaciones, incluyendo lengüetas anteriores, centrales o inferiores, y con placas terminales afiladas o irregulares. Se pueden describir otros cambios en el cuerpo vertebral, como la disminución de la distancia interpedicular y las anomalías de fusión/segmentación. El término anisospondilia indica vértebras con diferentes tamaños y formas (“aniso” del griego desigual).
- 6) A continuación, se debe evaluar la **mineralización ósea**, siendo la disminución de la mineralización ósea una pista importante pero inespecífica. La esclerosis ósea, por otro lado, es muy útil, y se debe notar el patrón de esclerosis en términos de ubicación en las estructuras óseas.
- 7) Las **articulaciones** deben ser evaluadas: congruencia y luxaciones. Varios síndromes presentan luxaciones múltiples y esto puede ser una pista importante.
- 8) Por último, cualquier otro hallazgo de la exploración física debe ser observado y listado. Esta última categoría es con frecuencia muy útil porque podría incluir un hallazgo destacado y específico que permita una búsqueda más precisa en la literatura médica¹⁹.

1.8 SIMILITUDES DENTRO DE LAS FAMILIAS DE TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

Anteriormente, ya se habían observado similitudes en las presentaciones fenotípicas y los hallazgos radiográficos que permitieron la agrupación de ciertas entidades, pero se necesitaron los avances en genética molecular para confirmar las relaciones establecidas entre los trastornos esqueléticos de un mismo grupo. Ahora se sabe que muchos de los trastornos esqueléticos son ocasionados por variantes patogénicas en diferentes genes que pertenecen a la misma familia o participan en las mismas vías de señalización y que pueden diagnosticarse con técnicas moleculares¹⁹.

A partir del análisis radiográfico, se pueden notar características sobresalientes que indican a qué grupo nosológico se ajusta el cuadro clínico de un paciente, e incluso en algunos casos a qué síndrome específico corresponden los hallazgos, y la prueba molecular podría confirmar esta presunción como correcta¹⁹.

1.9 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

La décima versión de la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos Genéticos comprende 461 enfermedades diferentes que se clasifican en 42 grupos según sus fenotipos clínicos, radiográficos y/o moleculares. Se han encontrado hasta el momento variantes patogénicas que afectan a 437 genes en 425 trastornos diferentes, lo que representa el 92% del total²¹, lo que dificulta llegar a un diagnóstico específico de primera instancia. Este proceso se complica por la rareza de las condiciones individuales. Los criterios utilizados para la inclusión de los trastornos individuales fueron los siguientes²¹:

- a) El trastorno debe tener una implicación esquelética significativa, correspondiente a la definición de displasias/disostosis esqueléticas, trastornos óseos metabólicos o síndromes de malformación/reducción esquelética
- b) El trastorno debe haber sido publicado y revisado con el listado en PubMed, OMIM u otra base de datos biomédica.
- c) El trastorno debe tener una base genética probada por genealogía o por la aparición del mismo fenotipo en familias no relacionadas o por análisis molecular.
- d) El trastorno debe tener autonomía nosológica; es decir, debe representar una entidad independiente y no sólo una variación de una entidad ya existente.

2. JUSTIFICACIÓN

Los trastornos esqueléticos tienen una incidencia entre 2.1 a 4.7 por cada 10,000 recién nacidos vivos según estudios realizados en diversas poblaciones a nivel mundial. Actualmente están incluidas 461 enfermedades frecuentemente asociadas a talla baja y relacionadas a múltiples complicaciones médicas, entre ellas, ortopédicas, neurológicas, cardíacas y respiratorias.

Es importante contar con datos epidemiológicos del tipo y frecuencia de los trastornos óseos específicos de nuestra población para formular recomendaciones acerca el seguimiento clínico, e integrar una muestra homogénea de pacientes que sea la base para estudios posteriores, mismos que podrían estar encaminados al diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones médicas en este grupo de patologías esqueléticas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han realizado estudios en América Latina para estimar la frecuencia de estas patologías, sin embargo, en nuestro país únicamente se cuenta con estudios que incluyen grupos de trastornos esqueléticos específicos. Por lo tanto, identificamos la necesidad de realizar un estudio que nos permita conocer la epidemiología en nuestro país que incluya todos los trastornos esqueléticos, para planificar la atención de estos pacientes. Dada la gran variabilidad de las entidades incluidas en dicha nosología es crucial conocer estos aspectos en la población atendida en nuestro hospital para proporcionar una mejor atención. Es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación:

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tipo y la frecuencia de los trastornos esqueléticos en los pacientes atendidos en el departamento clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2012 a 2019?

5. HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

- Describir el tipo y la frecuencia de los trastornos esqueléticos en los pacientes de la consulta externa del departamento clínico de Genética Médica.

6.2 ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con trastornos esqueléticos
- Describir las características clínicas y radiológicas de los pacientes con trastornos esqueléticos en base al instrumento de recolección de datos

6.3 SECUNDARIOS

- Identificar la presencia de casos familiares

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trató de un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

7.2 LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de la consulta externa del Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, atendidos en el período de 2012 a 2019.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de trastorno esquelético.
- Que cuenten con expediente electrónico y/o físico completos.
- Que cuenten con descripción radiológica.

7.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de trastorno esquelético con expediente incompleto.
- Expedientes que no cuenten con descripción radiológica.

7.5 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos en el periodo de tiempo mencionado.

7.6 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Variables				
	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Expresada en años y/o meses al momento de la primera consulta	Cuantitativa	Discontinua (años cumplidos al momento de la primera consulta)
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Masculino o femenino.	Cualitativa	Dicotómica Hombre o mujer.
Tipo de trastorno esquelético	Trastorno asociado con anomalías en el establecimiento del patrón, desarrollo, mantenimiento y tamaño del esqueleto	Diagnóstico establecido en el expediente	Cualitativa	Politómica, de acuerdo con lo descrito en el expediente clínico
Talla	Estatura o altura de las personas.	Distancia desde el punto más alto de la cabeza hasta la planta del pie en el plano sagital medio con el individuo de pie en una posición vertical	Cuantitativa	Expresada en centímetros
Alteraciones fenotípicas	Manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinado ambiente	Características físicas observadas en el paciente durante la exploración	Cualitativa	Politómica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico

		física consignadas en el expediente clínico		
Alteraciones óseas radiológicas	Anormalidades en la morfología ósea en relación a longitud, forma, densidad mineral ósea, estado de las articulaciones	Características descritas en el expediente clínico.	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones craneales	Alteración en tamaño y forma de la estructura ósea de la cabeza	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en cara	Incluyen área frontal, periorbitaria, nasal y filtrum, boca	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en ojos	Incluyen catarata, errores de refracción, alteraciones retinianas y otras alteraciones específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en oídos	Incluye alteraciones anatómicas y funcionales	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.

Alteraciones en cavidad oral	Paladar (integridad y forma) y úvula (integridad)	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en dientes	Incluye alteraciones en número y tamaño, del esmalte, erupción retrasada y otras específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en tórax	Incluye alteraciones en simetría y forma.	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en columna	Escoliosis, cifosis, lordosis y otras específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en extremidades	Tanto superiores como inferiores, incluye asimetría en longitud y forma, arqueamiento, braquidactilia, polidactilia, oligodactilia, sindactilia u otras específicas.	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.

Alteraciones en las articulaciones	Contracturas, limitación del movimiento y otras específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones en piel	Incluye la presencia de manchas y otras alteraciones específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones renales	Alteraciones en el tamaño, número, forma y otras específicas de los riñones	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones cardio-vasculares	Incluye malformaciones congénitas anatómicas y funcionales, así como otras específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones del desarrollo	Cualquier modificación del desarrollo normal	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.
Alteraciones del sistema nervioso central	Incluye alteraciones estructurales y funcionales, así como otras específicas	Consignado en el expediente clínico	Cualitativa	Politémica, de acuerdo a lo descrito en el expediente clínico.

7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación se sometió a la evaluación del comité de ética en investigación y del comité de investigación del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” para su aprobación.

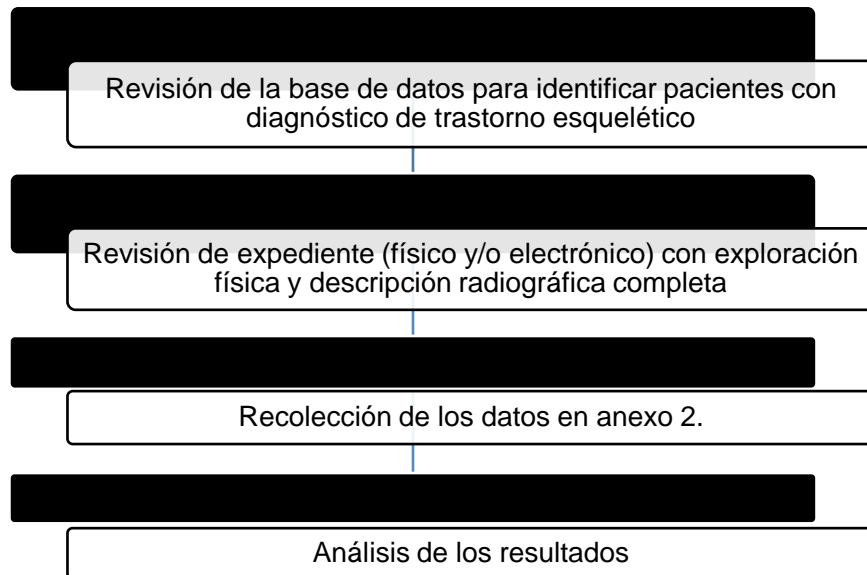
Una vez aprobado, se realizó una revisión de la base de datos del departamento clínico de Genética Médica con la finalidad de identificar a los pacientes que contaban con diagnóstico de comprendido dentro de la última versión de la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos Genéticos.

Se realizó la búsqueda dirigida de los expedientes (tanto físicos como electrónicos), para realizar un registro de sus características clínicas y radiológicas. Se evaluaron cada uno de ellos de acuerdo a los criterios de inclusión.

Se descartaron aquellos expedientes de acuerdo con los criterios de exclusión.

Se consignó la información clínica y radiológica en el formato diseñado con tal fin (Anexo 2.) y posteriormente se registró la información en una base de datos; en ambos casos se protegió la confidencialidad y privacidad de los pacientes mediante el empleo de un sistema de codificación mediante folios conocido únicamente por el grupo de investigación en lugar de nombre, número de seguridad social y otros datos que permitieran su identificación. La información resultante de este estudio permanecerá en los dispositivos electrónicos de los investigadores durante cinco años y posteriormente será eliminada. Los resultados se analizaron con porcentajes y medidas de tendencia central.

Diagrama de flujo 1. Descripción general del estudio



7.8 ACTIVIDADES ESPECÍFICAS DEL ALUMNO DE POSGRADO

- Se realizó la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de trastorno esquelético en la base de datos del Departamento Clínico de Genética Médica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes previamente seleccionados por parte de la alumna y del tutor mediante la aplicación de una lista de cotejo (Anexo 2) y registro de los hallazgos.
- Se procedió al análisis de los datos.

7.9 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Para realizar el presente proyecto de investigación hemos considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.

7.10 RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN.

Tomando en cuenta el artículo 17 del Reglamento antes mencionado, se consideró que nuestro proyecto es una investigación sin riesgo pues emplearemos técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos al hacer una revisión de expedientes clínicos, sin identificar a los sujetos ni tratar aspectos sensitivos de su conducta.

7.11 BENEFICIOS POSIBLES.

Con la realización de este trabajo de investigación se buscó generar datos epidemiológicos con relación a los trastornos esqueléticos para conocer las características propias de la población atendida en nuestro hospital, con la finalidad de orientar el proceso diagnóstico de nuevos casos hacia las patologías más frecuentes.

7.12 BALANCE RIESGO BENEFICIO.

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, el riesgo para los pacientes con su realización es prácticamente nulo considerando por una parte que se tomaron las medidas antes mencionadas para proteger la confidencialidad y la privacidad de cada uno de ellos. Y por otra dado la naturaleza observacional del estudio no se les sometió a ninguna maniobra que pudiera comprometer su integridad de alguna manera. Los beneficios en cambio se esperan que sean mayores al obtener información acerca de las características de los pacientes que se presentan en la consulta de nuestro hospital y servir de referencia para el estudio de nuevos pacientes.

7.13 CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD.

Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (Nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono) no fueron registrados en este estudio, sino que fueron substituidos por un sistema de codificación mediante folio por lo cual se mantiene la confidencialidad y la privacidad de cada paciente. La información recopilada permanecerá en poder de los investigadores durante cinco años en sus dispositivos electrónicos durante y posteriormente será eliminada.

Por todo lo anterior se solicitó la exención de la carta de consentimiento informado.

7.14 CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses en la realización de este estudio.

7.15 RECURSOS

Humanos: estudiante de posgrado y tutor

Materiales: expediente físico, computadora (para revisión de expediente electrónico, radiografías en formato electrónico y para la realización del presente documento).

7.16 FINANCIAMIENTO

No se requirieron recursos económicos para la realización de este estudio.

7.17 FACTIBILIDAD

Se contó con los recursos necesarios (humanos y materiales) para llevar a cabo este estudio sin ningún inconveniente, lo que hizo factible su realización.

7.18 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron en medidas de tendencia central (medias y medianas); las variantes cuantitativas con frecuencias y porcentajes.

8. RESULTADOS

8.1 PROCESO DE REVISIÓN DE LA BASE DE DATOS

Se realizó la búsqueda intencionada por términos (se utilizaron cada uno de los términos utilizados para denominar los trastornos esqueléticos, incluyendo abreviaturas) de los pacientes con condiciones sindrómicas incluidas en la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos, Revisión 2019²¹. Se enlistaron los pacientes pertenecientes a cada una de las condiciones. Se organizó en orden alfabético por apellidos y una segunda revisión para descartar los pacientes que se encontraban duplicados. Se identificaron pacientes que compartían apellidos y se comparó el número de seguridad social, así como la condición registrada, esto con el fin de realizar una agrupación preliminar de casos familiares. Se realizó la búsqueda de las notas en el expediente electrónico por número de seguridad social o en su defecto, por nombre y apellidos. Se realizó una lista de pacientes de los cuales no se encontraron notas en el sistema electrónico, para revisar los expedientes físicos (ver diagrama de flujo 2).

8.2 IDENTIFICACIÓN DE CASOS FAMILIARES

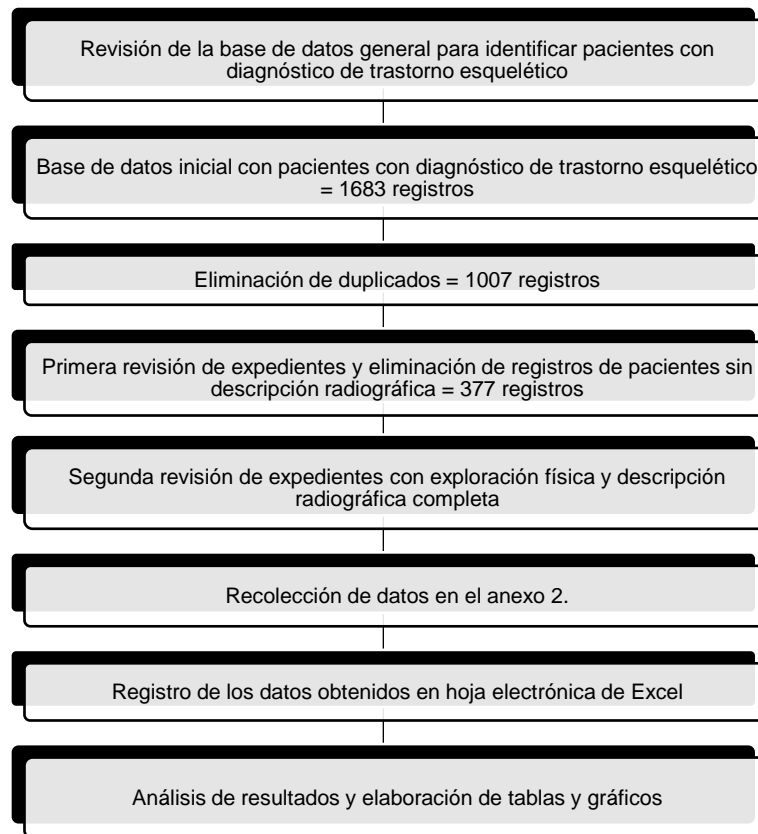
Se definió como caso familiar, aquellos individuos con 1 o más familiares de primer grado afectados de la misma condición, consignados en el expediente.

También se incluyeron como casos familiares aquellos pacientes que compartían apellidos, número de seguridad social, así como la misma condición consignada en la columna de diagnóstico y que en el expediente se hace referencia a la relación de parentesco que tienen entre sí.

8.3 SISTEMA DE CODIFICACIÓN

El sistema de codificación que se utilizó para registrar los datos fue 1= SI, 0=NO y NR= no reportado, para facilitar el proceso de análisis de datos.

Diagrama de flujo 2. Proceso de revisión de base de datos.

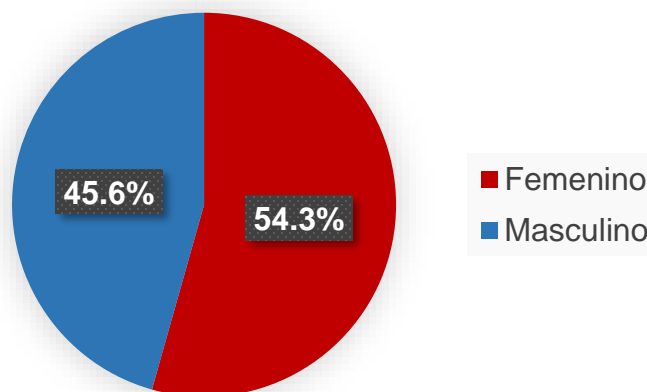


La muestra final consistió en un total de 398 registros de pacientes con diagnóstico de trastorno esquelético.

8.4 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La distribución por sexo fue la siguiente: 205 pacientes (54.3%) fueron del sexo femenino, mientras que 172 pacientes (45.6%) del sexo masculino (gráfica 1).

Gráfica 1. Proporción de pacientes por sexo



La edad más temprana a la que se le brindó atención a un paciente con sospecha de trastorno esquelético fue al nacimiento, mientras que la edad máxima fue de 18 años 3 meses (ver Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes por grupo etario

Grupo etario	Frecuencia (n=377)	Porcentaje
Recién nacido	6	1.59%
Lactante menor	124	32.89%
Lactante mayor	60	15.91%
Preescolar	76	20.15%
Escolar	66	17.50%
Adolescente	45	11.93%

Del total, 207 pacientes (54.9%) procedían de la Ciudad de México. Los estados de Querétaro y Morelos ocuparon el segundo lugar, con 43 pacientes procedentes de cada uno de ellos, representando el 11.4% del total y en tercer lugar los 24 pacientes provenientes del estado de Guerrero. Se encontró que un porcentaje menor provenía de los estados de Chiapas y Veracruz entre otros (Tabla 2).

Tabla 2. Procedencia de los pacientes por entidad federativa

Entidad federativa	Frecuencia (n=377)	Porcentaje
Ciudad de México	207	54.90%
Querétaro	43	11.40%
Morelos	43	11.40%
Guerrero	24	6.36%
Chiapas	21	5.57%
Veracruz	10	2.65%
Estado de México	7	1.85%
Puebla	6	1.59%
Oaxaca	5	1.32%
No reportado	4	1.06%
Tlaxcala	3	0.79%
Guanajuato	1	0.26%
Chihuahua	1	0.26%
Sonora	1	0.26%
Tabasco	1	0.26%

8.5 TIPO Y FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

Se registraron un total de 105 trastornos esqueléticos diferentes. El trastorno esquelético más frecuente fue Microsomía Hemifacial, con 42 pacientes, correspondiendo al 11.14%

del total de los pacientes, seguido de Neurofibromatosis Tipo 1 con 22 pacientes representando el 5.83% del total. En tercer lugar, se encuentra el grupo de Osteogénesis Imperfecta, con 18 pacientes que corresponden al 4.77% (ver Tabla 3).

Tabla 3. Tipo y frecuencia de trastornos esqueléticos

Trastorno Esquelético	Frecuencia (n=377)	Porcentaje
Microsomía Hemifacial	42	11.14%
Neurofibromatosis Tipo 1	22	5.83%
Osteogénesis Imperfecta	18	4.77%
Stickler	17	4.50%
Acondroplasia	13	3.44%
Saethre Chotzen	10	2.65%
Craneosinostosis no sindrómicas	10	2.65%
Polidactilia preaxial	9	2.38%
Marfan	9	2.38%
Mucopolisacaridosis	8	2.12%
Coffin Siris	7	1.85%
Polidactilia postaxial	7	1.85%
Klippel Feil	7	1.85%
Braquidactilia	6	1.59%
Muenke	6	1.59%
Hipocondroplasia	6	1.59%
Craneofrontonasal	6	1.59%
Pfeiffer	5	1.32%
Okihiro (anomalía de Duane-rayo radial)	5	1.32%
Tricorinofalángico	5	1.32%
Cornelia de Lange	5	1.32%
Orofaciodigital	5	1.32%
Displasia Cleidocraneal	5	1.32%
Poland	5	1.32%
Disostosis Espondilocostal	5	1.32%
Sotos	5	1.32%
Loeys Dietz	4	1.06%
Encondromatosis (Ollier)	4	1.06%
Feingold	4	1.06%
Anemia de Fanconi	4	1.06%
Discondrosteosis de Leri Weill	4	1.06%
Exostosis cartilaginosa múltiple	4	1.06%
Displasia espondilometafisiaria	4	1.06%
Rubinstein Taybi	3	0.79%
Displasia frontonasal	3	0.79%
Baller Gerold	3	0.79%

Disostosis mandibulofacial (Treacher Collins Franceschetti-Klein)	3	0.79%
Robinow	3	0.79%
Crouzon	3	0.79%
Weaver	3	0.79%
Mucopolidosis	2	0.53%
Pallister Hall	2	0.53%
Osteopatía estriada con esclerosis craneal	2	0.53%
Ehlers Danlos, tipo cifoescóliótico	2	0.53%
Pseudohipoparatiroidismo	2	0.53%
Fibrodiasplasia osificante progresiva	2	0.53%
Osteocondrodiasplasia espondilometáfisaria	2	0.53%
Bardet Biedl	2	0.53%
Osteopetrosis tipo 1	2	0.53%
Holt Oram	2	0.53%
Proteus	2	0.53%
Marshall	2	0.53%
Displasia fibrosa poliostótica (McCune Albright)	2	0.53%
Meckel	2	0.53%
Disostosis mandibulofacial con macroblefaron y macrostomía	2	0.53%
Cerebrocostomandibular	1	0.26%
Displasia mesomélica	1	0.26%
Raquitismo hipofosfatemico AR Tipo 1	1	0.26%
Hipoplasia cartílago-cabello (displasia metafisaria tipo McKusick)	1	0.26%
Adams Oliver	1	0.26%
Hipoplasia femoral con facies inusual	1	0.26%
Pseudoacndroplasia	1	0.26%
Ehlers Danlos, tipo espondilodisplásico	1	0.26%
CLOVES	1	0.26%
Cutis laxa	1	0.26%
Fibromatosis hialina juvenil	1	0.26%
Larsen AD	1	0.26%
Picnodisostosis	1	0.26%
Anadisplasia metafisaria	1	0.26%
Polisindactilia de 4 extremidades	1	0.26%
Malformación pie-mano hendidos, forma aislada tipo 1	1	0.26%
Hemimelia peronea	1	0.26%
Mamario cubital	1	0.26%
Richieri Costa Pereira	1	0.26%
Mano hendida derecha	1	0.26%
Displasia mandibuloacral	1	0.26%

Bruck	1	0.26%
Ectrodactilia-sindactilia-displasia ungueal (relacionada a TP63)	1	0.26%
Acro-renal-mandibular	1	0.26%
Otopalatodigital tipo 2	1	0.26%
Apert	1	0.26%
Displasia espondiloepifimetafisaria	1	0.26%
Meier Gorlin	1	0.26%
Displasia espondiloepifisaria congénita	1	0.26%
CATSHL	1	0.26%
Displasia falangoepifisaria en forma de ángel	1	0.26%
Exostosis osteocartilaginosa múltiple	1	0.26%
Ectrodactilia-displasia ectodérmica-paladar hendido	1	0.26%
Ectrodactilia de mano y pie derechos	1	0.26%
Pseudoglioma osteoporosis	1	0.26%
Disostosis mandibulofacial con microcefalia (Guion Almeida)	1	0.26%
Raquitismo hipofosfatémico	1	0.26%
Displasia acromélica-acromítrica	1	0.26%
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X	1	0.26%
Cefalopolisindactilia de Greig	1	0.26%
Crouzon con acantosis nigricans	1	0.26%
Displasia craneodifisaria	1	0.26%
Displasia geleofísica	1	0.26%
Auriculocondilar	1	0.26%
Sotos 2 (Malan)	1	0.26%
Displasia epifisaria múltiple	1	0.26%
Hipofosfatasa, formas juvenil y del adulto	1	0.26%
Osteolisis carpotarsal multicéntrica	1	0.26%
Hallerman Streiff	1	0.26%
Hanhart	1	0.26%

Se registraron 8 pacientes con Mucopolisacaridosis, con la siguiente distribución por tipos (Tabla 4).

Tabla 4. Tipo y frecuencia de mucopolisacaridosis

Tipo de Mucopolisacaridosis	Frecuencia (n=8)	Porcentaje
Tipo 1	1	12.5%
Tipo 2	2	25%
Tipo 3	3	37.5%
Tipo 4A	1	12.5%
No especificada	1	12.5%

Se registró un total de 18 pacientes con osteogénesis imperfecta, distribuidos en los siguientes tipos (Tabla 5).

Tabla 5. Tipo y frecuencia de osteogénesis imperfecta

Tipo de Osteogénesis Imperfecta	Frecuencia (n=18)	Porcentaje
Tipo 1	9	50%
Tipo 3	3	16.6%
Tipo 4	3	16.6%
No especificada	3	16.6%

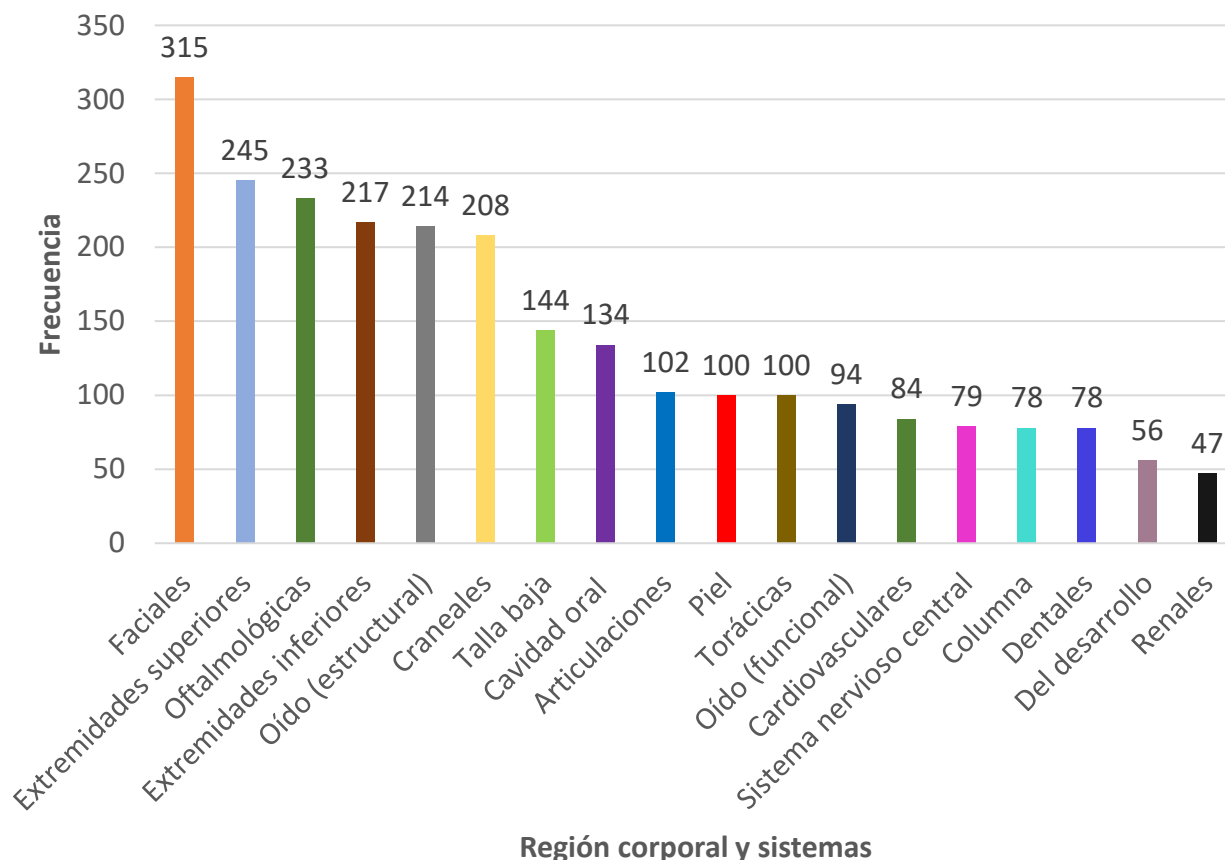
8.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las faciales en 315 pacientes (83.55% del total), seguidas de las alteraciones en extremidades superiores (245 pacientes) en 64.98% del total y en tercer lugar las alteraciones oftalmológicas (233 pacientes) en 61.8%. El número de pacientes que presentaron alteraciones en otras regiones corporales y sistemas se muestran en la tabla 6 y ordenadas por frecuencia en la Gráfica 2.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas por región corporal y sistemas

Manifestaciones	Número de pacientes (n=377)	Porcentaje
Faciales	315	83.55%
Extremidades superiores	245	64.98%
Oftalmológicas	233	61.80%
Extremidades inferiores	217	57.55%
Oído (estructural)	214	56.76%
Craneales	208	55.17%
Talla baja	144	38.19%
Cavidad oral	134	35.54%
Articulaciones	102	27.05%
Piel	100	26.52%
Torácicas	100	26.52%
Oído (funcional)	94	24.93%
Cardiovasculares	84	22.28%
Sistema nervioso central	79	20.95%
Columna	78	20.68%
Dentales	78	20.68%
Del desarrollo	56	14.85%
Renales	47	12.46%

Gráfica 2. Frecuencia de las manifestaciones clínicas por región corporal y sistemas



8.7 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

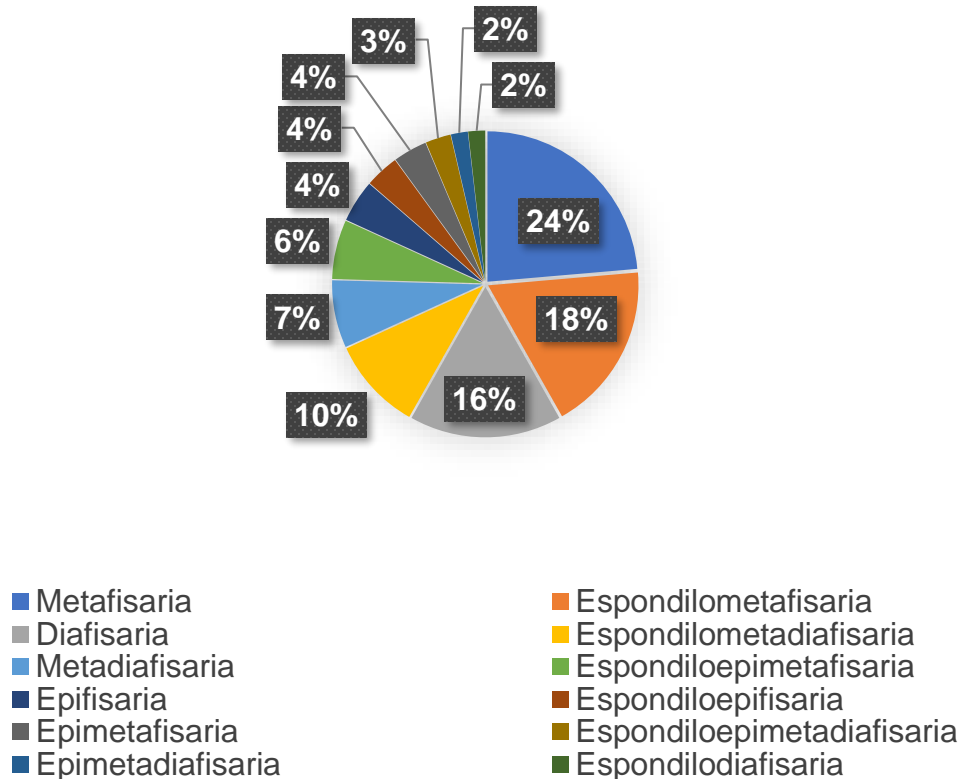
En 110 pacientes (29.17% del total) se logró realizar una clasificación de acuerdo con las estructuras de huesos largos predominantemente afectada y la implicación del esqueleto axial. Dentro de las más frecuentes se encuentran 26 displasias metafisarias, seguidas de 20 espondilometafisarias y 18 diafisarias (ver Tabla 8 y Gráfica 2).

Tabla 8. Clasificación radiográfica de los trastornos esqueléticos

Tipo de displasia esquelética	Frecuencia (n=110)	Porcentaje
Metafisaria	26	23.63%
Espondilometafisaria	20	18.18%
Diafisaria	18	16.36%
Espondilometadiafisaria	11	10%
Metadiafisaria	8	7.27%
Espondiloepimetafisaria	7	6.36%
Epifisaria	5	4.54%
Espondiloepifisaria	4	3.63%

Epimetafisaria	4	3.63%
Espondiloepimetadiafisaria	3	2.72%
Epimetadiafisaria	2	1.81%
Espondilodiafisaria	2	1.81%

Gráfica 2. Clasificación radiográfica

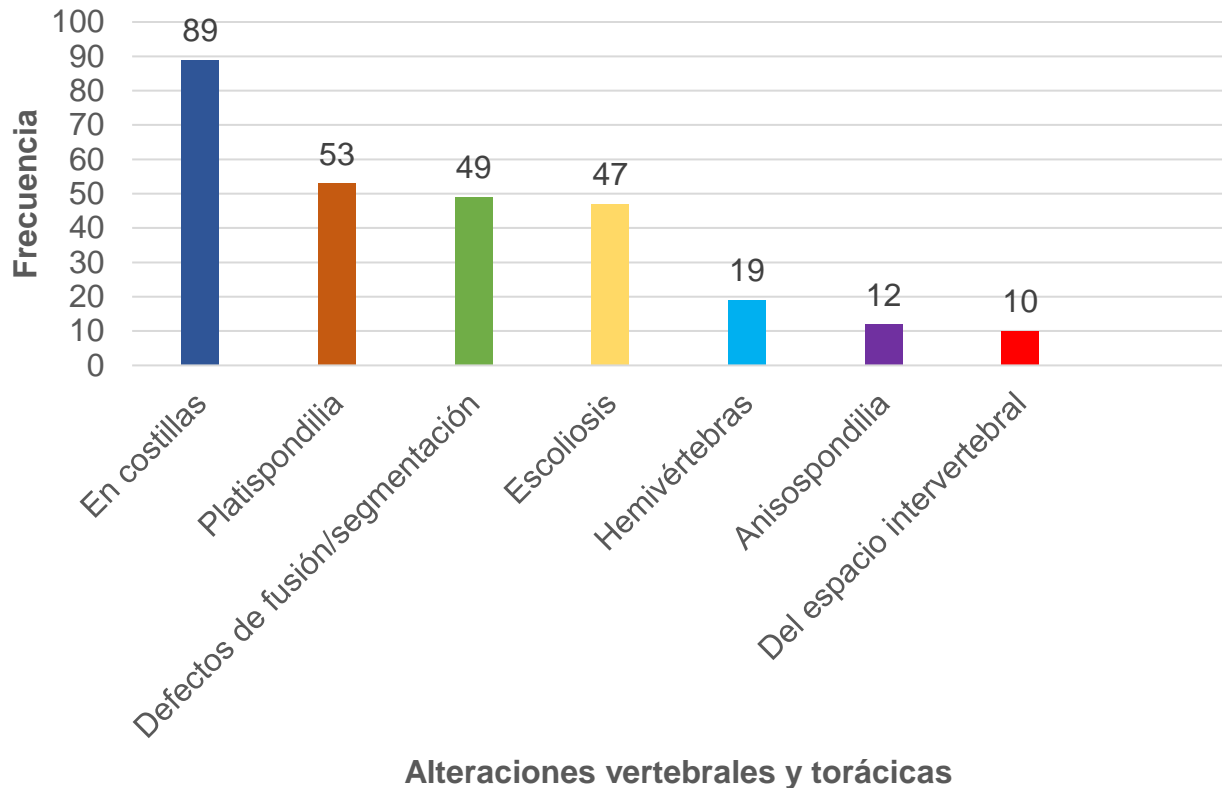


Las alteraciones a nivel vertebral y torácico que se presentaron con mayor frecuencia fueron aquellas que afectaron las costillas, seguidas de dos alteraciones a nivel vertebral (platispondilia y defectos de fusión/segmentación). Otras alteraciones que se presentaron a nivel vertebral en orden de frecuencia se presentan en la Tabla 9 y en la Gráfica 3.

Tabla 9. Alteraciones radiográficas vertebrales y torácicas

Alteración	Frecuencia (n=377)	Porcentaje
Alteraciones en costillas	89	23.60%
Platispondilia	53	14.05%
Defectos de fusión/segmentación	49	12.99%
Escoliosis	47	12.46%
Hemivértebras	19	5.03%
Anisospndilia	12	3.18%
Alteración del espacio intervertebral	10	2.65%

Gráfica 3. Tipo y frecuencia de alteraciones radiográficas vertebrales y torácicas.



8.8 CASOS FAMILIARES

Se registraron un total de 84 pacientes que contaban con antecedente de al menos 1 familiar en primer grado con la misma condición, correspondiente al 22.28% del total de los pacientes. En la gran mayoría el familiar afectado era de primer grado, por lo que consideramos que en esos casos lo más probable es que se tratara de un modelo de herencia autosómico dominante o autosómico recesivo dependiendo el contexto. Las condiciones que se registraron con una mayor frecuencia de casos familiares fueron Microsomía Hemifacial con 18 de los 42 registrados, seguido de Neurofibromatosis tipo 1 con 9 de los 22 pacientes.

8.9 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO MEDIANTE CRITERIOS CLÍNICOS

Ciertas condiciones incluidas en este estudio cuentan con criterios establecidos para realizar el diagnóstico de forma clínica, tal es el caso de Neurofibromatosis tipo 1, Marfan y Cornelia de Lange.

8.10 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO MEDIANTE HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Dentro de la muestra, se incluyeron dos pacientes en los cuales se logró el diagnóstico por medio de estudio histopatológico. El primero correspondió a una paciente de sexo

femenino con Fibromatosis Hialina Juvenil y el segundo a un paciente del sexo masculino con Encondromatosis (Ollier).

8.11 PACIENTES CON ESTUDIOS CITOGENÉTICOS, MOLECULARES Y DETERMINACIONES DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Del total de los pacientes, 118 (31.29%) contaban con resultado estudio citogenético con bandas GTG que se realizó como parte del abordaje diagnóstico para descartar un origen cromosómico visible en una resolución de 450-500 bandas, que permite visualizar rearrreglos cromosómicos (deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones) mayores a 5 millones de pares de bases. En un caso se reportó una inversión pericéntrica del cromosoma 9, la fórmula fue 46,XX,inv(9)(p12q13),13pss, en una paciente con fenotipo de síndrome orofaciodigital. En dos pacientes, se logró establecer el diagnóstico de anemia de Fanconi por medio de inducción de rupturas cromosómicas con diepoxibutano. En 18 (4.52%) pacientes se pudo contar con resultado de estudio molecular. De estos, en 10 pacientes (55.5% de los realizados, 2.65% del total [377]) se logró determinar el diagnóstico. En 7 pacientes se realizaron determinaciones de actividad enzimática dirigidas por la sospecha diagnóstica inicial. De estos, en 4 se logró establecer el diagnóstico mediante este abordaje. En un caso, el diagnóstico molecular de una condición con modelo de herencia autosómico recesivo permitió extender el estudio a los padres y se confirmó el estado de portador en ambos progenitores.

9. DISCUSIÓN

Los trastornos esqueléticos constituyen un grupo de condiciones con una amplia heterogeneidad etiológica y clínica, con una incidencia reportada a nivel mundial que va 2.1 a 4.7 por cada 10,000 recién nacidos^{3,4,5,6}. En América Latina, el estudio más reciente reportó una prevalencia de 2.09 por cada 10,000 recién nacidos vivos⁷. En nuestro país, únicamente se cuenta con datos acerca de grupos de trastornos esqueléticos específicos o reportes de casos aislados que no permiten tener una idea precisa acerca de la magnitud real de este grupo de condiciones en nuestra población, tanto por el número de individuos que las padecen como por la serie de complicaciones que pueden presentar a lo largo de su vida, lo que implica una mayor demanda de atención sanitaria. Consideramos que todo esto puede ser resultado de una serie de situaciones entre las que se encuentran: 1) la escasez de médicos especialistas expertos en el abordaje diagnóstico de estas condiciones con las herramientas disponibles en nuestro país, pues se estima que hay alrededor de un genetista por cada 525,000 habitantes, representando un problema de salud pública²²; 2) ausencia un registro estandarizado en nuestro país que incluya a todos los pacientes diagnosticados con este grupo de trastornos; 3) dificultad para el acceso a estudios moleculares, principalmente debido a costos elevados.

La idea que ha prevalecido durante mucho tiempo acerca es que estas condiciones son extremadamente raras fomentando que estos diagnósticos no sean considerados de primera instancia, contribuyendo aún más a la falta de sospecha clínica por parte de médicos de otras especialidades que no forman parte del grupo multidisciplinario que

participa en el abordaje diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, y que por lo tanto, no están familiarizados con los diagnósticos, retrasando su referencia a las especialidades pertinentes para su atención integral. Esta idea, a su vez, se ha mantenido debido a la falta de datos epidemiológicos que permitan demostrar la prevalencia real de este grupo de condiciones.

Basándonos en la décima versión de la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos Genéticos²¹, consideramos las 461 condiciones incluidas para conocer su frecuencia en la muestra conformada en el periodo estimado. Se encontró que la condición más frecuente fue Microsomía Hemifacial, constituyendo 11.14% del total recabado, contrastando con lo informado a nivel mundial, donde se ha reportado que el trastorno esquelético más prevalente corresponde al grupo de las Osteogénesis Imperfectas, seguido de Displasia Tanatofórica y Acondroplasia. Esta diferencia pudiera deberse a diversos factores, entre los cuales podemos identificar los siguientes. En primer lugar, los criterios de inclusión utilizados: en el estudio más reciente realizado en población sudamericana⁵, se incluyeron solo pacientes en periodo neonatal y que cumplieran con la definición operacional de osteocondrodysplasia que incluyó deficiencia del crecimiento prenatal con o sin desproporción de los segmentos corporales, dejando fuera muchas condiciones que no tienen esta forma de presentación. En segundo lugar, podría ser debido a que las condiciones que se reportan con mayor frecuencia son aquellas que presentan complicaciones importantes o datos clínicos muy evidentes desde el periodo neonatal, dejando en segundo plano aquellas que no cumplen con estas características. Si bien, la Microsomía Hemifacial es una condición con un amplio espectro fenotípico y hasta este momento no existe un consenso de criterios diagnósticos, la presencia de microtia es aceptada para algunos autores como el criterio mínimo para su diagnóstico en combinación con otras anomalías morfológicas²³.

Durante el estudio, se registraron un total de 43 pacientes con diagnóstico clínico de Neurofibromatosis Tipo 1 que contaban con perfil radiográfico. Sin embargo, durante el proceso de análisis se incluimos únicamente aquellos pacientes que tenían alteraciones óseas radiográficas, resultando un total de 22 pacientes, correspondiente al 51% de los que fueron identificados inicialmente. Fue la segunda condición en frecuencia en este estudio, constituyendo el 5.83% del total. Entre los hallazgos óseos reportados previamente relacionados con esta condición, en nuestro estudio encontramos los siguientes: engrosamiento cortical en tibia, angulación tibial y peronea, escoliosis y rotoescoliosis torácica y lumbar. De los 22 pacientes, dos presentaron displasia de esfenoides, en uno de ellos evidenciada mediante tomografía computarizada realizada como parte del abordaje diagnóstico para descartar glioma de la vía óptica por presentar alteraciones visuales y en el otro paciente se observó alteración en la hendidura esfenoidal por medio de radiografía de cráneo.

Uno de los factores que podría contribuir a esta mayor frecuencia de pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 en nuestro estudio es que esta condición, además de su alta prevalencia (1/2,000-3,000)²⁴, cuenta con criterios ya establecidos para su diagnóstico clínico²⁵, mismos que podrían facilitar de cierto modo abordaje de estos pacientes e incrementar la tasa de diagnóstico.

En relación a los pacientes con Osteogénesis Imperfecta, encontramos que el 77.77% de los casos son mujeres, lo cual concuerda con algunas series de casos^{26,27}.

En el caso específico de la Acondroplasia, observamos que la proporción de mujeres y hombres con esta condición fue acorde a lo reportado en la literatura, sin una predilección por alguno de los sexos. Con relación a las manifestaciones clínicas y radiográficas que se han descrito previamente en esta condición²⁸, no encontramos diferencias significativas entre los pacientes de nuestra muestra, debido a que todos los pacientes fueron evaluados entre las etapas de lactante y preescolar, por lo anterior, consideramos que, para ampliar el panorama del fenotipo de estos pacientes, es necesario un seguimiento longitudinal a largo plazo.

Se debe considerar que diversas condiciones incluidas tienen una penetrancia dependiente de la edad y, por lo tanto, la probabilidad de diagnosticarlas podría ampliarse si se considera un rango de edad mayor, como es el caso del síndrome Marfan, que si bien, al igual que la Neurofibromatosis Tipo 1, cuenta con criterios para su diagnóstico clínico, las manifestaciones a edades tempranas pueden no ser suficientes para integrar el diagnóstico^{29,30}. Por lo anterior, una de las limitantes del presente estudio es que no se incluyen pacientes adultos, subestimando aún más la cantidad de pacientes con este grupo de condiciones.

9.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Nos enfrentamos a dificultades para comparar las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en nuestro estudio con lo reportado en otras publicaciones, ya que no encontramos un estudio que aborde a los trastornos esqueléticos como grupo y que incluya todas las condiciones pertenecientes a la Nosología de 2019²¹, sino que se hace referencia a las manifestaciones y complicaciones en condiciones o grupos de condiciones específicos³¹.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las faciales en 82.91% del total, seguidas de las alteraciones en extremidades superiores en 62.56% y en tercer lugar las alteraciones oftalmológicas en 62.31%. Debemos tomar en cuenta que en algunos casos las manifestaciones clínicas tienen una penetrancia dependiente de la edad y pudieron no estar presentes al momento de la evaluación inicial. La talla baja estuvo presente en 147 pacientes (36.9% del total). Esta característica fenotípica es un motivo de referencia frecuente y se ha reportado una frecuencia mayor a la esperada de displasias esqueléticas entre los individuos con talla baja³². Sin embargo, en nuestro estudio corresponde al séptimo lugar en frecuencia en la muestra de pacientes analizada. La importancia de identificar alteraciones extra-esqueléticas radica en que su reconocimiento temprano permitirá realizar intervenciones de forma oportuna para evitar complicaciones que puedan tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. El abordaje de las manifestaciones clínicas se debe realizar de forma integral e individualizada, como es el caso de las alteraciones que afectan la imagen corporal, es indispensable contar con atención por parte de psicología y psiquiatría para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

9.2 CLASIFICACIÓN RADIOGRÁFICA DE LOS TRASTORNOS ESQUELÉTICOS

Es indiscutible que la evaluación radiográfica de los pacientes con trastornos esqueléticos es un paso esencial en el abordaje de los pacientes con este grupo de condiciones, pues permite tener una idea del trastorno específico. Se realizó la clasificación radiográfica de manera secuencial: primero, de acuerdo con el segmento de los huesos largos predominantemente afectados y segundo, determinando si se encontraba o no involucrado el esqueleto axial¹⁹. Además del valor diagnóstico que tiene la caracterización radiográfica, ésta permite conocer si existen alteraciones que pudieran predisponer al paciente a desarrollar complicaciones, como la osteoartritis en el caso de las displasias epifisarias o compresión de estructuras adyacentes, como en aquellas displasias donde se encuentra comprometida la densidad mineral ósea³³.

9.2 CASOS FAMILIARES

El antecedente de uno o varios familiares que tienen o tuvieron las mismas características clínicas o un diagnóstico ya establecido, podría sugerir un modelo de herencia y con ello permitir acotar el diagnóstico diferencial. En condiciones clínicas específicas, los antecedentes heredofamiliares fueron de mucho valor para apoyar un diagnóstico en particular, por ejemplo, en el caso de la Displasia Craneofrontonasal, condición con un modelo de herencia ligado al cromosoma X paradójico, con mayor afectación en las mujeres, la presencia de familiares del sexo femenino de primer grado afectadas permitió orientar la sospecha diagnóstica hacia esta condición y realizar un diagnóstico diferencial con la Displasia Frontonasal y sus distintos tipos, que cuenta con modelo de herencia autosómico dominante, haciendo menos probable este diagnóstico.

9.3 ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

En uno de los pacientes, se logró establecer el diagnóstico de Fibromatosis Hialina mediante la visualización de material hialino en una biopsia de pabellón auricular. Los hallazgos histopatológicos como la deposición de material hialino en diversos tejidos como piel, músculo esquelético o cardíaco, tracto gastrointestinal, nódulos linfáticos, bazo, tiroides y glándulas suprarrenales son parte de esta condición y permiten orientar el diagnóstico³⁴. En otro paciente, la sospecha clínica de Encondromatosis (Ollier) se corroboró por medio de biopsias de hueso ilíaco, fémur y tibia izquierdos, que reportaron datos compatibles con este diagnóstico, pues además de las características histopatológicas, se conoce que la distribución de las lesiones es asimétrica y se limita al esqueleto apendicular³⁵. Estos dos casos recalcan la contribución de los estudios de histopatología para orientar y respaldar un diagnóstico clínico particular.

9.4 ESTUDIOS CITOGENÉTICOS, MOLECULARES Y DETERMINACIONES DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Con el acceso cada vez mayor y la disminución de los costos de estudios de biología molecular, pronto será una realidad contar con el diagnóstico molecular confirmatorio, si

bien no en todos, en la gran mayoría de los pacientes que presentan estas condiciones. Contar con un diagnóstico molecular específico tiene varias implicaciones:

- Puede marcar la pauta con relación a la vigilancia específica que se deberá llevar a cabo en los pacientes y evitar la realización de estudios innecesarios, que a largo plazo se verá reflejado en una disminución de los costos en la atención de los pacientes con condiciones genéticas correctamente caracterizadas.
- La oportunidad de otorgar un riesgo de recurrencia preciso al paciente, que le permita tomar decisiones informadas relacionadas a su futuro reproductivo, así como brindar opciones reproductivas cuando se cuenta un diagnóstico específico.
- La existencia de un tratamiento específico para ciertas condiciones.
- Ampliar el conocimiento acerca de los procesos moleculares implicados en este grupo de condiciones para la identificación de posibles objetivos terapéuticos que permitan modificar la historia natural de estas condiciones.
- En un futuro, la posible introducción de pruebas de tamizaje prenatal para identificar embarazos con mayor riesgo de afección por las condiciones más prevalentes en nuestra población, si bien para esto siempre habrá que considerar las implicaciones éticas y sociales que tengan este tipo de estrategias diagnósticas.

10. CONCLUSIONES

- Las condiciones más frecuentemente encontradas en nuestra población de estudio permiten ampliar el concepto de este grupo de trastornos, pues a pesar de no contar con una afección predominantemente ósea, entran dentro de esta clasificación.
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron aquellas que afectaban la apariencia facial, por lo que consideramos importante un abordaje integral que incluya la atención por parte de psicología y psiquiatría para brindar un tratamiento oportuno en caso de ser necesario.
- Observamos que los casos familiares se presentaron en condiciones que no tienen manifestaciones clínicas graves y que no interfieren con la capacidad reproductiva. Por lo anterior, se postula que son relativamente frecuentes en la población y que en este caso se identificaron por las complicaciones que presentó alguno o algunos de los miembros de la familia que requirió atención médica.
- Uno de los principales motivos de consulta que se mencionan en diversas publicaciones es la talla baja. En nuestro trabajo, esta característica ocupó el séptimo lugar en frecuencia, por lo que consideramos que debe haber una mayor difusión de las manifestaciones que se pueden presentar en este grupo de condiciones, y cambiar la idea general que se tiene de que un trastorno esquelético es igual a talla baja y ampliar este concepto.
- Las complicaciones que se pueden presentar a corto, mediano y largo plazo difieren dependiendo de la condición específica de que se trate y la edad al diagnóstico; por

lo tanto, la vigilancia de los pacientes debe ser de forma individualizada, de ahí la importancia de conocer las condiciones más prevalentes en nuestro medio.

- Las fortalezas con las que cuenta el presente estudio son las siguientes: 1) se trata del trabajo con mayor número de pacientes incluidos y pudimos establecer cierto grado de representatividad regional; 2) es el primer trabajo que utiliza como base la Nosología y Clasificación de los Trastornos Esqueléticos, Revisión 2019, por lo tanto, incluye condiciones que no habían sido tomadas en consideración previamente, como lo son la Microsomía Hemifacial y la Neurofibromatosis Tipo 1.
- Las debilidades de nuestro estudio son que: 1) únicamente se incluyen pacientes en edad pediátrica, subestimando la frecuencia de estas condiciones en la población general, 2) no contar con estudios confirmatorios; 3) la base de datos (registro) utilizada en este estudio no fue diseñada en específico; 4) incurrimos en un sesgo de selección debido a que no se realizó una comparación entre el grupo de los participantes que contaban con estudio radiográfico y los que no lo tenían.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mortier, G. R., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Mundlos, S. et al. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet*;1–27. doi:10.1002/ajmg.a.61366,
2. Krakow, D., & Rimoin, D. L. (2010). The skeletal dysplasias. *Genetics in Medicine*, 12(6), 327–341. doi:10.1097/gim.0b013e3181daae9b
3. Orioli, I. M., Castilla, E. E., & Barbosa-Neto, J. G. (1986). The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *Journal of Medical Genetics*, 23(4), 328–332. <https://doi.org/10.1136/jmg.23.4.328>.
4. Andersen, P. E., & Hauge, M. (1989). Congenital generalised bone dysplasias: a clinical, radiological, and epidemiological survey. *Journal of Medical Genetics*, 26(1), 37–44. doi:10.1136/jmg.26.1.37
5. Barbosa-Buck, C. O., Orioli, I. M., da Graça Dutra, M., Lopez-Camelo, J., Castilla, E. E., & Cavalcanti, D. P. (2012). Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(5), 1038–1045. doi:10.1002/ajmg.a.35246.
6. Al-Gazali, L. I., Bakir, M., Hamid, Z., Varady, E., Varghes, M., Haas, D., ... Dawodu, A. K. (2003). Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 67(2), 125–132. doi:10.1002/bdra.100091
7. Duarte, S. P., Rocha, M. E., Bidondo, M. P., Liascovich, R., Barbero, P., & Groisman, B. (2018). Bone dysplasias in 1.6 million births in Argentina. *European Journal of Medical Genetics*. doi:10.1016/j.ejmg.2018.12.008
8. Cammarata-Scalisi F., Ramos-Urrea C., Da Silva G. (2019) Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de casos pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex.*;76:259-264
9. Lindahl, K., Åström, E., Rubin, C.-J., Grigelioniene, G., Malmgren, B., Ljunggren, Ö., & Kindmark, A. (2015). Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Human Genetics*, 23(8), 1042–1050.
10. Martin, E., Shapiro, J. R. (2007). Osteogenesis imperfecta: Epidemiology and pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*, 5(3), 91–97. doi:10.1007/s11914-007-0023-z
11. Beighton P. (1996). Osteochondrodysplasias in South Africa. *American Journal of Medical Genetics* 63:7-11.
12. Spranger, J. W., Brill, P. W., Hall, C., Nishimura, G., Superti-Furga, A., & Unger, S. (2018). *Bone Dysplasias: An Atlas of Genetic Disorders of Skeletal Development* (4th ed.). New York, USA: Oxford University Press.
13. Silverman F.N. (1971) A Nomenclature for Constitutional (Intrinsic) Diseases of Bones, *Pediatrics*. Feb;47(2):431-4. PMID: 5542783.
14. Warman M.L. Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., (2010) Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision. *Am J Med Genet*. 2019;1–27.
15. Hansen, J. T. (2020). *Netter. Anatomía clínica (Spanish Edition)* (4th ed.). España: Elsevier.

16. Alanay, Y., & Lachman, R. S. (2011). A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3(4), 163–178. doi:10.4274/jcrpe.463
17. Firth, H. V., & Hurst, J. A. (2017). *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics (Oxford Desk Reference Series) (2nd ed.)*. New York, United States: OUP Oxford.
18. Unger S. (2002) A Genetic Approach to the Diagnosis of Skeletal Dysplasia. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 401, 32-38. 10.1097/01.blo.0000022193.37246.71
19. Dwek, J. R. (2019). A framework for the radiologic diagnosis of skeletal dysplasias and syndromes as revealed by molecular genetics. *Pediatric Radiology*, 49(12), 1576–1586. doi:10.1007/s00247-019-04545-8
20. Md, L. R. (2006). *Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias (5th ed.)*. Philadelphia, PA, USA: Mosby.
21. Mortier, G. R., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Mundlos, S. et al. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *American Journal of Medical Genetics Part A*. doi:10.1002/ajmg.a.61366.
22. Jara-Ettinger AC, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Araujo-Solís MA. (2021) El rezago del asesoramiento genético en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(1):101-105.
23. Beleza-Meireles A., Clayton-Smith J., Saraiva J. M., Tassabehji M. (2014) Oculo-Aurículo-vertebral spectrum: a review of the literature and genetic update. *J Med Genet*, 51(10), 635–645.
24. Kallionpaa, R. A., Uusitalo, E., Leppavirta, J. (2018) Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet. Med*.20, 1082–1086.
25. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P. et al. (2021) Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 23, 1506–1513. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41436-021-01170-5>.
26. Caudevilla P., de Arriba A., Izquierdo S., et al. (2020). Osteogénesis imperfecta: análisis de 40 pacientes. *Medicina Clínica*. doi:10.1016/j.medcli.2019.12.025.
27. Ohata, Y., Takeyari, S., Nakano, Y., et al (2019). Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. *Osteoporosis International*. doi:10.1007/s00198-019-05076-6.
28. Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-018-0972-6.
29. Loeys, B. L., Dietz, H. C., Braverman, A. C., Callewaert, B. L., et al (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47(7), 476–485. doi:10.1136/jmg.2009.072785.
30. Stheneur, C., Tubach, F., Jouneaux, M. et al. (2014) Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med* 16, 246–250. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.123>.

31. Lyford-Pike, S., Hoover-Fong, J., & Tunkel, D. E. (2012). Otolaryngologic Manifestations of Skeletal Dysplasias in Children. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45(3), 579–598. doi:10.1016/j.otc.2012.03.002
32. Flechtner I, Lambot-Juhan K, Teissier R, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:677–84. doi:10.1530/EJE-13-0864.
33. Nikkel S. (2017). Skeletal Dysplasia: What Every Bone Health Clinician Needs to Know. *Current osteoporosis reports*, 15(5), 419–424. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0392-x>.
34. Casas D., Martínez A., Pino R. M., Alsina L. et al. (2018) Hyaline fibromatosis syndrome: Clinical update and phenotype-genotype correlations. *Human Mutation*;39:1752–1763. doi:10.1002/humu.23638
35. El Abiad, J. M., Robbins, S. M., Cohen, B., et al (2020). Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient survey and review of clinical literature. *American Journal of Medical Genetics Part A*. doi:10.1002/ajmg.a.61530.

12. ANEXOS

ANEXO 1.

Lista de los 461 trastornos esqueléticos clasificados en 42 grupos. Para cada uno, se muestra el patrón de herencia y el gen causal (si se conoce). La heterogeneidad de locus está representada por una línea separada por trastorno. En la columna de herencia, el símbolo "SP" se refiere a mosaicismos somáticos que resulta en presentación esporádica (por alteraciones genéticas postcigóticas)²⁵.

Grupo/nombre del trastorno	Herencia	Gen(es)	Número OMIM	Código OPHRANET
1. Grupo condrodisplasias FGFR3				
Displasia tanatofórica tipo 1	AD	<i>FGFR3</i>	187600	18060
Displasia tanatofórica tipo 2	AD	<i>FGFR3</i>	187601	93274
Acondroplasia grave con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN)	AD	<i>FGFR3</i>	616482	85165
Acondroplasia	AD	<i>FGFR3</i>	100800	15
Hipocondroplasia	AD	<i>FGFR3</i>	146000	427
Síndrome de camptodactilia, estatura alta y sordera (CATSHL)	AD, AR	<i>FGFR3</i>	610474	85164
Ver grupos 33 y 41 para otro fenotipo relacionado con <i>FGFR3</i> .				
2. Grupo colágeno tipo 2				
Acondrogénesis tipo 2 (Langer-Saldino)	AD	<i>COL2A1</i>	85164	85164
Hipocondrogénesis	AD	<i>COL2A1</i>	85164	93297
Displasia platispondílica, tipo Torrence	AD	<i>COL2A1</i>	151210	85166
Displasia espondiloepifisaria congénita (SEDC)	AD, AR*	<i>COL2A1</i>	183900 616583 604864	94068
Displasia espondiloepifisaria con cambios metafisarios marcados (SEMD)	AD	<i>COL2A1</i>	184250 184253 184255	93346 93316 93315 85198
Displasia Kniest	AD	<i>COL2A1</i>	156550	485
Displasia espondiloperiférica	AD	<i>COL2A1</i>	271700	1856
SED con acortamiento metatarsiano (displasia Checa)	AD	<i>COL2A1</i>	609162	137678
Síndrome Stickler tipo 1	AD	<i>COL2A1</i>	108300	828 90653

Displasia de las epífisis femorales proximales	AD	<i>COL2A1</i>	608805 150600	2380
Ver grupo 10.				
3. Grupo colágeno tipo 11				
Síndrome Stickler tipo 2	AD	<i>COL11A1</i>	604841	90654
Síndrome Marshall	AD	<i>COL11A1</i>	154780	560
Síndrome Stickler tipo 3 (no ocular)	AD	<i>COL11A2</i>	184840	166100
Fibrocondrogénesis	AD, AR	<i>COL11A1</i>	228520	2021
	AD, AR	<i>COL11A2</i>	614524	
Displasia otopondilomegaepifisaria tipo recesiva	AR	<i>COL11A2</i>	215150	1427
Displasia otopondilomegaepifisaria tipo dominante (síndrome Weissenbacher-Zweymüller, síndrome Stickler tipo 3)	AD	<i>COL11A2</i>	184840	3450
Ver síndrome Stickler tipo 1 y 2 en grupo 2.				
4. Grupo de trastornos de sulfatación				
Acondrogénesis tipo 1B	AR	<i>SLC26A2</i>	600972	93298
Atelosteogénesis tipo 2	AR	<i>SLC26A2</i>	256050	56304
Displasia diastrófica	AR	<i>SLC26A2</i>	222600	628
Displasia múltiple epifisaria, tipo autosómica recesiva	AR	<i>SLC26A2</i>	226900	93307
Displasia espondiloepifisaria con cambios metafisarios marcados (SEMD) tipo PAPSS2	AR	<i>PAPSS2</i>	612847	93282
Braquiolmia, tipo recesivo	AR	<i>PAPSS2</i>	612847	448242
Condrodisplasia tipo gPAPP (incluye síndrome similar a Catel-Manzke)	AR	<i>IMPAD1</i>	614078	280586
Condrodisplasia con luxaciones congénitas de articulaciones, tipo CHST3 (síndrome Larsen recesivo)	AR	<i>CHST3</i>	143095	263463
Síndrome Ehlers-Danlos, tipo musculocontractural	AR	<i>CHST14</i>	601776	2953
	AR	<i>DSE</i>	615539	
Ver grupos 7 y 20				
5. Grupo perlecano				

Displasia disegmentaria, tipos Silverman-Handmaker y Rolland-Desbuquois	AR	<i>HSPG2</i>	224410 224400	1865 156731
Síndrome Schwartz-Jampel (condrodistrofia miotónica)	AR	<i>HSPG2</i>	255800	800
6. Grupo agrecano				
Displasia espondiloepifisaria, tipo Kimberley	AD	<i>ACAN</i>	608361	253
Displasia espondiloepifisaria con cambios metafisarios marcados, tipo agrecano	AR	<i>ACAN</i>	612813	171866
Talla baja y edad ósea avanzada	AD	<i>ACAN</i>	165800	364817
7. Grupo filamina y trastornos relacionados				
Displasia frontometafisaria	LX	<i>FLNA</i>	305620	1826
	AD	<i>MAP3K7</i>	617137	
	AD	<i>TAB2</i>		
Síndrome cardioespondilocarpo-facial	AD	<i>MAP3K7</i>	157800	3238
Síndrome Melnick-Needles	LX	<i>FLNA</i>	309350	2484
Síndrome otopalatodigital tipo 1	LX	<i>FLNA</i>	311300	90650
Síndrome otopalatodigital tipo 2	LX	<i>FLNA</i>	304120	90650
Displasia terminal ósea	LX	<i>FLNA</i>	300244	88630
Atelosteogénesis tipo 1	AD	<i>FLNB</i>	108720	1190
			112310	1263
Atelosteogénesis tipo 3	AD	<i>FLNB</i>	108721	56305
Síndrome Larsen (dominante)	AD	<i>FLNB</i>	150250	503
Síndrome de sinostosis espondilocarpotarsal	AR	<i>FLNB</i>	272460	3275
	AR, AD	<i>MYH3</i>		
Síndrome Frank-ter Haar	AR	<i>SH3PXD2B</i>	249420	137834
Ver grupos 4 y 20				
8. Grupo TRPV4				
Displasia metatrópica	AD	<i>TRPV4</i>	156530	2635
Displasia espondiloepimetafisaria, tipo Maroteaux (síndrome pseudo-Morquio tipo 2)	AD	<i>TRPV4</i>	184095	263482
Displasia espondilometafisaria, tipo Kozlowski	AD	<i>TRPV4</i>	184252	93314
Braquiolmia, tipo autosómica dominante	AD	<i>TRPV4</i>	113500	93304
Artropatía digital familiar con braquidactilia	AD	<i>TRPV4</i>	606835	85169

Ver grupos 4 y 13				
9. Ciliopatías con mayor afectación esquelética				
Displasia condroectodérmica (Ellis-van-Creveld)	AR	<i>EVC1</i>	225500	289
	AR	<i>EVC2</i>		
	AR	<i>WDR35</i>		
	AR	<i>DYNC2LI1</i>		
Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 1/3 (Saldino-Noonan/Verma-Naumoff)	AR	<i>DYNC2H1</i>	613091	93270
	AR	<i>IFT80</i>		
	AR	<i>WDR34</i>		93271
	AR	<i>DYNC2LI1</i>		
Displasia torácica asfixiante (Jeune)	AR	<i>DYNC2H1</i>	613091	474
	AR	<i>DYNC2LI1</i>		
	AR	<i>WDR34</i>		
	AR	<i>TCTEX1D2</i>		
	AR	<i>WDR60</i>		
	AR	<i>WDR19</i>		
	AR	<i>IFT140</i>		
	AR	<i>TTC21B</i>		
	AR	<i>IFT80</i>		
	AR	<i>IFT172</i>		
	AR	<i>IFT81</i>		
	AR	<i>IFT52</i>		
	AR	<i>TRAF3IP1</i>		
	AR	<i>CFAP410</i>		
	AR	<i>CEP120</i>		
	AR	<i>KIAA0586</i>		
AR	<i>KIAA0753</i>			
Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 2 (Majewski)	AR	<i>DYNC2H1</i>	263520	93269
	AR	<i>NEK1</i>		
	AR	<i>IFT81</i>		
	AR	<i>TRAF3PI1</i>		
Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 4 (Beemer)	AR	<i>IFT122</i>	269860	93268
	AR	<i>IFT80</i>		
Síndrome costilla corta-polidactilia tipo 5	AR	<i>WDR35</i>	614091	1505
Síndrome costilla corta-polidactilia no clasificado	AR	<i>ICK</i>		
	AR	<i>INTU</i>		
	AR	<i>FUZ</i>		
	AR	<i>IFT43</i>		
	AR	<i>WDR35</i>		

Síndrome orofaciodigital tipo 4 (Mohr-Majewski)	AR	<i>TCTN3</i>	258860	2753
Síndrome orofaciodigital tipo 2 (síndrome Mohr)	AR	<i>NEK1</i>	252100	2751
Displasia craneoectodérmica (Levin-Sensenbrenner) tipo 1,2	AR	<i>IFT122</i>	218330	1515
	AR	<i>WDR35</i>		
	AR	<i>WDR19</i>		
	AR	<i>IFT43</i>		
	AR	<i>IFT52</i>		
Síndrome Mainzer-Saldino	AR	<i>IFT140</i>	266920	140969
	AR	<i>IFT172</i>		
Displasia espondilometafisaria axial	AR	<i>CFAP410</i>	602271	168549
	AR	<i>NEK1</i>		
Displasia toracolaringopelvica (Barnes)	AD		187760	3317
Ver grupo 35				
10. Grupo de displasia epifisaria múltiple y pseudocondroplasia				
Pseudocondroplasia	AD	<i>COMP</i>	177170	750
Displasia epifisaria múltiple	AD	<i>COMP</i>	132400	93308
	AD	<i>COL9A2</i>	600204	166002
	AD	<i>COL9A3</i>	600969	166002
	AD	<i>MATN3</i>	607078	93311
	AD	<i>COL9A1</i>	614135	166002
Síndrome Stickler, tipo recesivo	AR	<i>COL9A1</i>	614134	250984
	AR	<i>COL9A2</i>	614284	
	AR	<i>COL9A3</i>	120270	
Ver grupos 4, 15 y 20				
11. Displasias metafisarias				
Displasia metafisaria, tipo Schmid	AD	<i>COL10A1</i>	156500	174
Hipoplasia cartílago-cabello (displasia metafisaria tipo McKusick)	AR	<i>RMRP</i>	250250	175
Displasia metafisaria, tipo POP1	AR	<i>POP1</i>	617396	93347
Displasia metafisaria, tipo Jansen	AD	<i>PTHR1</i>	156400	33067
Displasia Eiken	AR	<i>PTHR1</i>	600002	79106
Displasia metafisaria con insuficiencia pancreática y neutropenia cíclica (síndrome Shwachman-Bodian-Diamond)	AR	<i>SBDS</i>	260400	811
	AD	<i>EFL1</i>	617941	
	AR	<i>DNAJC21</i>		
	AD	<i>SRP54</i>		
Anadisplasia metafisaria tipo 1	AD, AR	<i>MMP13</i>	602111	1040
Anadisplasia metafisaria tipo 2	AR	<i>MMP9</i>	613073	1040
Displasia metafisaria, tipo Spahr	AR	<i>MMP13</i>	250400	2501

Displasia metafisaria con hipoplasia maxilar	AD	<i>RUNX2</i>	156510	2504
12. Displasias espondilometafisarias				
Espondiloencondrodisplasia	AR	<i>ACP5</i>	271550	1855
Odontocondrodisplasia	AR	<i>TRIP11</i>	184260	166272
Displasia espondilometafisaria, tipo Sutcliffe o tipo fracturas de esquina	AD	<i>FN1</i>	184255	93315
Displasia espondilometafisaria con distrofia de conos y bastones	AR	<i>PCYT1A</i>	608940	85167
Displasia espondilometafisaria con distrofia corneal	AR	<i>PLCB3</i>		
Ver grupos 8, 9 y 14				
13. Displasias espondilo-epi-(meta)-fisarias				
Displasia Dyggve-Melchior-Clausen	AR	<i>DYM</i>	223800	239
	AR	<i>RAB33B</i>	615222	
Displasia inmuno-ósea (Schimke)	AR	<i>SMARCAL1</i>	242900	1830
Displasia espondiloepifisaria con diabetes mellitus, tipo Wolcott-Rallison	AR	<i>EIF2AK3</i>	226980	1667
SEMD, tipo Matrilin	AR	<i>MATN3</i>	608728	156728
SEMD, tipo Shohat	AR	<i>DDR GK1</i>	602557	93352
SEMD con leucodistrofia, tipo AIFM1	LX	<i>AIFM1</i>	300232	168484
SEMD, tipo biglicano	LX	<i>BGN</i>	300106	93349
SEMD con inmunodeficiencia, tipo EXTL3	AR	<i>EXTL3</i>	617425	508533
SEMD con discapacidad intelectual, tipo NANS	AR	<i>NANS</i>	610442	168454
SEMD con discapacidad intelectual, tipo RSPRY1	AR	<i>RSPRY</i>	616723	457395
SEMD, tipo TMEM165	AR	<i>TMEM165</i>	614727	314667
SEMD, tipo PISD	AR	<i>PISD</i>		
SEMD, tipo UFSP2	AD	<i>USFP2</i>	617974	2114
			142669	
SEMD, tipo extremidad cortacalcificación anormal	AR	<i>DDR2</i>	271665	93358
SED tarda, ligada a X	LX	<i>TRAPPC2</i>	313400	93284
Síndrome Ehlers-Danlos, tipo espondilodisplásico	AR	<i>SLC39A13</i>	612350	157965
Displasia SPONASTRIME	AR	<i>TONSL</i>	271510	93357

Platispondilia (braquiolmia) con amelogénesis imperfecta	AR	<i>LTBP3</i>	601216	2899
Síndrome CODAS	AR	<i>LONP1</i>	600373	1458
Síndrome EVEN-PLUS	AR	<i>HSPA9</i>	616854	496751
Síndrome CAGSSS	AR	<i>IARS2</i>	616007	436174
Síndrome Steel	AR	<i>COL27A1</i>	615155	438117
Ver grupos 14, 27 y 31				
14. Displasias espondilodisplásicas graves				
Acondrogénesis tipo 1A	AR	<i>TRIP11</i>	200600	93299
Displasia Schneckbecken	AR	<i>SLC35D1</i>	269250	3144
Displasia espondilometafisaria, tipo Sedaghatian	AR	<i>GPX4</i>	250220	93317
Displasia espondilometafisaria grave, similar a Sedaghatian	AR	<i>SBDS</i>		
Opsismodisplasia	AR	<i>INPPL1</i>	258480	2746
Displasia esquelética relacionada a MAGMAS	AR	<i>PAM16</i>	613320	401979
Ver grupos 1, 2, 3, 4 y 8				
15. Displasias acromélicas				
Displasia tricorinofalángica tipos 1/3	AD	<i>TRPS1</i>	190350 190351	77258
Displasia tricorinofalángica tipo 2 (Langer-Giedion)	AD	<i>TRPS1</i> y <i>EXT1</i>	150230	502
Displasia acrocapirofemoral	AR	<i>IHH</i>	607778	63446
Displasia geleofísica	AR	<i>ADAMTSL2</i>	231050	2623
	AD	<i>FBN1</i>	614185	
	AD	<i>LTBP3</i>	617809	
Displasia acromítrica	AD	<i>FBN1</i>	102370	969
	AD	<i>LTBP3</i>		
Síndrome Weill-Marchesani	AD	<i>FBN1</i>	608328	3449
	AR	<i>ADAMTS10</i>	277600	
	AR	<i>ADAMTS17</i>	613195	
	AR	<i>LTBP2</i>	614819	
Displasia Myhre	AD	<i>SMAD4</i>	139210	2588
Acrodisostosis	AD	<i>PDE4D</i>	614613	950
	AD	<i>PRKAR1A</i>	101800	
Displasia falango-epifisaria en forma de ángel	AD		105835	63442
Pleonosteosis Leri	AD	Dup 8q22.1 (<i>GDF6</i> y <i>SDC2</i>)	151200	2900

Displasia espondiloepifisaria, tipo MIR140	AD	MIR140		
Ver grupos 37 y 38				
16. Displasias acromesoméricas				
Displasia acromesomérica tipo Maroteaux	AR	<i>NPR2</i>	602875	40
Displasia Grebe	AR	<i>GDF5</i>	200700	2098
	AR	<i>BMPR1B</i>	609441	
Hipoplasia peronea y braquidactilia compleja (Du pan)	AR	<i>GDF5</i>	228900	2639
		<i>BMPR1B</i>		
Displasia acromesomérica, tipo Osebold-Remondini	AD		112910	93437
17. Displasias mesoméricas y rizo-mesoméricas				
Discondrosteosis Leri-Weill	Pseudo-AD	<i>SHOX</i>	127300	240
Displasia mesomérica Langer	Pseudo-AR	<i>SHOX</i>	249700	2632
Omodisplasia, tipo recesiva	AR	<i>GPC6</i>	258315	93329
Omodisplasia, tipo dominante	AD	<i>FZD2</i>	164745	93328
Síndrome Robinow, tipo recesivo	AR	<i>ROR2</i>	268310	1507
	AR	<i>NXN</i>		
Síndrome Robinow, tipo dominante	AD	<i>WNT5A</i>	180700	3107
	AD	<i>DVL1</i>	616331	
	AD	<i>DVL3</i>	616894	
	AD	<i>FZD2</i>		
Displasia mesomérica, tipo Kantaputra	AD	<i>HOXD</i>	156232	1836
Displasia mesomérica, tipo Nievergelt	AD		163400	2633
Displasia mesomérica, tipo Kozlowski-Reardon	AR		249710	2631
Displasia mesomérica con sinostosis acral (tipo Verloes-David-Pfeiffer)	AD	<i>SULF</i> y <i>SLCO5A1</i>	600383	2496
Displasia mesomérica, tipo Savarirayan (tibia triangular-aplasia peronea)	AD	<i>ID4</i>	605274	85170
Ver grupo 39				
18. Grupo de displasia de huesos curvos				
Displasia campomérica	AD	<i>SOX9</i>	114290	140
Displasia Stüve-Wiedemann	AR	<i>LIFR</i>	601559	3206

Displasia cifomélica, formas graves			211350	1801
Displasia de huesos curvos	AD	<i>FGFR2</i>	614592	313855
Ver grupo 25				
19. Grupo de talla baja primordial y huesos delgados				
Síndrome 3-M	AR	<i>CUL7</i>	273750	2616
	AR	<i>OBSL1</i>	612921	
	AR	<i>CCDC8</i>	614205	
Síndrome Sanjad-Sakati	AR	<i>TBCE</i>	241410	93324
Síndrome Kenny-Caffey	AD	<i>FAM111A</i>	127000	93325
Osteocraneoostenosis	AD	<i>FAM111A</i>	602361	2763
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 1/3 (MOPD1)	AR	<i>RNU4ATAC</i>	210710	2636
Síndrome Roifman	AR	<i>RNU4ATAC</i>	616651	353298
Displasia epifisaria múltiple con microcefalia y nistagmo (síndrome Lowry-Wood)	AR	<i>RNU4ATAC</i>	226960	1824
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 2 (tipo Majewski)	AR	<i>PCNT2</i>	210720	2637
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico (otros tipos)	AR	<i>ATR</i>	210600	
	AR	<i>RBBP8</i>	606744	
	AR	<i>CEP152</i>	613823	
	AR	<i>DNA2</i>	615807	
	AR	<i>TRAIP</i>	616777	
	AR	<i>NSMCE2</i>	617253	
	AR	<i>CENPE</i>	616051	
	AR	<i>CRIP1</i>	615789	
Síndrome IMAGE (retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal y anomalías genitales)	AD	<i>CDKN1C</i>	614732	85173
	AR	<i>POLE</i>	618150	
Síndrome Hallermann-Streiff	AR		234100	2108
Síndrome Saul-Wilson	AD	<i>COG4</i>	618150	85172
20. Displasias con múltiples luxaciones articulares				
Displasia Desbuquois tipo 1 (con centro de osificación accesorio en el segundo dedo)	AR	<i>CANT1</i>	251450	1425

Displasia Desbuquois con metacarpianos cortos y falanges alargadas (tipo Kim)	AR	<i>CANT1</i>	251450	1425
Displasia Desbuquois tipo 2 (síndrome Baratela-Scott)	AR	<i>XYLT1</i>	615777	1425
Displasia epifisaria múltiple, tipo recesivo	AR	<i>CANT1</i>	617719	
SEMD con laxitud articular, leptodactílica o tipo Hall	AD	<i>KIF22</i>	603546	93360
SEMD con laxitud articular, tipo Beighton	AR	<i>B3GALT6</i>	271640	93359
SEMD con laxitud articular, tipo EXOC6B	AR	<i>EXOC6B</i>	618395	93359
Displasia pseudodistrófica	AR		264180	85174
Deficiencia de CSGALNACT1 (luxaciones articulares y displasia esquelética leve)	AR	<i>CSGALNACT1</i>	616615	
Deficiencia de B3GAT3	AR	<i>B3GAT3</i>	245600	284139
Talla baja con laxitud articular y miopía	AR	<i>GZF1</i>	617662	527450
Luxaciones articulares múltiples con amelogénesis imperfecta	AR	<i>SLC10A7</i>	618363	
Displasia neonatal grave (letal) de extremidades cortas con luxaciones múltiples	AR	<i>FAM20B</i>		
Síndrome Ehlers-Danlos, cifoescoliótico tipo 1	AR	<i>PLOD1</i>	225400	1900
Síndrome Ehlers-Danlos, cifoescoliótico tipo 2	AR	<i>FKBP14</i>	614557	300179
Ver grupo 4, 7 y 25				
21. Grupo de condrodislplasia punctata (CDP)				
CDP, dominante ligada a X, tipo Conradi-Hünemann	LX	<i>EBP</i>	302960	35173
CDP, recesiva ligada a X, tipo braquitelefalángica	LX	<i>ARSE</i>	302950	79345
CHILD (hemidislplasia congénita, ictiosis, defectos de las extremidades)	LX	<i>NSDHL</i>	308050	139
Síndrome Keutel	AR	<i>MGP</i>	245150	85202
Displasia Greenberg	AR	<i>LBR</i>	215140	1426
CDP rizomélica	AR	<i>PEX7</i>	215100	177
	AR	<i>DHPAT</i>	222765	

	AR	<i>AGPS</i>	600121	
	AR	<i>FAR1</i>	616154	
	AR	<i>PEX5</i>	616716	
CDP tipo tibial-metacarpal	AD, AR		118651	79346
Displasia Astley-Kendall	AR?			85175
Ver grupo 13				
22. Displasias neonatales osteoescleróticas				
Displasia Blomstrand	AR	<i>PTHR1</i>	215045	50945
Desmosterolosis	AR	<i>DHCR24</i>	602398	35107
Enfermedad Caffey (incluye formas prenatal, infantil y atenuada)	AD	<i>COL1A1</i>	114000	1310
Displasia Caffey (variantes graves con inicio prenatal)	AR		114000	1310
Displasia Raine (formas letal y no letal)	AR	<i>FAM20C</i>	259975	1832
Hiperostosis cortical displásica, tipo Kozlowski-Tsuruta	AR?			2204
Hiperostosis cortical displásica, tipo Al-Gazali	AR?		601356	
Ver grupo 21				
23. Osteopetrosis y trastornos relacionados				
Osteopetrosis, formas neonatal grave o infantil	AR	<i>TCIRG1</i>	259700	667
	AR	<i>CLCN7</i>	611490	
	AR	<i>SNX10</i>	615085	
Osteopetrosis, forma infantil con implicación del sistema nervioso central (OPTB5)	AR	<i>OSTM1</i>	259720	85179
Osteopetrosis, forma infantil pobre en osteoclastos con deficiencia de inmunoglobulina (OPTB7)	AR	<i>TNFRSF11A</i>	612301	85179
Osteopetrosis, forma intermedia	AR	<i>TNFSF11</i>	259710	667
	AR	<i>PLEKHM1</i>	611497	210110
	AR	<i>CLCN7</i>	259710	
Osteopetrosis con acidosis tubular renal (OPTB3)	AR	<i>CA2</i>	259730	2785
Osteopetrosis, forma de inicio tardío tipo 2 (OPTA2)	AD	<i>CLCN7</i>	166600	53
Osteopetrosis con displasia ectodérmica y defecto inmune (OLEDAID)	LX	<i>IKBKG</i>	300301	69088

Osteopetrosis, forma moderada con adhesión leucocitaria defectuosa (LAD3)	AR	<i>FERMT3</i>	612840	99844
Displasia osteoesclerótica metafisaria	AR	<i>LRRK1</i>	615198	500548
Picnodisostosis	AR	<i>CTSK</i>	265800	763
Disosteo esclerosis	AR	<i>SLC29A3</i>	224300	1782
	AR	<i>TNFRSF11A</i>	224300	
	AR	<i>CSF1R</i>		
Ver grupo 24				
24. Otros trastornos óseos esclerosantes				
Osteopoiquilosis	AD	<i>LEMD3</i>	166700	166119 1306
Melorheostosis con osteopoiquilosis	AD	<i>LEMD3</i>	166700	1879
Melorheostosis	SP	<i>MAP2K1</i>	155950	2485
Osteopatía estriada con esclerosis craneal	LX	<i>AMER1</i>	300373	2780
Displasia craneometafisaria	AD	<i>ANKH</i>	123000	1522
	AR	<i>GJA1</i>	218400	
Displasia diafisaria Camurati-Engelmann	AD	<i>TGFB1</i>	131300	1328
Síndrome de hiperostosis-hiperfosfatemia	AR	<i>GALNT3</i>	211900	306661
	AR	<i>FGF23</i>	617993	
	AR	<i>KL</i>	617994	
Hipoplasia cerebelosa-esclerosis endosteal	AR	<i>POLR3B</i>	213002	85186
Displasia hematodiafisaria Ghosal	AR	<i>TBXAS1</i>	231095	1802
Osteoartropatía hipertrófica	AR	<i>HPGD</i>	259100	248095
	AR	<i>SLCO2A1</i>	614441	
Paquidermoperiostosis (osteoartropatía hipertrófica, primaria, autosómica dominante)	AD	<i>GJA1</i>	167100	2796
Displasia óculo-dento-ósea, tipo leve	AD	<i>GJA1</i>	164200	2710
Displasia óculo-dento-ósea, tipo grave	AR	<i>GJA1</i>	257850	2710
Osteoectasia con hiperfosfatasa (enfermedad de Paget juvenil)	AR	<i>TNFRSF11B</i>	239000	2801
Osteosclerosis	AD	<i>LRP5</i>	144750	2790
				2783
				3416

Esclerosteosis	AR	<i>SOST</i>	269500	3152
	AR	<i>LRP4</i>	614305	
Hiperostosis endosteal, tipo van Buchem	AR	<i>SOST</i>	239100	3416
Displasia trico-dento-ósea	AD	<i>DLX3</i>	190320	3352
Estenosis diafisaria medular con histiocitoma fibroso maligno	AD	<i>MTAP</i>	112250	85182
Displasia craneodiafisaria	AD	<i>SOST</i>	122860	1513
Displasia craneometadiafisaria, tipo huesos Wormianos	AR		269300	85184
Displasia hiperostótica Lenz-Majewski	AD	<i>PTDSS1</i>	151050	2658
Displasia metafisaria, tipo Braun-Tinschert	AD		605946	85188
Enfermedad Pyle	AR	<i>SFRP4</i>	265900	3005
Ver grupo 17				
25. Grupo osteogénesis imperfecta y disminución de la densidad ósea				
Osteogénesis imperfecta, no deformante con esclera azul persistente (OI tipo 1)	AD	<i>COL1A1</i>	166200	216796
		<i>COL1A2</i>		
Osteogénesis imperfecta, forma perinatal letal (OI tipo 2)	AD	<i>COL1A1</i>	166210	216804
	AD	<i>COL1A2</i>	166210	216804
	AR	<i>CRTAP</i>	610854	216804
	AR	<i>LEPRE1</i>	610915	216804
	AR	<i>PPIB</i>	259440	216804
Osteogénesis imperfecta, tipo progresivamente deformante (OI tipo 3)	AD	<i>COL1A1</i>	259420	216812
	AD	<i>COL1A2</i>	259420	216812
	AD	<i>IFITM5</i>	610967	216812
	AR	<i>SERPINF1</i>	613982	216812
	AR	<i>CRTAP</i>	610682	216812
	AR	<i>LEPRE1</i>	610915	216812
	AR	<i>PPIB</i>	259440	216812
	AR	<i>SERPINH1</i>	613848	216812
	AR	<i>FKBP10</i>	610968	216812
	AR	<i>TMEM38B</i>	615066	216812
	AR	<i>BMP1</i>	112264	216812
	AR	<i>WNT1</i>	615220	216812
	AR	<i>CREB3L1</i>	616229	216812
	AR	<i>SPARC</i>	616507	216812
	AR	<i>TENT5A</i>	617952	216812
Osteogénesis imperfecta, forma moderada (OI tipo 4)	AD	<i>COL1A1</i>	166220	216820
	AD	<i>COL1A2</i>	166220	216820

	AD	<i>WNT1</i>	615220	216820
	AD	<i>IFITM5</i>	610967	216820
	AR	<i>CRTAP</i>	610682	216820
	AR	<i>PPIB</i>	259440	216820
	AR	<i>FKBP10</i>	610968	216820
	AR	<i>SP7</i>	613849	216820
Osteogénesis imperfecta con calcificación de las membranas intraóseas y/o callo hipertrófico (OI tipo 5)	AD	<i>IFITM5</i>	610967	216828
Osteoporosis forma ligada a X	LX	<i>PLS3</i>	300910	391330
	LX	<i>MBTPS</i>	301014	
Osteoporosis forma AD	AD	<i>WNT1</i>	615220	216820
	AD	<i>LRP5</i>	166710	85193
Síndrome Bruck tipo 1	AR	<i>FKBP10</i>	259450	2771
Síndrome Bruck tipo 2	AR	<i>PLOD2</i>	609220	2771
Síndrome osteoporosis-seudoglioma	AR	<i>LRP5</i>	259770	2788
Lesiones en forma de dona en la calvaria con fragilidad ósea	AD	<i>SGMS2</i>	126550	85192
Displasia Cole-Carpenter (fragilidad ósea con craneosinostosis)	AD	<i>P4HB</i>	112240	2050
Displasia similar a Cole-Carpenter	AR	<i>SEC24D</i>	616294	
Displasia espondilo-ocular	AR	<i>XYLT2</i>	605822	85194
Displasia gnatodiasisaria	AD	<i>ANO5</i>	166260	53697
Síndrome Ehlers-Danlos, tipo espondilodisplásico	AR	<i>B4GALT7</i>	130070	75497
Geroderma osteodisplásico	AR	<i>GORAB</i>	231070	2078
Cutis laxa, forma autosómica recesiva, tipo 2B	AR	<i>PYCR1</i>	612940	90350
Cutis laxa, forma autosómica recesiva, tipo 2A (síndrome de piel arrugada)	AR	<i>ATP6VOA2</i>	278250 219200	90350
Síndrome Wiedemann-Rautenstrauch	AR	<i>POLR3A</i>	264090	3455
Displasia Singleton-Merten tipo 1	AD	<i>IFIH1</i>	182250	85191
Displasia Singleton-Merten tipo 2	AR	<i>DDX58</i>	616298	85191
Talla baja, atrofia del nervio óptico y anomalía de Pelger-Huet (síndrome SOPH)	AR	<i>NBAS</i>	614800	391677
Ver grupo 11				

26. Grupo mineralización anormal				
Hipofosfatasa, formas perinatal letal, infantil y juvenil	AR	<i>ALPL</i>	241500	436
Hipofosfatasa, formas juvenil y del adulto	AD	<i>ALPL</i>	146300	247676
Raquitismo hipofosfatémico, ligado a X	LX	<i>PHEX</i>	307800	89936
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico dominante	AD	<i>FGF23</i>	193100	89937
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico recesivo, tipo 1	AR	<i>DMP1</i>	241520	289176
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico recesivo, tipo 2	AR	<i>ENPP1</i>	613312	289176
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, ligado a X	LX	<i>CLCN5</i>	300554	1652
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, autosómico recesivo	AR	<i>SLC34A3</i>	241530	157215
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 1A	AR	<i>CYP27B1</i>	264700	289157
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 1B	AR	<i>CYP2R1</i>	600081	289157
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 2A	AR	<i>VDR</i>	277440	93160
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 2B	AR?		600785	93160
Hiperparatiroidismo familiar, tipos 1-4	AD	<i>CDC73</i>	145000	99879
	AD	<i>CDC73</i>	145001	99880
	AD	-	610071	99879
	AD	<i>GCM2</i>	617343	99879
Hiperparatiroidismo neonatal, forma grave	AR, AD	<i>CASR</i>	239200	417
Hiperparatiroidismo neonatal, forma transitoria	AR	<i>TRPV6</i>	618188	417
Hipocalcemia hipocalciurica familiar con hiperparatiroidismo transitorio neonatal	AD	<i>CASR</i>	145980	405
Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (condrocalcinosis familiar) tipo 2	AD	<i>ANKH</i>	118600	1416
Síndrome de hipofosfatemia esquelética cutánea	SP	<i>HRAS</i>		
	SP	<i>NRAS</i>		

Ver grupos 11, 22 y 25.				
27. Enfermedades por depósito lisosomal con afectación esquelética (grupo de disostosis múltiple)				
Mucopolisacaridosis tipo 1H-1S	AR	<i>IDUA</i>	607014 607015 607016	579
Mucopolisacaridosis tipo 2	LX	<i>IDS</i>	309900	580
Mucopolisacaridosis tipo 3A	AR	<i>SGHS</i>	252900	79269
Mucopolisacaridosis tipo 3B	AR	<i>NAGLU</i>	252920	79270
Mucopolisacaridosis tipo 3C	AR	<i>HGSNAT</i>	252930	79271
Mucopolisacaridosis tipo 3D	AR	<i>GNS</i>	252940	79272
Mucopolisacaridosis tipo 4A	AR	<i>GALNS</i>	253000	309297
Mucopolisacaridosis tipo 4B	AR	<i>GLB1</i>	253010	309310
Mucopolisacaridosis tipo 6	AR	<i>ARSB</i>	253200	583
Mucopolisacaridosis tipo 7	AR	<i>GUSB</i>	253220	584
Síndrome Mucopolisacaridosis plus (deficiencia de VPS33A)	AR	<i>VPS33A</i>	617303	505248
Fucosidosis	AR	<i>FUCA</i>	230000	349
Alfa-manosidosis	AR	<i>MAN2B1</i>	248500	61
Beta-manosidosis	AR	<i>MANBA</i>	248510	118
Aspartilglucosaminuria	AR	<i>AGA</i>	208400	93
GM1 Gangliosidosis, formas graves	AR	<i>GLB1</i>	230500	354
Sialidosis, formas graves	AR	<i>NEU1</i>	256550	812 93399 93400
Enfermedad por depósito de ácido siálico	AR	<i>SLC17A5</i>	269920	834
Galactosialidosis, formas graves	AR	<i>PPGB</i>	256540	351
Deficiencia de sulfatasa múltiple	AR	<i>SUMF1</i>	272200	585
Mucolipidosis II, tipo alfa/beta	AR	<i>GNPTAB</i>	252500	576
Mucolipidosis III (polidistrofia pseudo-Hurler) tipo alfa/beta	AR	<i>GNPTAB</i>	252600	423461
Mucolipidosis III (polidistrofia pseudo-Hurler) tipo gama	AR	<i>GNPTG</i>	252605	423470
Ver grupo 15.				
28. Grupo de osteólisis				
Osteólisis expansiva familiar	AD	<i>TNFRSF11A</i>	174810 602080	85195
Displasia mandibuloacral	AR	<i>LMNA</i>	248370	2457
	AR	<i>ZMPSTE24</i>	608612	
Progeria, tipo Hutchinson-Gilford	AD	<i>LMNA</i>	176670	740

Osteólisis multicéntrica, nodulosis y artropatía (MONA)	AR	<i>MMP2</i>	259600	371428
	AR	<i>MMP14</i>	277950	
Síndrome Hajdu-Cheney	AD	<i>NOTCH2</i>	102500	955
Osteólisis multicéntrica carpo-tarsal con y sin nefropatía	AD	<i>MAFB</i>	166300	2774
29. Grupo de desarrollo desorganizado de componentes esqueléticos				
Exostosis cartilaginosa múltiple (ostecondromas)	AD	<i>EXT1</i>	133700	321
	AD	<i>EXT2</i>	133700	321
Querubismo	AD	<i>SH3BP2</i>	118400	184
Displasia fibrosa, forma poliostótica (Mc-Cune Albright)	SP	<i>GNAS</i>	174800	562
Metacondromatosis	AD	<i>PTPN11</i>	156250	2499
Displasia osteoglofónica	AD	<i>FGFR1</i>	166250	2645
Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)	AD	<i>ACVR1</i>	135100	337
Neurofibromatosis tipo 1	AD	<i>NF1</i>	162200	363700
Querubismo con fibromatosis gingival (síndrome Ramón)	AR		266270	3019
Displasia epifisaria hemimélica (Trevor)	SP		127800	1822
Osteodistrofia lipomembranosa con leucoencefalopatía (demencia presenil con quistes óseos; Nasu-Hakola)		<i>TREM2, TYROBP</i>	221770	2770
Encondromatosis (Ollier) y Encondromatosis con hemangiomata (Maffucci)	SP	<i>IDH1, IDH2</i>	166000	296 163634
Condomatosis metafisaria con aciduria D-2-hidroxiglutarica	SP	<i>IDH1</i>	614875	99646
Genocondromatosis	AD		137360	85197 93398
Enfermedad Gorham-stout	SP		123880	73
Displasia osteofibrosa	AD, SP	<i>MET</i>	607278	488265
Ver grupos 2, 12, 26 y 30.				
30. Síndromes de sobrecrecimiento (estatura alta) con compromiso esquelético				
Síndrome Weaver	AD	<i>EZH2</i>	277590	3447
Síndrome Sotos	AD	<i>NSD1</i>	117550	821
	AD	<i>NFIX</i>	614753	420170
	AD	<i>APC2</i>	617169	
Síndrome Luscan-Lumish	AD	<i>SETD2</i>	616831	
Síndrome Tatton-Brown-Rahman	AD	<i>DNMT3A</i>	615879	404443
Síndrome Marshall-Smith	AD	<i>NFIX</i>	602535	561

Síndrome Proteus	SP	<i>AKT1</i>	176920	744
CLOVES	SP	<i>PIK3CA</i>	612918	140944
Síndrome Marfan	AD	<i>FBN1</i>	154700	558
Aracnodactilia contractural congénita	AD	<i>FBN2</i>	121050	115
Síndrome Loeys-Dietz (tipos 1-6)	AD	<i>TGFBR1</i>	609192	60030
	AD	<i>TGFBR2</i>	610168	
	AD	<i>SMAD3</i>	613795	
	AD	<i>TGFB2</i>	614816	
	AD	<i>TGFB3</i>	615582	
	AD	<i>SMAD2</i>	601366	
Síndrome Meester-Loeys	LX	<i>BGN</i>	300989	
Síndrome de sobrecrecimiento con translocaciones 2q37	SP	<i>NPPC</i>		498488
Talla alta con halluces largos, tipo NPR2	AD	<i>NPR2</i>	615923	329191
Talla alta con halluces largos, tipo NPR3	AR	<i>NPR3</i>		
Síndrome Moreno-Nishimura-Schmidt	SP		608811	498485
Ver grupo 33.				
31. Osteoartropatías genéticas inflamatorias similares a reumatoides				
Displasia pseudoreumatoide progresiva (PPRD; SED con atropatía progresiva)	AR	<i>WISP3</i>	208230	1159
Síndrome articular cutáneo neurológico infantil crónico (CINCA) / enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)	AR	<i>CIAS1</i>	607115	1451
Osteomielitis estéril multifocal, periostitis y pustulosis (similar a CINCA/NOMID)	AR	<i>IL1RN</i>	147679	210115
Osteomielitis multifocal crónica recurrente con anemia diseritropoyética congénita (CRMO con CDA; síndrome Majeed)	AR	<i>LPIN2</i>	609628	77297
Síndrome de fibromatosis hialina	AR	<i>ANTXR2</i>	236490	2176
32. Displasia cleidocraneal y trastornos relacionados				
Displasia cleidocraneal	AD	<i>RUNX2</i>	119600	1452

Síndrome CDAGS (craneosinostosis, retraso del crecimiento de las fontanelas, foramina parietal, ano imperforado, anomalías genitales, erupción cutánea)	AR		603116	85199
Displasia Yunis-Varon	AR	<i>FIG4</i>	216340	3472
	AR	<i>VAC14</i>		
Foramina parietal (aislada)	AD	<i>ALX4</i>	609597	60015
	AD	<i>MSX2</i>	168500	
Foramina parietal con displasia cleidocraneal	AD	<i>MSX2</i>	168550	251290
Ver grupos 23 y 28.				
33. Síndromes de craneosinostosis				
Síndrome Pfeiffer	AD	<i>FGFR1</i>	101600	93258
	AD	<i>FGFR2</i>	101600	710
Síndrome Apert	AD	<i>FGFR2</i>	101200	87
Craneosinostosis con cutis gyrata (Beare-Stevenson)	AD	<i>FGFR2</i>	123790	1555
Síndrome Crouzon	AD	<i>FGFR2</i>	123500	207
Crouzon con acantosis nigricans (síndrome Crouzon-dermo-esquelético)	AD	<i>FGFR3</i>	612247	93262
Craneosinostosis tipo Muenke	AD	<i>FGFR3</i>	602849	53271
Síndrome Antley-Bixler	AR	<i>POR</i>	201750	83 63269
Craneosinostosis tipo Boston	AD	<i>MSX2</i>	604757	1541
Síndrome Saethre-Chotzen	AD	<i>TWIST1</i>	101400	794
Síndrome Shprintzen-Goldberg	AD	<i>SKI</i>	182212	2462
Síndrome Baller-Gerold	AR	<i>RECQL4</i>	218600	1225
Síndrome Carpenter	AR	<i>RAB23</i>	201000	65759
	AR	<i>MEGF8</i>	614976	
Craneosinostosis coronal	AD	<i>TCF12</i>	615314	35099
Craneosinostosis compleja	AD	<i>ERF</i>	600775	
Ver grupos 9, 13, 19, 25, 30, 32, 34, 41 y 42.				
34. Disostosis con afectación craneofacial predominante				
Disostosis mandibulofacial (Treacher-Collins-Franceschetti-Klein)	AD	<i>TCOF1</i>	154500	861
	AR	<i>POLR1C</i>	248390	
	AD, AR	<i>POLR1D</i>	613717	
Disostosis mandibulofacial con microcefalia	AD	<i>EFTUD2</i>	610536	79113

Disostosis mandibulofacial con alopecia	AD	<i>EDNRA</i>	616367	443995
Síndrome Miller (disostosis postaxial acrofacial)	AR	<i>DHODH</i>	263750	246
Disostosis acrofacial, tipo Nager	AD, AR	<i>SF3B4</i>	154400	245
Disostosis acrofacial, tipo Rodríguez	AR	<i>SF3B4</i>	201170	1788
Disostosis acrofacial, tipo Cincinnati	AD	<i>POLR1A</i>	616462	1200
Displasia frontonasal, tipo 1	AR	<i>ALX3</i>	136760	391474
Displasia frontonasal, tipo 2	AR	<i>ALX4</i>	613451	228390
Displasia frontonasal, tipo 3	AR	<i>ALX1</i>	613456	306542
Síndrome craneofrontonasal	LX	<i>EFNB1</i>	304110	1520
Disostosis frontonasal acromélica	AD	<i>ZSWIM6</i>	603671	1827
Microsomía hemifacial	SP, AD		164210	374
Síndrome Richieri-Costa-Pereira	AR	<i>EIF4A3</i>	268305	3102
Síndrome auriculocondilar, tipo 1	AD	<i>GNAI3</i>	602483	137888
Síndrome auriculocondilar, tipo 2	AR, AD	<i>PLCB4</i>	614669	137888
Síndrome auriculocondilar, tipo 3	AR	<i>EDN1</i>	615706	137888
Síndrome orofaciodigital tipo 1	LX	<i>OFD1</i>	311200	2750
Disostosis acrofacial Weyers (acrodentar)	AD	<i>EVC1</i>	193530	952
	AD	<i>EVC1</i>		
Ver grupo 9.				
35. Disostosis con afectación vertebral predominante con y sin afectación costal				
Síndrome Currarino	AD	<i>MNX1</i>	176450	1552
Disostosis espondilocostal	AR	<i>DLL3</i>	277300	2311
	AR	<i>MESP2</i>	608681	2311
	AR	<i>LFNG</i>	609813	2311
	AR	<i>HES7</i>	613686	2311
	AR, AD	<i>TBX6</i>	122600	122600
	AR	<i>RIPPLY2</i>	616566	2311
Síndrome de deficiencia NAD	AR	<i>HAAO</i>	617660	521438
	AR	<i>KYNU</i>	617661	
Defecto de segmentación vertebral (escoliosis congénita) con penetrancia variable	AD	<i>MESP2</i>	608681	2311
	AD	<i>HES7</i>	613868	2311
Síndrome Klippel-Feil	AD	<i>GDF6</i>	118100	2345
	AR	<i>MEOX1</i>	214300	2345
	AD	<i>GDF3</i>	613702	2345
	AR	<i>MYO18B</i>	616549	447974
Síndrome cerebrocostomandibular	AD	<i>SNRNPB</i>	117650	1393

Diafanoespondilodisostosis	AR	<i>BMPER</i>	608022	66637
Displasia espondilomegaepifisaria-metafisaria	AR	<i>NKX3-2</i>	613330	228387
Ver grupo 7.				
36. Disostosis patelar				
Displasia isquiorotuliana (síndrome de la rótula pequeña)	AD	<i>TBX4</i>	147891	1509
Síndrome uña-rótula	AD	<i>LMX1B</i>	161200	2614
Síndrome genito-rotuliano	AD	<i>KAT6B</i>	606170	85201
Síndrome oído-rótula-talla baja (Meier-Gorlin)	AR	<i>ORC1</i>	224690	2554
	AR	<i>ORC4</i>	613800	2554
	AR	<i>ORC6</i>	613803	2554
	AR	<i>CDT1</i>	613804	2554
	AR	<i>CDC6</i>	613805	2554
	AD	<i>GMNN</i>	616835	2554
	AR	<i>CDC45L</i>	617063	2554
Ver grupos 10, 18 y 39.				
37. Braquidactilias (sin manifestaciones extraesqueléticas)				
Braquidactilia tipo A1	AD	<i>IHH</i>	112500	93388
Braquidactilia tipo A2	AD	<i>BMPR1B</i>	112600	93396
	AD	<i>BMP2</i>	112600	
	AD	<i>GDF5</i>	112600	
Braquidactilia tipo B	AD	<i>ROR2</i>	113000	93383
Braquidactilia tipo B2	AD	<i>NOG</i>	611377	140908
Braquidactilia tipo C	AD, AR	<i>GDF5</i>	113100	93384
Braquidactilia tipo D	AD	<i>HOXD13</i>	113200	
Braquidactilia tipo E	AD	<i>PTHLH</i>	613382	93387
	AD	<i>HOXD13</i>	113300	
Braquidactilia con anoniquia (síndrome Cooks)	AD	<i>KCNJ2</i>	106995	1487
Braquidactilia preaxial. Tipo PAX3	AD	<i>PAX3</i>		
38. Braquidactilias (con manifestaciones extraesqueléticas)				
Síndrome de braquidactilia-discapacidad intelectual	AD	<i>HDAC4</i>	600430	1001
Hiperfosfatasa con discapacidad intelectual, braquitelefalangia y facies distintiva	AD	<i>PIGV</i>	239300	247262
Síndrome braquidactilia-hipertensión (Bilginturan)	AD	<i>PDE3A</i>	112410	1276
Síndrome microcefalia-oculodigito-esofago-duodenal (síndrome Feingold)	AD	<i>MYCN</i>	164280	1305

Síndrome mano-pie-genital	AD	<i>HOXA13</i>	140000	2438
Síndrome Rubinstein-Taybi	AD	<i>CREBBP</i>	180849	783
	AD	<i>EP300</i>	613684	353284
Braquidactilia, tipo Temtamy	AR	<i>CHSY1</i>	605282	363417
Síndrome Coffin-Siris	AD	<i>ARID1B</i>	135900	1465
	AD	<i>SMARCB1</i>	614608	
	AD	<i>SMARCA4</i>	614609	
	AD	<i>SMARCE1</i>	616938	
Síndrome Catel-Manzke	AR	<i>TGDS</i>	616145	1388
Pseudohipoparatiroidismo tipo IA	AD	<i>GNAS</i>	103580	79443
Ver grupos 15 y 21.				
39. Grupo de defectos de reducción-hipoplasia de extremidades				
Síndrome mamario-cubital	AD	<i>TBX3</i>	181450	3138
Síndrome de Lange	AD	<i>NIPBL</i>	122470	199
	LX	<i>SMC1A</i>	300590	
	AD	<i>SMC3</i>	610759	
	AD	<i>RAD21</i>	614701	
	LX	<i>HDAC8</i>	300882	
Anemia de Fanconi	AR	Diversos	227650	84
Trombocitopenia-ausencia de radio (TAR)	AR	<i>RBM8A</i>	274000	3320
Trombocitemia con defectos distales de las extremidades	AD	<i>THPO</i>	187950	329319
Síndrome Holt-Oram	AD	<i>TBX5</i>	142900	392
Síndrome Okihiro (anomalía Duane-rayo radial)	AD	<i>SALL4</i>	607323	93293
Síndrome Cousin	AR	<i>TBX15</i>	260660	93333
Síndrome Roberts	AR	<i>ESCO2</i>	268300	3103
Malformación mano-pie hendido con deficiencia de huesos largos	AD	<i>BHLHA9</i>	612576	3329
Hemimelia tibial	AR		275220	93322
Hemimelia tibial-polisindactilia-pulgar trifalángico (síndrome Werner)	AD	<i>LMBR1</i>	188740	988
Aqueiropodia	AR	<i>LMBR1</i>	200500	931
Tetra-amelia	AR	<i>WNT3</i>	273395	3301
	AR	<i>RSPO2</i>	618021	
Síndrome Gollop-Wolfgang	AD	<i>BHLHA9</i>	228250	1986
Al-Awadi Raas-Rothschild aplasia-hipoplasia de extremidad-pelvis	AR	<i>WNT7A</i>	276820	2879
Síndrome Fuhrmann	AR	<i>WNT7A</i>	228930	2854

Síndrome RAPADILINO	AD	<i>RECQL4</i>	266280	3021
Síndrome Adams-Oliver	AD	<i>ARHGAP31</i>	100300	974
	AR	<i>DOCK6</i>	614219	
	AD	<i>RBPJ</i>	614814	
	AR	<i>EOGT</i>	615297	
	AD	<i>NOTCH1</i>	616028	
	AD	<i>DLL4</i>	616589	
Síndrome Poland	SP, AD		173800	2911
Síndrome de hipoplasia femoral con facies inusual	SP		134780	1988
Síndrome de aplasia peronea, campomelia tibial y oligosindactilia	SP, AD?		246570	2492
Síndrome fémur-peroné-cúbito	SP		228200	2019
Síndrome Hanhart (hipoglosia-hipodactilia)	AD		103300	989
Displasia escapulo-iliaca (Kosenow)	AD		169550	2839
Pie equino con o sin deficiencia de huesos largos y/o polidactilia en imagen en espejo	AD	<i>PITX1</i>	119800	199315
Sirenomelia	SP			3169
Defectos transversos terminales	SP		102650	973
Ver grupo 21.				
40. Ectrodactilia con y sin otras manifestaciones				
Anquilobefaron-displasia ectodérmica-paladar hendido (AEC)	AD	<i>TP63</i>	106260	1071
Síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-paladar hendido tipo 3	AD	<i>TP63</i>	604292	1896
Síndrome ectrodactilia-displasia ecodérmica-distrofia macular	AR	<i>CDH3</i>	225280	1897
Síndrome extremidad-mama (incluye síndrome ADULT)	AD	<i>TP63</i>	603543	69085
Malformación mano-pie hendido, forma aislada, tipo 4	AD	<i>TP63</i>	605289	2440
Malformación mano-pie hendido, forma aislada, tipo 1	AD	<i>DLX5</i>	220600	2440
	AD	<i>DLX6</i>	183600	
Malformación mano-pie hendido, forma aislada, tipo 3	AD	10q24	266560	2440

Malformación mano-pie hendido, forma aislada, tipo 6	AR	<i>WNT10B</i>	225300	2440
Malformación pie hendido con polidactilia mesoaxial	AR	<i>ZAK</i>	616890	488232
Síndrome Hartsfield	AD	<i>FGFR1</i>	615465	2117
41. Grupo de polidactilia-sindactilia-trifalangismo				
Polidactilia preaxial tipo 1	AD	<i>GLI1</i>	174400	93339
Polidactilia preaxial tipo 2/Pulgar trifalángico	AD	<i>LMBR1</i>	174500	93336
Polidactilia preaxial tipo 3	AD		174600	93337
Polidactilia preaxial tipo 4	AD	<i>GLI3</i>	174700	93338
Síndrome Greig cefalopolisindactilia	AD	<i>GLI3</i>	175700	380
Síndrome Pallister-Hall	AD	<i>GLI3</i>	146510	672
Polisindactilia (complejo, asociado a fibulina-1)	AD	<i>FBLN1</i>	608180	93403
Polisindactilia	AD	<i>HOXD13</i>	186000	295195
Síndrome Townes-Brocks (síndrome renal-oído-anal-radial)	AD	<i>SALL1</i>	107480	857
Síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD)	AD	<i>FGFR2</i>	149730	2363
	AD	<i>FGFR3</i>		
	AD	<i>FGFR10</i>		
Síndrome acrocalloso	AR	<i>KIF7</i>	200990	36
Síndrome acro-pectoral	AD		605967	85203
Displasia acro-pectoro-vertebral (síndrome F)	AD	<i>WNT6</i>	102510	957
Polidactilia de manos y pies en imagen en espejo (síndrome Laurin-Sandrow)	AD	<i>LMBR1</i>	135750	2378
Sindactilia Cenani-Lenz	AR	<i>LRP4</i>	212780	3258
Sindactilia similar a Cenani-Lenz	SP, AD?	<i>GREM1, FMN1</i>		
Síndrome de oligosindactilia, sinostosis radiocubital, sordera y defectos renales	SP, AR?	<i>FMN1</i>		
Sindactilia, tipo Malik-Percin	AD	<i>BHLHA9</i>	609432	157801
Síndrome STAR (sindactilia de dedos de los pies, telecanto, malformaciones del ano y renales)	LX	<i>FAM58A</i>	300707	140952
Sindactilia tipo 1 (III-IV)	AD		185900	93402
Sindactilia tipo 3 (IV-V)	AD	<i>GJA1</i>	186100	93404
Sindactilia tipo 4 (I-V) tipo Haas	AD	<i>LMBR1</i>	186200	93405

Sindactilia tipo Lueken	AD	<i>IHH</i>		295189
Sindactilia tipo 5 (sindactilia con fusión metacarpiana y metatarsiana)	AD	<i>HOXD13</i>	186300	93406
Sindactilia con craneosinostosis (tipo Philadelphia)	AD	<i>IHH</i>	185900	1527
Sindactilia con microcefalia y discapacidad intelectual (síndrome Filippi)	AR	<i>CKAP2L</i>	272440	3255
Síndrome Meckel tipos 1-6	AR	<i>MKS1</i>	249000	564
	AR	<i>TMEM216</i>	603194	
	AR	<i>TMEM67</i>	607361	
	AR	<i>CEP290</i>	611134	
	AR	<i>RPGRIP1L</i>	611561	
	AR	<i>CC2D2A</i>	612284	
Ver grupo 9.				
42. Defectos en la formación de articulaciones y sinostosis				
Síndrome de sinostosis múltiples	AD	<i>NOG</i>	186500	3237
	AD	<i>GDF5</i>	610017	
	AD	<i>FGF9</i>	612961	
	AD	<i>GDF6</i>	617898	
Sinostosis radiocubital con trombocitopenia amegacariocítica	AD	<i>HOXA11</i>	605432	71289
	AD	<i>MECOM</i>	616738	
Síndrome Liebenberg	AD	<i>PITX1</i>	186550	1275
Síndrome SAMS	AR	<i>GSC</i>	602471	397623
Ver grupos 7 y 17.				

Modificado de: Mortier, G. R., Cohn, D. H., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Mundlos, S. et al. (2019). Nosology and classification of genetic skeletal disorders:

ANEXO 2.
FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y RADIOGRÁFICOS

Folio	Edad	Sexo (F/M)	Lugar de Residencia

Datos clínicos

Talla: _____

Talla baja: Si () / No () Percentil: _____ Score Z: _____

Proporcionada () / Desproporcionada ()

Alteración por región anatómica	Marcar (X)
Cráneo	
Tamaño (especificar):	
Forma (especificar):	
Otras características:	
Cara	
Frente (especificar):	
Región periorbitaria (especificar):	
Nariz y filtrum (especificar):	
Boca (especificar):	
Ojos	
Catarata	
Errores de refracción	
Alteraciones retinianas	
Otras alteraciones específicas:	
Oído	
Alteración del pabellón auricular (cuáles)	
Hipoacusia	
Cavidad oral	
Paladar (integridad y forma):	
Úvula (integridad):	
Dientes	

Alteración del esmalte	
Erupción retrasada	
Número	
Tamaño	
Otras características específicas:	
Tórax	
Asimetría:	
Forma:	
Columna	
Escoliosis	
Cifosis	
Lordosis	
Otras:	
EXTREMIDADES	
Superiores	
Asimetría (longitud/forma)	
Arqueamiento	
Manos	
Braquidactilia	
Polidactilia	
Oligodactilia	
Sindactilia	
Otras alteraciones específicas:	
Inferiores	
Asimetría (longitud/forma)	
Arqueamiento	
Pies	
Talipes	
Braquidactilia	
Polidactilia	
Oligodactilia	
Sindactilia	
Otras alteraciones específicas:	
Articulaciones en general	
Contracturas	
Limitación del movimiento	
Otras características específicas:	
Piel	

Manchas:	
Alteraciones renales.	
Especificar:	
Alteraciones cardiovasculares.	
Especificar:	
Alteraciones del desarrollo.	
Especificar:	
Sistema nervioso central	
Estructurales:	
Funcionales:	

Radiografías (región y proyecciones radiográficas con que se cuenta):

Región anatómica	Proyecciones	Marcar (x)
Cráneo	Anteroposterior	
	Lateral	
Columna	Anteroposterior	
	Lateral	
Húmero		
Radio y cúbito		
Manos		
Fémur		
Tibia y peroné		
Pies		

EXTREMIDADES

1) SEGMENTO AFECTADO	SI	NO
Rizomélico		
Mesomélico		
Acromélico		

2) CARACTERÍSTICAS DE LAS EPÍFISIS	SI	NO
Edad radiológica de acuerdo a la cronológica		
Fragmentación/desorganización		
Cambios específicos:		

3) CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁFISIS	SI	NO
Ensanchamiento		
Acopamiento		
Irregularidades en el borde		
Cambios específicos:		

3) CARACTERÍSTICAS DE LAS DIÁFISIS	SI	NO
Rectas		
Curvas		
Cambios específicos: (ENGROSAMIENTO/ESTRECHAMIENTO)		

4) COLUMNA VERTEBRAL Y TÓRAX	SI	NO
Platispondilia		
Anisospondilia		
Defectos de fusión/segmentación		
Hemivértebras		
Alteraciones en el espacio intervertebral		
Alteraciones en costillas		
Cambios específicos:		

5) MINERALIZACIÓN ÓSEA	SI	NO
Disminución		
Incremento		
Cambios específicos:		

6) ARTICULACIONES	SI	NO
Luxaciones		
Cambios específicos:		

7) CRÁNEO
Cambios específicos*:

*base del cráneo, suturas y/o fontanelas, huesos wormianos, mineralización, proporción cráneo/cara, cambios en estructuras óseas del macizo facial.

7) Otros hallazgos radiográficos específicos:

12.3 Cronograma de actividades

	2020												2021										
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	
Elección del tema	■	■																					
Revisión bibliográfica		■	■	■	■	■																	
Elaboración del protocolo				■	■	■	■	■	■	■	■	■											
Solicitud de autorización													■	■									
Recopilación de la información															■	■	■						
Análisis de resultados																		■	■				
Elaboración de la tesis																				■	■		
Revisión de la tesis																						■	