



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ABORDAJE CLÍNICO Y MOLECULAR DE  
PACIENTES CON DISPLASIAS ÓSEAS EN EL  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA HUMANA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

**DRA. DIANA CRISTINA OROZCO ÁVILA**

TUTORA:

**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR**

COTUTORA:

**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**

ASESOR METODOLÓGICO:

**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, 2024





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes, sin ser médicos, siempre me han apoyado y comprendido en estos años de estudio.

A mis profesores médicos, químicos y biólogos que me han ayudado a crecer profesionalmente en el mundo maravilloso de la genética.

Al Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría que durante 3 años me permitieron aprender de sus pacientes y sentirme dentro de una familia.

A mis compañeras de residencia Natalia, Lucía y Cemali por dejarme aprender de ellas y crecer juntas en esta etapa.

## ÍNDICE

1. Resumen estructurado.....	1
2. Título.....	2
3. Autores.....	2
4. Marco teórico y antecedentes.....	2
5. Planteamiento del problema.....	17
6. Justificación.....	17
7. Objetivo general y específicos.....	17
8. Material y métodos.....	18
9. Tamaño de muestra.....	21
10. Análisis estadístico.....	21
11. Consideraciones éticas.....	21
12. Resultados.....	22
13. Discusión.....	35
14. Conclusiones.....	42
15. Bibliografía.....	44
16. Cronograma de actividades.....	

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### TÍTULO DE TESIS

Abordaje clínico y molecular de pacientes con displasias óseas en el Departamento de Genética Humana en el Instituto Nacional de Pediatría.

### AUTOR Y TUTOR

Autor: Orozco Ávila Diana Cristina.

Tutor: Dra. Yokoyama Rebollar Emiy.

### INTRODUCCIÓN

Las displasias óseas son un gran grupo de desórdenes genéticos caracterizados por anomalías del crecimiento, desarrollo, diferenciación y mantenimiento del hueso y cartílago. Individualmente son poco frecuentes, sin embargo, como entidad la incidencia está calculada en 1:5,000 RNV.

### JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de los pacientes con displasias óseas se realiza en promedio a los 5 años, sin embargo, también hay entidades que inician con manifestaciones en la edad adulta. El diagnóstico tardío dificulta la prevención de complicaciones asociadas a estas entidades principalmente los problemas respiratorios. Si se brinda un diagnóstico específico oportuno se pueden crear algoritmos enfocados a la prevención y manejo de estas complicaciones. Actualmente se conocen numerosas displasias óseas, así como su causa molecular, por lo que consideramos que con base en los hallazgos clínicos y radiológicos ya bien establecidos para estas entidades y los cuales guían el diagnóstico molecular, proporcionaremos evidencia de la importancia de contar con un estudio molecular oportuno en estas entidades.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se calcula que las displasias óseas afectan a 1:5,000 RNV a nivel mundial y 3.2:10,000 RNV en Latinoamérica. En los 1990s solo se podían clasificar en dos grandes grupos, aquellos pacientes parecidos a acondroplasia o aquellos pacientes con datos clínicos parecidos a síndrome de Morquio. El advenimiento de las nuevas técnicas de biología molecular ha llevado a descubrir la causa genética de la mayoría de estas enfermedades, además de poder reclasificarlas, conocer nuevas entidades y vías moleculares implicadas que anteriormente no se habrían asociado a una DO. Actualmente existen 771 displasias óseas clasificadas dentro de 41 grupos basándose en criterios clínicos, radiológicos y/o moleculares; además, a la par se han identificado 552 genes relacionados con estos trastornos. Se estima que hasta el 22% de los pacientes con talla baja idiopática, pueden tener de una displasia ósea. Desafortunadamente solo un porcentaje bajo de pacientes tienen acceso a estudios moleculares por su alto costo. En el Instituto Nacional de Pediatría se ven anualmente un aproximado de 180 pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de displasia ósea en la consulta externa de Genética, en donde se realiza un abordaje completo de talla baja desproporcionada con sospecha de displasia ósea. Sin embargo, no contamos con la posibilidad de realizar estudio molecular y definir su etiología a nivel molecular, la cual es importante para conocer el pronóstico, seguimiento y sobre todo al brindar un asesoramiento genético.

### OBJETIVOS:

**GENERAL** Describir los hallazgos clínicos y moleculares por análisis de secuenciación de nueva generación en un grupo de pacientes con sospecha clínica de displasia ósea en el Instituto Nacional de Pediatría. **ESPECÍFICOS** 1) Describir los distintos fenotipos de los pacientes. 2) Determinar la mutación y el gen afectado de los pacientes con diagnóstico clínico de displasia esquelética. **SECUNDARIOS** 3) Describir los principales diagnósticos diferenciales encontradas en este grupo de pacientes.

### TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de inclusión: 1. Pacientes con sospecha clínica de displasias óseas (DO); 2. Menores de 18 años; 3. Cualquier género; 4. Que los padres acepten firmar carta de consentimiento informado para toma de fotografías y toma de muestras para estudios genéticos.

B. Criterios de exclusión: 1. Pacientes en quienes no se acepte la toma de muestra de sangre periférica para extracción de DNA; 2. Pacientes con talla baja sin hallazgos radiológicos de importancia; 3. Pacientes con talla baja por causas no relacionadas a displasias óseas.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La evaluación estadística se llevará a cabo de manera descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión correspondientes para el caso de variables cuantitativas como edad, talla al nacer, talla y peso actuales. De igual forma, para las variables cualitativas como valores de Z de talla al nacer, talla y peso actuales, talla blanco familiar, diferentes áreas de afección ósea, características del tórax, alteraciones otorrinolaringológicas y respiratorias, así como diagnóstico confirmado de DO se determinarán razones y proporciones las cuales se presentarán mediante tablas de frecuencia, porcentajes y gráficos.

## **1. TÍTULO**

Abordaje clínico y molecular de pacientes con displasias óseas en el Departamento de Genética Humana en el Instituto Nacional de Pediatría

## **2. AUTORES**

Autor: Dra. Diana Cristina Orozco Ávila

Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría

Tutor: Dra. Emiy Yokoyama Rebollar

Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría

Co-tutora: Dra. Victoria del Castillo Ruiz

Jefa del Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría

Asesor Metodológico: Óscar Alberto Pérez González.

Oncólogo Pediatra, Investigador en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Pediatría

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son los hallazgos clínicos y moleculares en el grupo de pacientes con sospecha clínica de displasia ósea atendidos en el periodo de enero 2021 a julio 2022, en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **4. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **INTRODUCCIÓN**

Las displasias óseas (DO) son un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por defectos del crecimiento, desarrollo, diferenciación y mantenimiento del hueso y/o cartílago. Se caracterizan por síntomas como talla baja, aunque no exclusivamente, acortamiento de extremidades, deformidad en la columna vertebral y osteoartritis prematura. Individualmente son poco frecuentes, sin embargo, como entidad la incidencia está calculada en 1:5,000 RNV, las cuales representan el 5% del total de los recién nacidos con un defecto congénito. <sup>(1,2)</sup>

Las primeras clasificaciones de las displasias óseas dividían estas entidades en dos grandes grupos: acortamiento de extremidades tipo acondroplasia o acortamiento de tronco tipo Morquio. La primera nomenclatura se publicó en 1970; Actualmente se clasifican en 41 grupos, basado en familias de genes, presentación fenotípica y fisiopatología. El aumento en la incidencia se ha relacionado con la mejora en la tecnología médica diagnóstica utilizada para definir las bases moleculares de estas enfermedades, por lo que hasta ahora se conocen aproximadamente 552 genes causantes para 771 enfermedades de causa genética identificada. Por anterior, el diagnóstico de una displasia ósea involucra la identificación clínica, aunado a los hallazgos radiológicos y moleculares. <sup>(3,4)</sup>

Las manifestaciones clínicas presentan gran heterogeneidad y varían desde la etapa prenatal, donde se pueden sospechar por acortamiento de huesos largos o anomalías de mineralización

ósea, por ultrasonido prenatal o letalidad in útero; hasta la infancia, etapa en la cual se sospecha por datos clínicos de talla baja desproporcionada o fracturas de repetición, hasta pacientes asintomáticos diagnosticados accidentalmente por rayos X con otra indicación médica. <sup>(2,4)</sup>

Los efectos musculoesqueléticos varían en rangos de severidad, pueden incluir artritis de inicio temprano en individuos sin afección a la talla. <sup>(5)</sup> De las más de 700 displasias óseas, aproximadamente 100 son de inicio prenatal, las restantes se pueden presentar en recién nacidos, infancia temprana entre los 2 y 3 años e incluso no manifestarse clínicamente hasta la adultez temprana. <sup>(3,5)</sup>

Sin importar la edad de presentación, el siguiente paso ante una sospecha clínica, es realizar una historia clínica completa, que dé pistas sobre la etiología de la DO en estudio. Es necesario contar con la talla de ambos padres para calcular la talla blanco familiar (TBF) y determinar si se trata de una DO *de novo* o con un tipo específico de herencia. Si existe el antecedente de consanguinidad, endogamia o isonimia, que nos pueden orientar hacia el diagnóstico de una DO con herencia autosómica recesiva. <sup>(2-5)</sup>

Es importante evaluar otros sistemas además del sistema esquelético; ya que muchas displasias se acompañan con manifestaciones extra esqueléticas y puede existir involucro del sistema pulmonar, genitourinario, oftalmológico, auditivo y afección del neurodesarrollo, como es el caso de cardiopatías congénitas en Ellis-van Creveld, afectación ocular en enfermedades de colágeno tipo II o tipo XI, insuficiencia pancreática en el síndrome de Shwachmann-Diamond, enfermedad de Hirschprung en hipoplasia cartílago-cabello. <sup>(2,6)</sup>

Existen muchas entidades que pueden mimetizar displasias óseas en pacientes pediátricos, por ejemplo, el hipotiroidismo, el cual causa cambios en epífisis, así como la deficiencia de vitamina D, la cual causa cambios metafisarios. Es importante evaluar cada caso en particular y determinar los pacientes que se beneficiarán de estudios generales de sangre incluyendo hormona estimulante de la tiroides (TSH), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D, hormona paratiroidea (PTH), fosfato sérico, calcio, creatinina, fosfatasa alcalina y calcio urinario, fosfato y creatinina.

Así mismo, las displasias óseas por su cuenta pudieran causar alteraciones en estos estudios de laboratorio. Por ejemplo, la hipofosfatemia ligada al X se caracteriza por niveles bajos de fosfato sérico, la hipofosfatasa por niveles bajos de fosfatasa alcalina (pueden estar presente niveles bajos de calcio) y la condrodisplasia metafisaria de tipo Jansen tiene elevaciones de calcio con niveles de PTH bajos o normales bajos. Por lo cual los resultados de estos análisis son muy importantes para la orientación diagnóstica. <sup>(2-8)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA EN LATINOAMÉRICA**

Según el último estudio epidemiológico en el que participaron nueve países incluidos Brasil, Chile y Argentina realizado por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), se estima que la prevalencia de las displasias esqueléticas es de 3.2 por 10 000 RNV en Latinoamérica. Sin embargo, no se cuenta con datos epidemiológicos de los países restantes; además de que no se incluyeron las displasias letales *in utero*. <sup>(9)</sup>

## **NOSOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE TRASTORNOS ESQUELÉTICOS GENÉTICOS**

Según la última revisión de la nosología y clasificación de trastornos esqueléticos genéticos revisado por el Comité de Nosología de la Sociedad Internacional de Displasias Óseas en 2023, las displasias óseas comprenden 771 entidades clasificadas en 41 grupos con base en su fenotipo clínico, radiológico y/o causa molecular. Notablemente se han identificado variantes patogénicas en 771 genes relacionados con estas enfermedades. Además, estas se pueden subdividir en diversos grupos que combinan datos clínicos, radiológicos, bioquímicos y moleculares. <sup>(4)</sup>

En las displasias óseas se encuentra alteración del crecimiento debido a deficiencias intrínsecas del hueso o cartílago. Las osteodistrofias son alteraciones en la nutrición o metabolismo extrínseco al hueso (ej. raquitismo), mientras que las disostosis son malformaciones que representan perturbación en el desarrollo dentro de las primeras 6 semanas de vida, involucrando a los esbozos de huesos específicos y por lo cual tienen una distribución específica, no evolucionan con el tiempo y se mantienen estáticas durante toda la vida del paciente. <sup>(9)</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO DEL SISTEMA ÓSEO**

El desarrollo del hueso es un proceso altamente regulado. Varias vías de señalización incluyendo HH, PTHrP, WNT, NOTCH, TGF- $\beta$ , BMP, FGF, y los factores de transcripción SOX9, RUNX2 y OSX; son esenciales para un correcto desarrollo esquelético. Un error en la regulación de estas vías puede causar un gran espectro de enfermedades, ya que las vías de señalización relacionadas con displasias óseas interactúan en múltiples niveles dependiendo de su tiempo de acción (condrogénesis y osteoblastogénesis etc.), aunque aún es difícil explicar con precisión el mecanismo fisiopatológico de los desórdenes esqueléticos. <sup>(10)</sup>

El desarrollo esquelético en mamíferos ocurre mediante dos mecanismos principales: osificación intramembranosa y endocondral. En el proceso intramembranoso las células osteoblásticas se diferencian directamente desde células mesenquimatosas y forman huesos planos como la bóveda craneal, partes de la mandíbula y parte externa de las clavículas. El proceso endocondral forma el resto del esqueleto, las células mesenquimales se condensan y se diferencian en condrocitos que depositan cartílago. Después el condrocito prolifera formando la placa de crecimiento y secretando matriz extracelular específica de cartílago. <sup>(11,12)</sup>

### **ABORDAJE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE DISPLASIAS ÓSEAS:**

Una historia clínica detallada, incluyendo el momento exacto de cuando se detectó por primera vez la talla baja es esencial previo a la exploración física. Esto será determinante para iniciar el abordaje y diagnóstico diferencial de las DO.

#### **a) EVALUACIÓN DE LA TALLA**

El crecimiento en la infancia es un proceso regulado e influenciado por varios factores incluyendo el estado nutricional, hormonal, medio ambiente y genética.

La talla representa la suma de longitud de los segmentos y subsegmentos corporales, puede utilizarse como punto de referencia al analizar la proporcionalidad del cuerpo. Algunas



displasias óseas tienen talla baja, sin embargo, esto no es en general, ya que algunas como las tubulopatías pueden presentarse con talla normal. <sup>(12,13)</sup>

### **Medidas antropométricas**

**1) Estatura o longitud en decúbito:** Se determina en recién nacidos hasta los dos años, también llamada distancia vértice-calcáneo.

**2) Estatura o talla:** Se determina a partir de los 2 años y es la distancia del vértice (punto más elevado de la cabeza) al suelo. <sup>(14,15)</sup>

### **b) VELOCIDAD DE CRECIMIENTO (VC):**

Es el mejor parámetro para valorar el crecimiento de un niño. Los registros de los incrementos en talla con el tiempo del mismo niño permiten calcular la velocidad de crecimiento, es decir, cuántos centímetros creció en un periodo determinado, se registra como cm/años ganados.

El resultado se consigna en una gráfica de acuerdo con la edad y sexo. <sup>(1)</sup>

### **TALLA BAJA**

La talla baja se define como más de dos desviaciones estándar debajo de su correspondiente para edad y sexo (Z-2). <sup>(12)</sup>

Si bien la mayoría de estas enfermedades tiene una causa genética conocida, el primer contacto con estos pacientes lo tiene el médico pediatra, radiólogo u ortopedista, ya que la mayoría se presentan inicialmente en la infancia.

La talla baja suele clasificarse como proporcionada o desproporcionada según los segmentos corporales.

### **Evaluación de segmentos corporales**

Segmento inferior: es la distancia entre el borde superior de la sínfisis del púbis al calcáneo. La medición se realiza en decúbito dorsal y se analiza en función de la longitud del segmento superior.

Segmento superior: Se determina restando de la talla, la longitud del segmento inferior.

Brazada: Distancia dactilión-dactilión del sujeto.

Relación segmento superior /segmento inferior: Los radios cambian por edad, 1.7 en el recién nacido, 1.0 entre los 2 a 8 años, y 0.95 cerca de la adultez.

Un radio disminuido nos habla de talla baja a expensas de un acortamiento del tronco. Un radio incrementado, habla de un tronco de tamaño normal, con talla baja a expensas de extremidades cortas.

Dentro de los individuos con talla baja (TB), cuando ésta es desproporcionada, es más indicativa de una displasia esquelética de origen genético. Además, los síndromes genéticos que causan TB desproporcionada pueden estar presentes desde el periodo prenatal, y pueden estar asociados o no a dismorfias faciales, retraso del neurodesarrollo y presentación familiar.

La talla baja sin desproporción de segmentos suele tener un origen de índole multifactorial como puede ser el retardo constitucional del crecimiento, talla baja familiar, endocrinopatías etc. por lo cual no está indicada una evaluación radiológica completa de inicio.

El abordaje radiológico inicial para un paciente con TB proporcionada consiste en determinación de edad ósea: radiografía de mano y muñeca izquierda.

Algunas enfermedades como osteogénesis imperfecta o desórdenes osteoescleróticos pueden tener proporciones normales; es por esto por lo que es indispensable realizar una medición de segmentos en cada paciente con TB. <sup>(13-15)</sup>

### **Abordaje de pacientes con talla baja de acuerdo con talla de los padres.**

La evaluación de la talla de ambos padres es indispensable para el abordaje integral del paciente con talla baja. Si ambas tallas de los padres se encuentran en un percentil bajo y la curva de crecimiento del paciente se encuentra dentro del percentil de su talla blanco familiar (TBF), el diagnóstico más probable es talla baja familiar. Desafortunadamente, la identificación de una causa genética en estos pacientes es difícil debido a que esta es causada por múltiples genes. Sin embargo, si ambos padres se encuentran en un percentil bajo, pero el paciente se encuentra debajo de la TBF por  $-2DE$ , el paciente pudiera tener una causa monogénica de talla baja. <sup>(12)</sup>

Si el paciente tiene talla baja, en percentil igual a uno de sus padres, y el otro tiene talla dentro de centiles normales, la causa pudiera ser monogénica heredada de forma autosómico dominante. Tal es el caso de pacientes con variantes patogénicas en los genes *ACAN* y *SHOX*. A sospechar cuando además existe edad ósea adelantada. <sup>(13)</sup>

Cuando ambos padres tienen talla normal y el paciente tiene talla baja idiopática, hay varias consideraciones a tomar en cuenta. Si el paciente tiene edad ósea retrasada, historia familiar de pubertad retrasada y talla final esperada cercana a talla blanco familiar el paciente puede tener talla baja constitucional. De lo contrario, existe la posibilidad de una causa genética de talla baja por una mutación *de novo*, una forma de herencia autosómica recesiva o ligada al X, en caso de ser varón. <sup>(13,16)</sup>

## **TALLA BAJA DE ORIGEN GENÉTICO**

Se estima que las causas genéticas son responsables de un gran porcentaje de las tallas bajas clasificadas como idiopáticas en la infancia; dentro de las cuales se estima que hasta el 22% pueden ser una displasia esquelética. Por lo general, cuando un paciente presenta una talla baja desproporcionada se debe descartar de forma inicial una displasia ósea. <sup>(12)</sup>

Además, ante la sospecha de una causa genética de talla baja, las características adicionales del paciente pueden orientar a la sospecha diagnóstica. Por ejemplo, la presencia de talla baja con braquidactilia sugiere defectos en los genes *IHH*, *GNAS1*, *PDE3A*, por lo cual el estudio de elección sería un panel molecular dirigido. Si el paciente tiene dismorfias faciales, entre los diagnósticos probables se encuentran el síndrome de Silver-Russell, síndrome de Noonan, o 3-M. Si además tiene pubertad precoz, se debe considerar síndrome de Floating-Harbor. <sup>(15-17)</sup>

## EVALUACIÓN DE PACIENTES CON SOSPECHA DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

### Involucro de extremidades:

Dependiendo del segmento más afectado, el acortamiento se puede dividir en 3 tipos:

1. **Rizomélico:** (del griego “rhizo” que quiere decir raíz y “melic” extremidad) denota una situación en la que el acortamiento de la extremidad es principalmente proximal e involucra a los huesos húmero y fémur. Por ejemplo, acondroplasia.
2. **Mesomélico:** (del griego “meso” para medio o intermedio) implica el acortamiento de los huesos medios de las extremidades radio, cúbito, tibia y peroné. Un ejemplo es la discondrosteosis y su variante homocigota enanismo mesomélico de Langer.
3. **Acromélico:** (del griego “acro” para más alto en la punta) es cuando el acortamiento involucra los huesos tubulares cortos de las manos y los pies. Se encuentra en relación con displasias como: acrodisostosis y la displasia geleofísica o displasias no esqueléticas como las braquidactilias. También puede ser un hallazgo aislado. <sup>(3,4)</sup>

La presencia de acortamiento acromélico desproporcional puede ser indicativo de displasias espondiloepifisarias congénitas y de mayoría de las formas de colagenopatías de tipo II. <sup>(4)</sup>

## EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Serie ósea genética: debe incluir proyección anteroposterior (AP) y lateral del cráneo, columna vertebral completa, pelvis y las 4 extremidades. Además de radiografías de manos y pies.

En pacientes adultos, es indispensable tratar de obtener radiografías en etapa prepuberal, ya que una vez que las epífisis se han fusionado con las metáfisis el diagnóstico suele ser más difícil. <sup>(4,5)</sup>

Una vez obtenidas las radiografías se puede seguir una serie de pasos:

### Paso 1: Evaluación de la desproporción:

Confirmación de lo observado por clínica, evaluando directamente las estructuras óseas.

**Extremidades:** Confirmación de la presencia de rizomelia, mesomelia o acromelia. Las cuales se aprecian mejor en radiografías ya que los pliegues de la piel pueden dificultar la valoración clínica. <sup>(3-5)</sup>

**Columna vertebral:** Radiografías de columna vertebral útiles para evaluación de platispondilia (“platy” del griego plano o extendido; “spondyly” de *spondylus* en latín y griego para vértebra) que quiere decir, disminución de la altura de los cuerpos vertebrales. Otros hallazgos a este nivel pueden ser distancia interpeduncular disminuida, anomalías de segmentación, fusión, escoliosis, tronco corto. Anisospndilia se refiere a vertebras con diferente tamaño y forma (“aniso” del griego desigual). El involucro vertebral aislado, sin cambios en la placa de crecimiento, en un paciente con talla baja con acortamiento del tronco, sugiere braquiolmia. <sup>(3-5)</sup>

### Paso 2: Evaluación de la osificación epifisaria, metafisaria, diafisaria:

La principal parte del hueso afectada será indispensable para la correcta clasificación y nomenclatura en las displasias óseas. La evaluación radiológica será sugestiva de una displasia

epifisaria por la presencia de anomalías en la osificación de esta parte, ya sea retrasada o menor a la esperada, hipoplásica, etc. En las metáfisis se puede observar ensanchamiento, en forma de copa de champagne o irregularidades. En diáfisis puede haber ensanchamiento, engrosamiento cortical o expansión del espacio medular o restricción de crecimiento. <sup>(5)</sup>

### **Paso 3: Diferenciación de variantes normales de anomalías patológicas.**

Es indispensable diferenciar variantes anatómicas normales, según la edad pediátrica y los huesos en crecimiento, para esto es necesario contar con experiencia de evaluación en pacientes pediátricos.

**Mineralización ósea:** Se pueden encontrar hallazgos como mineralización disminuida el cual es un hallazgo importante, sin embargo, no específico. Esclerosis es un hallazgo útil, sobre todo respecto a su ubicación en las estructuras óseas. <sup>(4)</sup>

**Búsqueda de hallazgos patognomónicos:** En algunas patologías, pueden estar presentes hallazgos específicos tal es el caso de la condrodisplasia punctata en la cual además del acortamiento rizomélico, se aprecian calcificaciones puntiformes (punteado) en epífisis y vértebras cervicales hendidas. Huesos ilíacos en forma de caracol en la displasia de Schneckbecken. Apariencia de “encaje” de las crestas ilíacas en el síndrome de Dyygve-Melchior-Clausen. Pérdida del ángulo mandibular acompañado de huesos wormianos y acroosteólisis en picnodisostosis, entre otras. <sup>(3,4)</sup>

**Articulaciones:** evaluación de la simetría y presencia de dislocaciones.

## **MANIFESTACIONES CRANEOFACIALES DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS**

### **Dismorfias faciales**

Comúnmente están presentes en las displasias óseas y a menudo proporcionan pistas importantes para el diagnóstico. Por ejemplo, los pacientes con enfermedades del colágeno tipo II pueden mostrar hipoplasia del tercio medio facial con micrognatia o puede estar presente la secuencia Pierre-Robin. La afección facial se caracteriza mejor mediante la evaluación clínica por parte de un médico con experiencia en dismorfología, generalmente un genetista clínico y las imágenes son complementarias al diagnóstico. <sup>(18)</sup>

### **Inestabilidad cervical**

La afectación de la unión cráneo-vertebral en muchas displasias esqueléticas es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y probablemente la razón más común para realizar estudios de neuroimagen en estas afecciones, los ejemplos incluyen la estenosis del foramen magnum en la acondroplasia y la inestabilidad atlanto-axial en el síndrome de Morquio y muchas otras condiciones. <sup>(18,19)</sup>

### **Desarrollo del cráneo**

El cráneo consta del neurocráneo, que rodea el cerebro y el macizo facial, que forma la cara y los huesos mandibulares.

El crecimiento de la bóveda craneal ocurre principalmente en las suturas craneales entre huesos, la intersección de las suturas forma las fontanelas, la remodelación del cráneo implica la ruptura mediada por osteoclastos de la tabla interna, la nueva conformación de hueso está mediada por osteoblastos en la tabla externa. <sup>(19)</sup>

Las principales manifestaciones craneales de acuerdo con su presentación neuroradiológica se pueden clasificar en tres grandes grupos:

1. Aumento de la osificación del cráneo con esclerosis y engrosamiento de la bóveda y/o base del cráneo.
2. Osificación disminuida del cráneo, asociado o no con deformación y presencia de huesos wormianos.
3. Fusión prematura de suturas craneales que resulta en dimorfismo craneofacial. <sup>(19)</sup>

### **1. Enfermedades caracterizadas por esclerosis craneal**

Los trastornos que provocan un aumento en la densidad ósea reflejan una función osteoclástica alterada, por ejemplo, osteopetrosis; pueden estar incluidos otros mecanismos como aumento de la formación osteoblástica de hueso nuevo. La esclerosis craneal puede resultar en la elevación y ensanchamiento del puente nasal, ensanchamiento y prominencia de las cejas, huesos cigomáticos y mandíbula. <sup>(19)</sup>

Disosteoesclerosis es un nombre que se aplica a las displasias óseas esclerosantes que muestran osteoesclerosis irregular, a menudo con metáfisis transparentes y platispondilia irregular, a menudo asociado con retraso en el neurodesarrollo. Se han descrito retraso en la maduración de las vainas de mielina y calcificaciones periventriculares. <sup>(18,19)</sup>

Varias condiciones presentan engrosamiento o esclerosis del cráneo además de anomalías del moldeamiento del músculo esquelético, estos trastornos se denominan trastornos craneotubulares. Reflejan una actividad desordenada de los osteoblastos. La más grave de este grupo desde el punto de vista craneal es la displasia craneodiafisaria, en la que la displasia craneal grave oblitera los agujeros neurales particularmente afecta a los nervios óptico, facial y auditivo y provoca un dimorfismo craneofacial grave. <sup>(20)</sup>

### **2. Osificación craneal disminuida y presencia de huesos wormianos**

La osificación disminuida refleja por lo general una afección en la función de los osteoblastos, frecuentemente se acompaña de la formación de múltiples huesecillos intrasuturales, conocidos como huesos wormianos. Estos pueden estar presentes como una variante normal en la población general en un número de hasta 10, por lo tanto, los huesos wormianos patológicos se definen por la presencia de más de 10 huesos wormianos que se pueden apreciar como un patrón en mosaico dentro de una sutura craneal anormalmente amplia. <sup>(21)</sup>

Los huesos wormianos son un hallazgo común en el cráneo de pacientes con osteogénesis imperfecta severa o tipo III, por lo que su detección puede orientar al diagnóstico. La deformidad de la base del cráneo puede llevar a invaginación basilar en hasta el 10% de los pacientes afectados con osteogénesis imperfecta, por lo cual es necesario realizar tamizaje de esta complicación en todos los pacientes en riesgo. <sup>(19,20)</sup>

Otras displasias óseas que presentan huesos wormianos característicamente son la displasia cleidocraneal, síndrome de Hajdu-Cheny y paquidermoperiostosis. Otras causas de presencia de huesos wormianos no sindrómicas pueden ser hipotiroidismo, enfermedad de Menkes e hipofosfatasa. <sup>(21)</sup>

### **3. Fusión prematura de suturas craneales**

La fusión prematura de las suturas craneales resulta en una forma anormal del cráneo, debida a crecimiento perpendicular a la sutura con cierre prematuro y se puede asociar a aumento de la presión intracraneal. La sinostosis de una sola sutura puede ser normal, con una presentación esporádica debido a una causa multifactorial o poligénica. La sinostosis bicoronal o multi sutural puede reflejar una mutación monogénica o un defecto sindrómico. <sup>(21,22)</sup>

Las craneosinostosis se pueden encontrar en muchos trastornos genéticos, incluida la acondroplasia, displasia frontometafisiaria, osteodistrofia hereditaria de Albright, síndrome de Gorlin, displasia craneoectodérmica, trastornos de almacenamiento lisosomal (particularmente mucopolisacaridosis tipo III, fucosidosis y alfa-manosidosis) e hipofosfatasa. También puede complicar cualquier forma de raquitismo genético o por deficiencia de vitamina D. <sup>(19-22)</sup>

## **INVOLUCRO EXTRA ESQUELÉTICO**

Además del involucro óseo, los pacientes con DO pueden presentar manifestaciones clínicas a nivel de sistema nervioso central, respiratorio, cardiaco, auditivo y renal, así como problemas psicosociales.

### **Evaluación otorrinolaringológica**

Los niños con displasias óseas deben ser seguidos a lo largo de la vida hasta la edad adulta para detectar el desarrollo de enfermedades otorrinolaringológicas, como pérdida de la audición o trastornos respiratorios del sueño. <sup>(23)</sup>

La evaluación de rutina para niños con displasias óseas debe incluir un historial cuidadoso dirigido a cuestiones de:

- Agudeza auditiva.
- Presencia y frecuencia de infecciones como otitis media y/o sinusitis.
- Evaluación de la función dinámica y estática de las vías respiratorias.

Se deben de documentar la presencia de los ruidos anormales de las vías respiratorias (ronquidos, estertores, estridores) y obtener antecedentes detallados sobre el patrón de sueño, los ronquidos y los episodios de apnea presenciados. <sup>(24)</sup>

La nasofaringoscopia de fibra óptica flexible es un estudio que sirve para evaluar la permeabilidad nasal, la anatomía nasofaríngea e hipofaríngea, la dinámica supraglótica y el movimiento de las cuerdas vocales. <sup>(23,24)</sup>

## **Evaluación audiológica y otológica**

Los pacientes con displasias óseas pueden tener pérdida auditiva conductiva, neurosensorial o mixta.

Los pacientes necesitan una evaluación auditiva mediante audiometría de tonos puros y del habla. La otoscopía debe evaluar formas comunes de enfermedad del oído medio, como derrame del oído medio y entidades poco comunes como colesteatoma, anomalía osicular o bulbo yugular alto. Cuando las pruebas conductuales de audición son insuficientes se utilizan pruebas objetivas como la detección de emisiones otoacústicas y la prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico para evaluar la audición en pacientes que no cooperan o que son muy jóvenes. <sup>(24,25)</sup>

## **Anomalías laringotraqueales**

Las anomalías de la laringe y la tráquea se han asociado con diagnósticos específicos de displasias óseas. La estenosis laringotraqueal se ha descrito en pacientes con condrodysplasia punctata, el estrechamiento traqueal se asocia con calcificaciones del cartílago. En el síndrome de Larsen se han descrito laringomalacia y traqueomalacia en lactantes, así como estenosis subglótica congénita. <sup>(25)</sup>

También se ha observado traqueomalacia grave en asociación con anomalías torácicas (costillas y vértebras) en otras enfermedades como disostosis espondilotorácica o espondilocostal, anteriormente denominada síndrome de Jarcho-Levin. <sup>(26)</sup>

## **Anomalías nasales**

El maxilar hipoplásico, hipoplasia facial y los huesos nasales deprimidos contribuyen a las limitaciones del flujo de aire nasal. La hipoplasia naso maxilar con flujo reducido de las vías respiratorias nasales es una característica común de la condrodysplasia punctata.

## **Manifestaciones a nivel pulmonar**

Las DO pueden causar problemas en el desarrollo del tórax, por lo cual, los cuidados del sistema respiratorio en estos pacientes difieren de la población general y proponen nuevos retos. Se presentan disminución en el tamaño torácico y pueden causar enfermedad pulmonar restrictiva severa, insuficiencia respiratoria y otros problemas en el periodo neonatal o en la infancia.

En las enfermedades por atesoramiento, donde en conjunto con los problemas esqueléticos, se acumulan proteínas anómalas en tejido pulmonar que incrementan los problemas respiratorios en estos pacientes, tal es el caso de acumulación de queratán sulfato en la mucopolisacaridosis tipo IV o síndrome de Morquio. <sup>(27,28)</sup>

Los pacientes con displasias óseas normalmente presentan más de una manifestación en el sistema respiratorio, y éstas se pueden clasificar en:

- Anomalías de las vías aéreas.
- Malformaciones de la caja torácica.

- Hipoplasia pulmonar.
- Problemas por apnea central.

### **1. Anomalías de las vías aéreas.**

Es común que se presenten malformaciones craneofaciales, las cuales causan estrechamiento de la vía aérea, de los conductos nasales, macroglosia, depresión del puente nasal, hipoplasia mediofacial, micrognatia y anomalías de la articulación temporomandibular entre otras. Estas se asocian con anomalías internas como estrechamiento de la faringe, laringe y tráquea, etc. (29)

La disminución del tono muscular liso puede hacer que aumente la distensibilidad de las vías respiratorias, lo que las hace más flexibles y propensas a colapsar; los neonatos son más propensos a esta última complicación ya que tienen un tono muscular disminuido. La hipotonía puede causar estrechamiento en la vía aérea superior, con exacerbación durante el sueño. El diagnóstico tardío de estas entidades puede resultar en problemas de crecimiento y/o hipertensión pulmonar crónica. (28-30)

### **2. Malformaciones de la pared torácica y enfermedad pulmonar restrictiva.**

La conformación anormal de las costillas, cartílago y columna vertebral afecta las propiedades viscoelásticas de los pulmones, caja torácica y el funcionamiento de ambas.

Un tórax muy rígido y estrecho, causa una restricción a la expansión y lleva a disminución de la capacidad funcional residual. Por lo anterior, alteraciones de las propiedades mecánicas de la pared torácica en pacientes con displasias esqueléticas resultan en una disminución de la capacidad residual funcional e insuficiencia respiratoria.

Pacientes en edad pediátrica con capacidad pulmonar total reducida, tienen un patrón característico de respiración rápida y superficial debido al aumento de la frecuencia respiratoria y a la disminución del volumen corriente. Estos niños a menudo se presentan con taquipnea y aumento del trabajo respiratorio, que es un rasgo característico de las displasias óseas con costillas cortas. Esto a su vez incrementa el riesgo de broncoaspiración lo que puede causar neumonías graves. Es importante la valoración por un especialista en otorrinolaringología para evaluar medidas invasivas como traqueostomía o colocación de sonda de gastrostomía para prevenir estas complicaciones. (31)

### **3. Hipoplasia pulmonar**

La severidad de la hipoplasia pulmonar varía dependiendo del tipo de displasia ósea, siendo más grave en displasias que involucran desarrollo torácico anormal. (28)

### **4. Apnea central**

La inestabilidad atlanto-axial puede causar problemas de compresión de nervios craneales y del tronco encefálico y manifestarse como apnea central, sin embargo, este no es un hallazgo



común, además tienen riesgo aumentado de presentar estridor, parálisis de cuerdas vocales, problemas de deglución. <sup>(31)</sup>

### **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)**

El SAOS es la alteración de las vías respiratorias más común observada en niños con displasias óseas. En especial los niños con acondroplasia tienen un riesgo extremadamente alto de desarrollar SAOS, pero también se ha descrito en la displasia metatrópica, el síndrome de Melnick-Needles y las mucopolisacaridosis.

La CPAP o presión positiva binivel en las vías respiratorias (BiPAP) son tratamientos no quirúrgicos del SAOS en pacientes complejos. Se recomienda la polisomnografía posoperatoria después de la adenoamigdalectomía por SAOS en niños con displasias óseas, porque el SAOS a menudo persiste a pesar del tratamiento quirúrgico. <sup>(32)</sup>

### **ABORDAJE GENÉTICO Y MOLECULAR**

Dentro de los estudios genéticos disponibles para abordaje general de pacientes con talla baja y sospecha de etiología genética se encuentra la citogenética convencional, por medio de un cariotipo, el cual sirve para identificar causas de talla baja cromosómicas como el síndrome de Turner (45,X), los microarreglos de CGH o de SNPs que sirven para detectar desbalances génicos, es decir, variantes en el número de copias, así como la secuenciación de nueva generación o paneles de genes dirigidos que se utilizan cuando se tiene una sospecha diagnóstica específica de alguna entidad monogénica, y finalmente, la secuenciación de exoma completo cuando se quiere hacer un tamizaje genético más amplio. <sup>(12)</sup>

Durante los últimos 20-30 años, los avances en genética molecular, han causado una revolución en el entendimiento de las displasias esqueléticas. Desde el advenimiento de técnicas moleculares que han facilitado el conocimiento de la causa genética, la cual es actualmente la principal característica en la que se basa la clasificación y nosología actual de las displasias óseas. <sup>(4,7)</sup>

#### **Selección del tipo de estudio molecular más adecuado para el paciente:**

En un paciente con un fenotipo no específico de una displasia ósea en particular, o de inicio a edad muy temprana para mostrar características cardinales por radiología convencional, se pueden beneficiar de este tipo de estudios. Además, existen implicaciones en cuanto al pronóstico y sobrevida de estos pacientes que dependen de la etiología genética, por lo que un diagnóstico genético los podría beneficiar. Por otro lado, es importante conocer que este tipo de patologías presentan una gran heterogeneidad alélica, es decir, variantes en un solo gen que pueden causar diferentes fenotipos, o heterogeneidad de locus, es decir, que cuadros clínicos similares pueden ser resultado de variantes en múltiples genes.

Por estas razones, la determinación de qué estudio molecular es el más indicado en los pacientes con sospecha de una displasia ósea en un gran reto para los clínicos. En años recientes, la tecnología de secuenciación de nueva generación, incluyendo la secuenciación de

exoma completo y secuenciación de genoma completo, han sido una herramienta de gran ayuda para llegar al diagnóstico de estas entidades. <sup>(8)</sup>

### **a. PANEL DE GENES**

Los paneles moleculares difieren en su cobertura y profundidad, a mayor número de genes estudiados, menor cobertura, ya que disminuye la profundidad del estudio, esto es el número de lecturas por un segmento de DNA específico. A mayor profundidad, se puede comprometer la cobertura del estudio, dejando sin estudiar genes importantes para las displasias óseas. El colegio americano de Genética Medica, cuenta con una guía de práctica clínica para establecer los estándares de trabajo para realizar secuenciación de nueva generación, la cual debe de ser seguida por todos los laboratorios que utilicen esta técnica. <sup>(2)</sup>

Un paciente con una displasia espondiloepifisiaria no especifica, pudiera ser un buen candidato para un panel de genes que incluya por lo menos a los genes *COL2A1* y *TRAPPC2*, y que incluya todos los exones de estos. Si se sospecha de una ciliopatía con involucro esquelético, por ejemplo, distrofia torácica asfixiante de Jeune, Ellis-van-Creveld, y otras displasias con acortamiento de costillas y tórax, son un buen grupo de pacientes candidatos a paneles de genes ya que comparten un fenotipo similar que puede estar dado por distintos genes.

El resultado molecular pudiera ser indispensable para diagnóstico y tratamiento, por ejemplo, en los casos infantiles de osteopetrosis dependiendo del genotipo existen diferentes opciones de tratamiento. Aquellos pacientes con mutaciones en *CLCN7* responderán bien al trasplante de células hematopoyéticas progenitoras; a diferencia de aquellos pacientes con mutaciones en *TNFSF11 (RANKL)*, que no se benefician de este tratamiento.

Existe otro grupo de pacientes, en los cuales el panel de genes o estudios moleculares no siempre son necesarios, tal es el caso de los pacientes con diagnóstico clínico de acondroplasia, en donde > del 99% de los pacientes tienen una mutación puntual en c.1138G>A(p.G380R) o c.1138G > C (p.G380R) en el gen *FGFR3*. <sup>(2)</sup>

### **b. SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO**

La tasa de identificación de causas genéticas de talla baja es de ~30% por secuenciación de exoma; además la interpretación de estos estudios no es fácil y puede llevar a la incertidumbre. <sup>(12)</sup>

### **c. MICROARREGLOS**

En pacientes con talla baja, aunado a discapacidad intelectual de cualquier grado, o retraso del neurodesarrollo, el estudio indicado son microarreglos. <sup>(12)</sup>

## **DISPLASIAS ÓSEAS LETALES *IN UTERO* MÁS COMUNES**

Los tipos más comunes de DO letales o que limitan la vida son la displasia tanatofórica, la osteogénesis imperfecta tipo II, la acondrogénesis y la displasia campomélica, las cuales presentan características más o menos específicas. <sup>(33)</sup>

La **displasia tanatofórica tipo I o II** (DT), resulta de una mutación *de novo* en el gen *FGFR3*. Este gen codifica para uno de los miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Su incidencia es de 0,27 en 10.000 a nivel mundial. <sup>(34)</sup>

La DT se caracteriza por acortamiento de las extremidades, micromelia generalizada, fémur arqueado (en forma de auricular teléfono, fémur perfilado en el tipo I; fémures rectos en el tipo II), braquidactilia, tórax pequeño, tejidos blandos engrosados en las extremidades, vértebras aplanadas (platispondilia), frente inusualmente prominente y puente nasal deprimido, y cráneo en forma de trébol (en tipo II). Además, a menudo se presenta polihidramnios y nunca se presentan fracturas; sin embargo, el arqueamiento del fémur puede confundirse con una fractura.

La **osteogénesis imperfecta tipo II** (OI2) su prevalencia es desconocida. La mayoría de los casos resultan de mutaciones heterocigotas esporádicas en el gen *COL1A1* o *COL1A2*. Estos genes codifican para el colágeno tipo 1, cadena alfa 1 y cadena alfa 2, respectivamente.

Los hallazgos ecográficos son anomalías de las costillas con fracturas o contornos irregulares, tórax estrecho y cabeza comprimible por osificación disminuida del cráneo. Ocasionalmente, se observa hidropesía. <sup>(33)</sup>

La **acondrogénesis tipo IA, IB, II** (ACG1A, ACG1B, ACG2) está causada por mutaciones autosómicas recesivas en el gen *TRIP11* (tipo Ia) o en el gen *SLC26A2* (tipo Ib) y mutaciones autosómicas dominantes *de novo* en el gen *COL2A*.

Se desconoce la prevalencia de todos los tipos de ACG. Esta DO grave se presenta con micromelia, tejidos blandos engrosados, cráneo poco osificado, huesos de la columna que no están mineralizados o completamente formados, costillas ensanchadas, tórax pequeño y micrognatia. Durante el embarazo, a menudo se observa polihidramnios e hidropesía fetal. <sup>(33-35)</sup>

La **displasia campomélica** (DC) resulta de mutaciones autosómicas dominantes en el gen *SOX9*. El gen codifica el factor de transcripción SOX-9, que desempeña un papel fundamental durante el desarrollo embrionario, especialmente en el desarrollo esquelético y la determinación del sexo.

La incidencia de DC es menos de 1 en 1,000,000. Esta displasia se caracteriza por fémur u otros huesos de las extremidades angulados (campomelia), extremidades acortadas (micromelia), pie zambo con braquidactilia, escápulas y tibias hipoplásicas, 11 pares de costillas, tórax en forma de campana, diferencias en el desarrollo sexual en individuos XY y micrognatia. La letalidad se debe principalmente a la debilidad del cartílago traqueal que causa insuficiencia respiratoria.

Aunque consideramos que este grupo de pacientes es muy poco probable que los veamos en el Instituto, consideramos que vale la pena mencionarlos, ya que pocos sobreviven y llegan a nuestra consulta. <sup>(33-35)</sup>

## AVANCES EN EL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

### Hormona de crecimiento (HC)

Los pacientes que principalmente se pueden beneficiar de la HC son los que tienen variantes en que afectan al gen *SHOX*. Se ha demostrado ampliamente su efecto benéfico en pacientes

con síndrome de Turner (45,X) en donde se conoce que existe haploinsuficiencia del gen *SHOX* causante de la baja estatura en estas pacientes. Otros pacientes que se benefician de esta terapia de reemplazo hormonal son los que presentan variantes en los genes *IHH* y *ANCAN*. Por lo cual el uso de HC se ha expandido a todos aquellos pacientes en los que se demuestra una afectación de este gen. <sup>(2,12)</sup>

### **Bifosfonatos**

Se usan como tratamiento en padecimientos que disminuyen la densidad mineral ósea, como es el caso de osteogénesis imperfecta (OI), causada por variantes patogénicas en los genes *COL1A1* y *COL1A2*. Estos medicamentos incrementan la densidad mineral ósea, sin embargo, recientemente su eficacia se ha puesto en duda, ya que no parecen reducir la incidencia de fracturas en estos pacientes, ni producir mejoría en los indicadores de calidad de vida de estos pacientes. <sup>(2)</sup>

### **Péptido Natriurético**

El mecanismo patogénico en acondroplasia es una ganancia de función en el gen *FGFR3* que codifica para el receptor de los fibroblastos tipo 3, lo cual causa una activación mantenida de la vía ERK/MAPK (quinasas reguladas por señal extracelular/proteína cinasa activada por mitógenos), la cual se inhibe por la adición de péptido natriurético tipo C (CNP). Por lo cual CNP se propuso como una terapia potencial, así como su receptor, el receptor B de péptido natriurético (NPR-B) ya que los dos intervienen en la regulación del crecimiento óseo endocondral. Dado que CNP tiene una vida media corta, se ha creado un medicamento recombinante llamado Vosoritide para hacerlo más resistente a su degradación. El cual ha demostrado incrementar la longitud del esqueleto axial en ratones y mejorar el encorvamiento de huesos largos. <sup>(2)</sup>

### **Terapia de reemplazo enzimático (TRE)**

La hipofosfatasa es debida a mutaciones con pérdida de función en el gen *TNSALP-ALPL*, que codifica para en la isoenzima de la fosfatasa alcalina no específica de tejido, sus niveles de actividad residual se relacionan con gravedad fenotípica de la enfermedad. Se desarrolló la asfostasa alfa recombinante, la cual ha incrementado el crecimiento, fuerza, función motora y calidad de vida en los pacientes con presentación de inicio en la infancia; incluso incrementando la función respiratoria en pacientes con fenotipos severos de la enfermedad. <sup>(2)</sup>

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se calcula que las displasias óseas afectan a 1:5,000 RNV a nivel mundial y 3.2:10,000 RNV en Latinoamérica. En los 1990s solo se podían clasificar en dos grandes grupos, aquellos pacientes parecidos a acondroplasia o aquellos pacientes parecidos a síndrome de Morquio. El advenimiento de las nuevas técnicas de biología molecular ha llevado a descubrir la causa genética de muchas de estas enfermedades, además de poder reclasificarlas, conocer nuevas entidades y vías moleculares implicadas que anteriormente no se habrían asociado a una DO. Actualmente existen 771 displasias óseas clasificadas dentro de 41 grupos basándose en criterios clínicos, radiológicos y/o moleculares; además, a la par se han identificado 552 genes relacionados con estos trastornos.

Se estima que hasta el 22% de los pacientes con talla baja idiopática, pueden tener de una displasia ósea. Desafortunadamente solo un porcentaje bajo de pacientes tienen acceso a estudios moleculares por su alto costo. En el Instituto Nacional de Pediatría se ven anualmente un aproximado de 180 pacientes con diagnóstico clínico o sospecha de displasia ósea en la consulta externa de Genética, en donde se realiza un abordaje completo de talla baja desproporcionada con sospecha de displasia ósea. Sin embargo, no contamos con alguna forma de realizar estudio molecular y definir su etiología a nivel molecular apoya mucho para el pronóstico, seguimiento y sobre todo el asesoramiento genético.

## 6. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de los pacientes con displasias óseas se realiza en promedio a los 5 años, sin embargo, alguna puede iniciar manifestaciones en la edad adulta. El diagnóstico tardío, puede retrasar la prevención de complicaciones asociadas a estas entidades, como pueden ser problemas respiratorios. Si se brinda un diagnóstico oportuno se pueden crear algoritmos enfocados a la prevención y manejo de estas complicaciones con el reconocimiento temprano de una displasia ósea.

Actualmente se conocen numerosas displasias, así como su causa molecular, por lo que consideramos que, al definir un diagnóstico molecular en todos los pacientes con sospecha de displasia ósea por los hallazgos clínicos y radiológicos, proporcionará evidencia de la importancia de contar con un estudio molecular en estas entidades.

## 7. OBJETIVOS.

- a) **Objetivo General:** Describir los hallazgos clínicos y moleculares por análisis de secuenciación de nueva generación en un grupo de pacientes con sospecha de displasia ósea en el Instituto Nacional de Pediatría.

**b) Objetivos Específicos:**

1. Describir los distintos fenotipos de los pacientes.
2. Determinar la mutación y el gen afectado de los pacientes con diagnóstico clínico de displasia esquelética.

**c) Objetivo Secundario:**

1. Describir los principales diagnósticos diferenciales en este grupo de pacientes.

**8. MATERIAL Y METODOS.**

**a) Clasificación de la investigación**

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

**b) Universo de estudio**

Pacientes con sospecha clínica de displasia ósea del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2021 a julio 2022.

**c) Criterios de selección**

**A. Criterios de inclusión**

1. Pacientes con sospecha clínica de displasias óseas (DO).
2. Menores de 18 años.
3. Cualquier género.
4. Que los padres acepten firmar carta de consentimiento informado para toma de fotografías y toma de muestras para estudios genéticos.

**B. Criterios de exclusión**

1. Pacientes en quienes no se acepte la toma de muestra de sangre periférica para extracción de DNA.
2. Pacientes con talla baja sin hallazgos radiológicos de importancia.
3. Pacientes con talla baja por causas no relacionadas a displasias óseas.

**d) Selección de los sujetos que participarán en el estudio.**

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia para pacientes pediátricos con talla baja y sospecha de trastornos genéticos asociados; el cuadro clínico de estos padecimientos es similar y es complicado establecer un diagnóstico de certeza sin un estudio molecular. Durante los años 2020-2022 contamos con la posibilidad de realizar un panel de genes de

displasias óseas de forma gratuita por parte del laboratorio Biomarín cuyo objetivo es la búsqueda de pacientes con MPS, por lo que se invitó a los padres de los pacientes para que sus hijos participaran en este estudio. Se les pidió firmar consentimiento informado de la empresa Mendelics quienes realizaron dicho panel (Anexo 1).

**e) Tabla de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos	Numérica Continua	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino.	Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<b>Talla al nacer</b>	Tasa media de crecimiento desde la concepción hasta el parto. (31)	Numérica Continua	Centímetros
<b>Z-score de talla al nacer</b>	Número de desviaciones estándares o puntuaciones Z por debajo o por encima de la media de referencia para la talla al nacer	Nominal Politómica	1. >2DE 2. 0-1.9 DE 3. <1.9-0 DE 4. <2 DE
<b>Talla</b>	Suma de la longitud de los segmentos y subsegmentos corporales. (31) Distancia desde el vértex al suelo.	Numérica Continua	Metros y centímetros
<b>Z-score de talla</b>	Número de desviaciones estándares o puntuaciones Z por debajo o por encima de la media de referencia para la talla de acuerdo con la edad y sexo	Nominal Politómica	1. >2DE 2. 0-1.9 DE 3. <1.9-0 DE 4. <2 DE
<b>Peso</b>	Masa total del organismo (masa muscular, adiposa, esquelética, visceral y el agua corporal total). (31)	Numérica Continua	Kilos y gramos
<b>Z-score de peso</b>	Número de desviaciones estándares o puntuaciones Z por debajo o por encima de la media de referencia para el peso de acuerdo con edad y sexo	Nominal Politómica	1. >2DE 2. 0-1.9 DE 3. <1.9-0 DE 4. <2 DE
<b>Talla blanco familiar (TBF)</b>	Estimación de la altura adulta basada en la predisposición genética heredada. Se determina por la suma de edad materna y paterna, dividida entre dos,	Nominal Politómica	1. Dentro de la TBF 2. Por debajo de la TBF 3. Por arriba de la TBF

	más/menos 6.5cm de acuerdo con el sexo masculino/femenino respectivamente		
<b>Área de afección óseo</b>	Área con hallazgos clínicos o radiológicos de alteración en la morfología, histología o formación de hueso.	Cualitativa Nominal	1. Cráneo 2. Columna 3. Epífisis 4. Metáfisis 5. Diáfisis 6. Columna-Epífisis 7. Columna-Metáfisis 8. Columna-Diáfisis 9. Columna-Epífisis-Metáfisis
<b>Área de afección de miembros superiores</b>	Patrón de acortamiento de húmero, radio, cúbito y huesos de la mano.	Cualitativa Nominal	1. Acromélico 2. Mesomélico 3. Rizomélico
<b>Área de afección de miembros inferiores</b>	Patrón de acortamiento de fémur, tibia, peroné y huesos del pie.	Cualitativa Nominal	1. Acromélico 2. Mesomélico 3. Rizomélico
<b>Alteraciones Otorrinolaringológicas</b>	Manifestaciones que afectan oídos, nariz y garganta en relación con displasias óseas.	Cualitativa Nominal	1. Con alteraciones. 2. Sin alteraciones.
<b>Alteraciones respiratorias</b>	Manifestaciones del sistema respiratorio debidas a alteración en la formación y desarrollo del sistema respiratorio inferior (tráquea, bronquios, pulmones)	Cualitativa Nominal	1. Con alteraciones. 2. Sin alteraciones.
<b>Características del tórax</b>	Parte superior del tronco conformada por esternón, cartílagos costales y 12 vertebras dorsales.	Nominal Politómica	1. Corto 2. Ancho 3. Pectum Excavatum 4. Pectum Carinatum 5. Anomalías en costillas (número, forma)
<b>Diagnóstico molecular</b>	Determinación de etiología molecular a través de la aplicación de técnicas de biología molecular cuyo objetivo es determinar los cambios en la secuencia de ADN.	Nominal Politómica	Abierta (Mutación)
<b>Secuenciación</b>	Determinación del orden de los nucleótidos (A, C, G y T) en cada uno de los exones de los genes a estudiar.	Cualitativa Nominal	1. Presencia de variantes 2. Sin presencia de variantes



<b>Variantes génicas</b>	Un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos	Cualitativa Nominal	1.Benigna 2.Probablemente benigna 3.Variante de significado incierto 4.Probablemente patogénica 5.Patogénica
<b>Diagnóstico confirmado de displasia ósea</b>	Afectación en el desarrollo del esqueleto, por una mala organización en las células del tejido óseo, por lo que todos o algunos de los huesos del esqueleto resultarán afectados, con la misma o con distinta intensidad.	Nominal Politémica	Abierta (Diagnóstico)

## 9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La muestra se estimará mediante cálculo no probabilístico. Sin embargo, tomando en cuenta a los pacientes que acuden en un periodo de 6 meses a la consulta externa de Genética Médica del Instituto Nacional de Pediatría con sospecha o diagnóstico clínico de displasia ósea que son aproximadamente 30 pacientes, se estima un total de 90 pacientes en de enero 2021 a julio 2022.

Tamaño de muestra = (30 pacientes en un semestre) (3 semestres)

Tamaño de muestra = 90 pacientes

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La evaluación estadística se llevará a cabo de manera descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión correspondientes para el caso de variables cuantitativas como edad, talla al nacer, talla y peso actuales. De igual forma, para las variables cualitativas como valores de Z de talla al nacer, talla y peso actuales, talla blanco familiar, diferentes áreas de afección ósea, características del tórax, alteraciones otorrinolaringológicas y respiratorias, así como diagnóstico confirmado de DO se determinarán razones y proporciones las cuales se presentarán mediante tablas de frecuencia, porcentajes y gráficos.

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se adhiere a las consideraciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki, donde se menciona que el bienestar de toda persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses, y respetando los 4 principios bioéticos de Beauchamp y Childress: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. Además, seguirá las más recientes recomendaciones éticas emitidas por el Colegio Americano de Médicos para la realización de estudios moleculares; se otorgará un asesoramiento genético preprueba explicando los riesgos, beneficios e incertidumbre de realizar estudios moleculares, se resolverán dudas previo y posterior a la realización de estudio genético y entrega de resultados. Los datos recabados de los expedientes clínicos y resultados van a salvaguardar la privacidad, confidencialidad de los pacientes.

## 12. RESULTADOS

De los 90 pacientes que se calcularon en el tamaño de muestra, solo se realizó el panel de genes para displasias óseas a un grupo de 30 pacientes, de los cuales para fines de la tesis reportaremos 10 pacientes, por una parte, debido a los criterios de inclusión del protocolo del laboratorio responsable, así como debido al poco tiempo que tuvimos disponible dicho panel. De estos 10 pacientes, 6 fueron reportados con una variante patogénica y 4 con estudio negativo.

**a) SECUENCIACIÓN MOLECULAR DE PANEL DE GENES:** En cuanto a los resultados del panel de genes, el análisis genómico por secuenciación de nueva generación se realizó para poder asociar el fenotipo de los pacientes con alguna variante patogénica en los genes listados más adelante. Cada resultado informó si eran variantes patogénicas, variantes de significado incierto (VUS) o variantes benignas. Los resultados definidos como VUS no permite descartar alteración en las regiones analizadas. Es importante resaltar que el análisis es guiado por el conocimiento científico actual y puede sufrir cambios a lo largo del tiempo. La cobertura de este examen fue suficiente para asegurar buena calidad en casi la totalidad de las secuencias blanco de los genes analizados.

**b) GENES ANALIZADOS:** *ACAN, ACP5, AGPS, ALPL, ANKH, ANO5, ARHGAP31, ARSB, ARSL, ATP6V0A2, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BMP1, BMP2, BMPR1B, CA2, CANT1, CASR, CC2D2A, CCN6, CDH3, CDKN1C, CEP290, CHST14, CHST3, CHSY1, CILK1, CLCN5, CLCN7, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, CRTAP, CTSA, CTSK, CUL7, DDR2, DHCR24, DLL3, DLX3, DMP1, DYM, DYNC2H1, EBP, EIF2AK3, ENPP1, ESCO2, EVC, EVC2, EXT1, EXT2, FAM20C, FBLN1, FBN1, FERMT3, FGF10, FGF23, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FKBP10, FLNA, FLNB, FMN1, FUCA1, GALNS, GALNT3, GDF5, GLB1, GLI3, GNAS, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNS, GORAB, GPC6, GREM1, GUSB, HDAC4, HES7, HGSNAT, HOXD13, HPGD, HSPG2, HYAL1, IDH2, IDS, IDUA, IFITM5, IFT122, IFT140, IFT80, IHH, KIF22, KIF7, LEMD3, LFNG, LIFR, LMBR1, LMNA, LRP4, LRP5, MAFB, MAN2B1, MATN3, MESP2, MGP, MKS1, MMP13, MMP2, MMP9, MYCN, NAGLU, NEK1, NEU1, NIPBL, NKX3-2, NOG, NOTCH2, NPR2, OBSL1, OSTM1, P3H1, PAPSS2, PCNT, PDE4D, PEX7, PHEX, PIGV, PITX1, PLOD2, PPIB, PPP3CA, PRKAR1A, PTH1R, PTHLH, PTPN11, PYCR1, RECQL4, ROR2, RPGRIP1L, RUNX2, SALL1, SALL4, SERPINF1, SERPINH1, SGSH, SH3PXD2B, SHH, SHOX, SLC26A2, SLC34A3, SLC35D1, SLC39A13, SMAD4, SMARCAL1, SOST, SOX9, SP7, SULF1, SUMF1, TBCE, TBX15, TBX3, TBX5, TBX6, TBXAS1, TCIRG1, TGFB1, THPO, TMEM216, TMEM67, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TP63, TRAPPC2, TREM2, TRIP11, TRPS1, TRPV4, TYROBP, WDR35, WNT3, WNT5A, WNT7A, ZMPSTE24.*

## c) PACIENTES:

### Paciente 1

**NOMBRE: GADR**

**EXPEDIENTE: 514878**

**EDAD: 4 años 6 meses**

**SEXO: Femenino**

Femenino de 4 años 6 meses, producto de la gesta 2, madre de 21 años, padre de 30 años, sanos al momento del embarazo. Embarazo con control prenatal de 11 consultas y 9 USG, 4 reportados como normales y a partir del cuarto mes se reporta detención del crecimiento y aumento de diámetro de fémur. Resto normoevolutivo. Nace a las 38 SDG vía abdominal por RPM de 1 hora de evolución con peso de 2,640g y talla de 40 cm, APGAR 4/4. Requirió uso de casco cefálico al nacimiento y permaneció hospitalizada una semana por dificultad respiratoria, con probable diagnóstico de acondroplasia.

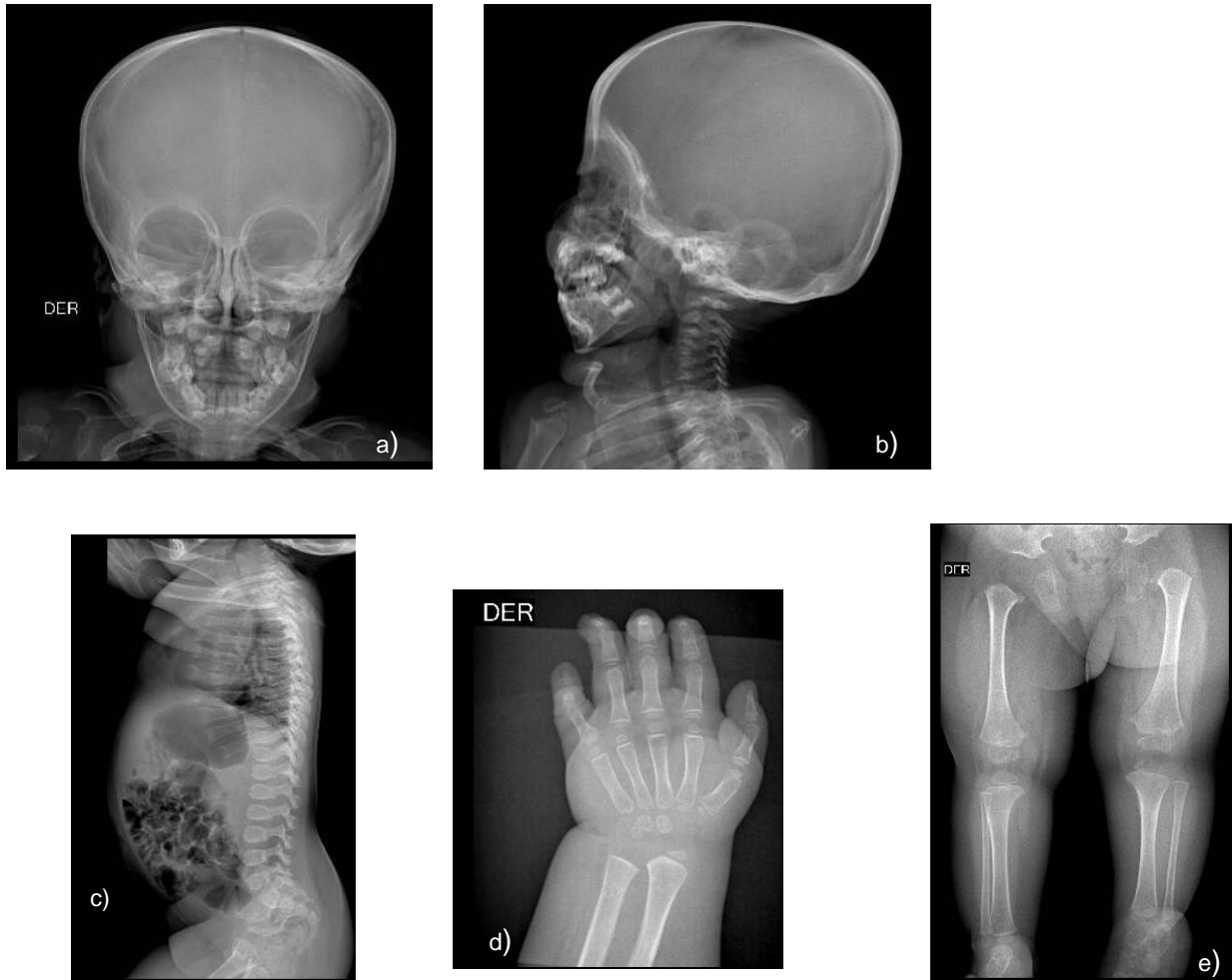
DPM: Fijó mirada 3 meses, sostén cefálico 1 año, sedestación 1 año 2 meses, rodamiento 1 año 4 meses, no gateó, no bipedestación, balbuceo 6 meses, monosílabos 11 meses, bisílabos 1 año, solo dice "agua" de forma no intencionada.

PA: A los 8 meses es referida a endocrinología INP y se ingresa debido a cuadro de infección de vías respiratorias bajas. Es enviada a INP para descartar displasia ósea.

Exploración física actual: peso 10.7 kg (Z-3.81), talla 70.3 cm (Z-8.0), perímetro cefálico (PC) 51cm (Z0.89) SS 28.2 cm, SI 42.1 cm, SS/SI 1.49, brazada 70.5 cm, B/T 1.0. Relación de segmentos: 1.49. Frente estrecha con hipertriosis, cejas arqueadas pobladas y difusas, pabellones auriculares de implantación limítrofe, cuello corto, tórax corto estrecho, con *pectum carinatum*, abdomen distendido con cicatriz postquirúrgica a nivel de línea media no se palpan visceromegalias, genitales femeninos Tanner I, extremidades superiores con acortamiento meso y rizomélico de predominio rizomélico, no hay limitación en arcos de movimiento, extremidades inferiores con acortamiento meso y rizomélico, sin limitación en arcos de movimiento, adecuado tono a nivel de cuello y tronco, dorso con horizontalización sacra e hiperlordosis muy marcada.

Se realiza serie ósea con los siguientes hallazgos, en cráneo se observa braquicefalia, imagen lateral con silla turca redondeada sin alteración (Fig.1a-b); Columna en la proyección lateral se observan los cuerpos vertebrales discretamente aplanados, pero sin platispondilia, con discreta disminución de tamaño de los cuerpos vertebrales que se observan ovalados y sin presencia de núcleos. Clavículas conservadas, costillas en remo, a nivel diafisario discretamente ensanchadas (Fig.1c). Se observa acortamiento tanto rizo como mesomélico, las metáfisis de huesos largos de extremidades superiores se observan levemente ensanchada e irregular, esclerótica casi en su totalidad (Fig.1d). En la radiografía de pelvis, presenta techo acetabular plano e irregular, huesos iliacos hipoplásicos, redondeados y pequeños y en la metáfisis proximal se observan estrechas. En huesos largos de extremidades inferiores con retraso en los núcleos de osificación, retraso en la aparición de las epífisis, la metáfisis distal del fémur es irregular, con ausencia de cabeza femoral. Independiente de la edad se observan núcleos de osificación distal y proximal del fémur. (Fig. 1e)

El estudio de genotipificación reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *COL2A1*:c.3121G>A(p.Gly1041Ser) lo cual confirma el diagnóstico de **DISPLASIA ESPONDILOEPIMETAFISARIA TIPO STRUDWICK (OMIM#120140)**.



**Figura 1. Radiografías de paciente 1** a) cráneo anteroposterior, b) lateral de cráneo, c) mano derecha, d) columna completa, e) pelvis y miembros inferiores.

## Paciente 2

**NOMBRE: EGNA**

**EXPEDIENTE: 448796**

**Edad: 15 Años, 11 Meses.**

**Sexo: Femenino**

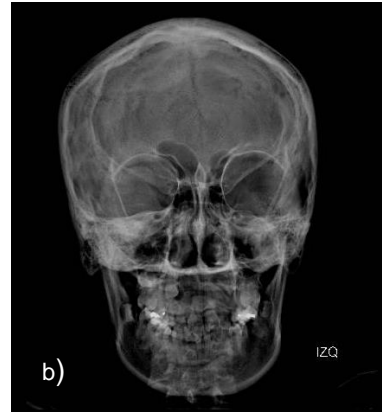
Femenino de 15 años 11 meses, producto de gesta 1, madre de 24 años con diagnóstico de Síndrome Stickler documentado, padre de 20 años, sano. No consanguíneos. Se refiere el antecedente de cuadros de neumonía a repetición con internamientos reiterativos en el INP desde los 4 meses, diagnosticada con persistencia del conducto arterioso, PO 2009. Embarazo normoevolutivo, CPN desde los 3 meses. Obtenida por cesárea, indicada por riesgo materno; madre con cifoescoliosis por diagnóstico de síndrome de Stickler, de término con 2,700g y 50cm, no lloró espontáneamente, no recuerdan Apgar ni Silverman, sin embargo, existe antecedente de internamiento en incubadora 6 días sin intubación orotraqueal.

Exploración física actual: peso: 44.100 kg (Z-1.25), talla: 12cm (Z-5.13), PC: 55 cm (Z+0.69). Línea capilar posterior baja, hipoplasia medio facial, frente amplia, cejas pobladas, con tendencia a la sinofris, epicanto y telecanto bilateral puente nasal deprimido, punta con base ancha, narinas antevertidas, tórax, simétrico, extremidades superiores con limitación para la extensión, pronosupinación, clinodactilia del 5to dedo y ensanchamiento de metáfisis bilateral, extremidades inferiores genu valgo bilateral, limitación para la extensión de las rodillas, metáfisis ensanchadas, acortamiento del 4to metacarpiano, sobrelapamiento sobre el 3ro y 5to, pie plano, dorso cifoescoliosis dorsal e hiperlordosis lumbar, cicatriz de 10 cm en hemitórax posterior izquierdo.

A 15 años de edad, con diagnóstico clínico de síndrome de Stickler por miopía alta OD -6, OI -4.5, degeneraciones en baba de caracol superiores y vítreas, hipoplasia medio facial, hipoacusia neurosensorial bilateral, narinas antevertidas, puente nasal deprimido, paladar alto, cifoescoliosis, con peso por debajo de centilas poblacionales, peso dentro de centilas aunque 4 DE por arriba de la talla. Radiografías con hallazgos en cráneo de: occipucio plano, descalcificación generalizada, presencia de hueso wormiano entre las apófisis espinosas de C2 y C3 (Fig. 2a y b). Columna vertebral con escoliosis levo convexa a nivel de L2, disminución de la altura de los cuerpos vertebrales, cara anterior de los cuerpos vertebrales redondeados, hiperlordosis lumbar sin espondilolistesis, y espacio interpeduncular aumentado a nivel lumbar (Fig. 2c). Epífisis metacarpianas planas, marcado crecimiento de diáfisis y metáfisis proximales y distales de húmero, disminución de la relación de la longitud húmero/radio, radiológicamente aparenta acortamiento rizomélico, el cual no se evidencia clínicamente (Fig. 2d y e).

Se realizó estudio de cariotipo en sangre periférica reportado como 46,XX con revisión de los siguientes loci 12q13, 6q21, 1p21 sin anomalías.

El estudio molecular confirmó el diagnóstico reportando una variante en estado heterocigoto en el gen *COL2A1*:c.1420-2A>G en el sitio de corte y empalme alternativo, reportada como patogénica (Varsome). Variantes en este gen se encuentran hasta en el 80-90% de los casos de **SÍNDROME DE STICKLER (OMIM #108300)**, se realiza correlación fenotipo-genotipo de variantes en *COL2A1* y se ha reportado miopía (90%), hipoacusia (70%), dismorfias orofaciales (84%) y alteraciones musculoesqueléticas (90%).



**Figura 2. Radiografías de paciente 2** a) Radiografía lateral de cráneo, b) anteroposterior de cráneo, c) Anteroposterior de tórax, d) mano derecha, e) miembro superior izquierdo.

### Paciente 3

**NOMBRE: GYSK**

**EXPEDIENTE: 522767**

**Edad: 2 años 3 meses**

**Sexo: Femenino**

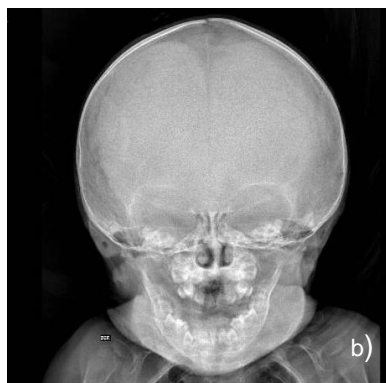
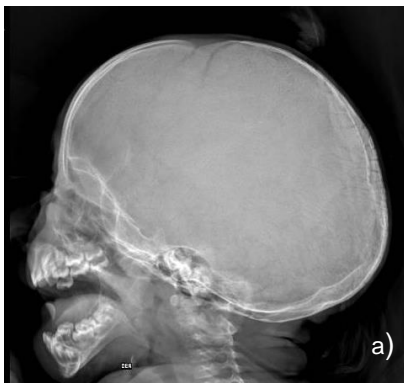
Femenino de 2 años 3 meses hija de madre de 28 años y padre de 29 años no consanguíneos. Hermano de 3 años, sano. Producto de segunda gesta. Embarazo normoevolutivo, control prenatal regular con 8 ultrasonidos reportados como normales, en 7mo mes se reporta acortamiento de fémur con respecto a FUM. Adecuados movimientos fetales. Se obtiene producto de 38SDG por vía abdominal por presentación pélvica, llanto y respiración espontánea, peso 2.720kg, talla 48cm, Apgar 7. Se egresa a las 48 horas con diagnóstico de deformación tibial bilateral.

DPM: fija mirada 1 mes, balbuceos 3 meses, sedestación 8 meses, bipedestación 24 meses, deambulación con ayuda 2 años 2 meses. Lenguaje: dice más de 10 palabras, junta dos palabras 2 años 2 meses, aun no forma frases.

Exploración física actual: peso 9.27kg (p>1 Z-2.27), talla 75cm (p<1 Z-4.27) PC 47.5 (p18 Z-0.91) Normocéfalo, frente amplia con red venosa prominente cara forma triangular, implantación de línea capilar anterior alta y posterior regular, frente prominente, cejas rectas, fisuras palpebral horizontales, escleras azuladas, puente nasal regular, dorso recto, punta en gancho, filtrum marcado, microsomía con labios delgados, dientes, mentón regular, pabellones auriculares de adecuada implantación, antihélix prominente y triangular, raíz de hélix prominente, bilateral.

Paciente con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta, retraso global del neurodesarrollo, dismorfias faciales típicas, así como talla baja prenatal e historia clínica y radiológica de fracturas múltiples y hallazgos típicos radiológicos: Macrocráneo con retardo en la osificación (Fig. 3. A y b); antecedente de aproximadamente 10 fracturas; diafisarias en ambos radios (Fig. 3, d y e), fémur izquierdo, tibia distal izquierda, 7ª y 8ª costales; reforzamiento epifisiario, disminución de la densidad ósea, huesos largos incurvados (de predominio en fémur, húmeros, tibias, cifosis). Varo de fémur bilateral, así como ambas tibias (Fig. 3 c)

El estudio de genotipificación reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *COL1A1*:c.994G>A (p.Gly332Arg) lo cual confirma el diagnóstico de **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OMIM #166200)**.





**Figura 3. Radiografías de paciente 3.** a) Cráneo lateral, b) cráneo anteroposterior, c) miembros pélvicos, d) miembro superior derecho, e) miembro superior izquierdo.

#### **Paciente 4**

**NOMBRE: LRSA**

**EXPEDIENTE: 527856**

**Edad: 5 meses**

**Sexo: Femenino**

Femenino de 5 meses hija de madre de 16 años en el momento del embarazo, padre de 23 años en el momento del embarazo, ambos sanos no consanguíneos. Producto de la gesta 1, refiere mal control prenatal, acudió a 4 CPN y se realizó 2 USG, reportados sin alteraciones. Movimientos fetales adecuados. Se obtiene a las 40 SDG en Hospital General de Morelos vía vaginal, lloró y respiro al nacer, no requirió maniobras de reanimación avanzada, Apgar 8/9, peso 2180gr (p<1 Z-2.95), talla 42 Cm (P<1 z-3.71). Alta como binomio sano a las 24 horas, posteriormente inicia con hiperbilirrubinemia que requirió hospitalización por 7 días y manejo con fototerapia, alta con diagnóstico de displasia de cadera, asimetría de miembros inferiores a expensas de acortamiento de miembro pélvico izquierdo y hernia umbilical.

DPM: Fija mirada 1 mes, sostén cefálico 2 meses, sonrisa social 4 meses, sedestación logra con ayuda.

Exploración física actual: Peso 5.5 kg (p4, Z -1.72), talla 57.4 cm (p1, Z -2.51), PC 39.6 cm (p3, Z-1.85), SII 19, SS 38.4 SS/SI 2.02. Cráneo aparenta normocéfalo, fontanela anterior permeable, normotensa 3X3 cm, inserción capilar anterior alta y difusa, posterior alta, frente regular prominente, estrechamiento biparietal, cejas arqueadas escasas y dispersas, hemangioma fronto-glabelar y occipital, fisuras palpebrales ligeramente oblicuas hacia arriba, epicanto inverso bilateral, endotropía izquierda, puente nasal deprimido, nariz corta, aparenta hipoplasia del hueso nasal, narinas antevertidas, filtrum poco marcado, cavidad oral con paladar alto y ojival, úvula central, única, cuello corto, tórax normolíneo con teletelia, pezón derecho invertido, hernia umbilical de 1 cm, extremidades superiores con evidente acortamiento rizomélico bilateral, acortamiento de segundo, tercer y quinto metacarpiano de mano derecha, acortamiento de 5 dedo de mano izquierda, aberrantes palmares bilaterales, camptodactilia de 3,4,5 dedos de mano izquierda, ligera camptodactilia de 4-5 dedos de mano derecha, pulgares cortos bilateral, extremidades inferiores, acortamiento rizomélico evidente, miembro pélvico derecho no valorable por presencia de yeso muslo podálico, izquierdo con pliegue equivalente transversal en pie izquierdo. Dermatitis generalizada localizada a tronco, extremidades, de

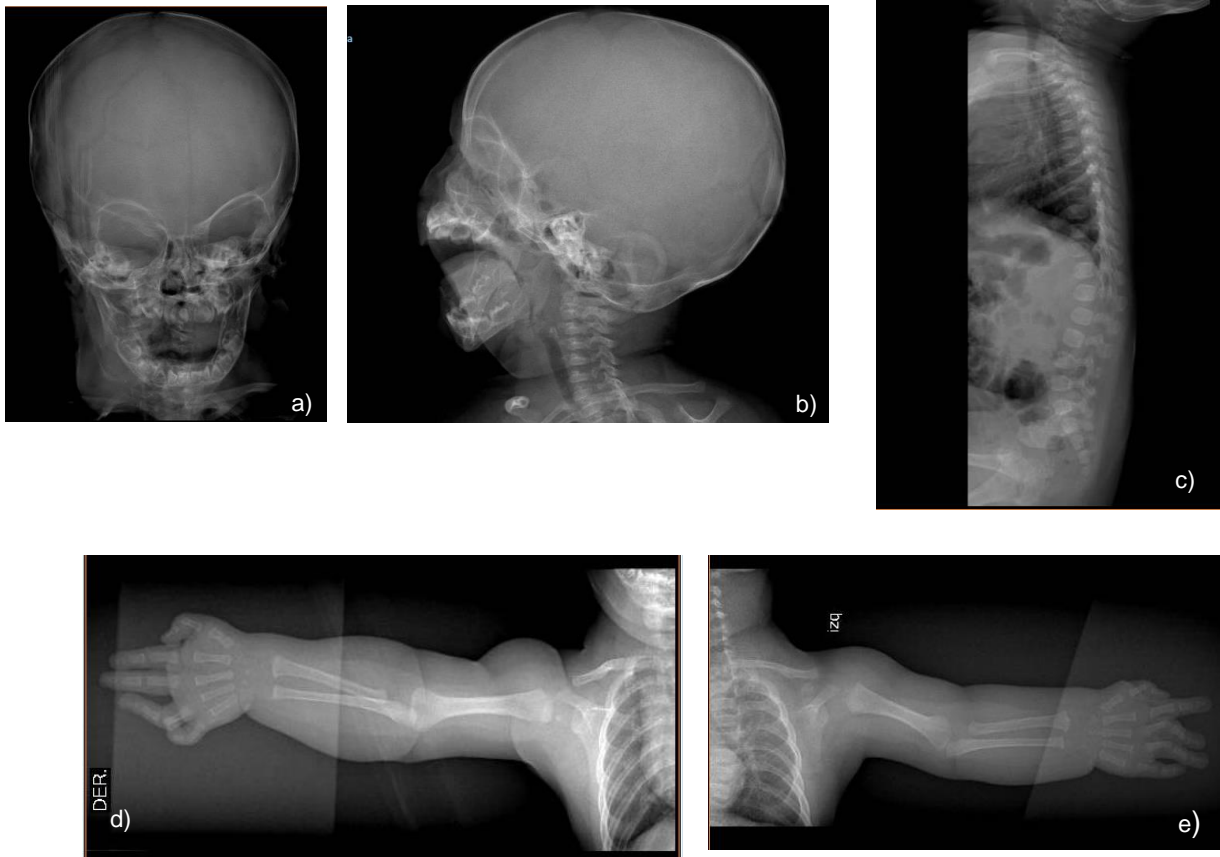


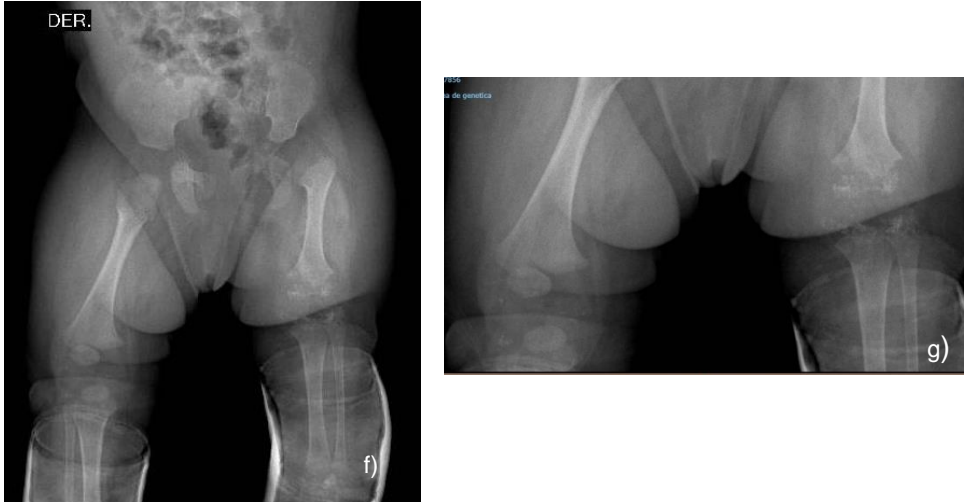
predominio superior con máculas hiperpigmentadas que aparentan seguir líneas de Blascko, mancha azulada en dorso confinada al área del pañal.

Se sospecha displasia ósea, se realiza serie ósea de genética radiografía de cráneo (Fig. 4 a y b), columna y pelvis donde se aprecia rectificación de la cifosis dorsal y cifosis dorsolumbar (Fig. 4 c), radiografía de Miembros superiores con osificación segmentaria de epífisis de humero y subluxaciones interfalángicas de extremidades superiores (Fig.4 d y e). Miembros inferiores con metáfisis femorales anchas con bordes irregulares y techos acetabulares aplanados con irregularidad en el techo acetabular izquierdo, así como asimetría en extremidades inferiores con longitud de fémur izquierdo pequeño respecto al derecho, retraso de osificación en cabeza femoral, luxación de cadera izquierda, osificación de epífisis distal de fémur y peroné izquierdo, osteopenia generalizada (Fig.4 f y g); hallazgos radiológicos son compatibles con condrodisplasia punctata.

Por los hallazgos de “condrodisplasia punctata” “mosaico pigmentario” se sospecha el síndrome de Conradi-Hunermann con quien el paciente comparte: detención del crecimiento, perfil facial plano, hipoplasia malar, cuello corto, calcificaciones vertebrales, asimetría de extremidades por acortamiento, puntilleo epifisiario, lesiones dermatológicas, cejas escasas y regiones alopecicas.

El estudio de genotipificación reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *EBP:c.527A>G*(p.His176Arg) compatible con **CONDRODISPLASIA PUNCTATA LIGADA AL X (OMIM # 302960)**.





**Figura 4. Radiografías del paciente 4** a) cráneo anteroposterior, b) cráneo lateral, c) columna completa lateral, d) miembro superior derecho, e) miembro superior izquierdo, f) miembros inferiores, g) acercamiento de rodillas anteroposterior.

#### **Paciente 5**

**NOMBRE: NCCC**

**EXPEDIENTE: 526424**

**Edad: 8 meses**

**Sexo: Masculino**

Masculino de 8 meses de edad, hijo de madre de 21 años y padre de 24 años, no consanguíneos. Producto de la gesta 2, con adecuado control prenatal 10 consultas, se realizó 10 USG con diagnóstico de levoisomerismo a las 22 SDG. Resto normoevolutivo, a partir de la semana 28 SDG fue referida al INPer por taquicardia fetal. Nace a las 36 SDG, vía abdominal, electiva por arritmias cardíacas al nacimiento peso 3,550 gr, talla 49 cm, Agar 9/8 requirió oxígeno suplementario y 17 días en hospitalización, ictericia neonatal que no amerito tratamiento.

DPM. Fijación de la mirada 1mes, sonrisa social 2 meses, sostén cefálico 3 meses y medio, sedestación con ayuda, Lenguaje monosílabos 3 meses.

Exploración física actual: peso 6.3kg (p<1 Z-3.1) talla 65cm (p1 Z -2.4), PC 42.7cm (p3). Cráneo normocéfalo, implantación capilar posterior alta, posterior regular, cabello disperso, frente amplia con lengüetas biparietales, cejas rectas, fisura palpebrales cortas, horizontales, puente nasal ancho, nariz pequeña, narinas antevertidas, filtrum largo marcado, labios regulares, mejilla prominentes, pabellones auriculares de adecuada implantación acopados., cuello cilíndrico, tórax en quilla, ruidos cardíacos con presencia de soplo, abdomen bando sin visceromegalias, genitales fenotípicamente masculinos, meato en punta con fimosis, ambos

testículos en bolsa escrotal, extremidades superiores con defecto del eje radial bilateral, ausencia de osificación de falanges en pulgares, con presencia de apéndices digitales, con presencia de uñas, inferiores íntegras con dedos en palillo de tambor, dorso íntegro con mancha azulada confinada al área del pañal.

A los 8 meses con diagnóstico de cardiopatía congénita (CIV, CIA tipo OP y OS, conexión AV, ventrículo derecho pequeño) y defecto del eje radial, talla y peso debajo de centílas poblacionales. Adecuado desarrollo psicomotor. Se realizó estudio de aberraciones cromosómicas el cual fue negativo para anemia de Fanconi. Hallazgos radiológicos: radiografía de tórax anteroposterior sin alteraciones óseas, cambios quirúrgicos en relación con patología de base (Fig. 5a), radiografías de manos bilaterales, mano izquierda ausencia de primer metacarpo mano (Fig. 5b), mano derecha con ausencia de primer metacarpiano, pulgar trifalángico (Fig. 5c), US renal sin alteraciones (no mostrado en figuras).

El estudio de genotipificación reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *TBX5:c.650A>G(p.Tyr217Cys)* compatible con el diagnóstico de **SÍNDROME DE HOLT-ORAM (OMIM # 142900)** con el cual el paciente comparte los defectos cardíacos atriales, ventriculares, pectum carinatum, pulgar trifalángico, asimétricos, anomalías del carpo y radiales.



**Figura 5. Radiografías de paciente 5** a) tórax anteroposterior, b) mano izquierda, c) mano derecha.

## Paciente 6

**NOMBRE: RPJM**

**EXPEDIENTE: 465411**

**Edad: 12 años 11 meses**

**Sexo: Femenino**

Femenino de 12 años 11 meses, hija de madre de 31 años al nacimiento, padre de 22 años, ambos sanos. No consanguíneos. Producto de la primera gesta, control prenatal regular,

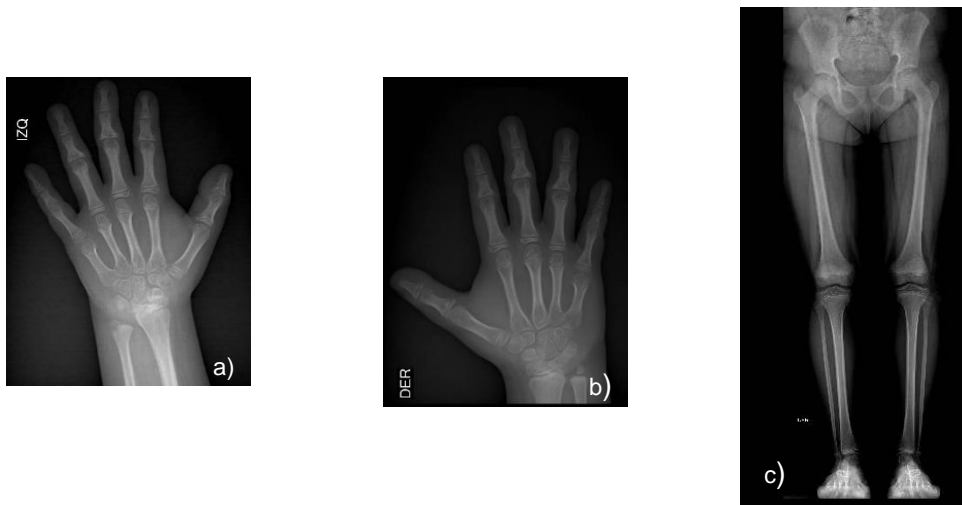
presenta hipertensión gestacional de difícil control a partir de 5to mes, sin tratamiento, niega descontrol glucémico, niega infectocontagiosos, teratogénicos y abortivos. Resuelto a las 36 SDG, vía cesárea por oligohidramnios, peso 2900g, talla 45 cm, Apgar 9, presenta llanto y respiración espontánea, permanece 1 día en el hospital, egresada como sano.

DPM: sostén cefálico: 3 meses, sonrisa social: 4 meses, fijación de mirada: 2 meses, pinza gruesa: 1 año 1 mes, transferencia: 1 año, sedestación: 1 año, deambulación: 2 años. Actualmente corre, brinca, sube y baja escaleras con apoyo, come sola, ayuda a vestirse y desvestirse. Lenguaje: bisílabos: 6m, actualmente varias palabras, se comunica señalando. Acude a estimulación temprana en CAM y terapia de lenguaje, diario. Escolarizada en 6to grado de primaria escuela regular, apoyo USAER promedio de 8, se le dificulta la geografía, le gustan las matemáticas. Conoce lecto escritura. Sabe sumar, restar y multiplicar, se le dificulta dividir. No maneja dinero. Actualmente corre, brinca en un pie, realiza zumba, sube y baja escaleras sin alternar los pies. Adecuada relación con sus pares. No acude a ninguna terapia.

Exploración física actual: Talla 143 cm (p6, Z -1.6), peso 69 kg (P97, Z+1.87) ,PC 54 cm (P69, Z+0.5) Normocéfalo, implantación anterior alta, zonas de alopecia en cuero cabelludo debido a cicatriz, frente amplia, cejas poco pobladas con arcos supraciliares hipoplásicos, tercio externo escaso vello, pabellones auriculares de implantación limitrofe, Fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegues infraorbitario (más de 3), raíz nasal plana y alta, dorso nariz amplio, punta hacia abajo y bulbosa, alas nasales hipoplásicas, filtrum largo, labios delegados, comisuras labiales horizontales, cara ovalada, cuello corto, simétrico, sin adenomegalias. Extremidades superiores simétricas, movimientos articulares adecuados, braquidactilia, acortamiento de 3 y 4to metacarpo, del 3° y 4to dedo falange distal flexionada, desviación cubital de 5 dedos. Mano izquierda dedos 3 y 4to falange distal flexionada. Tórax amplio, extremidades inferiores con braquidactilia, pie pequeño, falanges acortadas, sindactilia del 2 y 3°, aumento del espacio de 1 y 2 dedo, fuerza conservada.

A los 11 años con sospecha clínica de síndrome tricorinofalángico probable tipo 1 (cejas anchas y gruesas, nariz grande con puente y punta nasal anchos, alas nasales hipoplásicas, filtrum largo, hipopigmentación, piel fino, escaso, cabello de crecimiento lento en región anterior, clinobraquidactilia), angiofibromas en rodilla izquierda, linfagioma quístico (PO escleroterapia, 2017), déficit intelectual leve, obesidad extrema y talla acorde para percentilas poblacionales. Antecedente de linfagioma quístico de rodilla izquierda. Cuenta con cariotipo en sangre periférica reportado como 46,XX en 15 metafases con 450 bandas G de resolución, tomografía computarizada de cráneo cambios quirúrgicos por remodelación ósea con defectos óseos parietales y occipitales; US de rodilla con malformación vascular de rodilla izquierda, probablemente de origen linfático (no mostrado en este trabajo), Radiografías de mano comparativa de características normales, con epífisis en forma de cono bilaterales (Fig. 6 a y b). Radiografía de miembros inferiores sin hallazgos (Fig. 6 c).

El estudio de genotipificación reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *TRPS1*:c.1766delA (p.Lys589Serfs\*51) compatible con el **SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO (OMIM # 190350)**



**Figura 6. Radiografías de paciente 6** a) mano izquierda, b) mano derecha, c) miembros inferiores.

**Paciente 7:**

**NOMBRE: TMSD**

**EXPEDIENTE: 455297**

**EDAD: 15 Años, 4 Meses**

**SEXO: Masculino**

Masculino de 15 años 6 meses en abordaje por dismorfias faciales (puente nasal deprimido, hipoplasia del dorso de nariz, nariz corta), manos y pies pequeños, inmunodeficiencia variable común, estenosis traqueal (diagnóstico en INER), SAOS grave, talla por debajo de TBF. Se solicitó panel de genes para descartar una posible displasia ósea con principal involucro acromélico.

El resultado del panel de genes fue **NEGATIVO**.

**Paciente 8**

**NOMBRE: RGDA**

**EXPEDIENTE: 513206**

**Edad: 6 años 1 mes**

**Sexo: Femenino**

Paciente femenino de 6 años 1mes de edad en abordaje por talla baja postnatal proporcionada, retraso en el desarrollo del lenguaje, estrabismo convergente con dacriostenosis post operada, dismorfias faciales (fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, nariz con base ancha, micrognatia, maloclusión dental, clinodactilia 5° dedo), antecedente de peso bajo al nacimiento (2070 gr),

antecedente de 2 episodios de neumonía al 1er y 2° año de vida. Madre con talla baja 139.5 cm y con antecedente de retraso en el lenguaje que orienta a entidad con patrón de herencia autosómico dominante.

Se realizó estudio de cariotipo en sangre periférica reportado como 46,XX en 30 metafases analizadas en 400-500 bandas de resolución; perfil tiroideo, IGF1 e IGFB sin alteraciones. Serie ósea genética de paciente y madre con deformidad triangular de los huesos del carpo, así como pérdida de horizontalidad del cubito y radio (datos sugestivos de deformidad de Madelung), se solicitó estudio molecular en búsqueda de alteraciones en el gen *SHOX*.

El resultado del panel de genes fue **NEGATIVO**.

### **Paciente 9**

**NOMBRE: DOHG**

**EXPEDIENTE: 502388**

**Edad: 17 años 2 meses**

**Sexo: Masculino**

Masculino de 17 años 2 meses, con diagnóstico de talla baja proporcionada, antecedente de púrpura trombocitopénica autoinmune, dermatitis atópica, hipocalcemia transitoria, fractura de columna, síndrome de Cushing secundario a uso prolongado de esteroides. Padre con talla baja desproporcionada. Con peso dentro de centilas poblacionales, adecuado neurodesarrollo. Hallazgos de serie ósea compatibles con alteración en la densidad ósea y padre con discreta escoliosis lumbar de convexidad derecha con vértice en L3, tibias con desviación y espina bífida en S1.

El resultado del panel de genes fue **NEGATIVO**.

### **Paciente 10**

**NOMBRE: DAMY**

**EXPEDIENTE: 512440**

**Edad: 4 años 2 meses**

**Sexo: Femenino**

Paciente femenino de 4 años 2 meses, con diagnóstico de defecto transversal de miembro superior derecho a nivel de humero distal. Peso y talla dentro de percentilas poblacionales. Adecuado neurodesarrollo. No presenta otras dismorfias ni antecedentes prenatales que orienten a presencia de anillos de constricción. Cuenta con un ECOTT, USG renal y radiografía de columna reportadas sin alteraciones. La sospecha inicial fue síndrome de Holt-Oram ya que en el 30% de los pacientes no se presentan cardiopatías. Se incluye en protocolo de estudio para descartar variantes en el gen *TBX5*.

El resultado del panel de genes fue **NEGATIVO**.

### **13. DISCUSIÓN**

Las displasias óseas son un grupo grande y heterogéneo de anomalías en la formación, metabolismo y funcionamiento del hueso, actualmente existen más de 700 entidades identificadas con más de 500 genes responsables con diferente mecanismo. Por lo anterior, el diagnóstico puede ser desde muy sencillo, si la clínica y los hallazgos radiológicos son específicos, como en el diagnóstico de acondroplasia, o puede ser bastante difícil si los datos clínicos no son tan evidentes e incluso hay fenotipos sobrelapantes.

Con el advenimiento de nuevas técnicas moleculares ha aumentado la identificación de genes responsable de estas entidades haciendo más fácil su entendimiento y clasificación; sin embargo, no se tienen datos específicos acerca de la edad promedio de diagnóstico de displasia ósea, lo que complica el tratamiento oportuno y prevención de complicaciones. Cabe mencionar que, en nuestro medio, la mayoría de los estudios moleculares implican un alto costo para el paciente lo cual retrasa aún más el diagnóstico.

#### **NOSOLOGÍA DE LOS DESÓRDENES ESQUELÉTICOS**

La “nosología de desórdenes esqueléticos” fue sujeta a una 11va revisión y ahora contiene 771 entradas asociadas a 552 genes, lo cual refleja el avance en diagnóstico molecular. El cambio más significativo en esta última fue la inclusión de un sistema de nombres diádicos, esto quiere decir, asociar sistemáticamente una entidad fenotípica con su gen causal.

La primera nosología de displasias óseas se publicó en 1970, sin predecir en ese momento el impacto y la importancia que tendría en la genética clínica, 52 años después se han realizado un total de 11 revisiones posteriores. Reuniendo cada vez nueva información para incluir información novedosa sobre el creciente número y variedad de fenotipos esqueléticos con una base genética y tratando de asegurar un sistema de denominación común para facilitar el diagnóstico y la comunicación. En un inicio la clasificación de las displasias esqueléticas era solo clínica, posteriormente se agregaron estudios radiológicos, que sirvieron para reconocer las características óseas propias de cada enfermedad, así como su evolución dependiente del tiempo.

Los criterios moleculares comenzaron a contribuir a la Nosología en la década de 1980, primero con la osteogénesis imperfecta y el descubrimiento de variantes genéticas en el gen del colágeno 1. Desde entonces, la nosología ha pasado desde la definición de trastornos basados solamente en sus características clínicas y radiográficas, hasta llegar a la clasificación según los genes responsables.

Entre 2010 y 2020, la tecnología de secuenciación masiva en paralelo ha ocupado un lugar central en la investigación en genética médica y en el diagnóstico molecular. Entre las muchas lecciones aprendidas de los resultados de la secuenciación de próxima generación (NGS) se encuentran (1) la gran cantidad de trastornos raros y ultra raros previamente no reconocidos en cada dominio de la medicina genética, (2) la heterogeneidad fenotípica que surge de un solo locus es mucho mayor que previamente sospechado, y (3) para muchas entidades, los individuos que presentan todos los criterios fenotípicos como se describe en los libros de texto son más bien la excepción y no la regla.

Se ha sugerido que el descriptor fenotípico principal de un trastorno genético debería asociarse mejor con el nombre del gen subyacente, lo que permite una descripción más directa y la

información pertinente, menos propensa a ambigüedades y errores; el llamado enfoque diádico (Biesecker et al., 2021). Es de destacar que el concepto diádico ha sido iniciado por los editores del conocido recurso GeneReviews a partir de 2020.

### **Cambios en comparación con revisiones anteriores**

El número total de grupos disminuyó de 42 a 41. En relación con la reestructuración de algunos grupos:

- Se incorporó un nuevo grupo de “Trastornos de la proteína central de los proteoglicanos”: anteriormente dividido en grupo perlecanos y agrecanos.
- Los antiguos grupos de “Displasias osteoescleróticas neonatales” y de “Otros trastornos óseos esclerosantes” se fusionaron en el grupo de “Trastornos osteoescleróticos”.
- Se agregó un nuevo grupo de “Trastornos esqueléticos de la cascada de señalización de la hormona paratiroidea” a la Nosología actual.
- Los dos grupos de braquidactilias, aislados o como parte de síndromes; ahora se ubican de manera más orgánica justo después de los grupos acromesoméricos y acromeléricos.

Varios grupos fueron renombrados:

- El grupo de “Osteopetrosis y relacionados” ahora se denomina “Osteopetrosis y trastornos osteoclasticos relacionados”, para resaltar el hecho de que las osteopetrosis representan trastornos en el número o la función de los osteoclastos.
- El “grupo de osteogénesis imperfecta y disminución de la densidad ósea” pasó a llamarse “grupo de osteogénesis imperfecta y fragilidad ósea” para reflejar el hecho de que la fragilidad esquelética es un sello distintivo de estos trastornos, independientemente de la densidad mineral ósea (como de hecho, un pequeño subconjunto de pacientes con osteogénesis imperfecta puede tener una masa ósea alta).
- El nombre del grupo de “Síndromes de sobrecrecimiento (talla alta) con afectación esquelética” se cambió por “Síndromes de sobrecrecimiento (estatura alta) y sobrecrecimiento segmentario”.
- El grupo de “Síndromes de craneosinostosis” pasó a llamarse “Síndromes con craneosinostosis”, ya que, aunque los trastornos de este grupo presentan con frecuencia craneosinostosis, este hallazgo no siempre representa la característica más destacada.
- “Braquidactilias (sin manifestaciones extraesqueléticas)” a “Braquidactilias aisladas”; “Braquidactilias (con manifestaciones extraesqueléticas)” a “Braquidactilias como parte de síndromes”.
- “Ciliopatías con gran afectación esquelética” a “Trastornos esqueléticos causados por anomalías de los cilios o de la señalización ciliar”
- “Grupo de mineralización anormal” a “Trastornos de la mineralización ósea”.
- “Ectrodactilia con y sin otras manifestaciones” a “Parte de mano/pie con y sin otras manifestaciones”

Algunos trastornos fueron reasignados:



- La displasia tricorinofalángica tipo 1/3 se movió del grupo de “Displasias acromélicas” al grupo de “Braquidactilias como parte de síndromes”.
- El número total de trastornos aumentó de 461 a 771 y el número de genes de 437 a 552.

Se incluyó tentativamente un sistema de numeración que incluye la abreviatura “NOS” (por “Nosología, esquelético”), el número de grupo y un número secuencial dentro del grupo, teniendo cuidado de dejar espacios que puedan permitir la inclusión de trastornos en el futuro. Un sistema de numeración de este tipo podría resultar útil en las referencias cruzadas con MIM, Orphanet y otras bases de datos.

Ejemplos:

Group number/number of disorder	Name of group/name of disorder	Inheritance	Gene or locus	MIM No.
Group 1	FGFR3 chondrodysplasias			
NOS 01-0010	Thanatophoric dysplasia (type 1), FGFR3-related	AD	FGFR3	187600
NOS 01-0020	Thanatophoric dysplasia (type 2), FGFR3-related	AD	FGFR3	187601
NOS 01-0030	Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN), FGFR3-related	AD	FGFR3	616482
NOS 01-0040	Achondroplasia, FGFR3-related	AD	FGFR3	100800
NOS 01-0050	Hypochondroplasia, FGFR3-related	AD	FGFR3	146000

## DIAGNÓSTICO DE LAS DISPLASIAS ÓSEAS

Tener un diagnóstico molecular en un paciente con displasia ósea puede proporcionar una atención clínica personalizada, incluyendo el manejo médico específico y ayuda a brindar un asesoramiento genético con el riesgo de recurrencia de esta enfermedad en familiares de primer grado si así es el caso. Además, la información acerca del gen, la variante y la vía molecular afectada, puede contribuir a la elegibilidad de pacientes para participar en los ensayos clínicos que se están realizando para investigación de terapias médicas en displasias óseas.

La tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) ha revolucionado tanto el diagnóstico como el descubrimiento de genes en la última década, lo que ha dado como resultado que en más del 90 % de las displasias óseas se ha identificado un gen causal relacionado. Con tecnologías de secuenciación masiva en paralelo, se pueden analizar múltiples genes al en el mismo estudio, utilizando paneles dirigidos o secuenciación del exoma completo en el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de displasia ósea.

Los estudios de pacientes con sospecha de displasia ósea informan rendimientos diagnósticos de entre ~20 y 39 % para pruebas de panel de genes múltiples basadas en NGS y análisis de exoma completo, con poblaciones de estudio pequeñas oscilando entre 43 y 59 participantes. El rendimiento diagnóstico es mayor en etapa prenatal, ya que se han informado tan altos como ~ 55-89% con tamaños de muestra que oscilan entre 12 y 30 casos índice seleccionados en diferentes sistemas de salud.

En un estudio reciente de tipo multicéntrico, se estableció un diagnóstico molecular en el 42% de los pacientes con DO estudiados. Identificando variantes en 71 genes. Los resultados

mostraron la utilidad en el uso de panel molecular por secuenciación de nueva generación. El rendimiento diagnóstico fue mayor en muestras fetales 59% (52/88) que en postnatales 38.7% (176/455). Además, se identificaron variantes en el número de copias (CNVs) en casi 6% de los pacientes y aneuploidías de cromosomas completos en dos de ellos.

El rendimiento diagnóstico de un panel de genes puede variar basado en la clase de estudio realizado, tamaño de muestra, aspectos técnicos de las plataformas de secuenciación (como incluir CNV), inclusión del probando o inclusión de los padres (estudio de segregación). Los rendimientos tienden a ser más altos en estudios con menos participantes, poblaciones consanguíneas, cohortes con una edad promedio más joven de los participantes en el momento del estudio clínico.

## **DIFERENTES DISPLASIAS ÓSEAS ENCONTRADAS EN ESTE TRABAJO**

### **a. Displasia espondiloepimetafisaria (SEMD), tipo Strudwick (OMIM # 184250)**

Los pacientes con SEMD, tipo Strudwick presentan inicialmente los mismos hallazgos clínicos y radiográficos que aquellos con displasia espondiloepifisaria congénita (SEDC). Sin embargo, dentro del primer año de vida, se hace evidente el ensanchamiento metafisario, lo que sugiere este diagnóstico. El curso clínico es similar al de SEDC, con un mayor riesgo de inestabilidad cervical y compresión de la médula espinal, lo que representa el mayor riesgo para estas personas.

### **b. Características clínicas de los trastornos del colágeno tipo II**

El colágeno tipo II es un componente esencial de la matriz extracelular del cartílago y de gran importancia en la formación, el crecimiento y la función articular normal del hueso endocondral. También es necesario para el desarrollo y funcionamiento normal del ojo y del oído interno. Los trastornos del colágeno tipo II abarcan un grupo diverso de fenotipos clínicos caracterizados por displasia esquelética, manifestaciones oculares (p. ej., cataratas, miopía, subluxación del cristalino, anomalías del vítreo, desprendimiento de retina), deficiencia auditiva y rasgos orofaciales.

El espectro de gravedad varía desde trastornos letales perinatales graves hasta condiciones más leves que se presentan en la edad adulta, con artrosis prematura como característica principal.

### **c. Síndrome de Stickler tipo 1 (OMIM # 108300)**

Es uno de los trastornos del colágeno tipo II más leves y frecuentes y el tipo más común de síndrome de Stickler. Muestra una notable variación fenotípica inter e intrafamiliar, con una gravedad que va desde la afectación de muchos órganos hasta fenotipos más leves con manifestaciones únicamente oculares y hallazgos clínicos y radiográficos de osteoartritis de aparición temprana. Las manifestaciones oculares incluyen miopía alta, anomalías vítreas membranosas congénitas (con mayor frecuencia anomalía vítrea congénita tipo 1 o fenotipo vítreo "membranoso"), desprendimiento de retina y cataratas de aparición temprana. Las

anomalías orofaciales incluyen un perfil facial plano (subdesarrollo del maxilar y el puente nasal), mandíbula pequeña aislada, paladar hendido aislado o una combinación (PRS) y pérdida auditiva que puede ser conductiva y/o neurosensorial. Las manifestaciones musculoesqueléticas incluyen estatura baja leve o estatura promedio, hiperlaxitud articular y displasia esquelética. Las características radiográficas incluyen aplanamiento leve a moderado de la vértebra con o sin irregularidades de la placa terminal y epífisis irregulares de los huesos largos. Por lo general, los hallazgos fenotípicos se presentan en la infancia o más tarde, aunque se han detectado micrognatia, paladar hendido y polihidramnios en la ecografía prenatal.

**Tabla 1. Características de las principales enfermedades del colágeno tipo II**

Enfermedad del colágeno tipo II	Edad de diagnóstico	Osificación retardada	Talla	Anomalías extra esqueléticas	Hallazgos clínicos	Hallazgos radiográficos
SEMD tipo Strudwick	Perinatal	+++	Baja	Perfil facial plano, hipertelorismo, PRS; anomalías oculares; ↑ riesgo de traqueo-laringomalacia.	Baja estatura desproporcionada severa y extremidades cortas (% 5°); ↑ riesgo de inestabilidad cervical y compresión de la médula espinal	Osificación retardada de los huesos púbcos, la columna vertebral y los centros de osificación epifisaria del fémur distal y tibial proximal; displasia metafisaria en el primer año de vida (distinguiendo SEMD, tipo Strudwick de SEDC)
Stickler tipo 1	Variable, puede ser perinatal si hay paladar hendido	Normal	Moderadamente baja a normal	Alto riesgo de miopía alta, anomalías vítreas membranosas congénitas, desprendimiento de retina y cataratas; paladar hendido en forma de U; manifestaciones auditivas	En caso de diagnóstico de PRS con mayor frecuencia en la infancia.	Apariencia radiográfica de artritis precoz o inflamatoria (infancia)

#### **d. Síndrome tricorrinofalángico (TRPS) (OMIM # 190350)**

Comprende TRPS I (causado por una variante patógena heterocigota en TRPS1) y TRPS II (causado por la eliminación de genes contiguos de TRPS1, RAD21 y EXT1). Ambos tipos de TRPS se caracterizan por rasgos faciales distintivos; características ectodérmicas (pelo fino, escaso, hipopigmentado y de crecimiento lento; uñas distróficas y senos pequeños); y hallazgos esqueléticos (baja estatura, pies cortos, braquidactilia con desviación cubital o radial de los dedos, y displasia de cadera temprana y marcada). TRPS II se caracteriza por múltiples osteocondromas (generalmente observados clínicamente por primera vez en las escápulas y alrededor de los codos y las rodillas entre las edades de 1 mes y 6 años) y un mayor riesgo de discapacidad intelectual leve a moderada.

Muchas personas con TRPS I tienen un padre afectado; se desconoce la proporción exacta de TRPS I causada por una variante patógena *de novo*. Cada hijo de un individuo con TRPS I tiene un 50% de posibilidades de heredar la variante patógena TRPS1.

Rasgos faciales característicos: Lo más distintivo (y posiblemente único) es la nariz grande con una cresta y una punta anchas, alas subdesarrolladas y (en ocasiones) un tabique ancho. Otros hallazgos son: cejas gruesas y anchas, filtrum largo con fino bermellón superior y orejas grandes y prominentes.

Las características ectodérmicas incluyen cabello fino, escaso, hipopigmentado y de crecimiento lento; uñas distróficas; y pechos pequeños.

Los hallazgos esqueléticos incluyen baja estatura; pies cortos; braquidactilia con desviación cubital o radial de los dedos; y displasia de cadera temprana y marcada.

### **Hallazgos radiológicos:**

- Epífisis en forma de cono: presente en casi todos los individuos con TRPS; detectables a una edad temprana (típicamente después de los 2 años) cuando las epífisis recién se están formando, y ocurren con mayor frecuencia en las falanges medias, aunque pueden ocurrir en cualquier falange de las manos y los pies.
- Deformidades de la cadera como coxa vara, coxa plana y coxa magna.
- Degeneración articular secundaria, caracterizada por estrechamiento del espacio articular y esclerosis subcondral; afecta las caderas con más frecuencia que los dedos, pero se puede encontrar en casi cualquier articulación.

### **e. Osteogénesis imperfecta COL1A1/2 (COL1A1/2-OI)**

Se caracteriza por fracturas con trauma mínimo o nulo, dentinogénesis imperfecta (DI) variable y, en la edad adulta, pérdida auditiva. Las características clínicas de COL1A1/2-OI representan un continuo que va desde la letalidad perinatal a individuos con deformidades esqueléticas severas, problemas de movilidad y estatura muy baja hasta individuos casi asintomáticos con una leve predisposición a las fracturas, dentición y estatura normal. Las fracturas pueden ocurrir en cualquier hueso, pero son más comunes en las extremidades. La DI se caracteriza por dientes grises o marrones que pueden parecer translúcidos, desgastarse y romperse con facilidad. COL1A1/2-OI se ha clasificado en cuatro tipos según la presentación clínica y los hallazgos radiográficos. Este sistema de clasificación puede ser útil para proporcionar información sobre el pronóstico y el tratamiento de un individuo determinado. Los cuatro tipos de OI más comunes ahora se denominan de la siguiente manera:

- OI clásica no deformante con escleróticas azules (anteriormente OI tipo I) (OMIM #166200)
- OI perinatalmente letal (anteriormente OI tipo II) (OMIM # 166210)
- OI progresivamente deformante (anteriormente OI tipo III) (OMIM # 259420)
- OI variable común con escleróticas normales (anteriormente OI tipo IV) (OMIM # 166220)

**f. Condrodisplasia punctata 2 ligada al cromosoma X, síndrome de Conradi-Hünemann. (OMIM # 302960)**

Los hallazgos en la condrodisplasia punctata 2 ligada al cromosoma X (CDPX2) van desde la muerte fetal con múltiples malformaciones y retraso grave del crecimiento hasta manifestaciones mucho más leves, incluidas mujeres sin anomalías físicas reconocibles. Al menos el 95% de los nacidos vivos con CDPX2 son mujeres. Los rasgos característicos incluyen deficiencia de crecimiento; apariencia craneofacial distintiva; condrodisplasia punctata (punteado de las epífisis de los huesos largos, vértebras, tráquea y extremos distales de las costillas); acortamiento rizomélico a menudo asimétrico de las extremidades; escoliosis; ictiosis descamativa lineal o con manchas en el recién nacido; aparición posterior de parches atróficos lineales o verticilados que afectan a los folículos pilosos (atrofodermia folicular); cabello áspero con alopecia cicatricial; y cataratas.

CDPX2 se hereda de manera ligada al cromosoma X con letalidad masculina gestacional temprana. Las mujeres con una variante patogénica de línea germinal de EBP tienen un 50% de posibilidades de transmitir la variante patogénica a cada niño: las variantes patogénicas de EBP en los hijos suelen ser letales; las hijas tendrán un rango de posible expresión fenotípica. Cuando los padres no están clínicamente afectados, el riesgo para los hermanos de un probando parece ser bajo pero mayor que el de la población general. Si la variante patógena no se puede detectar en el ADN extraído de los leucocitos de cualquiera de los padres del probando, tres posibles explicaciones son el mosaicismo de la línea germinal, el mosaicismo somático o una variante patogénica *de novo* en el probando. El diagnóstico prenatal para embarazos con mayor riesgo es posible si se conoce la variante patogénica específica de la familia.

**g. Síndrome de Holt-Oram (HOS) (OMIM # 142900)**

Se caracteriza por defectos en las extremidades superiores, malformación cardíaca congénita y enfermedad de la conducción cardíaca. Las malformaciones de las extremidades superiores pueden ser unilaterales, bilaterales/simétricas o bilaterales/asimétricas y pueden variar desde trífalángicas o ausencia del pulgar hasta defectos transversos. Otras malformaciones de las extremidades superiores pueden incluir longitud desigual del brazo causada por aplasia o hipoplasia del radio, fusión o desarrollo anómalo de los huesos carpianos y tenares, pronación y supinación anormales del antebrazo, oposición anormal del pulgar, hombros inclinados y restricción de la articulación del hombro. movimiento. Un hueso carpiano anormal está presente en todos los individuos afectados y puede ser la única evidencia de enfermedad. Una malformación cardíaca congénita está presente en el 75% de las personas con HOS y más comúnmente involucra el tabique. La comunicación interauricular y la comunicación interventricular pueden variar en número, tamaño y ubicación. Las malformaciones cardíacas congénitas complejas también pueden ocurrir en personas con HOS. Las personas con HOS con o sin una malformación cardíaca congénita tienen riesgo de enfermedad de la conducción cardíaca. Si bien las personas pueden presentar al nacer bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado, el bloqueo AV puede progresar de manera impredecible a un grado más alto, incluido el bloqueo cardíaco completo con y sin fibrilación auricular.

El diagnóstico de HOS se establece en un probando con una anomalía del eje radial preaxial y antecedentes personales o familiares del tabique cardíaco y/o defectos de conducción. Más del 70 % de las personas que cumplen criterios de diagnóstico clínico estrictos tienen una variante patógena heterocigota identificable en *TBX5*.

## 14. CONCLUSIONES

Entre las técnicas de secuenciación masiva conocidas actualmente o secuenciación de nueva generación (NGS), la herramienta más útil para investigar las enfermedades genéticas mendelianas es la secuenciación del genoma. Sin embargo, cuando un grupo de enfermedades tiene sus bases moleculares bien conocidas, como el grupo de las displasias óseas, la investigación molecular generalmente comienza con un panel de secuenciación dirigido, requiriendo secuenciación del exoma (ES) o incluso GS cuando los resultados de las primeras evaluaciones fueron negativos.

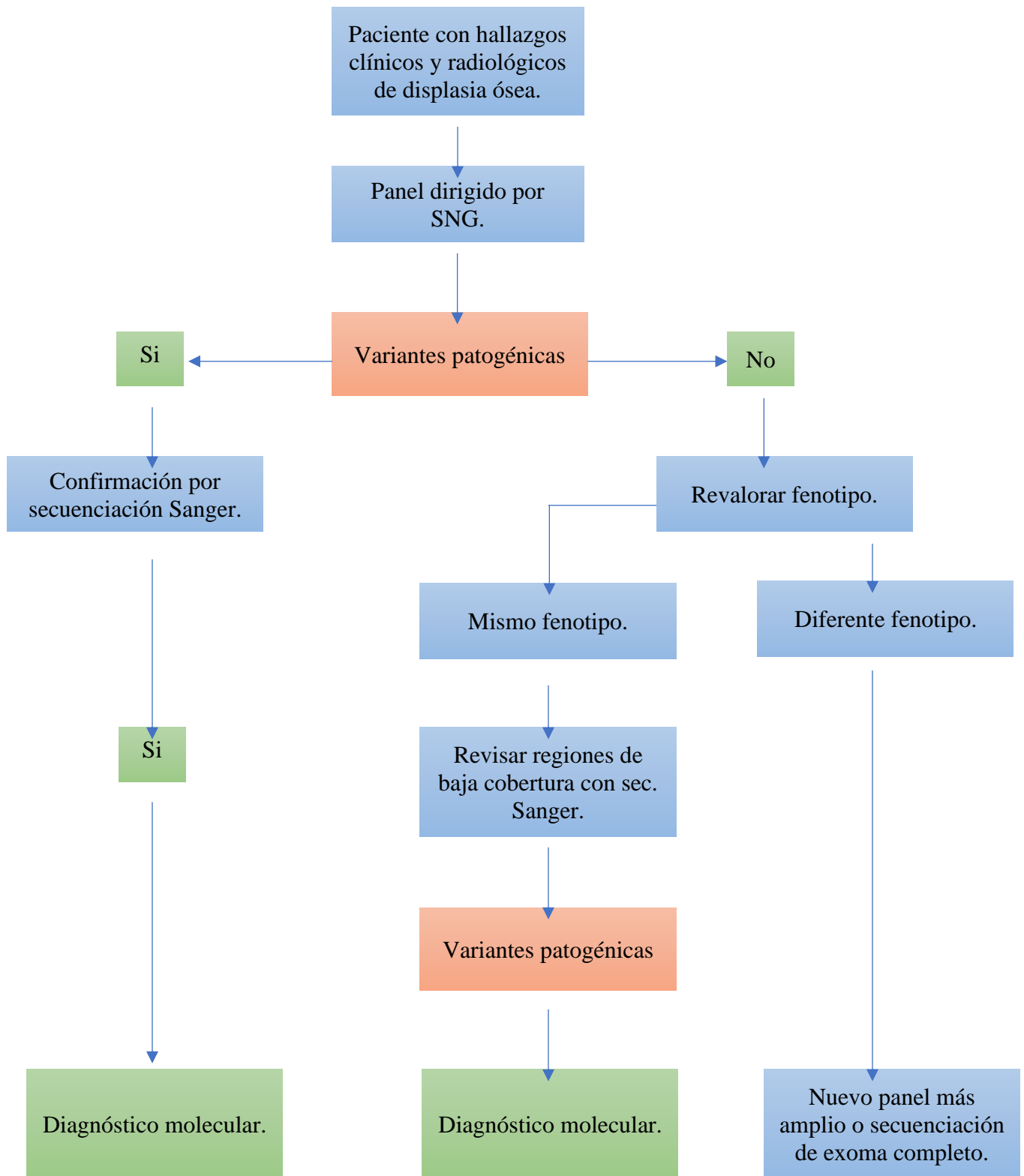
En los estudios reportados, la mayoría de las series de pacientes con DO estudiadas por la NGS dirigida tuvieron un bajo rendimiento diagnóstico con respecto a este diagnóstico, con mejores resultados cuando el diseño del estudio incluyó una selección más cuidadosa de los pacientes. Una forma de lograr un excelente rendimiento diagnóstico con métodos NGS aplicados a enfermedades raras y complejas es contar con una serie de pacientes muy seleccionada. De esta forma, se puede optar por paneles prediseñados a partir del diagnóstico de sospecha y su diagnóstico diferencial. La rentabilidad diagnóstica ciertamente depende del tipo de displasia ósea en estudio. Por ejemplo, la tasa de detección debería ser bastante alta para una DO con un diagnóstico más sencillo desde el punto de vista radiológico o una DO con un diagnóstico más homogéneo.

Debido al reconocimiento mundial de los paneles NGS como un enfoque bueno y rentable para el diagnóstico molecular, varios paneles de DO están disponibles comercialmente en la actualidad. Sin embargo, es un desafío mantener los paneles actualizados debido a la velocidad con la que se han informado nuevos genes asociados con DO.

Aunque las técnicas NGS representan un gran avance en el diagnóstico molecular, ya se sabe que también tienen limitaciones, como la baja cobertura de regiones ricas en GC y genes parálogos. Para superar estas limitaciones, es necesario utilizar técnicas complementarias, especialmente para aquellos pacientes con un diagnóstico clínico específico.

Además, es crucial considerar que los resultados negativos con panel dirigido pueden ser solo una limitación de estos métodos, ya que no detectan variantes ubicadas en intrones o regiones reguladoras, ni grandes deleciones/inserciones. Además, también se sabe que menos del 50% de los pacientes con una displasia ósea rara y alrededor del 60% de los pacientes con otras enfermedades raras tendrán un diagnóstico molecular después de la secuenciación de exoma completo.

Realizando una revisión extensa de la literatura, concordamos con el siguiente flujo de trabajo propuesto para abordaje molecular de pacientes con sospecha de displasia ósea:



## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Cho SY, Jin D-K. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;20(4):187–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.187>
2. Nikkel SM. Skeletal dysplasias: What every bone health clinician needs to know. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2017;15(5):419–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-017-0392-x>
3. Alanay Y, Lachman RS. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2011;3(4):163–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.463>
4. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2023;191(5):1164–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.63132>
5. Lachman RS. *Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias*: Mosby-Elsevier, Philadelphia (2007) ISBN-13: 978-0-323-01931-6. *Radiol Med* [Internet]. 2007;112(8):1260–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-007-0222-9>
6. Mortier GR. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur J Radiol* [Internet]. 2001;40(3):161–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x\(01\)00397-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00397-7)
7. Dwek JR. A framework for the radiologic diagnosis of skeletal dysplasias and syndromes as revealed by molecular genetics. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2019;49(12):1576–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-019-04545-8>
8. Kim SJ, Lee S-M, Choi J-M, Jang J-H, Kim HG, Kim J-T, et al. Genetic analysis using a next generation sequencing-based gene panel in patients with skeletal dysplasia: A single-center experience. *Front Genet* [Internet]. 2021;12:670608. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.670608>
9. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2020;184(4):986–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31861>
10. Guasto A, Cormier-Daire V. Signaling pathways in bone development and their related skeletal dysplasia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094321>
11. Kozhemyakina, E.; Lassar, A.B.; Zelzer, E. A Pathway to Bone: Signaling Molecules and Transcription Factors Involved in Chondrocyte Development and Maturation. *Development* 2015, 142, 817–831.
12. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021; Publish Ahead of Print. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000001033>.



13. Lukas P, Veronika S, Lenka E. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 104(10):4273–81.
14. Stavber L, Hovnik T, Kotnik P, Lovrečić L, Kovač J, Tesovnik T, et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020;182(3):243–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0771>
15. Montesinos-Correa H. Crecimiento y antropometría: aplicación clínica. *Acta Pediátrica Mex.* 2014;35(2):159–65.
16. Calzada, L. Grupo Mexicano de Consenso en Endocrinología Pediátrica. Academia Mexicana de Pediatría, A.C. 1a ed. Ciudad de México: Publicaciones Técnicas. 1997, 36–41.
17. De Díaz Ungría G. JUAN COMAS. Manual de Antropología física. *Anales De Antropología.* 2010;4(1)
18. Calder AD, Gaunt T, Hickson M, Mankad K, Wilson LC. Major skull manifestations of skeletal dysplasias - pictorial essay. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2020;50(12):1658–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-019-04473-7>
19. Morriss-Kay GM, Wilkie AO. Growth of the normal skull vault and its alterations in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat.* 2005;207:637–53.
20. Haines SJ, Erickson DL, Wirtschafter JD. Optic nerve decompression for osteopetrosis in early childhood. *Neurosurgery* [Internet]. 1988;23(4):470–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198810000-00011>
21. Cremin B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* [Internet]. 1982;8(1):35–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00361366>
22. Vakharia JD, Matlock K, Taylor HO, Backeljauw PF, Topor LS. Craniosynostosis as the presenting feature of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* [Internet]. 2018;141(Suppl 5):S515–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2522>
23. Gaunt T, Mankad K, Calder A, Tan AP, Talenti G, Watson TA, et al. Abnormalities of the craniovertebral junction in the paediatric population: a novel biomechanical approach. *Clin Radiol* [Internet]. 2018;73(10):839–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2018.05.020>
24. Lyford-Pike, S., Hoover-Fong, J., & Tunkel, D. E. Otolaryngologic manifestations of skeletal dysplasias in children. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2012, 45(3), 579–598, vii. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2012.03.002>
25. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* [Internet]. 1989;32(4):528–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320320421>
26. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies

- and outcomes: Pulmonary Hypertension in BPD. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2014;49(1):49–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.22797>
27. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* [Internet]. 2005;116(3):771–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1440>
  28. Alapati D, Shaffer TH. Skeletal dysplasia: Respiratory management during infancy. *Respir Med* [Internet]. 2017;131:18–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.063>
  29. Sims S, Kempiners H. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidoses. *Respir Med*. 2007;101:1779–82.
  30. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* [Internet]. 2004;27(5):997–1019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/27.5.997>
  31. Mogayzel PJ, Marcus CL. Skeletal dysplasias and their effect on the respiratory system. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2001;2(4):365–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/prrv.2001.0173>
  32. Sterni LM, Tunkel DE. Obstructive sleep apnea in children: an update. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2003;50(2):427–43. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3955\(03\)00037-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-3955(03)00037-3)
  33. Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2021;30(6):641–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17219/acem/134166>
  34. Savarirayan R, Rossiter JP, Hoover-Fong JE. Skeletal Dysplasia Management Consortium. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;219(6):545–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.017>
  35. Noel A-E, Brown RN. Advances in evaluating the fetal skeleton. *Int J Womens Health* [Internet]. 2014;6:489–500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S47073>

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2021	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
<b>Actividad</b>												
Seminario de investigación médica												
2022	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Búsqueda bibliográfica												
Redacción de antecedentes												
Planteamiento del problema y justificación												
Objetivos y definición de variables												
Recolección de información de pacientes												
Análisis e interpretación de resultados												
Análisis estadístico												
Discusión y redacción de conclusiones												