

## Genética de las displasias óseas

J. FERNÁNDEZ TORAL, M. J. ALONSO VILLA, J. BARREIRO DAVIÑA,  
A. PLASENCIA AMELA, I. HERNANDO ACERO y A. BENAVIDES BENAVIDES

Las Displasias Óseas son anomalías del crecimiento, desarrollo y modelación del cartílago y/o hueso, debidas probablemente a errores bioquímicos innatos e intrínsecos al esqueleto y hasta donde se sabe, todas ellas de base génica monogénica: Dominantes y Recesivas, más Autosómicas que Gonosómicas (&) (1-5).

Su manifestación clínica, en forma de enanismo disarmónico, fragilidad ósea, bultos y deformidades, hizo de estos seres humanos objeto de burlas, miedo ancestral, moda de la corte española de los Austrias (las sabandijas), reflejados por Velázquez: Mari-Bárbola en «Las Meninas» y «Don Sebastián de Morra», ambos probablemente acondroplásicos, don Diego de Acedo en «El Filósofo», verosíblemente pseudoacondroplásico; y tema literario desde «El licenciado Vidriera» de Cervantes a los múltiples cuentos infantiles en donde el ser minúsculo (Los 7 enanitos, El enano saltarín...) es el protagonista de la bondad o la maldad. Todo este mundo de admiración y respeto sigue vigente en alguna parte de nuestra sociedad y de ahí la importancia de explicar a sus padres, cuando accidentalmente nace un niño así, las razones científicas del ¿por qué? Verdaderamente su estudio es complejo pues

integran este capítulo múltiples enfermedades, raras en su mayoría, aunque en conjunto significan un 3/1.000 de recién nacidos vivos y muertos y 5,6 nuevos casos/año en nuestra consulta de Genética Pediátrica (Tabla I) (85 casos en 15 años), complicándose aún más la situación, por los cambios evolutivos de la propia enfermedad y la terminología frecuentemente no concordante.

Su conocimiento, diferenciación y patrón hereditario interesan al genetista clínico, dado que estas enfermedades y anomalías se pueden prevenir en parte, a través del hecho más práctico que hoy día la genética puede ofrecer: el Consejo Genético (6). Este, como información de la existencia o no de un riesgo de enfermar, de lo que puede ocurrir y no de lo que va a suceder, es un acto médico científico y humano, no limitado a dar una cifra de aparición o de recurrencia, sino extensivo a explicar el alcance evolutivo de la afección, las perspectivas vitales, las posibilidades terapéuticas y las preventivas. Por ello, es necesario que el médico, dé todo el apoyo humano en esos momentos de frustración biológica en que unos padres descubren que los genes dados al hijo han fallado. Se ha de ser claro y objetivo, eli-

*Resumen de la Participación en la Mesa Redonda: «Displasias óseas» en el II Memorial Prof. «Guillermo Arce». Santander 6-10-1989.*

*Sección de Genética Pediátrica. Hospital Universitario «Ntra. Sra. de Covadonga». Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo.*

TABLA I. CASUÍSTICA PERSONAL (SECCION DE GENETICA PEDIATRICA-HTAL. UNIVER-SITARIO «Ntra. Sra. de Covadonga». OVIEDO)

OSTEOCONDRODISPLASIAS (Clasificación de Paris, 1983)

1.º Defectos del crecimiento de los huesos largos y/o vértebras

a) Identificables al nacimiento:

|  |  | Patrón Genético                    |
|--|--|------------------------------------|
| — Letales:   |  |                                    |
| Acondrogénesis                                     | 2 (ambos tipo II)                          | AR                                 |
| Displasia Tanatófora                               | 1  | AD y AR                            |
| Síndromes Costillas Cortas                         | 1 (forma letal de la displasia torácica)   | AR                                 |
| — Habitualmente no letales (o no tan precozmente): |  |                                    |
| Condrodisplasia punctata                           | 2 (1 grave y otra leve)                    | AR y AD/Fenocopias.                |
| Displasia campomélica                              | 1  | AR                                 |
| Acondroplasia                                      | 7 (todas esporádicas)                      | AD (Mutación por<br>añosidad pat.) |
| Displasia Diastrófica                              | 1  | AR                                 |
| Displasia Metatrópica                              | 1  | AD y AR                            |
| D. Condroectodérmica (Ellis V.C.)                  | 2  | AR                                 |
| Displasia Toraco-Asfixiante (Jeune)                | 2  | AR                                 |
| Displasia de Kniest                                | 1  | AD                                 |
| Displasia mesomélica de Langer                     | 2 (hermanos) (padres con Discondrosteosis) | AR (Discondrosteosis<br>Homzig)    |
| Displasia Acromesomélica                           | 2 (no emparentados)                        | AR                                 |
| Displasia Cleidocraneal                            | 4 (2 son hermanos. 2 esporádicos)          | AD y AR ?                          |
| Síndrome de Larsen                                 | 5 (2 hermanos, su madre y 2 esporádicos)   | AD y AR                            |

b) Identificables en el curso del crecimiento:

|                                    |                        |           |
|------------------------------------|------------------------|-----------|
| Hipocondroplasia                   | 2                      | AD        |
| Discondrosteosis de Leri           | 2 (padres de 2 Langer) | AD        |
| Condrodisplasia Metafisaria        | 1 (Schmid)             | AD        |
| Displasia Espondilometafisaria     | 3                      | AD        |
| Displasia periférica de Brailsford | 1                      | AD y ¿AR? |
| Seudocondroplasia                  | 3 (padre y dos hijos)  | AD y AR   |
| Trico Rino Falangia (Giedion)      | 1                      | AD        |

2.º Desarrollo Anárquico del Cartílago y Componentes Fibrosos del Esqueleto

|                                  |  |           |
|----------------------------------|--|-----------|
| Exostosis cartilaginosa Múltiple | 12 (8 familias. 4 casos son esporádicos) | AD        |
| Encondromatosis con Hemangiomas  | 1  | ¿NO? ¿AD? |

3.º Anomalías de la Densidad de la Cortical Diafisaria y/o del Modelado Metafisario

|                                   |  |          |
|-----------------------------------|--|----------|
| Osteogénesis Imperfecta           | 18                                     |          |
| CLASIFICACION DE SILENCE: Tipo IA |  |          |
|                                   | 6                                      | AD       |
|                                   | 4                                      | AD       |
|                                   | 3                                      | AD y AR  |
|                                   | 4                                      | AD y AR  |
|                                   | 1                                      | AD       |
| Picnodisóstosis                   | 1                                      | AR       |
| Osteopetrosis                     | 2 (1 grave precoz. 1 tardía «benigna») | AR y AD  |
| Displasia Cranometafisaria        | 1                                      | AD       |
| Disosteosclerosis                 | 1                                      | AR y RLX |
| Hiperostosis Cortical Infantil    | 2                                      | AD       |

TOTAL ..... 85 casos

AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva. DLX: dominante ligada a X. RLX: recesiva ligada a X.

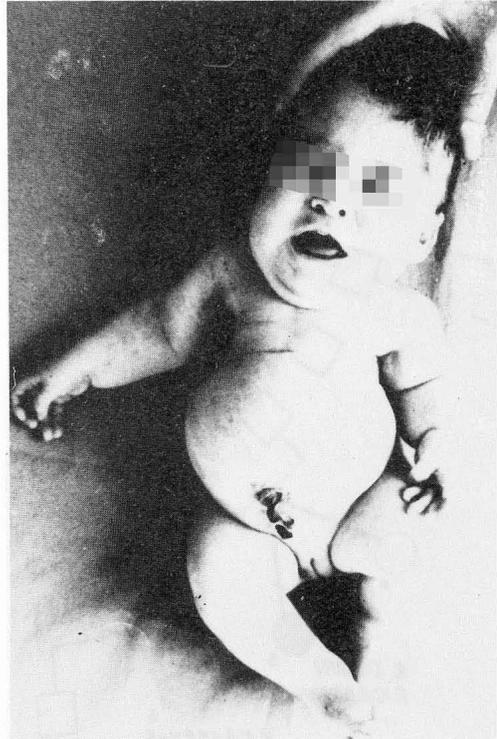
tivo, eliminando erróneos sentimientos de culpabilidad o castigo en los progenitores, y comprobando que las explicaciones han sido bien comprendidas siendo preciso evitar caer en la tentación de «dirigir» la conducta de los afectados respecto a actitudes futuras en relación a su descendencia. Así, la pareja puede tomar una decisión libre y responsable sobre los hijos nos vemos, valorando argumentos de riesgo numérico, gravedad, supervivencia... y otros sociales, religiosos y privados.

Para que el asesoramiento genético sea eficaz, es preciso que se apoye en el hecho fundamental del Diagnóstico exacto, excluyendo causas no genéticas como origen de la situación a estudiar y así, la presencia de epífisis punteadas en un recién na-

cido, puede corresponder a Fetopatía Alcohólica, Embriopatía por Warfarina, Trisomías 18 y 21, S. de Zellweger o bien a las dos formas de Condrodisplasia Punctata: la AD de Conradi-Humermann y la Rizomélica, grave y frecuentemente mortal, de patrón AR (fig. 1), expresiones de la heterogeneidad de muchas displasias óseas. De estos ejemplos se deduce la necesaria apoyatura en el estudio multidisciplinario: clínico, radiológico, analítico, histológico... en ocasiones con la presión del tiempo vital, pues la gravedad del paciente puede llevarlo a la muerte sin haber podido hacer un diagnóstico preciso. En la Tabla II hemos recogido las Osteocondrodisplasias letales pre o connatalmente y las que tienen alto riesgo de serlo precozmen-



a



b

FIG. 1. a y b: *Epífisis punteadas en un recién nacido, afecto de forma grave autosómica recesiva*

TABLA II. DISPLASIAS OSEAS OBLIGADAMENTE LETALES PRE O CONNATALMENTE Y LAS QUE TIENEN ALTO RIESGO DE SERLO EN LOS PRIMEROS MESES DE VIDA

|  |  |
|--|--|
| — Displasia Tanatófora (tipos clásicos, Torrance, San Diego y con cráneo en Trébol) .                                  | AD y AR  |
| — Acondrogénesis (tipos: O?, I Parenti-Fraccaro, II Langer-Saldino) . . . . .  | AR   |
| — Hipocondrogénesis (Acondrogénesis II?) . . . . .   | AR   |
| — Acondroplasia homocigota . . . . .   | AR (ambos padres con<br>acondroplasia hetero-<br>cigota. |
| — Síndromes de costillas cortas con o sin polidactilia<br>(Saldino/Majewski/Naumoff/Toraco Asfixiante grave) . . . . . | AR   |
| — Displasia Punctata rizomélica . . . . .  | AR   |
| — Displasia Campomélica . . . . .  | AR   |
| — Displasia Diastrófica . . . . .  | AR   |
| — Osteogénesis Imperfecta Severa (tipos II y III de Sillence) . . . . .  | AR y AD  |
| — Osteopetrosis grave maligna . . . . .  | AR   |
| — ¿Displasia? Espóndilo-Costal Grave . . . . .   | AR   |

te (2, 3, 7, 8), con su patrón de transmisión genética, siendo destacable que las formas graves de afecciones con cierta similitud, suelen ser recesivas, mientras que

las de expresión más «tolerable», son dominantes: tal como pasa con la osteogénesis imperfecta y la osteopetrosis.

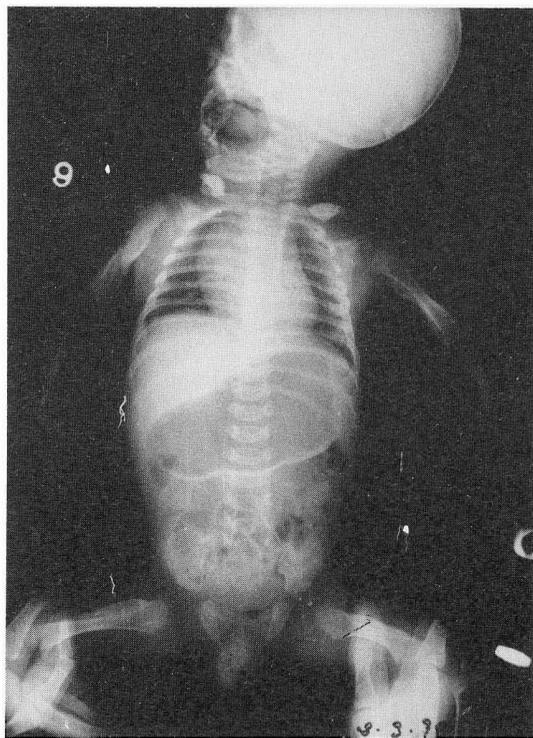
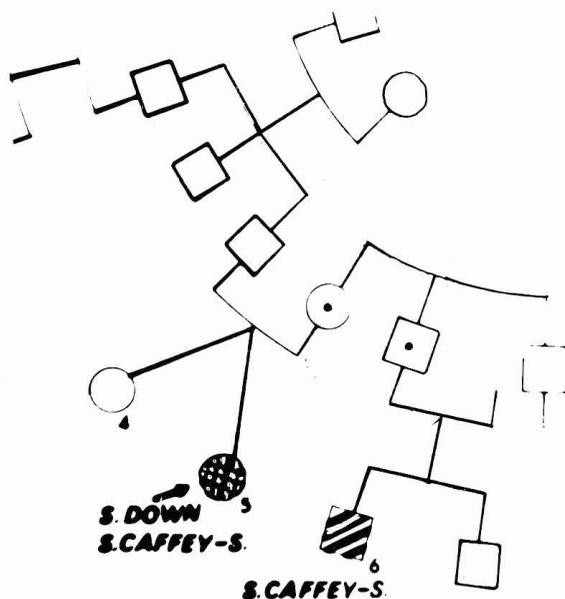


FIG. 2. a y b: Dos lactantes (uno de ellos síndrome de Down mosaico y gemela de otra sana), presentan S. de Caffey-Silverman, mientras que sus padres y hermanos no lo mostraron. Autosómica D. con penetrancia variable

Otra consideración a tomar es la Penetrancia o capacidad de manifestarse el gen. Así, en la Hiperóstosis Cortical de Caffey, de patrón AD, se dan fenómenos de generación saltada, o sea, que algunas personas que llevan el gen de la afección no la manifiestan, como apreciamos en la fig. 2 en donde 2 niños de la misma familia presentaron la enfermedad y los familiares que los unen no la tuvieron (9). Cuando el gen está presente pero la manifestación clínica es variable, de más o menos gravedad o levedad, se habla de Expresividad y así vemos formas de Exóstosis Múltiples familiares (10) AD muy floridas (habitualmente varones) frente a otras atenuadas (fig. 3) o la familia en la que el hijo con Osteogénesis Imperfecta Tarda AD tuvo sólo 2 fracturas mientras su madre hizo 14 en el mismo plazo de tiempo.



FIG. 3. Exostosis ósea como muestra de afección generalizada que se transmite bajo patrón autosómico dominante

Lo visto hasta ahora ha de reflejarse en el Arbol Genealógico (11), elaborado exhaustivamente, con detalle, registrando consanguinidad, tallas, deformidades... a través de documentos lo más objetivos posibles como en este caso, las fotografías o la radiología. Veán por ejemplo cómo a Toulouse Lautrec (fig. 4), debido a su baja talla, la hipoplasia mandibular oculta bajo la barba, el acortamiento de miembros, las fracturas de fémur y el ser hijo de pareja consanguínea, se le tipificó (Maroteaux) de Picnodisóstosis diagnóstico



FIG. 4. Henri de Toulouse Lautrec, probablemente padeció Picnodisóstosis autosómica recesiva

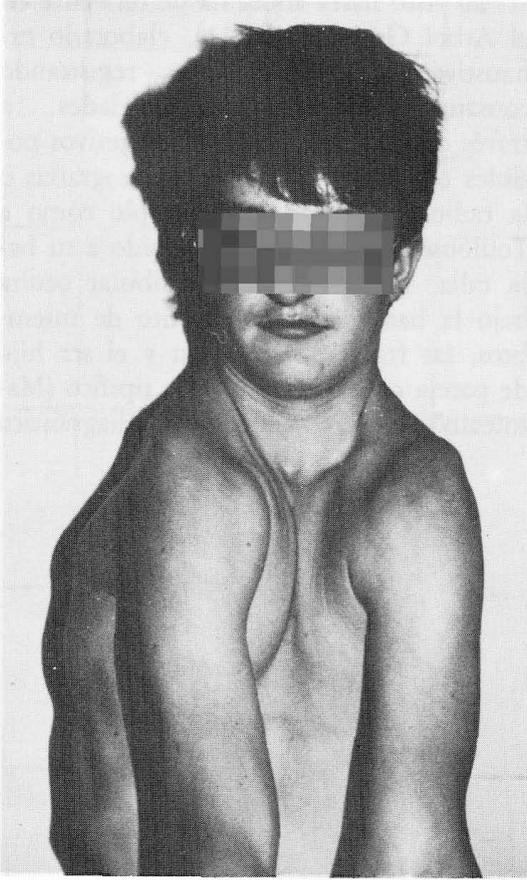


FIG. 5. a

imposible si no existieran autorretratos, fotografías y literatura sobre su vida.

A pesar de todo, la duda surge como en cualquier otro aspecto de la medicina. Una afección rara, de diagnóstico no seguro, de genética dudosa, que surge esporádicamente en una familia «limpia», plantea serios problemas al genetista a la hora del asesoramiento. Incluso en entidades bien conocidas, lo excepcional puede darse, como en la familia de la fig. 5 en donde 2 de 3 hijos, varón y hembra, muestran la forma completa de la Osteocondrodisplasia Cleido Pubo Dento Craneal (12), siendo sus padres clínica y radiológicamente normales. La chica ha tenido un hijo no afecto. No hay consanguinidad parental, pero la primera sugerencia sería la de estar ante un patrón AR. Sin embargo, en una familia previa publicada por Hawkins (13), uno de los 3 hermanos afectados hijos de padres indemnes, tuvo 1 hijo con la displasia. Se plantea la duda entre un gen no penetrante en uno de los dos abuelos, la repetición de mutaciones germinales en los gametos de uno de éstos, el mosaico gonadal para esa genopatía específica o in-

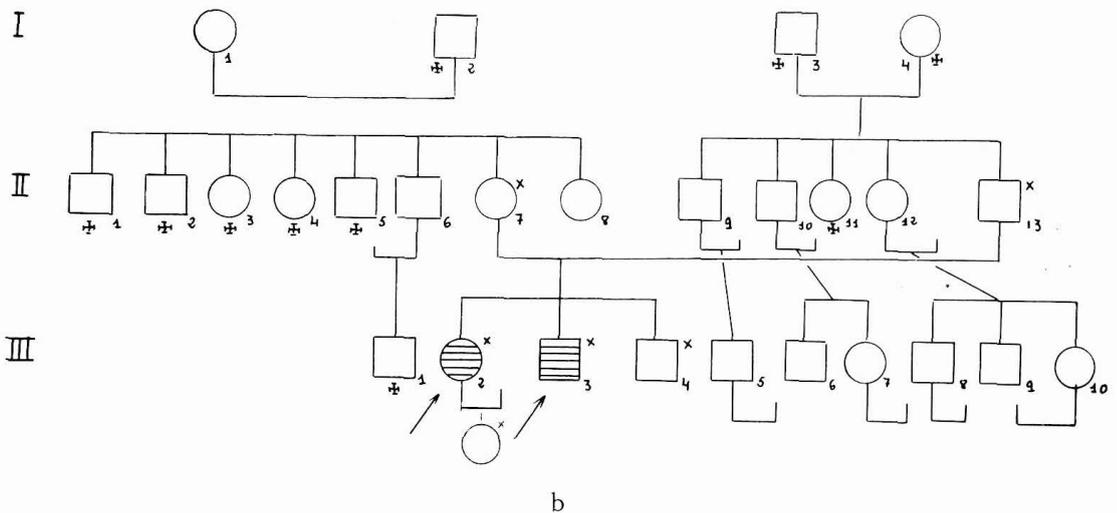


FIG. 5. a) Paciente III-3 afecto de Displasia Cleidocraneal (frente amplia, barbilla pequeña, clavículas hipoplásicas). b) Arbol genealógico: se plantea la duda de un patrón recesivo

cluso el divorcio entre la paternidad biológica y la legal.

Estas situaciones excepcionales, de escasa o nula manifestación de un gen dominante, se dan asimismo en Osteogénesis Imperfecta Tarda (14-15) y de ahí la necesidad de objetivar la osteoporosis, la altura de los cuerpos vertebrales... estudiar la composición del colágeno en algunas formas así como plantear el diagnóstico por DNA; o detectar la deformidad de Madelung en los padres de niños con Discondrosteosis de Leri o ésta en los de la Displasia Mesomélica de Langer (fig. 6).

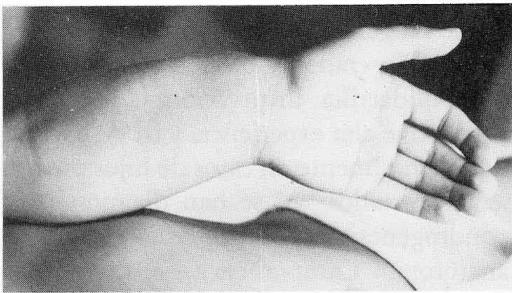


FIG. 6. Deformidad y acortamiento mesomélico en un niño con S. de Langer: talla baja, tibias cortas, piernas incurvadas... y padres con Discondrosteosis

Si hemos llegado a una conclusión respecto al caso planteado, viene la hora de la información en la que se explica a los padres el resultado del estudio, acompañándonos de esquemas sencillos para cada tipo de herencia, tal como los recogidos en las figuras 7 y 8, que son las situaciones más frecuentes. Es preciso ser claros y concretos en la explicación, pues se suele comprender bien la causa de un traumatismo o la consecuencia de una infección, pero la relación entre gen y enfermedad es más etérea para la generalidad, salvo si es una forma familiar. Es preciso no recalcar el hecho justificativo de la endogamia en

las situaciones recesivas a fin de evitar sentimientos de culpabilidad. Otra consideración es que el consejo genético pierde efi-

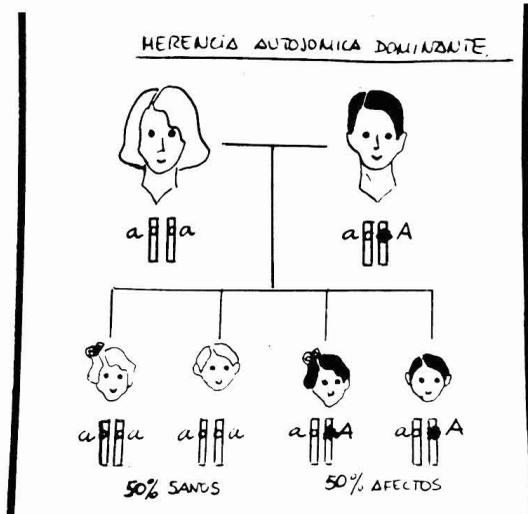


FIG. 7. Modelo teórico de probabilidades de transmisión AD en la que el gen mutado es A y el recesivo «sano», es «a»

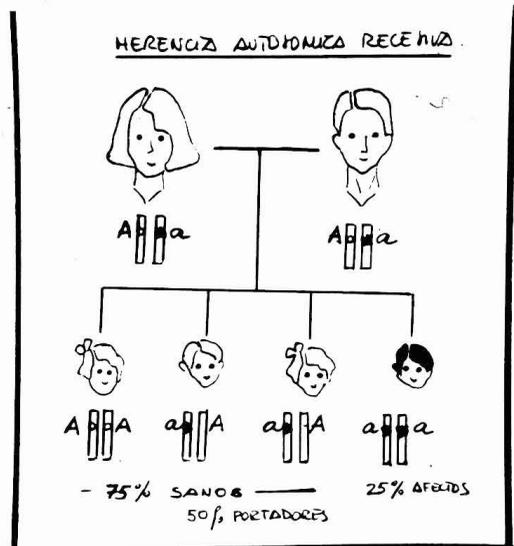


FIG. 8. Esquema en el que se ejemplariza la descendencia de 2 portadores sanos de un gen recesivo «a»

cacia si se efectúa cuando el siguiente embarazo está en curso, y de ahí la importancia de su realización precoz.

En la transmisión AD, a partir del surgimiento del primer caso, por neomutación —caso por ejemplo de la Acondroplasia que tiende a aparecer con la edad avanzada del padre (16, 17) aunque con más mortalidad si el progenitor es joven—, el 50 % de los hijos/as de los afectos es de esperar lo sean igualmente, mientras que los hijos de los sanos así lo serán (a excepción de alguna familia extraordinaria) (18). De la unión de dos personas afectas las probabilidades teóricas son las recogidas en la fig. 9, siendo destacable que por ejemplo el enfermo de Acondroplasia Homocigota lo es en grado tan severo que suele fallecer precozmente.

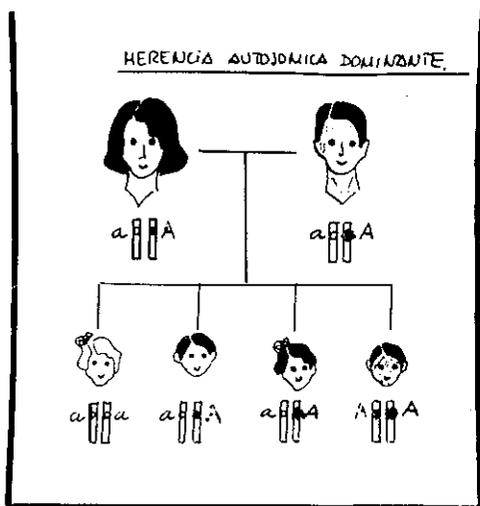


FIG. 9. De la unión de dos afectos de enfermedad autosómica dominante, surgen formas homocigotas (AA), graves o mortales, como en la Acondroplasia

En las formas AR (fig. 8), se halla con frecuencia, consanguinidad entre los padres, sanos por lo demás, pero portadores

del gen recesivo y por definición heterocigotos. La probabilidad de hijos enfermos, desconocido en general «a priori», es del 25 % en cada embarazo, con la consideración de que dependiendo de la entidad, la supervivencia postnatal de los afectos tiende a ser menor o incluso nula: Osteogénesis Imperfecta Letal (tipo II), Acondroplasia y Displasia Tanatófora, Osteopetrosis Precoz...

Queda por último el comentar algunos aspectos del Diagnóstico Prenatal de las Displasias óseas. Se realiza fundamentalmente a través de la ecografía de tiempo real y alta resolución a partir de la semana 16 —un caso de Ellis Van Creveld a las 13 semanas (19)—, con medición exhaustiva de diámetros y longitudes, así como valoración de ecogenicidad de cuerpos vertebrales y osificación craneal, relación per.cef./per.abd., polidactilia, incurvaciones... Su realización exige alta experiencia y ha de hacerse fundamentalmente en casos de hijos previamente afectados; así se han diagnosticado Acondroplasia, Acondroplasias, Displasia Tanatófora, Campomelia, Osteogénesis Imperfectas... (20-21). Se han ensayado otros métodos tales como la medición del pirofosfato en líquido amniótico en casos de Osteogénesis Imperfecta (22), con resultados aleatorios; la radiación X que ha de ser tardía y a modo confirmatorio si acaso del hallazgo ecográfico; la resonancia magnética (23), que precisa de la inmovilización fetal con curare para su realización y que junto a la inseguridad aún de sus efectos secundarios en el feto, la hacen no práctica; y el estudio del DNA en vellosidades coriales para algunas formas dominantes en familias informativas de Osteogénesis Imperfecta (24-26), única displasia con localización genética confirmada en cromosoma 7q (21-22) y 17q (21-22) codificando la cadena alfa 2 y alfa 1 del colágeno I, respectivamente que abre las puertas a un futuro ilusionante que permita descubrir las causas íntimas de estas afecciones invalidantes y su curación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MAROTEAUX, P.: *Ostéochondrodysplasies*. En *Maladies Osseuses de l'enfant*, de MAROTEAUX, P. Flammarion Méd-Sc. 1974. Paris.
2. BUENO, M.: *Enfermedades óseas constitucionales*. En *Tratado de Pediatría*, de CRUZ, M. Espaxs, 1989, Barcelona.
3. SANTOLAYA, J. M. y DELGADO, A.: *Displasias óseas*. Salvat, 1988, Barcelona.
4. SÁNCHEZ VILLARES, E. y FERNÁNDEZ CALVO, J. L.: *Anomalías óseas constitucionales en el niño*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1973. XIV: 159-181.
5. CRESPO HERNÁNDEZ, M. y cols.: *Osteocondrodysplasias*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1973, XIV: 293-313.
6. PLASENCIA AMELA, A. y cols.: *Consejo Genético*. An. Esp. Pediatr. 1987, 27: 130-134.
7. *International nomenclature of constitutional diseases of bone*. Ann. Radiology, 1983; 26: 457-462.
8. LANGER, L. O. y SCOTT, CH. I.: *Birth Defects: Atlas and Compendium*. Bergsma D. 1979; N. York.
9. ALVAREZ BERCIANO, F. y cols.: *Hiperostosis cortical infantil (Síndrome de Caffey-Silverman)*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1980; XXI: 47-56.
10. ALVAREZ BERCIANO, F. y cols.: *Exostosis cartilaginosa múltiple: A propósito de dos observaciones*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1977; XVIII: 379-388.
11. FERNÁNDEZ TORAL, J. y cols.: *Consejo Genético y Pediatría*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1979; XX: 19-36.
12. FERNÁNDEZ TORAL, J. y cols.: *Osteocondrodysplasia cleido pubo dentro craneal (Síndrome de Marie-Saiton)*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatr. 1976; XVII: 421-438.
13. HAWKINS, F. C. y cols.: *Dos casos de disostosis cleidocraneal en una familia*. Bol. Soc. Ped. Madrid 1976; XXII: 82-86.
14. SYKES, B. y cols.: *Osteogenesis Imperfecta is linked to both type I collagen structural genes*. Lancet ii, 86: 69-72.
15. WALLIS, G. y col.: *Mutations linked to the pro alfa 2 (I) collagen gene are responsible for several cases of osteogenesis imperfecta type I*. J. Med. Genet. 1986; 23: 411-416.
16. THOMPSON, J. N. y cols.: *Achondroplasia and parental age*. The New England J. of Med. 1986; 314: 521-522.
17. LENZ, W.: *Anomalías del crecimiento y forma corporal*. En *Genética Humana II*, de BECKER, P. E. Pág.: 65-117. Toray, 1966; Barcelona.
18. FRYNS, J. P. y cols.: *Germinal mosaicism in achondroplasia: a family with 3 affected siblings of normal parents*. Clin. Genet. 1983. 24: 156-158.
19. WELDNER, B. M.; PERSSON, P. H. e IVARSSON, S. A.: *Prenatal diagnosis of dwarfism by ultrasound screening*. Arch. of Dis. in Child. 1985; 60: 1.070-1.072.
20. SILENCE, D. W.; RIMOIN, D. L. y LACHMAN, R.: *Neonatal Dwarfism*. Ped. Clin. Nort. Am. 1987; 25: 453-455.
21. BRONS, J. T. y cols.: *Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1988; 159: 176-181.
22. GARNER, K. L. y cols.: *Evaluations of inorganic pyrophosphate in amniotic fluid as a mode of prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta*. Pren. Diagn. 1984; 4: 109-112.
23. SARDA, P. y cols.: *Strategie actuelle des dépistage et diagnostic prénatals*. La Médic. Infantile. 1989; 5: 351-357.
24. TSIPOURAS, P. y cols.: *Prenatal prediction of osteogenesis imperfecta (OI tipe IV): exclusion of inheritance using a collagen gene probe*. J. Med. Genet. 1987; 24: 406-409.
25. SARDA, P. y CLAUSTRES, M.: *Diagnostic prénatal des Maladies monogéniques par génie génétique*. Principes généraux. La Médic. Infantile. 1989; 5: 371-377.
26. MCKUSICK, V. A.: *Mendelian Inheritance in Man*. Johns Hopkins H. Med. P. 1988; Baltimore.

*Petición de Separatas:*

JOAQUÍN FERNÁNDEZ TORAL  
 Avda. de Galicia, 8-2  
 33005 OVIEDO