



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

**Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal:
Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la
UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza”**

Para obtener el título de:

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia

Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda

Núm. Registro R-2021-3504-038

Investigador responsable:

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Investigador asociado:

Dra. Alejandra Márquez Dávila

Ciudad De México, Octubre 2023.



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.

**Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal:
Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la
UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza”**

Núm. Registro R-2021-3504-038

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefe de la división de Educación en Salud
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dra. Avril Adriana Arellano Llamas
Jefe de la división de Educación en Salud
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Investigador Responsable
Directora general.
UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 003 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Viernes, 17 de diciembre de 2021

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal: Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la UMAE HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN "La Raza"**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3504-038

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arce Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Empresario

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

En primer lugar, a Dios, por lo que me ha permitido ser y vivir.

A mis padres, por el apoyo, tiempo, dedicación y educación que me han brindado incondicionalmente a lo largo de mi vida.

A mis amigos, en especial a los de la universidad y residencia, por el apoyo en los momentos complicados, por las experiencias y risas compartidas en el día a día.

A mis profesores, desde el nivel básico hasta el posgrado, por mi formación profesional y personal.

Por último, a la Dra. Chinolla y a la Dra. Márquez; por creer en mí, por el tiempo, dedicación y empeño puesto para hacer realidad el presente trabajo.

A todos, les agradezco y los llevo en el corazón.

INVESTIGADORA RESPONSABLE

Nombre: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Área de adscripción: UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
Directora general.
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900
Correo electrónico: zareliz@hotmail.com
Matrícula: 99383968

INVESTIGADORAS ASOCIADAS

Nombre: Dra. Alejandra Márquez Dávila
Área de adscripción: UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
Médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 57245900
Correo electrónico: md.alemarquez@gmail.com
Matrícula: 98320868

Nombre: Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda
Área de adscripción: Médico Residente de Ginecología y Obstetricia
Domicilio: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono: 8711904693
Correo electrónico: bidc2009@hotmail.com
Matrícula: 96150127

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad: UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.
Delegación: Norte DF
Dirección: Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad: Ciudad de México
Teléfono: 55-57-24-59-00

INDICE

APARTADO	PÁGINA
Resumen	7
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	48
Justificación	48
Objetivo(s)	49
Hipótesis	49
Material y métodos	49
Diseño	49
Universo de trabajo	49
Lugar donde se realizó el estudio	49
Descripción general del estudio	50
Aspectos estadísticos	50
Variable	51
Aspectos éticos	53
Recursos, financiamiento y factibilidad	54
Cronograma de actividades	55
Resultados	56
Discusión.	58
Conclusiones.	59
Referencias bibliográficas	60
Anexos	62
Consentimiento informado	62
Hoja de colección de datos	65

RESUMEN

Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal: Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza”.

Chinolla Arellano ZL; Márquez-Dávila A.; Domínguez Castañeda BI.

UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Departamento de Medicina Materno Fetal.

Antecedentes: Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de condiciones que afectan principalmente la formación y crecimiento de huesos y cartílagos, se caracterizan por un acortamiento generalizado de huesos tubulares. Son patologías de baja prevalencia que va desde 0.95 a 1.5 por cada 1000 recién nacidos vivos, son responsables del 5% de los defectos congénitos. Posee una letalidad cercana al 50%, siendo responsables del 23% de los mortinatos y 32 % de la mortalidad neonatal precoz. Aunque su diagnóstico ecográfico permite el diagnóstico correcto en el 31-78 % de los casos, alcanzando un 99 % de precisión para definir fetos con displasias esqueléticas letales, su principal desventaja radica en la dificultad para establecer un diagnóstico etiológico preciso.

Objetivo: Describir la experiencia de cuatro años en el diagnóstico ultrasonográfico de la displasia esquelética fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo retrospectivo de serie de casos. Se incluyeron las malformaciones esqueléticas diagnosticadas prenatalmente en el departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza”, en el periodo comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 julio del 2021. Los casos se clasificaron en defectos del esqueleto axial o radial, tanto malformaciones focales aisladas, como cuadros generalizados de displasias ósea. Se revisaron los registros clínicos, donde se documentaron los principales hallazgos ultrasonográficos fetales, tipo de displasia esquelética sospechada, defectos congénitos asociados y edad gestacional al diagnóstico y los resultados perinatales.

Recursos y factibilidad: El estudio se desarrolló en el departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE, no requirió financiamiento económico. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de selección dentro del periodo propuesto. Se vieron en promedio un total de 8 a 10 casos por año en el hospital, tomando en cuenta los registros de nacimiento en pediatría, muertes fetales y muertes neonatales, encontrándose una tasa de detección mayor que la registrada en revisiones previas, debido a que el diagnóstico de las diferentes displasias se registró según la variante.

Experiencia del grupo: El investigador responsable, Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano es médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana con 12 años de experiencia clínica, 17 tesis dirigidas y coautor de varias publicaciones científicas arbitradas. De los investigadores asociados, la Dra. Alejandra Márquez Dávila es especialista en Ginecología y Obstetricia con experiencia y formación en Medicina Materno Fetal, además de contar con experiencia en ultrasonido obstétrico y ecocardiografía fetal, también con tesis dirigidas.

Resultados: La edad media materna de las pacientes gestantes fue de 30.9 años (20-44) con DE de 1.064. El 100% (34/34) de los casos se presentaron en gestaciones únicas. La edad gestacional media al diagnóstico fue de 30.2 semanas (14-39) DE 1.1218. Nueve (26.5 %) se presentaron en forma aislada, 1(2.9 %) asociado a otro tipo de malformación, y 9 (8.8%) como síndrome polimalformativo. Los hallazgos ultrasonográfico más frecuentes del esqueleto axial fueron tórax estrecho 32.4 %, cráneo en trébol 11.8 % y prominencia frontal 8.8 %; mientras que del esqueleto radial fueron con un 11.8 % rizomelia, angulaciones en huesos tubulares y pie equino varo. La supervivencia neonatal fue del 82.4 % (28/34).

Conclusiones: La sospecha del diagnóstico etiológico puede ser extremadamente difícil dada la alta diversidad de hallazgos ultrasonográficos y la tasa de resultados perinatales adversos no es alta en comparación con los reportados en la literatura.

MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN.

Las displasias esqueléticas –osteocondrodisplasia – son un grupo heterogéneo de más de 461 enfermedades del esqueleto, las cuales fueron descritas por primera vez en 1960 como “Desórdenes constitucionales óseos”, que afectan primariamente al tejido óseo y cartilaginoso, pero que también puede afectar músculos, tendones y ligamentos. Por definición, las osteocondrodisplasias se refieren a trastornos con anormalidades generalizadas del esqueleto, en la mayoría de estas hay una anormalidad generalizada en el crecimiento esquelético lineal y en algunos trastornos hay anomalías concomitantes en sistemas de órganos distintos del esqueleto y, se caracterizan por manifestarse en etapas tempranas de la gestación. Junto con las disostosis, desórdenes óseos-metabólicos y síndromes reduccionales forma parte de una entidad denominada “desórdenes esqueléticos genéticos”¹

2. EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la aparición de cada displasia esquelética individual es rara, como grupo representan un número significativo de recién nacidos con anomalías congénitas. La prevalencia estimada es de 2 a 5 por cada 10000 recién nacidos vivos, siendo responsable del 5% de los defectos congénitos, y posee una letalidad cercana al 50% siendo causantes del 23% de los mortinatos y 32 % de la mortalidad neonatal precoz, sin embargo, la prevalencia tiende a estar determinada según la región geográfica correspondiente, pero no difieren en gran medida en cuanto a tendencia:²

En México la tasa de prevalencia es de 8.1 por cada 10, 000 nacidos vivos, de acuerdo a un estudio de series y casos realizados en la Unidad de Investigación del Departamento de Medicina Fetal (UNIMEF) del INPer, en donde se incluyeron un total de 67 casos de displasia esqueléticas fetales, sin embargo, no existen un consenso certero de la misma debido a que se carecen de registros exactos en el país sobre esta patología.³

Los tipos más frecuentes de displasia esquelética fueron la acondroplasia, con una tasa de prevalencia entre 0.5 y 1.5 / 10, 000 nacimientos, el grupo de displasia tanatofórica / acondrogénesis (0.2 y 0.5 / 10,000 nacimientos) y la osteogénesis imperfecta (0.4 / 10 000 nacimientos), siendo la principal displasia ósea no letal la acondroplasia; mientras que para las no letales es la displasia tanatofórica, aunque en algunas otras regiones geográficas puede variar ligeramente convirtiéndose en la más común la osteogénesis imperfecta^(3,4,5)

3. EMBRIOLOGÍA

El esqueleto fetal se desarrolla de manera temprana en el periodo fetal, siendo el crecimiento más rápido durante el primer trimestre y, por lo tanto, es posible realizar el diagnóstico prenatal de esta enfermedad. Existen dos mecanismos diferentes para la formación del esqueleto: la osificación endocondral y la membranosa; la primera es la forma predominante de formación ósea participando en la formación de la mayoría del hueso del cuerpo a excepción de los huesos planos del cráneo, clavícula y pubis que son resultado de la osificación intramembranosa. La osificación endocondral involucra un mecanismo de dos etapas: la formación de la placa de crecimiento y el proceso de osificación.^(6,7)

La formación de los hueso largos comienza con la proliferación y la acumulación de células mesenquimáticas en el sitio donde se desarrolla el futuro hueso, formando un modelo cartilaginoso, posteriormente se forma un collarite óseo subperióstico alrededor del modelo cartilaginoso, en donde los condrocitos en la región media del modelo cartilaginoso se hipertrofia, así conforme los condrocitos aumentan de tamaño, la matriz cartilaginosa que los rodea se reabsorbe para formar delgadas placas irregulares de cartílago entre las células hipertróficas. Las células hipertróficas comienzan a sintetizar fosfatasa alcalina y, al mismo tiempo, la matriz cartilaginosa circundante se calcifica; posteriormente el cartílago calcificado es erosionado e invadido por vasos sanguíneos y

células del tejido conjuntivo peri vascular y se crea una cavidad medular primitiva en la que quedan restos de espículas de cartílago calcificado en sus extremos proximal y distal. Conforme se desarrolla el centro primario de osificación, en estas espículas de cartílago calcificado se produce osificación endocondral. Este crecimiento endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal, alrededor de la duodécima semana de la gestación. Por otro lado, en la osificación intramembranosa, las células mesenquimáticas se diferencian directamente a osteoblastos que luego depositan el hueso directamente, y sus primeros indicios es en la octava semana de gestación. Postnatalmente, el crecimiento continúa a través de la placa de crecimiento del cartílago en la que proliferan los condrocitos en reposo, se someten a hipertrofia y luego a apoptosis, convirtiéndose en el andamio de hueso en crecimiento.⁸

Los centros de osificación primarios de los huesos tubulares aparecen entre la séptima y duodécima semana de gestación. Las vértebras se desarrollan durante la sexta semana menstrual, el cráneo a la séptima semana y la clavícula y la mandíbula comienzan su desarrollo a las 8 semanas. La osificación del metacarpo y metatarso se produce a las 12 y a las 16 semanas, y el pubis, astrágalo y calcáneo se osifican durante el quinto y sexto mes. Mientras que los centros de osificación secundarios dentro del cartílago epifisario del fémur distal, tibia proximal, y ocasionalmente húmero proximal pueden visualizarse durante el tercer trimestre.⁸

4. GENÉTICA

Las displasias esqueléticas se heredan de manera autosómica recesiva, autosómica dominante, recesiva ligada al X, dominante ligada al X y ligada al Y, así como mecanismos genéticos más raros de la enfermedad, que incluyen deleciones / duplicaciones cromosómicas, mosaicismo de la línea germinal y disomía uniparental. Aunque en la mayoría de los casos de osteocondrodisplasia aparece como una alteración esporádica, no precedida de antecedentes familiares de otros trastornos esqueléticos. La etiología habitual suele ser una alteración monogénica, resultado de diferentes mutaciones con expresión y herencia variables.^(8,9,10)

Conocer el modo de herencia es de vital importancia ya que de esta forma se conoce la posible recurrencia. De acuerdo, aquellos heterocigotos con herencia autosómica dominante tienen un riesgo de recurrencia del 50 % y para autosómica recesiva del 25 %, mientras que en aquellas con herencia recesiva ligada al X en donde la madre es portadora 50 % de los descendientes varones se verá afectado y el 50 % de las descendientes mujeres será portadora, pero si el padre es el afectado todas las descendientes de sexo femenino serán portadoras. Mientras que, si se asocia a un patrón dominante ligado al X en donde la madre está afectada, los hijos hombres y mujeres tienen el riesgo de padecer la enfermedad.^(8,9,10)

ESTRUCTURA PROTEÍNICA GENÉTICA Y CROMOSÓMICA Y SU RELACIÓN CON TRASTORNOS CLÍNICOS ^(8,9,10)			
Localización cromosómica	Símbolo de colágeno	Tipo	Enfermedad
2q31	COL11A2	Colágeno, III α -1 polipéptido	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
6p21.3	COL11A2	Colágeno, XI, α -2 polipéptido	Síndrome de Stickler tipo II
6q21-q22.3	COL10A1	Colágeno, α -1., polipéptido	Condrodisplasia metafisaria, tipo Schmid
7q22.1	COL1A2	Colágeno, I, α -2 polipéptido	Osteogénesis imperfecta, cuatro formas clínicas

9q34.2-q34.3	COL5A1	Colágeno, α -1 polipéptido	Una forma de síndrome de Ehlers-Danlos tipo II
12q13.11-q13.2	COL2A1	Colágeno, II, α -1 polipéptido	Síndrome de Stickler tipo I Displasia espondiloepifisaria congénita Displasia de Kniest Acondrogénesis-hipocondrogénesis tipo II Osteoartrosis precoz Síndrome de Wagner tipo II Displasia espondiloepimetáfisaria tipo Strudwick Osteogénesis imperfecta, cuatro formas clínicas
17q21.31-q22.05	COL1A1	Colágeno, I, α -1 polipéptido	

5. ASPECTOS MOLECULARES.

El tejido conectivo está formado por células y matriz extracelular, estos interactúan entre sí para crear su biología y su función.

Los condrocitos producen una variedad de proteínas que componen la matriz extracelular, dentro de las proteínas más prominente está el colágeno, la elastina, los proteoglicanos y las glucoproteínas. Los colágenos más importantes son los fibrilares (I, II, III, V y XI) y colágeno asociado de fibrillas (I X, XII, XIV, and XVI). Los genes de la familia colágeno incluyen más de 25, encontrándose dispersos en más de 12 cromosomas; de tal forma que cualquier mutación en los genes que codifican estos colágenos producen diversas displasias esqueléticas^(7,8, 9,10)

DEFECTOS MOLECULARES EN LAS CONDRODISPLASIAS MÁS FRECUENTES ^(8,9,10)	
Proteínas estructurales del cartílago	
COL2A1	Androgénesis II
	Hipocondroplasia
	Displasia espondiloepifisaria
	Displasia espondilo-epimetáfisaria
	Displasia de Kniest
COL9A2	Displasia epifisaria múltiple
COL10A1	Displasia epifisaria tipo Schmit
	Displasia otospondilomegaepifisaria
Proteína oligomérica de la matriz del cartílago	Seudoacondroplasia
	Displasia epifisaria múltiple
Errores innatos del metabolismo del cartílago	
DTST	Acondrogénesis IB
	Atelo-osteogénesis II
	Displasia diastrófica

Arisulfatasa	Condrodisplasia punctata XR
Enzimas lisosomales	Mucopolisacaridosis
	Mucolipidosis
Reguladores locales del crecimiento del cartílago	
FGFR3	Acondroplasia
	Hipocondroplasia
	Displasia tanatofórica I y II
Receptor de péptido relacionado con la hormona paratiroidea PTHr receptor	Displasia metafisaria tipo Jensen
Defectos sistémicos que influyen en el desarrollo del cartílago	
Defectos en peroxisomas	Condrodisplasia punctata rizomérica
Déficit de adenosina deaminasa	Inmunodeficiencia combinada
Genes identificados, mecanismo desconocido	
SOX9 ^a	Displasia camptomérica
EXT1 ^b	Múltiples exóstosis
Gen mapeado, no identificado	
	Displasia cleidocraneal
	Síndrome de Ellis-Van-Creveld
	Síndrome tricorinofalángico 1y 2
	Picnodisóstosis
	Exóstosis múltiples 2 y 3

6. CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ESQUÉLETICAS

Dado el creciente progreso en el conocimiento molecular, bioquímico y clínico de esta patología se han creado múltiples clasificaciones desde 1970 “Nomenclatura internacional de enfermedades constitucionales de huesos” con posterior reclasificación en 1977, 1983, 1992 y 1997, con la finalidad de llegar a un acuerdo sobre la nomenclatura de varios trastornos genéticos del esqueleto para realizar un diagnóstico efectivo y definir la letalidad de acuerdo con el gen afectado. Las categorías iniciales estaban basadas en la diversidad clínica y radiológica, sin embargo, con los recientes descubrimientos moleculares de estas enfermedades, la clasificación actual combina la descripción clínica y radiológica con la genética. La última actualización es la realizada en el 2019 “Nosología y clasificación de los trastornos genéticos”, la cual comprende 461 trastornos clasificados en 42 grupos, representándose para cada trastorno el patrón de herencia y el gen causal. ¹¹

De estas, en solo 425 de los trastornos se han encontrado alguna alteración genómica en los 437 genes diferentes, sin embargo, una variante patogénica en un gen puede causar varios fenotipos y un fenotipo puede ser causado por variantes en varios genes, pudiendo causar fenotipos leves a graves, por ejemplo, las variantes patogénicas en FGFR3, COL2A1, COMP, NPR2 y ACAN. ¹¹

GRUPO/NOMBRE DEL TRASTORNO	HERENCIA	CROMOSOMA	GEN	PROTEÍNA	NOTA ¹¹
1. Grupo de condrodisplasia					
Displasia tanatofórica tipo 1	AD	4p16.3	FGFR3	FGFR3	Ver también el grupo 33 para los síndromes de craneosinostosis vinculados a mutaciones FGFR3,
Displasia tanatofórica tipo 2	AD	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Acondroplasia severa con retraso en el	AD	4p16.3	FGFR3	FGFR3	

desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN)					así como el síndrome LADD en el grupo 41 para otro fenotipo relacionado con FGFR3.
Acondroplasia Hipocondroplasia	AD	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
Camptodactilia, estatura alta y síndrome de pérdida auditiva (CATSHL)	AD	4p16.3	FGFR3	FGFR3	
2. Grupo de colágeno tipo 2					
Acondrogénesis tipo 2 (Langer-Saldino)	AD		COL2A1	COL2A1	La acondrogénesis tipo 2 y la hipocondrogénesis forman un fenotipo continuo.
Hipocondrogénesis	AD		COL2A1	COL2A1	
Displasia espondiloepifisaria congénita (SEDC)	AD,AR		COL2A1	COL2A1	Incluye displasia esquelética leve (SED) con artrosis de inicio prematuro y tipo SED Stanescu. Los casos leves de SED pueden parecerse a la displasia epifisaria múltiple (MED) (ver nota). AR *: se han informado algunos casos con mutaciones bialélicas de COL2A1.
Displasia espondiloepifisaria con cambios metafisarios marcados (SEMD)	AD		COL2A1	COL2A1	Incluye SEMD tipo Strudwick, SMD tipo argelino, dispondilo-encondromatosis y algunos casos de tipo de fractura de esquina SMD
Displasia de <i>Kniest</i>	AD		COL2A1	COL2A1	menudo asociado con la mutación p.R275C
Displasia espondiloperiférica	AD		COL2A1	COL2A1	
SED con acortamiento metatarsiano	AD		COL2A1	COL2A1	
<u>Displasia de la epífisis femoral proximal</u>	AD		COL2A1	COL2A1	Condición heterogénea, no todos los casos se deben a mutaciones COL2A1 (generalmente p. G393S; p. G717S; p. G1170S)
Tipo de síndrome de Stickler	AD		COL2A1	COL2A1	
Displasia platispondílicas, tipo Torrance	AD		COL2A1	COL2A1	
3. Grupo de colágeno tipo 11					

Síndrome de Stickler tipo 2	AD		COL11A1		También puede resultar del mosaicismo somático para una mutación COL11A1.
Síndrome de Marshall	AD		COL11A1		
Síndrome de Stickler tipo 3	AD		COL11A2		
Fibrocondrogénesis	AD.AR		COL11A1		
Displasia otospondilomegaepifisaria (OSMED), tipo dominante (síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, síndrome de Stickler tipo 3)	AD		COL11A2		
Displasia otospondilomegaepifisaria (OSMED), tipo recesivo	AR		COL11A2		
4. Grupo de trastornos de sulfatación					
Acondrogénesis tipo 1B	AR		SLC26A2		
Atelosteogénesis tipo 2 (AO2)	AR		SLC26A2		Incluye displasia de la Chapelle, displasia de McAlister y displasia ósea neonatal.
Displasia diastrófica (DT)	AR		SLC26A2		
MED, tipo autosómica recesiva	AR		SLC26A2		
SEMD, tipo PAPSS2	AR		PAPSS2		Anteriormente "tipo pakistani"
Braquiolmia, tipo recesivo	AR		PAPSS2		Probablemente incluye los tipos de braquiolmia de Toledo y Hobaek.
Condrodisplasia con luxaciones articulares congénitas, tipo CHST3 (síndrome de Larsen recesivo)	AR		CHST3		Incluye síndrome de Larsen recesivo, disostosis húmero espinal y SED tipo Omani.
Condrodisplasia tipo gPAPP (incluye síndrome similar a Catel-Manzk)	AR		IMPAD1		
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo músculo contractural	AR		DSE		Incluye síndrome de pulgar-pie zambo aducido.
5. Grupo perlecan.					
Displasia disegmental, tipos Silverman – Handmaker y Rolland – Desbuquois	AR		HSPG2		Formas leves y severas; incluye displasia de Burton previa.
Síndrome de Schwartz-Jampel (condrodistrofia miotónica)	AR		HSPG2		
6. Grupo Aggrecan.					

SED, tipo Kimberley	AD		ACAN		Algunas veces con osteocondritis disecante.
SEMD, tipo Aggrecan	AR		ACAN		
Baja estatura y edad ósea avanzada	AD		ACAN		
7. Grupo de filamina y trastornos relacionados.					
Displasia frontometafisaria	XL AD AD		FLNA MAP3K7 TAB2		
Síndrome de Melnick-Needles	XL		FLNA		Incluye osteodisplasia.
Síndrome cardiospondilocarpofacial	AD		MAP3K7		
Síndrome otopalatodigital tipo 1 (OPD1)	XL		FLNA		
Síndrome otopalatodigital tipo 2 (OPD2)	XL		FLNA		
Displasia ósea terminal (TOD)	XL		FLNA		Incluye displasia dígito cutánea.
Atelosteogénesis tipo 1 (AO1)	AD		FLNB		Incluye displasia de Boomerang, displasia de Piepkorn y displasia espondilohumerofemoral (células gigantes).
Atelosteogénesis tipo 3 (AO3)	AD		FLNB		
Síndrome de Larsen (dominante)	AD		FLNB		
Síndrome de sinostosis espondilocarpotarsal	AR AD,AR		FLNB MYH3		
Síndrome de Frank-ter Haar	AR		SH3PXD2 B		Incluye el síndrome del dermato-cardioesqueleto de Borrone.
Displasia condroectodérmica (Ellis-van Creveld)	AR AR AR AR		EVC1 EVC2 WDR35 DYNC2LI 1		
Síndrome de costilla corta-polidactilia (SRPS) tipo 1/3 (Saldino-Noonan / Verma-Naumoff)	AR AR AR AR AR		DYNC2H 1 IFT80 WDR34 WDR60 DYNC2LI 1		Existe una superposición clínica y radiológica significativa entre SRP1 / 3 y ATD. Algunas formas de ambos permanecen desvinculadas de los genes conocidos.
Displasia torácica asfixiante (ATD; Jeune)	AR AR AR AR AR		DYNC2H 1 DYNC2LI 1 WDR34		Proteína motora de dineína. Transporte retrógrado (IFT-A)

	AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR		TCTEX1D 2 WDR60 WDR19 IFT140 TTC21B IFT80 IFT172 IFT81 IFT52 TRAF3IP 1 CFAP410 CEP120 KIAA0586 KIAA0753		Transporte anterógrado (IFT-B) Cuerpo basal Centrosoma
SRPS tipo 2 (Majewski)	AR AR AR AR		DYNC2H1 NEK1 IFT81 TRAF3IP 1		
SRPS tipo 4 (Beemer)	AR AR		IFT122 IFT80		
SRPS tipo 5	AR		WDR35		
SRPS sin clasificar	AR AR AR AR AR		ICK1 NTU FUZ IFT43 WDR35		
Síndrome orofaciodigital tipo 4 (Mohr – Majewski)	AR		TCTN3		
Síndrome orofaciodigital tipo 2 (síndrome de Mohr)	AR		NEK1		También hay fenotipos de OFD superpuestos debido a mutaciones en INTU, CEP120 y C2C.
Displasia craneoectodérmica (Levin-Sensenbrenner) tipo 1, 2	AR AR AR AR AR		IFT122 WDR35 WDR19 IFT43 IFT52		
Síndrome de Mainzer-Saldino	AR AR		IFT140 IFT172		
Displasia espondilometafisaria axial	AR AR		CFAP410 NEK1		
Síndrome de Barnes	AD				
8. Grupo de displasia epifisaria múltiple y pseudocondroplasia.					
Pseudocondroplasia (PSACH)	AD		COMP		
Displasia epifisaria múltiple	AD AD AD AD		COMP COL9A2 COL9A3		No todos los casos MED (similares) parecen tener

	AD AD		MATN3 COL9A1		mutaciones en estos genes
Síndrome de Stickler, tipo recesivo	AR AR AR		COL9A1 COL9A2 COL9A3		
9. Displasia metafisaria					
Displasia metafisaria, tipo Schmid (MCS)	AD		COL10A1		
Hipoplasia de cartílago-cabello (CHH; displasia metafisaria, tipo McKusick)	AR		RMRP		Incluye displasia anauxética.
Displasia metafisaria, tipo POP1	AR		POP1		Incluye displasia anauxética
Displasia metafisaria, tipo Jansen	AD		PTHR1		
Displasia de Eiken	AR		PTHR1		
Displasia metafisaria con insuficiencia pancreática y neutropenia cíclica (síndrome de Shwachman-Bodian-diamond, SBDS).	AR AR AR AD		SBDS EFL1 DNAJC21 SRP54		
Anadisplasia metafisaria tipo 1	AD,AR		MMP13		Incluye SEMD tipo Missouri.
Anadisplasia metafisaria tipo 2	AR		MMP9		
Displasia metafisaria, tipo Spahr	AR		MMP13		
Displasia metafisaria con hipoplasia maxilar.	AD		RUNX2		Puede causar fracturas vertebrales múltiples debido a osteoporosis.
10. Displasia espondilometafisaria					
Espondiloencondrodiasplasia (SPENCD)	AR		ACP5		Incluye inmunodeficiencia combinada con autoinmunidad y displasia espondilometafisaria
Odontocondrodiasplasia (ODCD)	AR		TRIP11		
SMD, tipo Sutcliffe o tipo de fracturas de esquina	AD		FN1		
SMD con distrofia de varilla cónica	AR		PCYT1A		Algunos casos están vinculados a COL2A1, pero no a la familia original
SMD con distrofia corneal	AR		PLCB3		
11. Displasias espondiloepi- (meta)-fisarias (SE (M) D)					

Displasia de Dyggve–Melchior–Clausen (DMC)	AR AR		DYM RAB33B		
Displasia inmuno-ósea (Schimke)	AR		SMARCA L1		
SED con diabetes mellitus, tipo Wolcott-Rallison	AR		EIF2AK3		
SEMD, tipo Matrilin	AR		MATN3		
SEMD, tipo Shohat	AR		DDR2		
SEMD con leucodistrofia, tipo AIFM1	XL		AIFM1		
SEMD, tipo Biglycan	XL		BGN		
SEMD con inmunodeficiencia, tipo EXTL3	AR		EXTL3		
SEMD con discapacidad intelectual, tipo de NANS	AR		NANS		
SEMD con discapacidad intelectual, tipo RSPRY1	AR		RSPRY1		
SEMD, tipo TMEM165	AR		TMEM16 5		
SEMD, tipo PISD	AR		PISD		
SEMD, tipo UFSP2	AD		UFSP2		
SEMD, extremidad corta: tipo de calcificación anormal	AR		DDR2		
SED tarda, ligada al cromosoma X (SED-XL)	XL		TRAPPC 2		
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo espondilodisplásica	AR		SLC39A1 3		
Displasia de SPONASTRIME	AR		TONSL		
	AR		LTBP3		
Síndrome CODAS	AR		LONP1		
Síndrome EVEN-PLUS	AR		HSPA9		
Síndrome CAGSSS	AR		IARS2		
Síndrome Steel	AR		COL27A1		
12. Displasia espondilodisplásica severa					
Acondrogénesis tipo 1 ^a (ACG1A)	AR		TRIP11		
Displasia Schneckenbecke	AR		SLC35D1		
Displasia espondilometafisaria, tipo Sedaghatian	AR		GPX4		
Displasia espondilometafisaria severa (SMD Sedaghatian)	AR		SBDS		
Opsismodisplasia	AR		INPP1		

Displasia esquelética relacionada con MAGMAS	AR		PAM16		
13. Displasia acromélica					
Displasia tricorriñofalángica tipo 1/3	AD	8q24.12	TRPS1		
Displasia tricorriñofalángica tipo 2 (Langer-Giedion)	AD	8q24.11-q24.13	TRPS1 Y EXT1		
Displasia acrocapitofemoral	AR		IHH		
Displasia geleafísica	AR AD AD		ADAMTS L2 FBN1 LTBP3		Algunas formas no están vinculadas a ninguno de los genes.
<i>Displasia acromítrica</i>	AD AD		FBN1 LTBP3		Incluye displasia acrolaríngea, anteriormente conocida como displasia Fantasy Island o displasia de tatuaje, y síndrome de Moore-Federman
Síndrome de Weill-Marchesani	AD AR AR AR		FBN1 ADAMTS 10 ADAMTS 17 LTBP2		
Displasia Myhre	AD		SMAD4		
Acrodisostosis	AD AD		PDE4D PRKAR1 A		Incluye acroscifodisplasia
ASPED	AD				Posiblemente relacionado o alélico con braquidactilia tipo C
Pleonosteosis Leri	AD		8q22.1		
SED, tipo MIR140	AD		MIR140		
14. Displasias acromesomelicas.					
Displasia acromesomélica tipo Maroteaux (AMDM)					
Displasia de Grebe	AR	20q11.2			Incluye displasia acromesomélica tipo Hunter-Thompson y displasia acromesomélica con anomalías genitales.
Hipoplasia fibular y braquidactilia compleja (Du pan)					
Displasia acromesomélica, tipo Osebold-Remondini					

15. . Displasia mesomélica y rizomélica.					
Incluye displasia de Reinhardt-Pfeiffer (Leri – Weill)	Pseudo-AD		SHOX		Incluye Reinhardt–Pfeiffer
Displasia mesomélica, tipo Langer	Pseudo-AR		SHOX		
Omodisplasia, tipo recesivo AR	AR		GPC6		
Omodisplasia, tipo dominante	AD		FZD2		
Síndrome Robinow, tipo recesivo	AR AR		ROR2 NXN		Incluye COVESDEM previo (defecto de segmentación costovertebral con mesomélia); ver también braquidactilia tipo B.
Síndrome Robinow, tipo dominante	AD AD AD AD		WNT5A DVL1 DVL3 FZD2		
Displasia mesomélica, tipo Kantaputra	AD		HOXD		Duplicaciones en el locus del grupo de genes HOXD; incluye displasia mesomélica, tipo coreano.
Displasia mesomélica, tipo Nievergelt	AD				
Displasia mesomélica, tipo Kozlowski-Reardon	AR				
Displasia mesomélica con sinostosis acral (tipo Verloes – David – Pfeiffer)	AD		SULF1 Y SLCO5A1		Síndrome de microdelección que involucra dos genes adyacentes
Displasia mesomélica, tipo Savarirayan (aplasia triangular tibia-fibular)	AD		ID4		Microdelecciones en 6p22.3; La microdelección en 2q11.2 que abarca LAF4 puede causar un fenotipo con características esqueléticas superpuestas.
16. . Grupo de displasia con huesos arqueados.					
Displasia campomélica	AD	17q24.3-q25.1	SOX9	SRY-box-9	Incluye displasia campomélica acampomélica (ACD), displasia campomélica leve y secuencia aislada de Pierre-Robin.
Displasia de Stüve-Wiedemann	AR		LIFR		Incluye el antiguo síndrome neonatal de Schwartz-Jampel o tipo SJS 2.

Displasia cifomélica, tipo severo					Probablemente heterogéneo.
Displasia con huesos arqueados	AD		FGFR2		
17. Grupo de enanismo primordial y huesos delgados.					
Síndrome 3-M	AR AR AR		CUL7 OBSL1 CCDC8		Incluye displasia dolicospondílica y síndrome de estatura corta de Yak.
Síndrome de Sanjad	AR		TBCE		Conocido en OMIM como Kenny – Caffey tipo 1 pero no corresponde al trastorno descrito por Kenny y Caffey, que es la forma dominante.
Síndrome de Kenny-Caffey	AD		FAM111A		
Osteocraneostenosis	AD		FAM111A		
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 1/3 (MOPD1)	AR		RNU4ATA C		Por lo general, mutaciones homocigotas; Incluye la displasia cefalosquelética de Taybi-Linder.
Síndrome de Roifman	AR		RNU4ATA C		
Displasia epifisaria múltiple con microcefalia y nistagmo (síndrome de Lowry-Wood)	AR		RNU4ATA C		
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo 2 (MOPD2; tipo Majewski)	AR		CNT2		
Enanismo primordial osteodisplásico microcefálico (otros tipos)	AR AR AR AR AR AR AR AR AR		ATR RBBP8 CEP152 DNA2 TRAIP NSMCE2 CENPE CRIPT XRCC4		Síndrome de Seckel 1 Síndrome de Seckel 2 Síndrome de Seckel 5 Síndrome de Seckel 8 Síndrome de Seckel 9 Síndrome de Seckel 10 Superposiciones con síndromes de microcefalia primaria.
Síndrome de IMAGEN (retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal y anomalías genitales)	AD AR		CDKN1C POLE		Con inmunodeficiencia
Síndrome de Hallermann-Streiff	AR				

Síndrome de Saul-Wilson	AD		COG4		
18. Displasias con luxación articular múltiple.					
Displasia de Desbuquois tipo 1 (con centro de osificación accesorio en el dedo índice)	AR		CANT1		También hay casos con o sin centros de osificación accesorios no vinculados a CANT
Displasia de Desbuquois con metacarpianos cortos y falanges alargadas (tipo Kim)	AR		CANT1		
Displasia de Desbuquois tipo 2 (síndrome de Baratela-Scott)	AR		XYLT1		
Displasia epifisaria múltiple, tipo recesivo	AR		CANT1		
SEMD con laxitud articular (SEMD-JL), tipo leptodactílico o Hall	AD		KIF22		
SEMD con laxitud articular (SEMD-JL), tipo Beighton	AR		B3GALT6		
SEMD con laxitud articular (SEMD-JL), tipo EXOC6B	AR		EXOC6B		El fenotipo se asemeja a SEMD-JL leptodactílico o tipo Hall.
Displasia pseudodiastrófica	AR				
Deficiencia de CSGALNACT1 (luxaciones articulares y displasia esquelética leve)	AR		CSGALNACT1		
Deficiencia de B3GAT3	AR		B3GAT3		Linkeropatía multisistémica que incluye osteopenia con fracturas (osteogénesis imperfecta) y luxaciones (similar a Larsen) y retraso en el desarrollo.
Baja estatura con laxitud articular y miopía	AR		GZF1		El fenotipo se asemeja al síndrome de Larsen
Luxaciones articulares múltiples con amelogénesis imperfecta	AR		SLC10A7		
Displasia severa (letal) neonatal de extremidades cortas con luxaciones múltiples	AR		FAM20B		El fenotipo se asemeja a la displasia de Desbuquois.

Síndrome de Ehlers-Danlos, cifoscoliótico tipo 1	AR		PLLOD1		
Síndrome de Ehlers-Danlos, cifoscoliótico tipo 2	AR		FKBP14		
19. Grupo de condrodisplasia punctata (CDP).					
CDP, dominante ligado a X, tipo Conradi-Hünemann (CDPX2)	XL		EBP		
CDP, recesiva ligada al cromosoma X, tipo braquitelefálico (CDPX1)	XL		ARSE		
CHILD (hemidisplasia congénita, ictiosis, defectos en las extremidades)	XL		NSDHL		
Síndrome de Keutel	AR		MGP		
Displasia de Greenberg	AR		LBR		Incluye displasia de apariencia hidropónica-calcificación ectópica-carcomida de polilla (HEM) y displasia diafisaria moteada.
CDP rizomélico	AR AR AR AR AR		PEX7 DHPAT AGPS FAR1 PEX5		
CDP tipo tibial-metacarpiano	AD,AR				
Displasia de Astley-Kendall	AR?				Relación con la OI y la displasia de Greenberg poco clara.
20. Displasias osteoscleróticas neonatales.					
Displasia de Blomstrand	AR		PTHR1		Causado por mutaciones inactivantes recesivas
Desmosterolosis	AR		DHCR24		
Enfermedad de Caffey (incluidas formas prenatales, infantiles y atenuadas)	AD		COL1A1		
Displasia de Caffey (variantes graves con inicio prenatal)	AR				
Displasia de Raine (formas letales y no letales)	AR		FAM20C		Incluye casos letales y no letales (casos más leves con raquitismo hipofosfatémico).

Hiperostosis cortical displásica, tipo Kozlowski-Tsuruta	AR?				
Hiperostosis cortical displásica, tipo Al-Gazali	AR?				
21. Osteopetrosis y trastornos relacionados.					
Osteopetrosis, formas neonatales o infantiles graves.	AR AR AR		TCIRG1 CLCN7 SNX10		
Osteopetrosis, forma infantil, con afectación del sistema nervioso (OPTB5)	AR		OSTM1		Incluye osteopetrosis anterior con displasia neuraxonal infantil.
Osteopetrosis, forma infantil, pobre en osteoclastos con deficiencia de inmunoglobulina (OPTB7)	AR		TNFRSF1 1A		
Osteopetrosis, forma intermedia	AR AR AR		TNFSF11 PLEKHM 1 CLCN7		
Osteopetrosis con acidosis tubular renal (OPTB3)	AR		CA2		
Osteopetrosis, forma de inicio tardío tipo 2 (OPTA2)	AD		CLCN7		
Osteopetrosis con displasia ectodérmica y defecto inmune (OLEDAID)	XL		IKBKG		
Osteopetrosis, forma moderada con adhesión leucocitaria defectuosa (LAD3).	AR		FERMT3		
Displasia metafisaria osteosclerótica.	AR		LRRK1		
Picnodisostosis	AR		CTSK		
Disteroesclerosis.	AR AR AR		SLC29A3 TNFRSF1 1A CSF1R		Las mutaciones bielélicas en CSF1R causan un tipo de fenotipo de disosteosclerosis.
22. Otros trastornos óseos esclerosantes.					
Osteopoiquilosis	AD		LEMD3		Incluye síndrome Buschke – Ollendorff.
Melorheostosis con Osteopoiquilosis	AD		LEMD3		Locus heterogéneo.
Melorheostosis	SP		MAP2K1		
Osteopatía estriada con esclerosis craneal (OSCS)	XL		AMER1		

Displasia craneometafisaria	AD AR		ANKH GJA1		
Displasia diafisaria Camurati – Engelmann	AD		TGFB1		Locus heterogéneo.
Síndrome de hiperostosis-hiperfosfatemia	AR AR AR		GALNT3 FGF23 KL		
Hipoplasia cerebelosa-esclerosis endosteal	AR		POLR3B		
Displasia hematodiafisaria fantasma	AR		TBXAS1		
Osteoartropatía hipertrófica	AR AR		HPGD SLCO2A1		
Paquidermoperiostosis (hipertrófica osteoartropatía primaria, autosómica dominante)	AD				
Displasia oculodento-ósea (ODOD) tipo leve	AD		GJA1		
Displasia oculodento-ósea (ODOD) tipo severa	AR		GJA1		Posiblemente forma homocigótica leve de ODOD.
Osteoectasia con hiperfosfatasa (juvenil Enfermedad de Paget)	AR		TNFRSF1 1B		
Osteosclerosis	AD		LRP		Incluye tipo de osteopetrosis AD 1 e hiperostosis endóstica tipo Worth.
Esclerosteosis	AR AR		SOST LRP4		
Hiperostosis endóstica, tipo van Buche	AR		SOST		
Displasia tricodento-ósea	AD		DLX3		
Estenosis medular diafisaria con histiocitoma fibroso maligno	AD		MTAP		También conocido como síndrome de Hardcastle.
Displasia craneodiafisaria	AD		SOST		
Displasia craneometadiafisaria	AD				
Displasia hiperostótica de Lenz-Majewski	AR		PTDSS1		
Displasia metafisaria, tipo Braun-Tinschert	AD				
Enfermedad de Pyle	AR		SFRP4		
23. Osteogénesis imperfecta y disminución de la densidad ósea.					
Osteogénesis imperfecta, no deformante con Escleras	AD		COL1A1 COL1A2		

persistentemente azules (OI tipo 1)					
Osteogénesis imperfecta, forma letal perinatal (OI tipo 2)	AD AD AR AR AR		COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE 1 PPIB		
Osteogénesis imperfecta, progresivamente. tipo deformante (OI tipo 3)	AD AD AD AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR		COL1A1 COL1A2 IFITM5 SERPINF 1 CRTAP LEPRE1 PPIB SERPINH 1 FKBP10 TMEM38 B BMP1 WNT1 CREB3L1 SPARC		
Osteogénesis imperfecta, forma moderada (OI tipo 4)	AD AD AD AD AR AR AR AR		COL1A1 COL1A2 WNT1 IFITM5 CRTAP PPIB FKBP10 SP7		
Osteogénesis imperfecta con calcificación de las membranas interóseas y / o hipertróficas callo (OI tipo 5)	AD		IFITM5		
Osteoporosis: forma ligada a X	XL XL		PLS3 MBTPS2		
Osteoporosis: forma AD	AD AD		WNT1 LRP5		
Síndrome de Bruck tipo 1 (BS1)	AR		FKBP10		
Síndrome de Bruck tipo 2 (BS2)	AR		PLOD2		
Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma	AR		LRP5		Puede imitar OI tipos 3 y 4 sin afectación ocular.
Lesiones de Donut Calvarial con fragilidad ósea	AD		SGMS2		Superposición con el fenotipo SMD.
Displasia de Cole-Carpenter (fragilidad ósea con craneosinostosis)	AD		P4HB		
Cole – Carpenter como displasia	AR		SEC24D		
Displasia espondilo-ocular	AR		XYLT2		
Displasia Gnatodiafisaria.	AD		ANO5		

Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo espondilodisplásico	AR		B4GALT7		
Geroderma osteodisplásico	AR		GORAB		
Cutis laxa, forma autosómica recesiva, tipo 2B (ARCL2B)	AR		PYCR1		
Cutis laxo, forma autosómica recesiva, tipo 2ª (ARCL2A)	AR		ATP6VOA 2		
Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch	AR		POLR3A		
Displasia Singleton-Merten tipo 1	AD		IFIH1		
Displasia Singleton-Merten tipo 2	AR		DDX58		
Baja estatura, atrofia del nervio óptico y anomalía de Pelger-Huet (síndrome de SOPH)	AR		NBAS		
24. Grupo de mineralización anormal.					
Hipofosfatasa, letal perinatal, infantil y juvenil.	AR		ALPL		
Hipofosfatasa, formas juveniles y adultas	AD		ALPL		Incluye odontohipofosfatasa
Raquitismo hipofosfatémico, ligado a X	XL		PHEX		
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico dominante	AD		FGF23		
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico recesivo, tipo 1 (ARHR1)	AR		DMP1		
Raquitismo hipofosfatémico, autosómico recesivo, tipo 2 (ARHR2)	AR		ENPP1		
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, ligada al cromosoma X	XL		CLCN5		Parte del complejo de enfermedad de Dent.
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, autosómica recesiva (HHRH)	AR		SLC34A3		
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 1A	AR		CYP27B1		
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 1B	AR		CYP2R1		

Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 2 ^a	AR		VDR		
Raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 2B	AR?				
Hiperparatiroidismo familiar, tipos 1–4	AD AD AD AD		CDC73 CDC73 - GCM2		Hiperparatiroidismo genético debido al adenoma paratiroideo se produce en una serie de tumores asociados síndromes como MEN.
Hiperparatiroidismo neonatal, forma severa.	AR,AD		CASR		
Hiperparatiroidismo neonatal, forma transitoria.	AR		TRPV6		
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar con hiperparatiroidismo neonatal transitorio	AD		CASR		
Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (condrocalcinosis familiar) tipo 2	AD		ANKH		Mutaciones de pérdida de función.
Síndrome de hipofosfatemia esquelética cutánea	SP SP		HRAS NRAS		
25. Enfermedades lisosómico con afectación esquelética (grupo multiplex disostosis) de almacenamiento.					
Mucopolisacaridosis tipo 1H-1S	AR		IDUA		
Mucopolisacaridosis tipo 2	XL		IDS		
Mucopolisacaridosis tipo 3 ^a	AR		SGSH		
Mucopolisacaridosis tipo 3B	AR		NAGLU		
Mucopolisacaridosis tipo 3C	AR		HSGNAT		
Mucopolisacaridosis tipo 3D	AR		GNS		
Mucopolisacaridosis tipo 4 ^a	AR		GALNS		
Mucopolisacaridosis tipo 4B	AR		GLB1		
Mucopolisacaridosis tipo 6	AR		ARSB		
Mucopolisacaridosis tipo 7	AR		GUSB		
Fucosidosis	AR		VPS33A		
Síndrome de mucopolisacaridosis plus (deficiencia de VPS33A)	AR		FUCA		
Alfa-manosidosis	AR		MAN2B1		

Beta-manosidosis	AR		MANBA		
Aspartilglucosaminuria	AR		AGA		
Gangliosidosis GM1, varias formas	AR		GLB1		
Sialidosis, varias formas.	AR		NEU1		
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico (SIASD)	AR		SLC17A5		
Galactosialidosis, varias formas.	AR		PPGB		
Deficiencia de sulfatasa múltiple	AR		SUMF1		
Mucopolipidosis II (enfermedad de células I), tipo alfa / beta	AR		GNPTAB		
Mucopolipidosis III (polidistrofia pseudo-Hurler), tipo alfa / beta	AR		GNPTAB		
Mucopolipidosis III (polidistrofia pseudo-Hurler), tipo gamma	AR		GNPTG		
26. Grupo de osteólisis.					
Osteólisis expansiva familiar.	AD		TNFRSF1 1A		Incluye enfermedad de Paget de hueso de inicio temprano.
Displasia mandibuloacral	AR AR		LMNA ZMPSTE 24		
Progeria, tipo Hutchinson – Gilford)	AD		LMNA		
Osteólisis multicéntrica, nodulosis y artropatía (MONA)	AR AR		MMP2 MMP14		Incluye síndrome de Winchester – Torg y síndrome de nodulosis artropatía-osteólisis.
Síndrome de Hajdu-Cheney	AD		NOTCH2		Incluye el síndrome del riñón serpentina fibulapoliquístico.
Osteólisis carpal-tarsal multicéntrica con y sin nefropatía	AD		MAFB		
27. Desarrollo desorganizado del grupo de componentes esqueléticos.					
Múltiples exostosis cartilaginosas (ostecondromas)	AD AD		EXT1 EXT2		
Querubismo	AD		SH3BP2		
Displasia fibrosa, forma poliostótica (McCune-Albright)	SP		GNAS		Mosaicismo somático
Metacondromatosis	AD		PTPN11		
Displasia osteoglofónica	AD		FGFR1		La craneosinostosis también es una

					característica importante
Fibrodiasplasia osificante progresiva (FOP)	AD		ACVR1		
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	AD		NF1		
Querubismo con fibromatosis gingival (síndrome de Ramon)	AR				
Displasia epifisaria hemimélica (Trevor)	SP				
Osteodistrofia lipomembranosa con leuco encefalopatía (demencia presenil con quistes óseos; Nasu-Hakola)	AR		TRE2, TYROBP		
Encondromatosis (Ollier) y Encondromatosis con hemangiomas (Maffucci)	SP		IDH1, IDH2		
Condromatosis metafisaria con aciduria D2-hidroxi-glutárica	SP		IDH1		
Genocondromatosis	AD				Probablemente incluye Síndrome de Vaandrager-Peña
Enfermedad de Gorham-Stout	SP				
Displasia osteofibrosa	AD,SP		MET		
28. Síndromes de sobrecrecimiento (estatura alta) con afectación esquelética.					
Síndrome de Weaver	AD		EZH2		
Síndrome de Sotos	AD AD AR		NSD1 NFIX APC2		Incluye síndrome de Malan.
Síndrome de Luscan-Lumish	AD		SETD2		
Síndrome de Tatton-Brown-Rahman	AD		DNMT3A		
Síndrome de Marshall-Smith	AD		NFIX		
Síndrome de Proteus	SP		AKT1		
CLOVES	SP		PIK3CA		
Síndrome de Marfán	AD		FBN1		
Aracnodactilia contractural congénita	AD		FBN2		
Síndrome de Loey-Dietz (tipos 1-6)	AD AD AD AD AD AD		TGFBR1 TGFBR2 SMAD3 TGFB2 TGFB3 SMAD2		
Síndrome de Meester-Loeys	XL		BGN		

Síndrome de sobrecrecimiento con translocaciones 2q37	SP		NPPC		Sobrexpresión de NPPC.
Estatura alta con alucinaciones largas, tipo NPR2	AD		NPR2		Incluye condrodisplasia epifisaria tipo Miura; mutaciones de ganancia de función.
Estatura alta con alucinaciones largas, tipo NPR3	AR		NPR3		Mutaciones de pérdida de función.
Síndrome de Moreno – Nishimura – Schmidt	SP				
29. Osteoartropatías genéticas inflamatorias / reumatoides.					
Displasia pseudoreumatoide progresiva (PPRD; SED con artropatía progresiva)	AR		WISP		
Síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil (CINCA) / enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)	AD		CIAS1		
Osteomielitis multifocal estéril, periostitis y pustulosis (tipo CINCA / NOMID)	AR		IL1RN		
Osteomielitis multifocal crónica recurrente con anemia diseritropoyética congénita (CRMO con CDA; síndrome de Majeed)	AR		LPIN2		
Síndrome de fibromatosis hialina	AR		ANTXR2		
30. Displasia cleidocraneal y trastornos relacionados.					
Displasia cleidocraneal.	AD		RUNX2		
Síndrome CDAGS (craneosinostosis, cierre tardío de la fontanela, agujeros parietales, ano imperforado, anomalías genitales, erupción cutánea).	AR				
Displasia de Yunis-Varon	AR AR		FIG4 VAC14		
Agujeros parietales (aislados)	AD		ALX4 MSX2		
Agujeros parietales con displasia cleidocraneal	AD		MSX2		Las mutaciones de MSX2 también

					causan craneosinostosis tipo Boston.
31. Síndromes de craneosinostosis.					
Síndrome de Pfeiffer	AD AD		FGFR1 FGFR2		La mayoría tiene FGFR1. p P252R mutación; Incluye Síndrome de Jackson-Weiss.
Síndrome de Apert	AD		FGFR2		
Craneosinostosis con cutis gyrata (Beare – Stevenson)	AD		FGFR2		
Síndrome de Crouzon	AD		FGFR2		Definido por el FGFR3 específico p. mutación A391E
Craneosinostosis tipo Crouzon con acantosis nigricans	AD		FGFR3		Definido por el FGFR3 específico p. mutación P250R.
Craneosinostosis, tipo Muenke	AD		FGFR3		
Síndrome de Antley-Bixler	AR		POR		
Craneosinostosis tipo Boston	AD		MSX2		
Síndrome de Saethre-Chotzen	AD		TWIST2		Mutaciones en FGFR3, FGFR2 y TCF12 han sido reportados para causar fenotipos parecidos. Síndrome de Saethre-Chotzen.
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	AD		SKI		
Síndrome de Baller-Gerold	AR		RECQL4		
Síndrome de Carpenter	AR AR		RAB23 MEGF8		
Craneosinostosis coronal	AD		TCF12		
Craneosinostosis compleja	AD		ERF		Las mutaciones en ERF también causan síndrome de Hiperfalangismo de Chitayat
32. Disostosis con predominio craneofacial.					
Disostosis mandibulofacial (Treacher Collins, Franceschetti – Klein)	AD AR AD,AR		TCOF1 POLR1C POLR1D		
Disostosis mandibulofacial con microcefalia	AD		EFTUD2		
Disostosis mandibulofacial con alopecia	AD		EDNRA		

Síndrome de Miller (disostosis acrofacial postaxial)	AR		DHODH 2		
Disostosis acrofacial, tipo Nager	AD,AR		SF3B4		
Disostosis acrofacial, tipo Rodríguez	AR		SF3B4		
Disostosis acrofacial, tipo Cincinnati	AD		POLR1A		
Displasia frontonasal, tipo 1	AR		ALX3		
Displasia frontonasal, tipo 2	AR		ALX4		
Displasia frontonasal, tipo 3	AR		ALX1		
Síndrome craneofrontonasal	XL		EFNB1		
Disostosis frontonasal acromélica	AD		ZSWIM6		
Microsomía hemifacial	SP,AD				Incluye el síndrome de Goldenhar y oculo-auriculo-vertebral espectro; genéticamente heterogéneo; en algunos casos, un microduplicación en 14q23.1
Síndrome de Richieri-Costa-Pereira	AR		EIF4A3		
Síndrome auriculocondilar, tipo 1	AD		GNAI3		
Síndrome auriculocondilar, tipo 2	AR,AD		PLCB4		
Síndrome auriculocondilar, tipo 3	AR		EDN1		
Síndrome orofaciodigital tipo I (OFD1)	XL		OFD1		
Disostosis acrofacial (acrodental) de Weyers	AD AD		EVC1 EVC2		
33. Disostosis con predominio vertebral con y sin compromiso costal.					
Síndrome de Currarino	AD		MNX1		Superposición con síndrome de regresión caudal.
Disostosis espondilocostal	AR AR AR AR AR, AD AR		DLL3 MESP2 LFNG HES7 TBX6 RIPPLY2		
Síndrome de deficiencia de NAD	AR AR		HAAO KYNU		Con defectos cardíacos y renales asociados.
Defecto de segmentación vertebral (congénito)	AD AD		MESP2 HES7		

escoliosis) con penetrancia variable					
Síndrome de Klippel-Feil	AD AR AD AR		GDF6 MEOX1 GDF3 MYO18B		
Síndrome cerebrocostomandibular (Síndrome de brecha costal)	AD		SNRPB		
Diafalospondilodisostosis	AR		BMPER		Incluye disostosis isquiopinal.
Displasia espondilomegalepifisaria-metafisaria (SMMD)	AR		NKX3		
34. Disostosis rotuliana.					
Displasia isquiopatelar (síndrome de la rótula pequeña)	AD		TBX4		
Síndrome de la rótula ungueal	AD		LMX1B		
Síndrome genitopatelar	AD		KAT6B		
Síndrome de estatura baja de la rótula del oído (Meier – Gorlin)	AR AR AR AR AR AD AR		ORC1 ORC4 ORC6 CDT1 CDC6 GMNN CDC45L		
35. Braquidactilia (sin manifestaciones extra-esqueléticas)					
Braquidactilia tipo A1	AD		IHH		
Braquidactilia tipo A2	AD AD AD		BMPR1B BMP2 GDF5		Duplicación del potenciador BMP2.
Braquidactilia tipo B	AD		ROR2		
Braquidactilia tipo B2	AD		NOG		
Braquidactilia tipo C	AD,AR		GDF5		
Braquidactilia tipo D	AD		HOXD13		La braquidactilia tipo D es a menudo un componente de braquidactilia tipo E.
Braquidactilia tipo E	AD AD		PTHLH HOXD13		
Braquidactilia con anoniquia (síndrome de Cooks)	AD		KCNJ2		Duplicaciones de SOX9 / KCNJ2 en región reguladora.
Braquidactilia preaxial, PAX3 tipo AD	AD		PAX3		
36. Braquidactilia (con manifestaciones extra-esqueléticas).					
Síndrome de braquidactilia-retraso mental	AD		HDAC4		

Hiperfosfatasa con retraso mental, braquitelefalangia y cara distinta	AD		PDE3A		
Síndrome de braquidactilia-hipertensión (Bilginturan)	AD		PIGV		
Microcefalia-oculo-digito-esofágico-duodenal síndrome (síndrome de Feingold)	AD		MYCN		
Síndrome genital mano-pie	AD		HOXA13		
Síndrome de Rubinstein-Taybi	AD AD		CREBBP EP300		
Braquidactilia, tipo Temtamy	AR		CHSY1		
Síndrome de Coffin-Siris	AD AD AD AD		ARID1B SMARCB1 SMARCA4 SMARCE1		
Síndrome de Catel – Manzke	AR		TGDS		
Pseudohipoparatiroidismo tipo IA	AD		GNAS		Causado por mutaciones con pérdida de función en el alelo materno; anteriormente conocido como osteodistrofia de Albright hereditaria.
37. Hipoplasia de extremidades: grupo de defectos de reducción.					
Síndrome cubital mamario, Síndrome de Lange	AD AD XL AD AD XL		TBX3 NIPBL SMC1A SMC3 RAD21 HDAC8		
Anemia de Fanconi	AR				
Radio ausente de trombocitopenia (TAR)	AR		RBM8A		
Trombocitemia con defectos de las extremidades distales.	AD		RBM8A		Defectos de las extremidades distales secundarios a oclusión vascular.
Síndrome de Holt-Oram	AD		TBX5		
Síndrome de Okihiro (anomalía de rayos radiales de Duane)	AD		SALL4		
Síndrome de Cousin	AR		TBX15		
Síndrome de Roberts	AR		ESCO2		
Malformación dividida mano-pie con hueso	AD		BHLHA9		Duplicación con menos del 50% de

largo deficiencia (SHFLD)					penetrancia y muestra expresión variable
Tibial hemimélica	AR				
Hemimélica tibial-polisindactilia-trifalángica pulgar (síndrome de Werner)	AD		SHH		Mutaciones en ZRS (potenciador de extremidades de SHH)
Arqueiropodia	AR		SHH		Eliminación en LMBR1 que afecta a ZRS (potenciador de la extremidad de SHH)
Tetra-amélica	AR AR		WNT3 RSPO2		
Síndrome de Gollop-Wolfgang	AD		BHLHA9		Duplicaciones o triplicaciones de región genómica que incluye BHLHA9
Al-Awadi Raas-Rothschild hipoplasia de extremidades-pelvis aplasia	AR		WNT7A		
Síndrome de Fuhrmann	AR		WNT7A		
Síndrome de RAPADILINO	AR		RECQL4		
Síndrome de Adams-Oliver	AD AR AD AR AD AD		ARHGAP 31 DOCK6 RBPJ EOGT NOTCH1 DLL4		
Síndrome de Poland	SP,AD				
Hipoplasia femoral-síndrome de cara inusual (FHUFS)	SP				Algunos solapamientos fenotípicos con síndrome de FFU.
Aplasia fibular, campomélica tibial y Síndrome de oligosindactilia (FATCO)	SP,AD?				
Síndrome de fémur-peroné-cúbito (FFU)	SP				
Síndrome de Hanhart (hipoglosia-hipodactilia)	AD				
Displasia escapulo-ilíaca (Kosenow) Pie zambo con o sin deficiencia de huesos tubulares	AD		PITX1		En algunos pacientes se presenta hipoplasia rotuliana.
Sirenomélica	AD				Probable heterogéneo.
Defectos transversales terminales	SP SP				

38. Electroductilia con y sin otras manifestaciones.					
Displasia ectodérmica anquiloblefrono-hendido paladar (AEC)	AD		TP63		Mutación o duplicación regulatoria de ZRS (potenciador de la extremidad de SHH)
Electroductilia-displasia ectodérmica paladar hendido, síndrome tipo 3 (EEC3)	AD		TP63		Mutación o duplicación regulatoria de ZRS (potenciador de la extremidad de SHH)
Electroductilia-displasia ectodérmica-macular síndrome de distrofia (EEM)	AR		CDH3		
Síndrome de la extremidad mamaria	AD		TP63		
Malformación dividida de manos y pies, forma aislada, tipo 4 (SHFM4)	AD		TP63		
Malformación dividida de manos y pies, forma aislada, tipo 1 (SHFM1)	AD AD		DLX5 DLX6		Variaciones estructurales en el locus; además mutaciones reguladoras que afectan exones de DYNC111 que regulan DLX5.
Malformación dividida de manos y pies, forma aislada, tipo 3 (SHFM3)	AD		10q24		Duplicación en 10q24 LBX1, BTRC, POLL, DPCD, and FBXW4
Malformación dividida de manos y pies, forma aislada, tipo 6 (SHFM6)	AR		WNT10B		
Malformación de pie partido con mesoaxial polidactilia (SFMMMP)	AR		ZAK		
Síndrome de Hartsfield	AD		FGFR1		
Polidactilia preaxial tipo 1 (PPD1)	AD		SHH		
Polidactilia preaxial tipo 2 (PPD2) / Pulgar trifalángico (TPT)	AD		SHH		
Polidactilia preaxial tipo 3 (PPD3)	AD				
Polidactilia preaxial tipo 4 (PPD4)	AD		GLI3		
Síndrome de cefalopolisindactilia de Greig	AD		GLI3		
Síndrome de Pallister-Hall	AD		GLI3		
Sinpolidactilia (complejo, asociado a fibulina1)	AD		FBLN1		
Sinpolidactilia	AD		HOXD13		

Síndrome de Townes-Brocks (síndrome renal-oído-anal-radial)	AD		SALL1		
Síndrome lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD)	AD AD AD		FGFR2 FGFR3 FGF10		
Síndrome acrocaloso	AR		KIF7		
Síndrome acropectoral	AD				
Displasia acropectoro-vertebral (síndrome F)	AD		WNT6		Variaciones estructurales del locus. resultando en la activación ectópica de WNT6.
Imagen de espejo polidactilia de manos y pies (Síndrome de Laurin-Sandrow)	AD		SHH		Duplicación de ZRS (potenciador de extremidades de SHH).
Cenani – Lenz sindactilia	AR		LRP4		
Síndrome de Cenani-Lenz (SCL)	SP, AD?		GREM1, FMN1		Duplicación monoalélica de ambos loci.
Oligosindactilia, sinostosis radio cubital, audición. Síndrome de pérdida y defectos renales,	SP,AR?		FMN1		Dilución
Sindactilia, tipo Malik-Percin	AD		BHLHA9		
Síndrome STAR (sindactilia de dedos de los pies, telecanto, malformaciones anales y renales)	XL		FAM58A		
Sindactilia tipo 1 (III-IV)	AD				
Sindactilia tipo 3 (IV-V)	AD		GJA1		
Sindactilia tipo 4 (I-V) tipo Haas	AD		SHH		
Sindactilia tipo Lueken	AD		IHH		Duplicación de ZRS (potenciador de extremidades de SHH)
Sindactilia tipo 5 (sindactilia con metacarpiano y fusión metatarsal)	AD		HOXD13		Duplicación de IHH
Sindactilia con craneosinostosis (tipo Filadelfia)	AD		IHH		
Sindactilia con microcefalia y retraso mental (síndrome de Filippi)	AR		CKAP2L		
Síndrome de Meckel tipos 1–6	AR AR AR AR AR		MKS1 TMEM21 6 TMEM67 CEP290		

	AR		RPGRIP1 L CC2D2A		
39. . Defectos en la formación de articulaciones y sinostosis.					
Síndrome de sinostosis múltiple	AD AD AD AD		NOG GDF5 FGF9 GDF6		
Sinostosis radio cubital con amegacariocítica trombocitopenia	AD AD		HOXA11 MECOM		
Síndrome de Liebenberg	AD		PITX1		Supresión del gen H2AFY resultante en la activación ectópica de PITX1 en la extremidad superior.
Síndrome de SAMS	AR		GSC		

7. DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS

7.1 Abordaje ecográfico en las displasias esqueléticas.

El diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas se puede lograr mediante evaluación ecográfica bidimensional y tridimensional al identificar elementos esqueléticos anormales, permitiendo un diagnóstico correcto en el 31-78 % de los casos, y alcanzando un 99 % de precisión para definir fetos con displasias esqueléticas letales. La sensibilidad de la ecografía a las 18-22 semanas de gestación es de 94 a 96 % para la detección de displasia letal, del 70 % para la detección de anomalías importantes de las extremidades y el 18 % para la detección de anomalías menores de las extremidades. Todo esto es posible dado que el esqueleto fetal se visualiza fácilmente mediante un ultrasonido bidimensional a las 14 semanas. ¹

De acuerdo con un estudio retrospectivo publicado por ISUOG, en donde se incluyeron 162 casos con displasias esqueléticas, se reportó una tasa de detección por ultrasonido prenatal de 160/162 (98,8%) de los cuales 110/162 casos (67,9%) fueron diagnosticados correctamente por ultrasonido prenatal y 50/162(30,9%) fueron parcialmente correctos, de tal forma que se puede concluir que un examen ecográfico meticuloso produce una alta detección general.⁵

Cuando se sospecha que un feto manifiesta una displasia esquelética se deben identificar los siguientes parámetros biométricos: longitud, forma y eco densidad de huesos tubulares, apariencia de los extremos metafisarios, cráneo fetal (diámetro biparental, diámetro frontal-occipital y circunferencia de la cabeza), circunferencia abdominal, circunferencia torácica, tamaño y forma relativa de las manos y los pies, escapula, clavícula y mandíbula. También se debe evaluar el perfil facial (protuberancia glabellar, puente nasal aplanado, micrognatia), presencia y forma de los cuerpos vertebrales y mineralización ósea.^(1, 5,9)

Aunque el diagnóstico prenatal se basa principalmente en el ultrasonido del segundo trimestre, está descrito en la literatura que los hallazgos en el ultrasonido de primer trimestre también pueden aportar datos para identificar displasia esquelética severa, generalmente letal, como la osteogénesis imperfecta, displasia tanatofórica y síndrome de polidactilia de costillas cortas. Pues se ha observado que existe un incremento en la translucencia nual. Este incremento en la translucencia nual puede ser explicado por compresión mediastínica por la estrechez torácica y por las anomalías en la composición de la matriz extracelular- defectos en el colágeno-. Existe evidencia sustancial de que

en fetos con translucencia nucal aumentada (Si el pliegue nucal > P99 (6 mm)) y cariotipo normal, la prevalencia de displasia esquelética es mayor en un 10- 15 %.^{(11, 12).}

La valoración de los huesos afectados, la valoración de la gravedad, así como el tipo de acortamiento de los miembros, limita el diagnóstico diferencial. La forma de los huesos puede proporcionar también importantes claves. La curvatura ósea sugiere osteogénesis imperfecta, displasia camptomélica e hipofosfatasa, mientras que la forma auricular de teléfono sugiere displasia tanatofórica, y el aspecto de pesa de los huesos tubulares sugiere el diagnóstico de displasia metatrópica. Se puede evaluar mediante ecogenicidad la mineralización observándose que en la hipofosfatasa hay una hipomineralización, al igual que en la acondrogénesis y la osteogénesis imperfecta. La detección de aplasia o hipoplasia de ciertos huesos pueden proporcionar información diagnóstica. La detección de acortamiento clavicular puede constituir el signo inicial de displasia cleidocraneal, y la displasia camptomélica se caracteriza por hipoplasia de la escapula.¹³

El diagnóstico prenatal ecográfico de esta patología se suele establecer alrededor de las 18-20 semanas de gestación concordando con la realización de la ecografía morfológica del segundo trimestre, sin embargo, se ha observado una distribución bimodal encontrándose que muchas displasias esqueléticas se diagnostican en el tercer trimestre y por lo general tienden a presentar un fenotipo leve, siendo este el caso de la acondroplasia. De tal forma que en los trastornos esqueléticos más leves los parámetros biométricos de huesos tubulares se encuentran dentro de rangos de normalidad en las curvas de crecimiento a la semana 20 de gestación, es decir su pico de diagnóstico es entorno a la semana 30 de gestación.¹³

Las malformaciones esqueléticas a menudo se asocian con otros defectos congénitos. En un estudio descriptivo retrospectivo de series de casos realizado en el 2011 por *Siegrist et al* en donde se estudiaron 56 caso con displasia esquelética se encontró que un 46,4% se presentó de forma aislada; un 25%, asociada a otras malformaciones, y un 28,6%, en el contexto de un cuadro polimalformativo.¹³

7.1.1. Tipos de acortamiento de miembros.

Se debe realizar una comparación relativa de todos huesos tubulares (comparación de dimensiones de los huesos de las piernas y antebrazo con los del muslo y brazo) y los valores normativos para determinar el tipo de acortamiento de miembros: si afecta todo el miembro (microméla), al segmento proximal (rizoméla), al segmento intermedio (mesoméla) o al segmento distal (acroméla). Una relación útil es la relación fémur a pie, que se acerca a 1.0 durante la gestación, siendo útil debido a que muchas displasias esqueléticas muestran desproporción de estos parámetros.¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS EN FUNCIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE LAS MANOS Y DE LOS PIES ¹⁴	
Tipo de acortamiento de los miembros	Diagnóstico diferencial
Rizoméla	Acondroplasia Atelosteogénesis Condrodisplasia punctata Fémur corto congénito Displasia distrófica Displasia tanatofórica
Mesoméla	Acroméla Síndrome de Ellis-Van-Creveld Displasia mesoméla
Microméla	Acondrogénesis Atelosteogénesis

Displasia diastrófica
 Displasia dissegmentaria
 Fibrocondrogénesis
 Displasia de Kniest
 Osteogénesis imperfecta tipo II
 Síndrome de hipoplasia costal polidactilia
 tipo I y III

7.1.2. Anomalías que afectan a las manos y los pies.

Las anomalías de las manos y de los pies constituyen importantes claves diagnósticas para etiquetar el tipo de displasia esquelética. La polidactilia consiste en la presencia de más de cinco dedos. Se clasifica en postaxial si el dedo extra se encuentra en el lado cubital o peroneo, y preaxial si se encuentra en el lado radial o tibial. La sindactilia describe la presencia de tejido blando o la fusión ósea de los dedos adyacentes entre sí. La clinodactilia consiste en la desviación medial de la mano es altamente sugestiva de anomalías del eje radial. Con respecto al pie, deberá buscarse un pie en mecedora o un pie equino varo. ¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS EN FUNCIÓN DE LAS ANOMALIAS DE LAS MANOS Y DE LOS PIES ¹⁴	
Polidactilia postaxial	Displasia torácica asfixiante Displasia condroectodérmica Displasia mesomélica tipo Werner (asociada a ausencia de pulgares) Síndrome otopalatodigital Síndrome de hipoplasia costal polidactilia tipo I y tipo III
Polidactilia preaxial	Síndrome de Carpenter Displasia condroectodérmica Síndrome de hipoplasia costal polidactilia tipo II
Sindactilia	Síndrome de Apert Síndrome de Carpenter Síndrome de Jarcho-Levin Displasia mesomélica tipo Werner Síndrome otopalatodigital Síndrome de Poland Síndrome de Roberts Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio
Braquidactilia	Displasia mesomélica tipo Robinow Síndrome otopalatodigital
Pulgar en posición de hacer autostop	Displasia diastrófica
Pies zambos	Displasia diastrófica Displasia de Kniest Osteogénesis imperfecta Displasia espondiloepifisaria congénita

7.1.3. Anomalías de la cabeza y de la cara.

En la cabeza se debe valorar las alteraciones en la forma normal de la misma, éstas incluyen braquicefalia, escafocefalia y craneosinóstosis. La braquicefalia se presenta en muchas acrocefalopolisindactilias. La escafocefalia es más frecuente y se asocia displasia acromesomélica.

De las craneosinóstosis una de las más comunes es la del cráneo con forma de trébol que se presenta en la displasia tanatofórica de tipo II. Otros procesos de craneosinóstosis son el síndrome de Carpenter, la hipofosfatasa, la acrocefalosindactilia, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Apert, la acrodisóstosis y la secuencia de trimetadiona. La prominencia frontal es una deformidad de la frente que puede estar asociada con la acondroplasia y la craneosinóstosis, pero puede deberse igualmente al aumento del tamaño intracraneal en la hidrocefalia grave. Los huesos wormianos, pequeños huesos en las fontanelas, pueden asociarse a displasia cleidocraneal, osteogénesis imperfecta, picnodisóstosis y progeria. También se debe observar la distancia entre los ojos, una distancia disminuida (hipotelorismo) o aumentada (hipertelorismo) puede estar presente en las displasias esqueléticas.¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS BASADO EN LAS ANOMALÍAS DE LA CABEZA Y DE LA CARA ¹⁴	
Cabeza grande	Acondrogénesis Acondroplasia Síndrome camptomélico Displasia cleidocraneal Hipofosfatasa Osteogénesis imperfecta Síndrome otopalatodigital Displasia mesomélica tipo Robinow Síndrome de hipoplasia costal polidactilia tipo III Displasia tanatofórica
Cráneo en trébol	Displasia tanatofórica tipo II Síndrome camptomélico (no habitual)
Otras craneosinóstosis	Acrocefalosindactilia Acrodisóstosis Síndrome de Antley-Bixler Síndrome de Apert Síndrome de Carpenter Hipofosfatasa
Cataratas	Condrodisplasia punctata
Labio leporino	Displasia torácica asfixiante Síndrome camptomélico Displasia diastrófica Displasia disegmentaria Síndrome de Jarcho-Levin Displasia de Kniest Displasia metatrópica Síndrome otopalatodigital tipo II Síndrome de Roberts Síndrome de hipoplasia costal polidactilia tipo II Síndrome espondiloepifisario
Micrognatia	Acondrogénesis Artrogriposis congénita múltiple Atelosteogénesis Displasia camptomélica Displasia diastrófica Displasia mesomélica Disóstosis acrofacial de Nager Hipogenesia oromandibular y de miembros Síndrome otopalatodigital

Hipertelorismo	Acondroplasia Síndrome de Apert Artrogriposis congénita múltiple Displasia camptomélica Displasia cleidocraneal Síndrome de Coffin Síndrome de Holt-Oram Síndrome de Klippel-Feil Síndrome de Larsen Síndrome mesomélica Síndrome otopalatodigital Síndrome de Roberts Deformidad de Sprengel
----------------	---

7.1.4. Anomalías del tórax.

Respecto al tórax se debe valorar si las costillas presentan un tamaño anómalo que refleja un tórax demasiado estrecho. Este hallazgo es típico de la mayoría de las displasias esqueléticas letales, donde frecuentemente presentan un tamaño torácico de alrededor del 50 %. ¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS BASADO EN LA PRESENCIA DE TORAX PEQUEÑO ¹⁴
Acondrogénesis Displasia torácica asfixiante (síndrome de Jeune) Atelosteogénesis Displasia camptomélica Displasia condroectodérmica (síndrome de Ellis-Van:Crevel) Síndrome de disóstosis cleidocraneal Fibrocondrogénesis Hipofosfatasa Síndrome de Jarcho-Levin Displasia de Kniest Síndrome de Melnick-Needles (osteodisplásico) Displasia metatrópica Osteogénesis imperfecta tipo II Síndrome otopalatodigital tipo II Síndrome de Pena-Shokeir Síndrome de hipoplasia costal polidactilia tipo I y II Displasia tanatofórica

7.1.5. Anomalías de la columna vertebral.

La anomalía que afecta con más frecuencia a la columna vertebral en las displasias esqueléticas es la platispondilia, que consiste en el aplanamiento de las vértebras. Este signo es característico de la displasia tanatofórica. La acondroplasia muestra la falta de ensanchamiento normal que se produce en la columna lumbar. La acondrogénesis de tipo 1 se caracteriza radiológicamente por una escasa osificación de la columna vertebral. La displasia espondiloepifisaria muestra múltiples anomalías vertebrales. ¹⁴

7.1.6. Biometría en el diagnóstico de las displasias óseas.

En la detección por ultrasonido, la longitud de fémur (FL) es el mejor parámetro para la detección de displasias esqueléticas, mientras que las mediciones de otros huesos tubulares y las circunferencias de la cabeza y el tórax contribuyen principalmente a los diagnósticos diferenciales. Cualquier feto que muestre medidas de longitud de fémur o húmero inferiores al percentil 5 o -2 desviaciones

estándar de la media en el segundo trimestre especialmente si la circunferencia de la cabeza es mayor al percentil 75, debe ser evaluado de manera estandarizada, buscando otras anomalías del esqueleto fetal. Se debe tomar en cuenta el tipo de nomograma necesario para valorar la normalidad de las dimensiones óseas utiliza la edad gestacional como variable independiente y la longitud de los huesos como variable dependiente. Así, en las pacientes que presenten una edad gestacional incierta pueden utilizarse comparaciones entre las dimensiones de los miembros y el perímetro cefálico. VER FIGURA 1 (1,5,9, 14).

7.1.7 Determinación de letalidad.

Una de las determinaciones más importantes que debe realizar es la determinación de letalidad, la cual se puede realizar de dos maneras: mediante diagnóstico molecular de un trastorno letal conocido, o mediante ultrasonido. Existen características ecográficas que permiten definir la letalidad de una displasia esquelética. Estas son: inicio temprano, micromelia severa, polihidramnios, hidrops fetal no inmune y tórax estrecho. Éste último es el parámetro más importante para determinar letalidad, pues se traduce en hipoplasia pulmonar e insuficiencia respiratoria al nacer. Mucho autores han sugerido el uso de una relación longitud fémur/circunferencia abdominal (FL/AC) como predictor de resultado fetal en casos de sospecha de displasia esquelética al distinguir las displasias esqueléticas letales de las no letales, observándose que una relación < 0.16 se asocia a un resultado letal en comparación con una proporción ≥ 0.16 que se relaciona a una forma no letal de displasia esquelética; otros criterios utilizados son: circunferencia torácica/ circunferencia abdominal > 0.8 , circunferencia cardíaca / circunferencia torácica < 0.6 y longitud fémur/ pie > 1.0 ; asociándose valores por debajo de estos con resultado letal. ^(1,9)

7.2 Diagnóstico confirmatorio

Dado que existe un margen de error aceptable, todos los casos de displasia esquelética diagnosticadas prenatalmente deben ser confirmadas postnatalmente por evaluación clínica y radiológica. O bien se puede confirmar con un test molecular a través de procedimientos invasivos.

Se debe ofertar la realización de un análisis molecular de ADN derivado de las células vellosas coriónica o de amniocitos, ya sea mediante análisis mutacional directo o análisis de ligamiento a aquellos que tengan antecedentes de un hijo previamente afectado con diagnóstico confirmado molecularmente y están en riesgo de recurrencia, para detectar homocigosidad o heterocigosidad compuesta en el caso que ambos padres padezcan los mismo o diferentes displasias esqueléticas y cuando uno de los padres padece la enfermedad. ^(15,16) Como ya se mencionó anteriormente el diagnóstico prenatal de los trastornos monogenéticos generalmente requiere el análisis de material fetal obtenido después de procedimientos invasivos, los cuales conllevan un riesgo de aborto espontáneo o ruptura de membranas del 0.1 al 0.2 %. Sin embargo, el descubrimiento del ADN fetal libre de células que circula en la sangre materna ha permitido el desarrollo de un diagnóstico prenatal no invasivo temprano basado en el análisis de la sangre materna. Sin embargo, esta metodología de estudio se ha visto mermada debido a la dilución extrema de ADN fetal en el fondo del ADN materno en plasma y porque no existe la posibilidad de purificar ese ADN fetal. ⁽¹⁷⁾

Osteogénesis II, III,
Acondroplasia: 17%
Hipocondroplasia,
displasia campomélica: 9%
Displasia tanatofórica,
polidactilia de costillas
cortas, Displasia
diatrófica, distribución
no especificada,
Síndrome de Kniest,
Hipoplasia

Acondroplasia: 29%
Osteogénesis II: 19%
Hipocondroplasia, Deficiencia
femoral focal: 14%
Osteogénesis III, displasia
campomélica,
Distrofia no especificada,
hipofosfatasia, Condrodisplasia
punctata: 5%

Hipocondroplasia:
33%
Acondroplasia: 27%
Deficiencia femoral

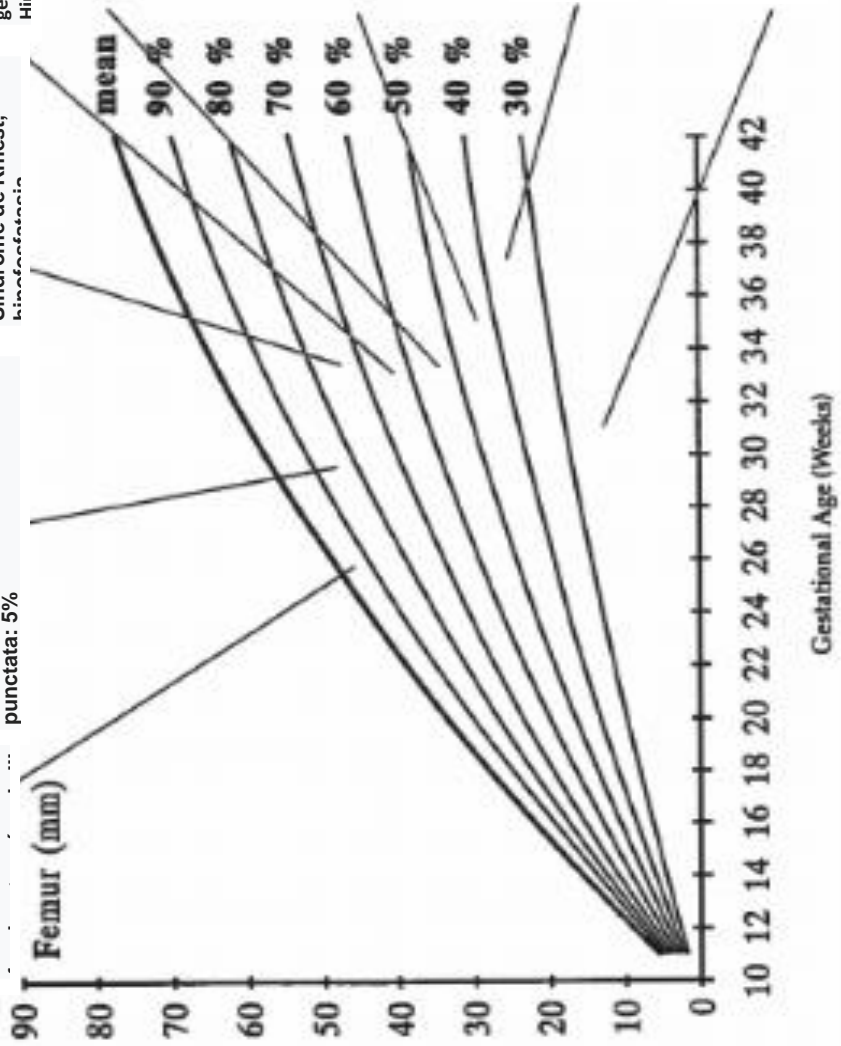
Displasia tanatofórica: 36%
Osteogénesis II, displasia diatrófica: 14%
(Distribución no especificada: 9%)
Polidactilia de costillas cortas, acondroplasia,
génesis
Hipoplasia, Deficiencia femoral focal.

Displasia tanatofórica: 53%
Osteogénesis II: 26%
Displasia diatrófica: 6%
Displasia dissegmental, polidactilia de
costillas cortas, Displasia
condroectodérmica, acondroplasia,
Síndrome de Kniest: 2%

Displasia tanatofórica: 44%
Osteogénesis II: 34%
Displasia campomélica: 7%
Displasia diatrófica: 5%
Polidactilia de costillas cortas,
acondroplasia,
Displasia condroectodérmica,
acondroplasia: 2%

Osteogénesis II: 43%
Displasia tanatofórica: 30%
Acondroplasia: 19%
Hipofosfatasia: 5%

Acondroplasia: 50%
Polidactilia de costilla corta: 14%
Displasia tanatofórica, Osteogénesis II,
Displasia dissegmental, femur-peroné-
cúbito condrodismatía nuncata: 7%



8 DISPLASIAS ESQUELÉTICAS COMUNES

8.1. Displasia tanatofórica.

Forma letal de condrodисplasia con miembros acortados, que se divide en dos subgrupos: el tipo I se caracteriza por rizoméla extrema, arqueamiento de los huesos tubulares, tórax estrecho, una cabeza proporcionalmente grande, longitud normal del tronco, falta de cráneo en trébol, la columna muestra platispondilia, frente prominente, nariz en silla de montar, hipertelorismo y dedos cortos. EL tipo II se caracteriza por huesos tubulares cortos y rectos y cráneo en trébol. Su incidencia es de 0.69 de cada 10.000, con una relación varón/mujer: 2/1. Se produce por mutación en el gen FGFR3 situado en el cromosoma 4p16.3. Se asocia a hidrocefalia, anomalías renales, defecto del tabique auricular, válvula tricúspide anómala, ano imperforado y sinóstitosis radio-cubital. Los fetos afectados mueren precozmente tras nacer, la causa es el fallo respiratorio secundario a hipoplasia pulmonar por una caja torácica estrecha. Su forma de herencia es autosómica dominante pero la mayoría se produce por mutaciones de novo. El riesgo de recurrencia empírico se estima en torno al 2 %. Y 12 %.¹⁸

8.2. Acondroplasia.

Forma más común de displasia esquelética no fetal. Su incidencia es de 0.5 a 1.5 de cada 10.000. Resulta de la mutación del gen FGFR3 localizada en brazo corto del cromosoma 4 en el locus 16.3. Su herencia es autosómica dominante, siendo la mayoría de los casos causados por mutaciones de novo. Clínicamente se caracteriza por microméla, rizoméla de aparición tardía (> 24 semanas), frente prominente y puente nasal deprimido, aunque se pueden presentar otras anomalías más sutiles como mano en tridente o falta de estrechamiento del canal lumbar. Aunque también se puede presentar de forma severa en homocigotos, causando acortamiento extremo de huesos y una caja torácica subdesarrollada, y frecuentemente la muerte después del nacimiento secundario a insuficiencia respiratoria. Los parámetros biométricos de los fetos con acondroplasia son normales a las 20 semanas, se vuelven anormalmente cortos solo en el tercer trimestre. Los niños con acondroplasia presentan un desarrollo intelectual normal, siendo su principal problema ortopédico. El riesgo de recurrencia es del 50 %.¹⁹

8.3. Osteogénesis imperfecta.

Constituye un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas, subdividido en cuatro tipos (I, II, III y IV) caracterizados por fragilidad ósea grave que produce osificación anómala y múltiples fracturas. Su incidencia es de 0.4 de 10,000 nacidos vivos, y aproximadamente la mitad corresponde al tipo II. El tipo I no presenta deformidades prenatales y el diagnóstico se realiza después del nacimiento. El tipo II constituye la forma más grave, presentándose con deformidades esqueléticas múltiples tales como acortamiento óseo (microméla severa) e incurvación debido a múltiples fracturas, desmineralización del cráneo, tórax estrecho y campaniforme, aspecto rugoso de la superficie de los huesos. El tipo III es menos grave que el tipo II, y suele presentar múltiples fracturas al nacer, con el desarrollo progresivo de deformidades óseas desde el periodo neonatal hasta la adolescencia. Se puede detectar desde el segundo trimestre de gestación. El tipo IV constituye la forma de presentación más leve, detectable prenatalmente; habitualmente produce osteoporosis prematura en la cuarta o quinta década de la vida. La causa de la enfermedad se debe a un trastorno en uno de los dos genes responsables de la producción de colágeno de tipo 1 (COL1A1 y COL1A2). Los hallazgos ecográficos que pueden aparecer incluyen huesos tubulares anchos, acortados y fracturados, junto aspecto rugoso de los mismos, tórax pequeño y campaniforme, costillas de forma irregular, cráneo de forma anómala, costillas anchas y de forma irregular, angulación de los huesos tubulares y anomalías en la cara; en el tipo II se puede visualizar ambos márgenes corticales del hueso. Generalmente se puede asociar a cifoscoliosis, sordera, hipotonía, hernias inguinales, hidrocefalia, hidrops y retraso del crecimiento prenatal. En la mayoría de los casos de los tipos I y IV el patrón de herencia es autosómico dominante; el tipo II constituye una mutación dominante de novo, mientras que el tipo III es autosómico recesivo o dominante. En general el riesgo de recurrencia oscila entre el 2 % y el 5 % para el tipo II.²⁰

8.4. Acondrogénesis.

Se clasifica en dos tipos principalmente: los tipos I y II. El defecto genético de la acondrogénesis tipo IA se desconoce, el tipo IB se asocia a mutación del brazo largo del gen de DTDST en el cromosoma 5, la acondrogénesis de tipo II es causada por una mutación nueva en el gen del colágeno del tipo II (gen COL2A1) en el cromosoma 12. En los tipos de acondrogénesis IA y IB hay micromelia severa, con manos y pies cortos, mineralización anómala (huesos hipoecogénicos) con visualización de ambos márgenes corticales, cabeza grande, cara aplanada, cuello y costillas cortas y adelgazadas que pueden presentar fracturas. La acondrogénesis tipo II es menos grave se presenta más tarde en la gestación que el tipo I y con frecuencia se asocia a polihidramnios. La acondrogénesis tiene un patrón de herencia autosómico recesivo (IB) y dominante (II), acarreado un riesgo de recurrencia mucho menor del 25 % de riesgo del tipo IB.²¹

8.5. Condrodisplasia punctata.

Sinónimos de la condrodisplasia punctata son el síndrome de Conradi-Hünemann y la condrodisplasia calcificante congénita. Sus variantes son la condrodisplasia punctata tipo dominante ligada al X, la displasia punctata epifisaria y la condrodisplasia punctata tipo rizomélica. Consiste en una depresión del puente nasal junto a un punteado leve a nivel epifisario (áreas hipercogénicas, calcificaciones precoces), las cuales afectan a las vértebras, así como a los huesos del carpo y del tarso. El tipo rizomélico es un trastorno autosómico recesivo de la función de los peroxisomas es letal durante la infancia, y consiste en un acortamiento proximal de los miembros, estatura baja, cara aplanada, cataratas, retraso mental y exantema ictiosiforme cutáneo. El tipo dominante ligado al X es letal en varones y se caracteriza por anomalías esqueléticas variables con talla baja, acortamiento de huesos tubulares, displasia y contractura articular; escoliosis junto a ensanchamiento de puente nasal, eritroderma ictiosiforme cutáneo, alopecia cicatricial del cuero cabelludo, anomalías del pelo y cataratas. Se asocia con ascitis fetal y polihidramnios. Los cambios óseos mejoran en la forma leve, la esperanza de vida e inteligencia son normales siendo la única secuela la anomalía nasal.²²

8.6. Displasia camptomélica.

Es un defecto congénito caracterizado por el desarrollo de una curvatura anómala en los huesos tubulares, en especial en las extremidades inferiores tales como el fémur y la tibia. Su incidencia es de 0.05 de cada 10.000 nacidos vivos. La proporción fenotípica varón/ mujer es de 1:2,3 y por cariotipo masculino/femenino de 2:1. Se asocia a mutación en la región SOX9 localizada en el 17q24. La mayoría de los casos son mutaciones de novo, se han descrito casos de patrón autosómico recesivo y autosómico dominante esporádico. El signo más característico es el de la inclinación anterior de los huesos tubulares, en particular la tibia y el fémur; la anomalía puede ser unilateral. Otras características ecográficas que están frecuentes son el retraso del crecimiento intrauterino, tórax estrecho campaniforme, once pares de costillas, hipoplasia de los cuerpos vertebrales torácicos medios, peroné y escapula; escoliosis, acortamiento de los miembros; pie equino varo; traqueobroncomalacia; cara pequeña y aplanada; frente elevada con occipucio prominente; puente nasal deprimido, micrognatia; fisura del paladar blando; hipertelorismo; orejas de implantación baja y malformadas; hidrocefalia y genitales ambiguos. En algunos fetos masculinos cromosómicamente afectados se produce una reversión sexual, ya que el gen mutado, SOX9, también está involucrado en el desarrollo gonadal. Casi todos los casos producen muerte fetal o neonatal a consecuencia de complicaciones respiratorias.²³

8.7. Displasia mesomélica.

Consiste en un trastorno esquelético con anomalías a nivel del cúbito-radio y tibia-peroné; dichas anomalías son predominantemente hipoplasia y acortamientos, sin embargo, dichos huesos pueden estar malformados o fusionados. Se asocia a hipoplasia de mandíbula, desviación cubital de las manos, pie equino varo, adelgazamiento distal del humero, hipoplasia de peroné, radio y cúbito, espolones óseos en las diáfisis, sinóstosis en el carpo (tarso y desviación del pie en dirección dorso

lateral. El defecto genético reside en una mutación insensible del gen homebox de talla baja (SHOX) localizado en la región pseudoautosómica primaria, en el extremo distal del brazo corto de los cromosomas sexuales. Tiene un patrón autosómico recesivo en la que los padres están afectados de DC de Leri-Weill. El riesgo de recurrencia es del 25 %.²⁴

8.8. Síndrome de hipoplasia costal-polidactilia.

Constituyen formas letales de displasia esquelética caracterizadas por hipoplasia torácica, polidactilia y acortamiento de los huesos tubulares. Se han descrito cuatro tipos de este trastorno. Se desconoce la incidencia exacta. La triada ultrasonográfica característica incluye: enanismo micromélico, acortamiento y horizontalización de las costillas, junto a un estrechamiento de tórax y polidactilia. El tipo 1 (Sandino-Noonan) se caracteriza por polidactilia postaxial de manos y pies, sindáctila, falanges menos osificadas, defecto de osificación tipo muesca en los cuerpos vertebrales, huesos iliacos de pequeño tamaño, además a menudo se asocia a anomalías cardíacas, gastrointestinales y urogenitales. El tipo 2 (Majewski) se caracteriza por talla baja con miembros extremadamente cortos, labio leporino central, fisura palatina, nariz corta y aplanada, orejas malformadas de implantación baja, micrognatia, polidactilia y braquidactilia pre y postaxial de las manos y pies, osificación prematura de la epífisis proximal del fémur, humero y lateral del cúbito, clavículas elevadas y genitales ambiguos. El tipo 3 (Verma-Naumoff) se caracteriza predominantemente por polidactilia postaxial y braquidactilia de manos y pies y defectos gastrointestinales, renales y de otro tipo. Los tipos 1, 2 y 3 pueden exhibir hidropesía fetal y situs inversus. El tipo 4 (Beemer-Langer) se caracteriza por miembros arqueados, polidactilia pre y postaxial en la mitad de los casos, hendiduras faciales en casi todos los casos y, con menos frecuencia, anomalías cardíacas, cerebrales, gastrointestinales o renales y onfalocele. Los neonatos afectados mueren por lo general unas cuantas horas después de nacer por insuficiencia respiratoria debido a hipoplasia pulmonar grave. Se heredan de forma autosómica recesiva y por tal tiene un riesgo de recurrencia del 25 %.²⁵

9. VÍA DE RESOLUCIÓN

No existe contraindicación para parto vaginal y, la vía de resolución es de acuerdo con las condiciones obstétricas y solo se recomienda cesárea electiva cuando hay riesgo de complicación en relación con la propia afección fetal (fracturas en ontogénesis imperfecta, macrocefalia, artrogriposis).¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de condiciones que afecta la formación y crecimiento de hueso y cartílago, que tiene baja prevalencia, y se puede diagnosticar con precisión mediante ultrasonografía del primer y segundo trimestre, radicando su importancia en que, si bien tiene una baja prevalencia, es responsable del 5 % de los defectos congénitos encontrados en los recién nacidos y posee una letalidad cercana al 50 %. La morbimortalidad neonatal estará directamente relacionada con el grado de letalidad de la displasia esquelética, teniendo presente que la displasia esquelética más frecuentes es la displasia tanatofórica, según diferentes bibliografías, con una prevalencia de 0.95 a 1.5 por 10.000 recién nacidos vivos, con una letalidad asociada del 50 % de los casos. Existen diferentes métodos diagnósticos de dicha patología, invasivos y no invasivos, teniendo relevancia importante la ecografía y caracterización ultrasonográfica de dicha patología, ya que la visualización del esqueleto fetal es fácilmente visualizado desde la semana 14, permitiendo no solo un diagnóstico prenatal, sino también una definición más precisa de letalidad, conduciendo ambos a un mejor manejo y planificación de la vía de parto, disminuyendo tanto la morbilidad psicológica como física de la madre. Sin embargo, en nuestro hospital no existe un protocolo de estudio estándar para el diagnóstico de displasias esqueléticas y se desconocen los hallazgos ultrasonográficos y los resultados perinatales de las malformaciones esqueléticas. Por lo que es primordial describir la experiencia en la Unidad de Evaluación fetal en el HGO3, y de acuerdo con los resultados valorar en un futuro la aplicación de un protocolo estudio de acuerdo a las características de la población de este hospital.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la experiencia en el diagnóstico ultrasonográfico de la displasia esquelética en la UMAE HGO No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “¿La Raza”, en el periodo entre el 1 de enero del 2017 al 31 de julio del 2021?

JUSTIFICACIÓN.

El diagnóstico prenatal de displasia esquelética mediante ultrasonografía impacta directamente en la morbimortalidad neonatal y la sobrevivida al nacimiento, esto a través de la determinación ultrasonográfica detallada del tipo de displasia esquelética y severidad (letalidad) de la misma, permitiendo planificar un mejor manejo obstétrico, incluyendo vía de resolución del embarazo y neonatal, así mismo permite realizar un asesoramiento genético en aquellas con mal pronóstico. La efectividad del diagnóstico ultrasonográfico está determinada por la experiencia clínica del operador y capacidad de resolución del equipo de ultrasonido del que se trate. En general, de acuerdo con la literatura universal la sensibilidad del diagnóstico ultrasonográfico de la displasia esquelética es, a las 18-22 semanas de gestación, de 94 a 96 % para la detección de displasia letal, del 70 % para la detección de anomalías importantes de las extremidades y el 18 % para la detección de anomalías menores de las extremidades, alcanzando un 99 % de precisión para definir fetos con displasias esqueléticas letales. De tal forma que el presente estudio nos permitió describir los hallazgos ultrasonográficos y resultados prenatales de nuestra unidad, permitiéndonos realizar un análisis descriptivo de esta entidad a fondo, realizándose una autoevaluación para así poder revisar protocolos de manejo hasta la fecha y modificarlos en beneficio de la población, impactando directamente en las acciones de atención previa o inmediatas al nacimiento de estos fetos de acuerdo con pronóstico prenatal. En nuestra población no hay grandes estudios de serie de casos con displasia esquelética, dada la baja frecuencia, sin embargo, la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” es un centro de referencia en el país para medicina perinatal por lo que este estudio aportó información relevante en esta patología fetal.

OBJETIVO GENERAL

Describir la experiencia en el diagnóstico ultrasonográfico de la displasia esquelética fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”. En el periodo entre 1 de enero del 2017 al 31 de julio del 2021.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

En los fetos con diagnóstico prenatal de displasia esquelética describir:

1. La frecuencia de diagnóstico ecográfico de displasia esquelética.
2. La edad de la madre con feto con displasia esquelética.
3. La edad gestacional al momento del diagnóstico ecográfico.
4. La frecuencia de los síndromes asociadas (otras malformaciones estructurales, cromosopatías o síndromes polimalformativos) a displasia esqueléticas.
 - El tipo de las anomalías ecográficas de los miembros (extremidades).
 - El tipo de anomalías ecográficas de manos y pies.
 - El tipo de anomalías ecográficas de cabeza y cara.
 - El tipo de anomalías ecográficas de la columna vertebral.
 - El tipo de anomalías ecográficas del tórax.
 - El índice de letalidad obtenido por ultrasonografía.
 - La frecuencia de muerte fetal in útero y la edad gestacional en que sucedió.
 - Conocer el desenlace neonatal o sobrevivencia del neonato.

HIPOTESIS:

Dado que se trata del reporte de una serie de casos no consideramos necesaria una hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

- Serie de casos.
- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.
- Por el uso de la información obtenida: Descriptivo.
- Por la captación de la información: Retrospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal.

Universo de trabajo.

Todos los expedientes de las gestantes ya egresadas de manera definitiva del hospital y que durante el control prenatal se les haya realizado el diagnóstico ecográfico de displasia esquelética fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Lugar de realización del estudio.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”, en el servicio de Medicina Materno Fetal, en pacientes derechohabientes del IMSS.

Periodo de muestra: Todos los ultrasonidos realizados desde 01 de enero del 2017 hasta el 31 de julio del 2021

Tamaño de la Muestra: No aplico, dado que se estudiará a TODAS las pacientes que cumplan los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes derechohabientes del IMSS que se diagnosticaron con anomalía esquelética mediante ecografía prenatal en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2017 y el 31 de julio del 2021, en el departamento de Medicina Fetal de nuestro centro.
- Egresadas de manera definitiva del Hospital.
- Expedientes clínicos de pacientes que durante control prenatal se les realizó diagnóstico ecográfico de displasia esquelética fetal, y que fueron dadas de alta definitiva de tercer nivel.
- Se incluyó anomalías esqueléticas que afectan al esqueleto axial o radial diagnosticadas de forma aislada, así como los cuadros generalizados de displasia ósea.

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos incompletos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que se pierdan durante el seguimiento.

Forma de selección de pacientes:

Se incluyó a todas las pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. La Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda acudió a los registros del departamento de Medicina Materno Fetal, para identificar a las pacientes a quienes se dio seguimiento ultrasonográfico por sospecha de displasia esquelética fetal en el periodo de estudio.
2. Una vez elaborado el listado, la Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda acudió a expedientes clínicos (físico y electrónico), en busca de hallazgos de desenlace perinatal.
3. La Dra. Domínguez procedió a llenar las hojas de recolección de datos.
4. La Dra. Márquez y la Dra. Domínguez transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para tal fin.
5. La Dra. Chinolla y la Dra. Domínguez elaboraron y transcribieron los datos a SPSS y llevaron a cabo el análisis estadístico.
6. La Dra. Chinolla y la Dra. Domínguez redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

Procesamiento estadístico de datos.

Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se usó medidas de tendencia central. En los casos de un solo paciente o un solo hallazgos solo se llevó a cabo la descripción. La base de datos se elaboró en Software Microsoft Excel para Mac.

Definición de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad materna	Edad: tiempo que ha vivido una persona. ²⁶	Años de vida cumplidos de la madre registrados en el momento del reporte ultrasonográfico.	Cuantitativa Discreta.	Edad = números reales.
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la fecha de última menstruación hasta la fecha actual ²⁷	Semanas de gestación transcurridas a partir de la fecha de última menstruación hasta la realización del diagnóstico ecográfico, registrados en el reporte ultrasonográfico de la última revisión antes del nacimiento.	Cuantitativa Discreta.	Edad gestacional = números reales.
Síndromes asociados a displasia esquelética	Conjunto de signos y síntomas que son comunes a varias enfermedades. ²⁸	Se considerará presente sí están registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal. Politómica	0. No 1. Malformación estructural. 2. Cromosomopatía. 3. Síndrome polimalformativo.
Anomalías ecográficas de miembros.	Todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del feto mediante ultrasonido bidimensional. ²⁹	Alteraciones ecográficas en los miembros del feto registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal.	0. Ninguna. 1. Rizomelia. 2. Mesomelia. 3. Micromelia. 4. Desmineralización. 5. Fracturas. 6. Ausencia ósea. 7. Angulaciones. 8. Contracturas.
Anomalías ecográficas de manos y pies.	Todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del	Alteraciones ecográficas en las manos y pies del feto registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna. 1. Polidactilia postaxial. 2. Polidactilia preaxial. 3. Sindactilia. 4. Clinodactilia.

	feto mediante ultrasonido bidimensional. 29			5. Braquidactilia. 6. Pie equino varo. 7. Pie en mecedora.
Anomalías ecográficas de cabeza y cara.	Todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del feto mediante ultrasonido bidimensional. ²⁹	Alteraciones ecográficas en la cabeza y cara del feto registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna. 1. Braquicefalia. 2. Escafocefalia. 3. Craneosinostosis. 4. Macrocrania. 5. Cráneo en trébol. 6. Prominencia Frontal. 7. Micrognatia. 8. Hipertelorismo. 9. Hipotelorismo. 10. Desmineralización. 11. Paladar hendido.
Anomalías ecográficas de la columna vertebral.	Todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del feto mediante ultrasonido bidimensional. 29	Alteraciones ecográficas en la columna vertebral del feto registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna. 1. Platispondilia. 2. Desmineralización. 3. Hemivértebra. 4. Desorganización vertebral. 5. Masa de tejido peri-espinal.
Anomalías ecográficas del tórax.	Todos aquellos rasgos ultrasonográficos anormales encontrados en la revisión estructural del feto mediante ultrasonido bidimensional. 29	Alteraciones ecográficas en tórax del feto registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna. 1. Tórax estrecho. 2. Alteraciones morfológicas.

Índice de letalidad	Letal: Indicación o señal de que causa o puede causar la muerte. ²⁶	Cualquier índice de letalidad realizado mediante ultrasonido fetal registrados en el reporte ultrasonográfico.	Cualitativa Ordinal.	0.No 1. FL/AC <0.16 2. CC/CT > 0.6 3. TC/AC < 0.8 4. FL/P <1.0 5. 2 o más índices alterados.
Muerte fetal.	Muerte fetal in útero con un peso > 500 gr. y/o desarrollo gestacional mayor 22 semanas. ³⁰	Registro en el reporte ultrasonográfico de muerte fetal y/o nota postoperatoria.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	0.No 1. si
Muerte neonatal.	Fallecimiento dentro de los 28 días de vida extrauterina. ³¹	Reporte después del nacimiento de la muerte y que es registrada en nota de defunción por parte de servicio de neonatología.	Cualitativa. Nominal Dicotómica	0.No 1. si
Recién nacido vivo.	Feto con frecuencia cardiaca fetal al nacimiento mayor de 100 latidos por minuto. ³⁰	Producto de la concepción con vitalidad y que es registrado en nota postparto o postoperatoria.	Cualitativa. Nominal Dicotómica	0.No 1. si

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el riesgo de esta investigación fue considerado como sin riesgo y se realizó en una población vulnerable, en una mujer gestante.

Los procedimientos se apegaron a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Dado que se trató de un estudio sin riesgo, retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes que ya fueron dadas de alta definitiva del Hospital en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardó de manera estricta, los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación de Salud permitieron que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

Las pacientes no obtuvieron algún beneficio, sin embargo, los resultados nos permitieron conocer mejor las estadísticas de anomalías esqueléticas fetales en la Institución y así poder dejar precedente para investigaciones futuras, dado que se trató de un estudio sin riesgo en el que solo se revisaron de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, consideramos que el balance riesgo-beneficio fue adecuado.

En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contenían información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información se conservó en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a los participantes.

La muestra fue conformada por todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos

Tutor principal de la tesis, asesor clínico y metodológico

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

La Dra. Chinolla es médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana con 12 años de experiencia clínica, 17 tesis dirigidas y coautor en varias publicaciones científicas. Actualmente jefe del departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Asesor clínico en Medicina Materno Fetal

Dra. Alejandra Márquez Dávila.

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Medicina Materno Fetal con experiencia en USG obstétrico. Actualmente adscrito al departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Recursos Materiales

- Se contó con expediente clínico de la paciente embarazada.
- Reportes de estudios de ultrasonido fetal.
- Computadora personal.
- Software para procesamiento de texto y base de datos.

Recursos financieros

Este estudio no requirió recursos financieros ya que se contó con la disponibilidad de computadora, expedientes, sistemas de búsqueda y procesador de datos.

Factibilidad del estudio

En la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” se obtuvo el registro de los ultrasonidos realizados desde el 2017, donde se encontraron diversas malformaciones congénitas, en donde se conoció la estadística y descripción de hallazgos ultrasonográficos de las mismas; observándose que en los últimos tres años se han detectado un total de 8 a 10 pacientes con anomalías ultrasonográficas esqueléticas, tomando en cuenta los registros de nacimiento en pediatría, muertes fetales y muertes neonatales; siendo esto posible debido a que se cuenta con envío de pacientes de Hospitales Generales de Zona para evaluación de pacientes con sospecha de displasia esquelética; y al aumento en la capacitación y conocimiento en general de estas patologías en el personal médico que lleva a cabo control prenatal.

CRONOGRAMA

Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal: Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza”.

Cronograma de actividades					
	Julio - agosto 2021	Septiembre - Octubre 2021	Noviembre- Diciembre 2021	Enero- Junio 2023	Julio - Octubre 2023
1.- Búsqueda bibliográfica	X	X			
2.- Diseño del protocolo		X			
3.- Evaluación por CEI y CLIS y Aprobación del protocolo			X		
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos				X	
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis					X

RESULTADOS

En la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza “se evaluó el registro de los ultrasonidos obstétricos realizados desde el 2017, reuniendo un total de 34 casos que satisfacían los criterios de inclusión del presente estudio, en los cuales se identificaron los siguientes hallazgos:

La edad media materna de las pacientes gestantes fue de 30.9 años (20-44) con DE de 1.064. El 100% (34/34) de los casos se presentaron en gestaciones únicas. La edad gestacional media al diagnóstico fue de 30.2 semanas (14-39) DE 1.1218.

Cuadro 1. Características basales de la población de estudio	
Variable	n 34 (%)
Edad materna*	30.9 (DE 1.064)
*Media ± Desviación estándar	

En la evaluación ultrasonográfica, se describen los casos en defectos del esqueleto axial (cráneo, tórax y columna vertebral) o radial (cintura escapular, pelviana y extremidades), tanto malformaciones focales aisladas, como cuadros generalizados de displasias óseas. En los miembros se identificó rizomelia y angulaciones en el 11.8% para ambos casos. Para manos y pies, principalmente pie equino varo se presentó en un 11.8%. A nivel de cabeza la alteración más frecuente fue cráneo en trébol en un 11.8%. De columna vertebral en 2.9% de casos se identificó tanto desmineralización como masa en tejido espinal. A nivel de tórax el 32.4% de casos presento tórax estrecho (tabla 2).

Tabla 2. Anomalías estructurales según topografía anatómica.			
		No. (34)	Porcentaje
Miembros	Ninguna	1	2.9
	Mesomelia	2	5.9
	Fracturas	2	5.9
	Rizomelia	4	11.8
	Angulaciones	4	11.8
	Micromelia	21	61.8
Manos y pies	Polidactilia preaxial	1	2.9
	Pie en mecedora	1	2.9
	Polidactilia postaxial	2	5.9
	Pie equino varo	4	11.8
	Ninguna	26	76.5
Cabeza y cara	Micrognatia	1	2.9
	Hipotelorismo	1	2.9
	Desmineralización	2	5.9
	Paladar hendido	2	5.9
	Prominencia frontal	3	8.8
	Cráneo en trébol	4	11.8
	Ninguna	21	61.8
Columna vertebral	Desmineralización	1	2.9
	Masa de tejido espinal	1	2.9
	Ninguna	32	94.1

Tórax	Alteraciones morfológicas	1	2.9
	Tórax estrecho	11	32.4
	Ninguna	22	64.7

Dentro de la evaluación de los hallazgos ultrasonográficos de displasia esquelética para determinar la letalidad, se observó que hasta el 44.1 % de los casos presentaron 2 o más índices alterados, sin embargo, cabe resaltar que hasta un 35.3% de casos no observó alteraciones en los mismos.

Tabla 3. Alteración de índices de letalidad evaluados

Índices alterados	Frecuencia (n34)	Porcentaje
TC/AC < 0.8	2	5.9
FL/P <1.0	2	5.9
FL/AC <0.16	3	8.8
Ninguno	12	35.3
2 o más índices alterados.	15	44.1

Respecto a los síndromes asociados a displasia ósea, las malformaciones estructurales se presentaron en forma aislada en un 26.5% (9/34), siendo la más común de estas; un 2.9 % (1/34) asociado a otro tipo de malformación, y un 8.8% (9/34), en el contexto de un síndrome polimalformativo.

Tabla 4. Síndromes asociados			
n (34)		Frecuencia	Porcentaje
	Cromosomopatía	1	2.9
	Síndrome polimalformativo	3	8.8
	Malformación estructural	9	26.5
	Ninguno	21	61.8

De las 34 gestaciones en las que se pudo realizar un seguimiento completo, la tasa de ILE fue del 14.7% (5/34) y en un caso se produjo un fallecimiento intraútero a las 35 semanas en un feto afectado de una displasia esquelética con criterios ecográficos de letalidad; en un 11.8 % (4/34) se presentó muerte neonatal.

Tabla 5. Evolución de los casos			
n (34)		Frecuencia	Porcentaje
Muerte fetal	Si	1	2.9
	No	33	97.1
Interrupción legal del embarazo	Si	5	14.7
	No	29	85.3
Muerte neonatal	Si	4	11.8
	No	30	88.2

Al final del seguimiento, la vía de resolución de los embarazos fueron 26.5% (9) vía vaginal 82% y cesárea 25% (73). Llegaron a término de embarazo 82.4 (28) de los fetos, se obtuvieron RN con apgar al minuto con una mediana de 7 (4,8), apgar a los 5 minutos con una media de 8 (5,9), peso

promedio con mediana de 2600 (2037, 2985). Siendo la resolución por cesárea en el 73.5% de pacientes.

Tabla 6. Seguimiento y resolución de la gesta	
Variable	n (%)
Recién nacido	28 (82.4)
Vía de resolución de embarazo	
Vaginal	9 (26)
Cesárea	25 (73)
*Peso al nacimiento	2600 (2037, 2985)
*Apgar al minuto	7 (4, 8)
*Apgar a los 5 minutos	8 (5, 9)
*Mediana con rango intercuartil percentil (p25-p75)	

DISCUSION.

Nuestra población presento bajas tasas de mortinatos comparados con la literatura descrita, de acuerdo con lo descrito por Fuentes Q Y COLS, La prevalencia estimada es de 2 a 5 por cada 10000 recién nacidos vivos, siendo responsable del 5% de los defectos congénitos, y posee una letalidad cercana al 50% siendo causantes del 23% de los mortinatos y 32 % de la mortalidad neonatal precoz, sin embargo, la prevalencia tiende a estar determinada según la región geográfica correspondiente, como nuestra población que aun cuando el 64.7% de la población presento alteraciones en los índices de letalidad, solamente observamos 17.6% de mortandad, entre ellos un 14.7% de aborto terapéutico.²

Cracovia y cols refieren una sensibilidad de la ecografía a las 18-22 semanas de gestación es de 94 a 96 % para la detección de displasia letal, del 70 % para la detección de anomalías importantes de las extremidades y el 18 % para la detección de anomalías menores de las extremidades. Todo esto es posible dado que el esqueleto fetal se visualiza fácilmente mediante un ultrasonido bidimensional a las 14 semanas.¹ Cabe mencionar que nuestra población en promedio fue diagnosticada a las 30.2 DE 6.5 SDG, lo que nos sitúa por encima del valor mencionado como referencia.

Al respecto, Schramm y col. de acuerdo con un estudio retrospectivo en 162 casos con displasias esqueléticas, se reportó una tasa de detección por ultrasonido prenatal de 160/162 (98,8%) de los cuales 110/162 casos (67,9%) fueron diagnosticados correctamente por ultrasonido prenatal y 50/162(30,9%) fueron parcialmente correctos, de tal forma que se puede concluir que un examen ecográfico meticuloso produce una alta detección general.⁵

Las malformaciones esqueléticas a menudo se asocian con otros defectos congénitos. En nuestro estudio , las malformaciones estructurales se presentaron en forma aislada en un 26.5% , siendo la más común de estas; un 2.9 % asociado a otro tipo de malformación, y un 8.8%, en el contexto de un síndrome polimalformativo; no obstante otras evaluaciones como la de Siegrist identifican condiciones con discreta variabilidad a nuestra población, los autores describen en 56 casos con displasia esquelética, que se encontró un 46,4% de forma aislada; un 25%, asociada a otras malformaciones, y un 28,6%, en el contexto de un cuadro polimalformativo.¹³

Como se ha mencionado en los resultados, los hallazgos ultrasonográficos de acuerdo con la topografía son diversos, incluyendo pie equino varo 11.8%, cráneo en trébol 11.8% y con mayor frecuencia tórax estrecho 32.4% y micromelia 61.8%. Así mismo y de acuerdo con nuestros hallazgos, Nyberg DA, y cols respecto al tórax mencionan que se debe valora si las costillas

presentan un tamaño anómalo que refleja un tórax demasiado estrecho. Este hallazgo es típico de la mayoría de las displasias esqueléticas letales, donde frecuentemente presentan un tamaño torácico de alrededor del 50 %. ¹⁴ A mencionar que la letalidad en nuestra población no fue tan alta.

Al evaluar los índices de letalidad en la población, se determinó que hasta el 44.1% de los pacientes presentaron 2 o más índices alterados, que finalmente no se observó relación directa a decir de la cantidad de productos que fallecieron en el seguimiento. Si bien Mortier y cols refieren que una de las determinaciones más importantes que debe realizar es la determinación de letalidad, los autores han sugerido el uso de una relación longitud fémur/circunferencia abdominal (FL/AC) como predictor de resultado fetal en casos de sospecha de displasia esquelética al distinguir las displasias esqueléticas letales de las no letales, observándose que una relación < 0.16 se asocia a un resultado letal en comparación con una proporción ≥ 0.16 que se relaciona a una forma no letal de displasia esquelética; otros criterios utilizados como en el presente estudio son: circunferencia torácica/circunferencia abdominal > 0.8 , circunferencia cardíaca / circunferencia torácica < 0.6 y longitud fémur/ pie > 1.0 ; asociándose valores por debajo de estos con resultado letal. ^(1,9)

CONCLUSIONES.

No se cuenta con una población suficiente en este estudio para obtener adecuado poder estadístico, por lo cual no es posible tener una conclusión definitiva, considerándose entonces que no es menor la frecuencia en la unidad comparada con lo reportado por la literatura, dado que, al ser entidades raras, en cuatro años no se alcanza a valorar lo suficiente, por lo que se deberán hacer estudios prospectivos con un tamaño de muestra más amplio para mejores resultados.

. Sin embargo, en los fetos con diagnóstico prenatal de displasia esquelética, observó lo siguientes:

- El tipo de hallazgos ultrasonográficos de acuerdo con topografía fue rizomelia y angulaciones con pie equino varo y cráneo en trébol en el 11.8% para dada condición y en columna vertebral 2.9% de casos se identificó tanto desmineralización como masa en tejido espinal, además en tórax el 32.4% de casos presento tórax estrecho.
- El índice de letalidad obtenido por ultrasonografía fue en el 44% de casos con 2 o más índices alterados, sin embargo, esto no se identificó en relación con el número de las defunciones observadas. El desenlace neonatal o sobrevivencia del neonato fueron altas comparado con las descripciones literarias, esto debido a que somos un hospital de concentración y se tienen mayores recursos humanos y tecnológicos para el diagnóstico de estas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Cracovia, D., Lachman, RS, Rimoin, DL. Pautas para el diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas fetales. *Genet Med*.2011; 11 (2), 127-133.
2. Fuentes Q, Francisco, OA, Eduardo, CR, et al. Displasias esqueléticas: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. chil. obstet. ginecol*. 2018; 83(1), 80-85.
3. Guzman-Huerta ME, Morales, AS, Benavides-Serralde A., et al. Prenatal prevalence of skeletal dysplasias and a proposal ultrasonographic diagnosis approach. *Rev Invest Clin* 2012; 64(5), 429–436.
4. Orioli, IM, Castilla, EE, Barbosa-Neto, JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986;23 (4), 328–332.
5. Schramm, T, Gloning, KP, Minderer, S, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal displasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34 (2): 160-170.
6. Provot, S, Schipani, E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328(3):658-65.
7. Kronenberg H. Development regulation of the growth plate. *Nature*. 2003; 423 (6937): 332-336.
8. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol*. 2015; 42 (2): 301-319.
9. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Dair V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A* 2019; 179(12):2393-2419.
10. Krakow, D, Rimoin, D. The skeletal dysplasias. *Genet Med* 2010; 12 (6), 327–341.
11. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaidis K. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet* 2001; 98 (2): 117-120.
12. Ngo C, Viot G, Aubry M, et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30 (2): 221-226.
13. Siegrist J, Bravo C, Antolín E, de León JA, Gámez F, Pérez R. Malformaciones esqueléticas: diagnóstico ecográfico y resultados perinatales. *Diag Prenat* 2011; 22(1): 7-13.
14. Nyberg DA, McGahan JR, DH, Pilu G. Ecografía en malformaciones fetales: Displasias esqueléticas. *Marban* 2008; 15:359-604
15. Lench N, Barrett A, Fielding S, et al. The clinical implementation of non-invasive prenatal diagnosis for single-gene disorders: challenges and progress made. *Prenat Diagn* 2013;33(6):555-62.
16. Chitty L, Mason S, Barrett A, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn* 2015; 35(7):656-662.
17. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7
18. Giraldo-Cuartas A. Displasia Tanatofórica, reporte de un caso y revisión. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2008; 59(4); 349-356.
19. Boulet S, Althuser M, Nuges F, Schaal JP, Jouk PS. Prenatal diagnosis of achondroplasia: new specific signs. *Prenat Diagn* 2009;29(7):697-702
20. Mejías, ME, Salem, H. Osteogénesis Imperfecta. A propósito de un caso tipo II. *Rev. chil. obstet. gineco* 2018; 83(1): 86-92.
21. De anda AP, Durán MA. Acondrogénesis tipo II (Langer-Saldino). Estudio morfológico e inmunohistoquímico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2005; 68 (2): 86-89.
22. Gil MT, Aparicio P, Alonso B, Sastre E, Sánchez J, Merino JM. Cndrodisplasia punctata. Enfermedad de Conradi-Hünemann. A propósito de un nuevo caso. *An Esp Pediatr* 1996; 44:509-511.
23. Lima, M, Rodríguez, C, Rodríguez, A. Displasia campomélica: reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008; 68(3): 211-212.

24. Pérez MJ, Anaya FM, Rosa A, Condado I. An Pediatr 2007; 67(6): 603-14.
25. Huertas E, Ingar J, Gutiérrez G, Quiñones EM. Síndrome de costillas cortas y polidactilia: displasia esquelética fetal incompatible con la vida. An Fac med 2010; 71 (1): 46.
26. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed.,[versión 23.4 en línea].<https://dle.rae.es>. 07 octubre 2021.
27. Engle W. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics 2004;114(5):1362-4.
28. Jablonski S. Síndrome: un concepto en evolución. ACIMED 1995, 3(1), 30-38.
29. García MA, Imbachi L, Hurtado PM., Gracia G, Zarate I. Detección ecográfica de anomalías congénitas en 76.155 nacimientos en Bogotá y Cali, 2011-2012. Biomédica 2014;34 (3):379-86.
30. Diagnóstico y Tratamiento de la Muerte fetal con Feto Único. México: Secretaria de Salud, 2010.
31. De la Cruz CM, Robles, VH, Hernández J. Mortalidad neonatal y factores asociados, Macuspana, Tabasco, México. Rev Cubana Salud Pública 2009; 35(1).

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HGO 3 "DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ"
CMN "LA RAZA"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio: Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal: Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la UMAE HGO No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN "La Raza".

Investigador principal: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano.

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y Fecha: _____

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el hospital de obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en donde se buscará en los expedientes la información necesaria para la recolección de datos del estudio. En ningún momento se intervendrá o modificará lo indicado por los médicos que le dieron seguimiento a su patología. El **objetivo** de este estudio es describir la experiencia en el diagnóstico ultrasonográfico de malformaciones de huesos fetales en el Centro Médico Nacional. "La Raza" UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez. La invitación a participar es voluntaria, se le invita a leer la información de este documento y a realizar las preguntas que desee antes de tomar una decisión. Usted ha sido invitada a participar en este estudio debido a que nos interesa conocer los hallazgos en ultrasonido en el trascurso del embarazo y las malformaciones de los huesos en el feto, por lo que pensamos que pudiera ser una buena candidata para participar en este proyecto. Al igual que usted todas las pacientes en quienes se encuentren malformaciones de los huesos fetales durante la realización del ultrasonido serán invitadas a participar en este estudio.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio solo se le realizará la revisión de su expediente clínico, donde se tomará únicamente la información necesaria de los registros clínicos, como es su edad, cuantas semanas de embarazo usted tenía al momento del diagnóstico de la del problema de su bebé (anomalía congénita), se revisarán los datos que encontraron en su ultrasonido y asociación a otras anomalías si las existiera. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

Posibles riesgos y molestias: Debido a que solo revisaremos su expediente no presentará algún riesgo por su participación en el estudio. El investigador principal está comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los hallazgos o información de su expediente y sobre que no existen riesgos o beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con los hallazgos (en caso de que el proyecto modificara o interfiriera con el tratamiento habitual).

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto

extra para usted. Tampoco obtendrá algún beneficio directo de su participación. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del conocimiento a nivel local respecto a malformaciones de huesos en el feto y su diagnóstico temprano.

Participación o retiro: Su participación en esta investigación es voluntaria. Usted puede decidir libremente si participa o no en esta investigación, ya que la atención médica y el tratamiento que amerite serán los mismos independientemente de su decisión y estarán de acuerdo a los procedimientos establecidos en el IMSS. Si usted inicialmente decide participar en esta investigación y posteriormente cambia de opinión y quiere retirar su autorización, puede hacerlo sin ningún problema y en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre y afiliación) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio. En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse o comunicarse las 24 horas todos los días de la semana a: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, Dra. Alejandra Márquez Dávila, Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda: Departamento de Medicina Materno Fetal. Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Tel 57245900 extensión 23718, con un horario de lunes a viernes de 08:00 a 14:00 horas.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del paciente.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Diagnóstico ultrasonográfico de la Displasia esquelética fetal: Experiencia de cuatro años en la Unidad de Evaluación Fetal en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del CMN “La Raza”.

Folio: _____

Pregunta	Respuesta
1. Edad de la paciente al momento de diagnóstico ecográfico:	__ _____ años
2. Semanas de gestación al momento de diagnóstico ecográfico:	_____ semanas
Datos ultrasonográficos:	
3. Anomalías ecográficas de miembros.	0. Ninguna. 1. Rizomelia. 2. Mesomelia. 3. Micromelia. 4. Desmineralización. 5. Fracturas. 6. Ausencia ósea. 7. Angulaciones. 8. Contracturas
4. Anomalías ecográficas de manos y pies.	0. Ninguna 1. Polidactilia postaxial. 2. Polidactilia preaxial. 3. Sindactilia. 4. Clinodactilia. 5. Braquidactilia. 6. Pie equino varo. 7. Pie en mecedora.
5. Anomalías ecográficas de cabeza y cara.	0. Ninguna. 1. Braquicefalia. 2. Escafocefalia. 3. Craneosinostosis. 4. Macrocrania. 5. Cráneo en trébol. 6. Prominencia Fontal. 7. Micrognatia. 8. Hipertelorismo. 9. Hipotelorismo. 10. Desmineralización. 11. Paladar hendido.
6. Anomalías ecográficas de la columna vertebral.	0. Ninguna. 1. Platispondilia. 2. Desmineralización.

	<ul style="list-style-type: none"> 3. Hemivértebra. 4. Desorganización vertebral. 5. Masa de tejido peri-espinal.
7. Anomalías ecográficas del tórax.	<ul style="list-style-type: none"> 0. Ninguna. 1. Tórax estrecho. 2. Alteraciones morfológicas de parrilla costal.
8. Índice de letalidad.	<ul style="list-style-type: none"> 0 No 1. $FL/AC < 0.16$ 2. $CC/CT < 0.6$ 3. $TC/AC < 0.8$ 4. $FL/P < 1.0$ 5. 2 o más índices alterados
9. Síndromes asociados a displasia esquelética.	<ul style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
10. Muerte fetal.	<ul style="list-style-type: none"> 0.No 1. Si
11. Muerte neonatal.	<ul style="list-style-type: none"> 0.No 1. Si
12. Recién nacido vivo.	<ul style="list-style-type: none"> 0.No 1. Si

Dra. Brenda Ivonne Domínguez Castañeda
(Firma)

Fecha