



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



CASO CLÍNICO

Diagnóstico ecográfico de 2 casos de displasias esqueléticas con alteración en la mineralización. Papel de la ecografía 3D



Y. Emergui Zrihen, R. Garcia Rodríguez*, R. Garcia Delgado, M. Armas Roca,
A. Romero Requejo, M. Medina Castellano y J.A. García Hernández

Unidad de Diagnóstico Prenatal y Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 6 de octubre de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Hipomineralización;
Displasia esquelética;
Acondrogénesis;
Osteogénesis
imperfecta

KEYWORDS

Hypomineralisation;
Skeletal dysplasia;
Achondrogenesis;
Osteogenesis
imperfecta

Resumen Las displasias esqueléticas que cursan con alteraciones en la mineralización son difíciles de diferenciar desde el punto de vista ecográfico, debido a que comparten características comunes unas con otras. Es importante conocer el diagnóstico exacto de estas entidades para realizar un asesoramiento adecuado. El uso de la ecografía tridimensional (3D), la navegación multiplanar y las reconstrucciones nos permite visualizar mejor ciertas características ecográficas de este tipo de alteraciones, que nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

Se presentan 2 casos de fetos afectados de displasias esqueléticas letales con alteración en la mineralización ósea diagnosticados prenatalmente y su dificultad en el diagnóstico.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of 3D ultrasound in the diagnosis of skeletal dysplasias with hypomineralisation. Report of two cases

Abstract Skeletal dysplasias with hypomineralisation are difficult to distinguish by ultrasound because they share common features. It is very important to determine the exact diagnosis and provide appropriate counselling to parents for future pregnancies. The use of 3D ultrasound, multiplanar navigation and reconstructions allows better visualization of certain ultrasonographic features of these types of alteration, which can help to establish the differential diagnosis. We report the cases of two fetuses with skeletal dysplasias and hypomineralisation and the difficulties of the differential diagnosis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquelgarciarod@gmail.com (R. Garcia Rodríguez).

Introducción

Las displasias esqueléticas son un grupo heterogéneo de anomalías genéticas raras que afectan a 2,4-4,5 de 10.000 recién nacidos¹⁻⁶.

Estas anomalías, consideradas globalmente, suelen acompañarse de hallazgos ecográficos llamativos que las hacen fácilmente diagnosticables mediante ecografía. Sin embargo, al ser entidades relativamente poco frecuentes, y compartir hallazgos ecográficos muchas de ellas, su diagnóstico histológico o identificación precisa puede resultar muy difícil.

Las displasias esqueléticas que cursan con hipomineralización cursan con trastornos severos del desarrollo del hueso y cartílago y, generalmente, son difíciles de diferenciar desde el punto de vista clínico-radiológico. Es necesario realizar estudios anatomopatológicos y genéticos que pueden ser complejos y costosos para poder conocer el diagnóstico exacto y proporcionar un asesoramiento adecuado a los progenitores para futuras gestaciones.

Las displasias esqueléticas más frecuentes, y que cursan con alteraciones en la mineralización son: la acondrogenesia, hipocondrogenesia tipo I, la osteógenesia imperfecta tipo

II y la hipofosfatasa. Hoy en día el uso de la ecografía tridimensional, la navegación multiplanar y las reconstrucciones nos permite visualizar las extremidades, los rasgos faciales y ciertas características ecográficas de este tipo de alteraciones, que nos puede ayudar en el diagnóstico diferencial.

Se presentan 2 casos de fetos afectados de la mineralización ósea diagnosticados prenatalmente y su dificultad en el diagnóstico diferencial.

Caso 1

Se trata de una gestante de 42 años, sin antecedentes de interés, sin historia de consanguinidad, con 3 cesáreas previas y 3 hijos sanos. Acude a la unidad de diagnóstico prenatal en la semana 26 con la sospecha ecográfica de displasia esquelética. La paciente no se había realizado ecografías previas hasta ese momento.

En el estudio ecográfico se observó una micromelia severa (fig. 1), y mediante reconstrucción 3D se visualizó una anomalía en las manos, con dedos juntos y pequeños, de aspecto edematoso y con posición anormal. La calota fetal presentaba una morfología anormal, con traslucidez ecográfica



Figura 1 Micromelia severa. Reconstrucción tridimensional de las extremidades fetales objetivando acortamiento severo asociado a aspecto edematoso de las extremidades por exceso de tejidos blandos. Braquidactilia.

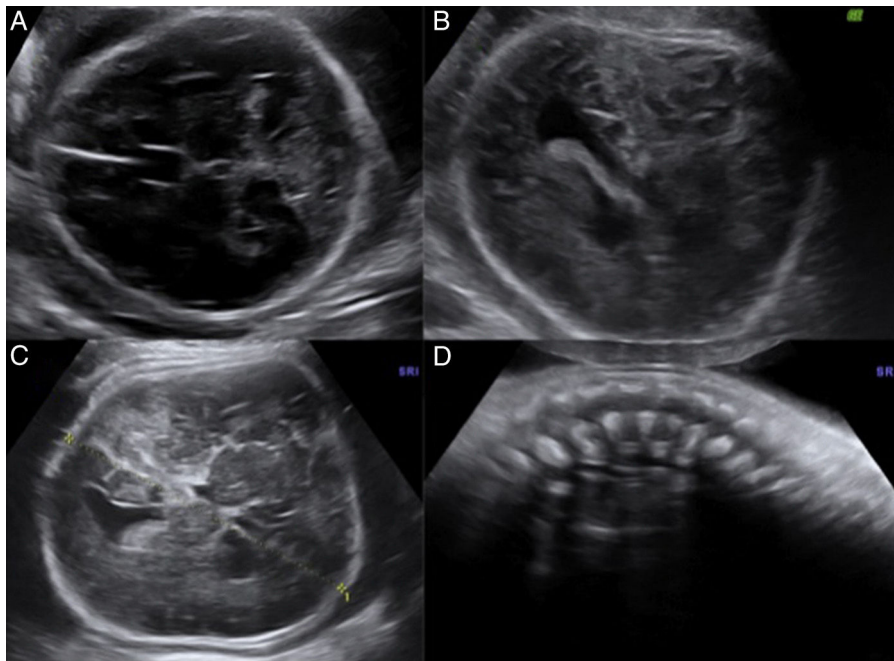


Figura 2 A, B y C. Corte axial del cerebro fetal, objetivándose hipomineralización de la calota fetal, produciéndose deformidad de la misma al presionar con transductor. D. Hipomineralización de la columna.

que permitía una visualización de las estructuras encefálicas de ambos lados con claridad, y que a la presión con el transductor se producía una depresión del hueso, hallazgos que traducen una hipomineralización ósea. Las costillas y la columna vertebral también presentaban disminución de la osificación (fig. 2).

En la valoración del perfil fetal presentaba una micrognatia. Mediante la reconstrucción 3D se visualizó además otros rasgos de la cara, como un pliegue debajo del mentón y un cuello corto, la cara plana, el puente nasal deprimido (fig. 3).

El tórax era hipoplásico, las costillas hipocogénicas y presentaba una cardiomegalia relativa (fig. 4)

Dados los hallazgos se establece el diagnóstico de displasia esquelética con alteración de la mineralización, siendo lo

más probable un caso de acondrogénesis tipo I. La paciente decidió continuar con la gestación. En la semana 32 se objetiva un polihidramnios severo que requirió de 2 amniotomías por sintomatología respiratoria de la paciente, realizándose estudio del cariotipo en líquido amniótico siendo 46, XY normal, y estudio de acondroplasia que fue negativo. En nuestro centro no se dispone de estudios de array prenatal, por lo que no se realizó.

Dado que era un feto inviable se permitió un intento de parto vía vaginal, aunque la gestante tenía 3 cesáreas previas. Se produjo un parto eutócico sin incidencias en la semana 39 + 3, naciendo un varón que pesó 1.935 g, y falleció a los 30 min. Se realizó radiografía simple al feto (fig. 5) visualizándose una micromelia severa con hipomineralización en la columna lumbar predominantemente, el sacro, el

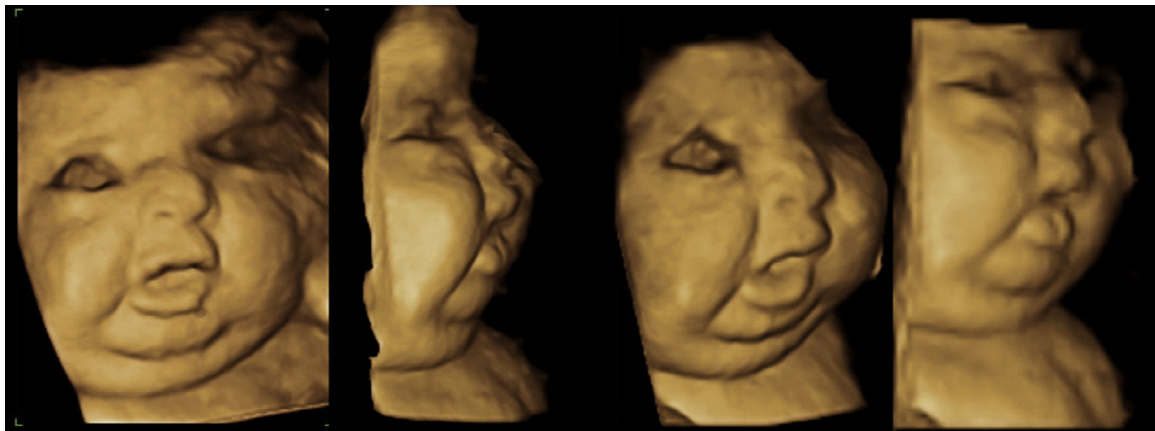


Figura 3 Reconstrucción tridimensional de la cara del feto con micrognatia, aspecto edematoso o hidrópico. Cuello corto, frente prominente, de cara ancha y amplia.

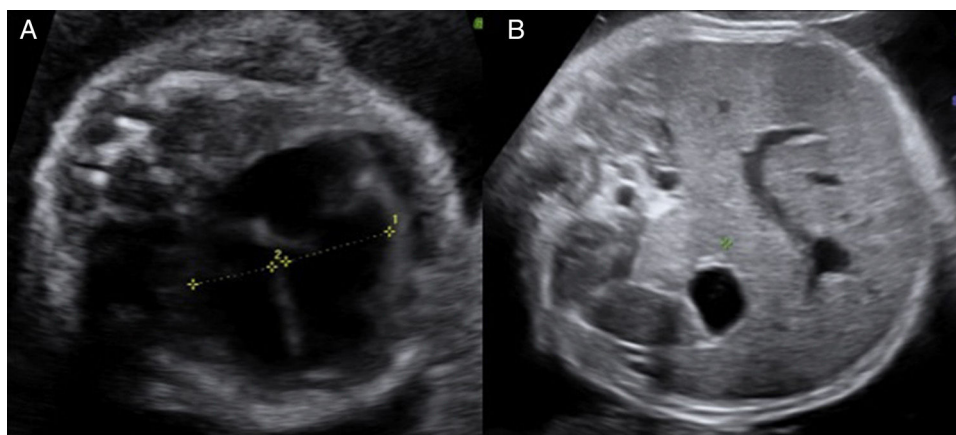


Figura 4 A. Hipoplasia torácica con cardiomegalia relativa y derrame pericárdico leve. B. Costillas hipopecoicas, desmineralizadas.

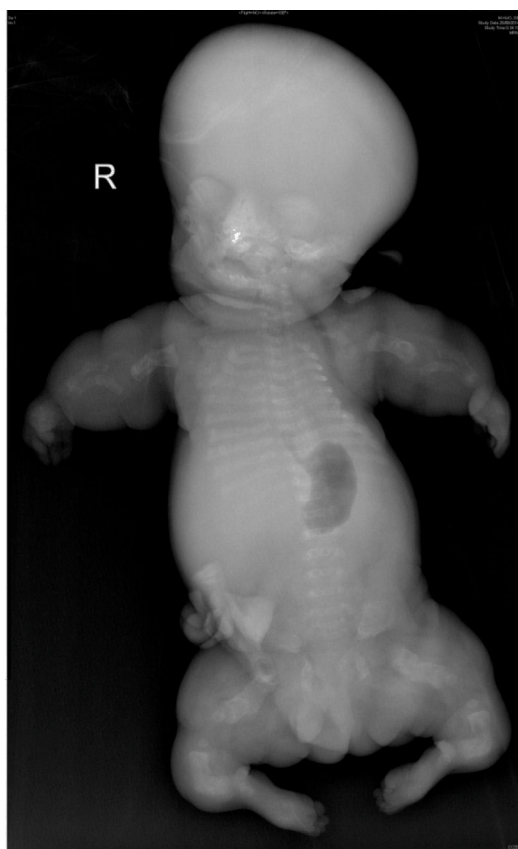


Figura 5 Radiografía simple posmortem: osificación vertebral deficiente con hipomineralización de huesos del sacro, pubis e isquion, huesos largos acortados y en ambos extremos del húmero hay ensanchamiento metafisario. Tórax estrecho con costillas cortas hipomineralizadas y con fracturas.

pubis y el isquion; el tórax era anormal, pequeño, con forma de campana.

Aunque se intentó realizar un diagnóstico genético diferencial, mediante la biopsia cutánea, la contaminación de la muestra tomada impidió el aislamiento del ADN genómico.



Figura 6 Aspecto macroscópico fetal. Micromelia severa, aspecto edematoso, facies anómala con cráneo anormal. Disposición anormal de manos y pies.

Sin embargo, en el estudio macroscópico fetal se visualizó una cabeza grande con fascias anormal, como en la reconstrucción 3D, y micromelia severa con braquidactilia (fig. 6). No se hizo estudio histopatológico por deseo de la paciente.

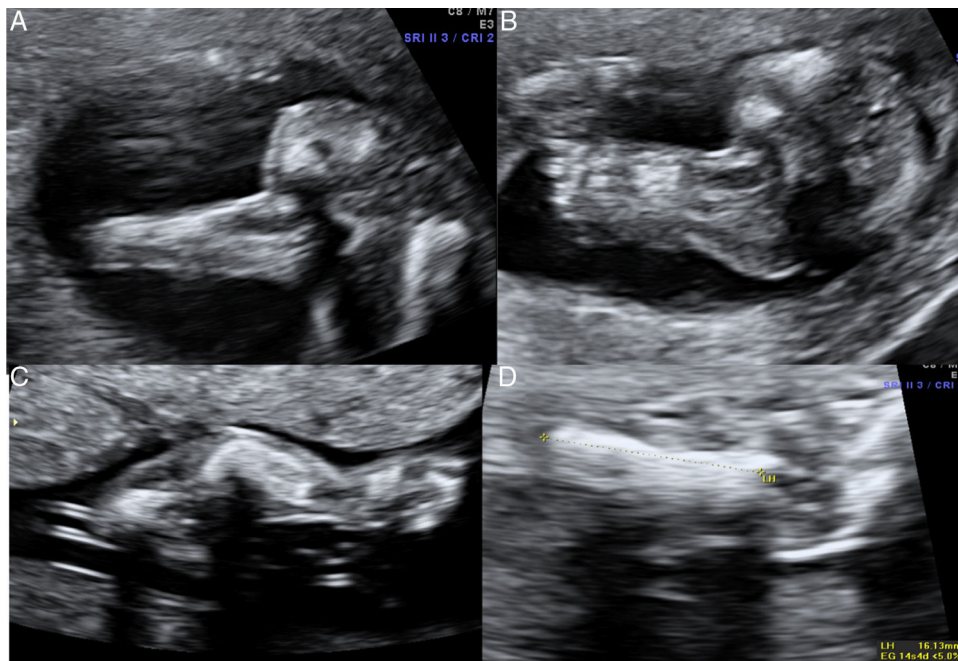


Figura 7 Micromelia severa de las extremidades.

Caso 2

Se trata de una secundigesta de 35 años con un embarazo y parto eutócico anterior, sin incidencias, sin antecedentes familiares ni personales de interés, sin historia de consanguinidad, con gestación conseguida por técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro*), que es remitida en la semana 19 + 5 por sospecha de displasia esquelética.

En el estudio ecográfico fetal se visualizó un feto de sexo femenino que presentaba una micromelia severa (fig. 7), a expensas de un acortamiento grave de todos los huesos largos. Además presentaba una hipomineralización de la calota fetal, que se veía tanto en el corte medio sagital como en los cortes axiales, objetivándose los huesos de la calota finos, que permiten una clara visualización de las estructuras encefálicas y que al presionar con el transductor sobre la misma se deforman (fig. 8). El tórax estaba hipoplásico, con una cardiomegalia relativa y desproporción toracoabdominal, con ratio de 0,55 (fig. 9).

Dados los hallazgos ecográficos se establece como sospecha diagnóstica una acondrogénesis tipo 1A, y dado el pronóstico letal de esta enfermedad se decide la interrupción de la gestación. En el estudio anatomopatológico no se filia el tipo de displasia esquelética. En el examen macroscópico se objetivan múltiples fracturas, predominantemente en las extremidades inferiores. Llamaba la atención que el acortamiento de los huesos no era tan severo como se había visto en la ecografía, sino que estaban acortados por las fracturas que presentaban, por lo que se pensó que pudiera tratarse de una osteogénesis imperfecta tipo II (fig. 10).

Discusión

Las displasias esqueléticas con alteración en la mineralización son entidades poco frecuentes. Se estima que representan el 5% de las anomalías genéticas en el periodo neonatal⁴. La hipomineralización se produce por alteraciones genéticas en las proteínas que intervienen en la

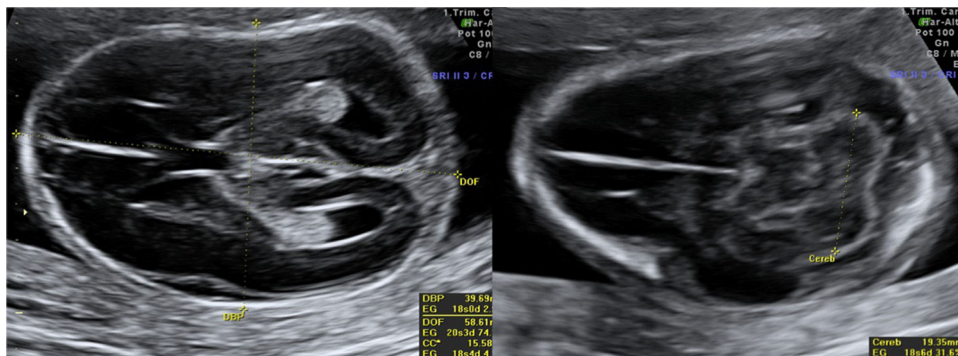


Figura 8 Hipomineralización de la calota fetal.

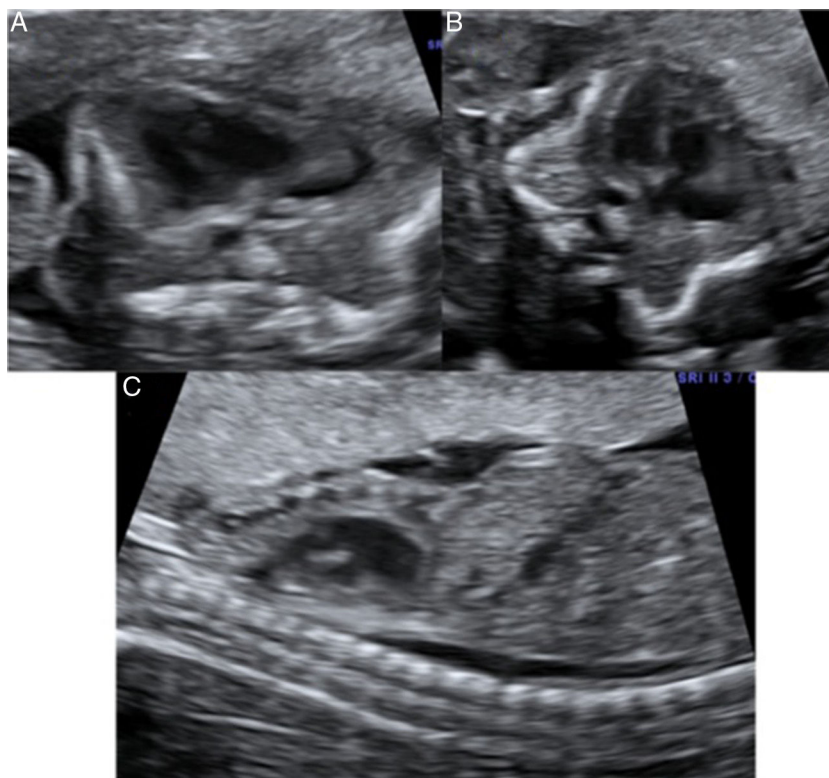


Figura 9 A y B) Corte axial del tórax fetal, se visualiza un tórax pequeño con caja torácica estrecha y corazón de tamaño normal pero que impresiona de mayor tamaño por lo que se diagnostica de hipoplasia torácica con cardiomegalia relativa. C) Corte longitudinal del tórax fetal. Se objetiva un tórax pequeño en relación con el abdomen fetal.

formación ósea. Las anomalías genéticas que afectan el desarrollo del sistema esquelético son muy numerosas. En el año 2010 se realizó una revisión de los diferentes tipos de displasias esqueléticas u osteocondrodisplasias en las que

se incluyeron 456 y se agruparon en 40 grupos, según criterios moleculares, bioquímicos y/o radiológicos. De ellos 316 se asociaron con mutaciones de uno o más de 226 genes diferentes⁵. El tipo de herencia de las displasias



Figura 10 Estudio macroscópico fetal. Extremidades acortadas por múltiples fracturas óseas.

Tabla 1 Características diferenciales clínico-radiológicas de los tipos de acondrogénesis

Herencia	Tipo 1 A (Houston-Harris) Autosómica recesiva	Tipo 1 B (Parenti-Falcaro) Autosómica recesiva	Tipo 2 (Langer-Saldino) Autosómica dominante/espóradica
Gen, proteína afectada	COL2A1 locus 12q13.1, colágeno tipo 2	DTDST, locus 5q32-33, SLC2GA2 transportadora de sulfato	TRIP11, locus 14Q32.12, proteína asociada a microtúbulos del Golgi, 210-kDa; GMAP210
Extremidades	Huesos largos extremadamente cortos, metáfisis irregulares, «huesos rectangulares», adelgazamiento cóncavo terminal, así como afectación mayor de fémur, radio y cúbito	Micromelia severa. Braquidactilia. Pies equino-varos	Micromelia generalizada que afecta a ambos segmentos de los miembros. Los huesos largos son cortos y anchos, toscos, con metáfisis moderadamente alargadas e irregulares. A veces, defectos verticales, peronés relativamente largos, salvo los huesos cortos de las manos y de los pies
Osificación calota	Hipomineralización. Calota grande. Cara plana. Cuello corto	Hipomineralización. Bóveda craneal muy grande. Cuello corto. Cara plana	El cráneo está normalmente mineralizado (en algún caso existe un defecto de la osificación por detrás del foramen magnum con aumento del espacio intervertebral)
Tórax	Hipopláxico con costillas pequeñas, irregulares con fracturas, y en forma de barril. Arcos costales cortos, irregulares y horizontales. Clavículas cortas y anchas	No fracturas costales. Hipoplásico y estrecho. Costillas cortas	Las costillas son hipoplásicas y ensanchadas en la unión condrocostal y posteriormente; los núcleos de osificación del esternón están ausentes, los omóplatos son pequeños y de morfología cuadrada; las clavículas están relativamente alargadas
Columna	Hipomineralización de los pedículos Ausencia o retardo grave de la osificación de cuerpos vertebrales	Pedículos vertebrales se encuentran osificados.	Hipomineralización de los cuerpos vertebrales, son muy hipoplásicos, de aspecto ovoideo o aplanado con aumento del espacio intervertebral; no es infrecuente la ausencia de osificación del sacro, de los cuerpos de las vértebras cervicales o de ambos a la vez
Caderas	Ausencia o retardo grave de la osificación del sacro. Íleon pequeño, arqueado y crenado; osificación retardada de pubis e isquion		Las ramas isquiopúbicas, los centros epifisarios y los núcleos tarsianos no están osificados
Histología	Matriz cartilaginosa normal, con inclusiones intracitoplasmáticas en los condrocitos	Alteración de la matriz cartilaginosa, con fibras de colágeno engrosadas, que rodean los condrocitos dando una imagen en anillo	Cartilago con incremento de los vasos y fibrosis perivascular y vacuolas en «queso suizo»
Cara	Micrognatia	Micrognatia	Micrognatia
Abdomen	-	Redondeado y prominente	-
Anomalías asociadas	-	Polihidramnios, hernia umbilical o inguinal	Fisura en paladar posterior
Hidrops/edema	Sí	Sí	Sí

esqueléticas puede ser autosómica dominante, recesiva, ligada al X dominante o recesiva y ligada al Y⁵. La mayoría de estas anomalías se originan de nuevas mutaciones dominantes, y las autosómicas recesivas se producen en familias sin antecedentes de displasias esqueléticas⁶. Es importante conocer el modo para aconsejar para futuras gestaciones, y además debe indagarse en la historia familiar para ayudarnos en el diagnóstico.

Desde el punto de vista ecográfico, en el caso de una sospecha de displasia esquelética debe: medirse todos los huesos largos, clasificar el acortamiento según el segmento (rizomelia, mesomelia, acromelia, macromelia), evaluar la calidad ósea (mineralización, fracturas, deformidades, ausencia de huesos) evaluarse el cráneo fetal, su biometría y su osificación y morfología, la circunferencia abdominal, la mandíbula, la clavícula, la escápula, la circunferencia torácica. La ratio fémur/pie, que se mantiene en torno a 1 durante toda la gestación. También debe evaluarse el perfil (abombamiento glabelar, puente nasal plano, micrognatia), la cara y las orejas, los cuerpos vertebrales (platispondilia, mineralización, hemivértebras...), las manos y pies (braquidactilia, anomalías posicionales) y cantidad de líquido amniótico^{6,7}.

Debe evaluarse si es una displasia letal o no letal. La letalidad ocurre en las displasias esqueléticas como

resultado una circunferencia torácica pequeña que produce hipoplasia pulmonar. Desde el punto de vista ecográfico la ratio tórax/circunferencia abdominal $<0,6$ y la ratio fémur/circunferencia abdominal menor a 0,16 son altamente sugestivas de letalidad⁶⁻⁸.

El diagnóstico genético es el *gold standard* para el diagnóstico de las displasias esqueléticas^{7,9}. Existe una página Web de libre acceso que puede orientarnos en cuanto al diagnóstico genético prenatal según los hallazgos o la sospecha diagnóstica, que es: <https://www.genetests.org/>

Desde el punto de vista morfológico el diagnóstico correcto oscila entre un 60-70% en los últimos 15 años, y variable según el tipo de displasia estudiada, siendo de un 80-90% para las anomalías asociadas a la alteración de la mineralización¹⁰.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con acondroge- nesis, osteogénesis imperfecta tipo II, la hipofosfatasa tipo I y la displasia tanatofórica, que representan las displasias esqueléticas letales más frecuentes.

Las acondroge- nesis son displasias esqueléticas letales que cursan con trastornos severos en el desarrollo del hueso y el cartilago¹¹. La incidencia de la acondroge- nesis es de 1/40.000 recién nacidos vivos⁵. Se divide en 2 tipos según los hallazgos clínicos y radiológicos. El tipo I o tipo Faccaro-Houston-Harris, el tipo II o de Langer-Saldino. La

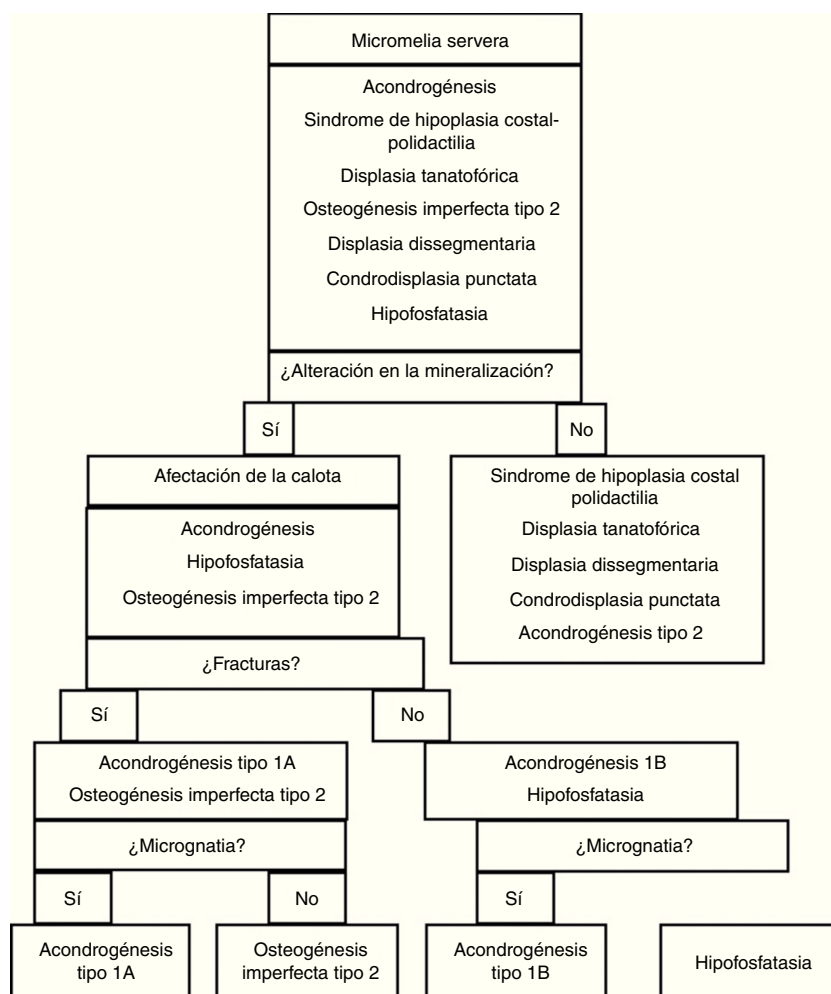


Figura 11 Algoritmo de diagnóstico diferencial.

tipo I se divide en 2 subtipos, la IA y la IB según criterios histológicos¹². Las características clínico-radiológicas se describen en la [tabla 1](#).

La osteogénesis imperfecta tipo II es de las displasias esqueléticas letales más frecuentes, junto con la displasia tanatofórica; su incidencia es de 1-2/100.000 y presenta una herencia autosómica dominante o recesiva, con defecto en el gen que codifica las proteínas alfa-1 procógeno (COL1A), alfa-2 procógeno (COL2) localizadas en los cromosomas 7 y 17⁵. Cursa con hipomineralización de la calota fetal, acortamiento de huesos largos por las múltiples fracturas asociadas, fracturas costales múltiples y tórax en forma de campana con hipoplasia torácica.

La hipofosfatasa tipo I es una enfermedad rara, con incidencia de 1/100.000¹², autosómica recesiva, que presenta hipomineralización ósea, excepto en las clavículas, micromelia severa e hipoplasia torácica. Esto es causado por una baja o nula actividad de la fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (TNSALP), causada por la mutación del gen ALPL localizado en el locus 1p36. 1-p34^{5,6}.

La displasia tanatofórica es otra entidad que debemos tener en cuenta. Tiene una incidencia de 1/100.000, y está causada por mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico. Presenta macromelia severa, pero las extremidades son más largas que en la acondrogénesis, el tórax es hipoplásico, con cráneo en forma de trébol (en la tipo II) grande, con osificación adecuada y con frente prominente. Se diferencia del resto en que la mineralización no está afectada.

Es importante realizar un estudio multidisciplinar, genético, anatomopatológico, clínico y radiológico para llegar al diagnóstico y realizar asesoramiento. La identificación genética puede realizarse en 2/3 de los casos¹³. En nuestro caso el diagnóstico clínico y radiológico fue suficiente para establecer el pronóstico pero, lamentablemente, no se pudo completar el estudio del tipo exacto de acondrogénesis, para poder realizar asesoramiento apropiado a estas gestantes para futuras gestaciones. Por ello la importancia del conocimiento que debemos tener sobre el diagnóstico prenatal de estas enfermedades para evitar que esto pueda ocurrir.

Se ha elaborado un algoritmo diagnóstico que nos permite orientar ante qué tipo de displasia con alteración de la mineralización nos encontramos ([fig. 11](#)).

Se ha valorado la utilidad de la ecografía 3D en el estudio de la cara fetal, la valoración del contorno nasal, las

suturas, la micrognatia, la valoración de las manos y los pies y da mayor información que la ecografía 2D en estos casos⁸. En nuestros casos los hallazgos ecográficos obtenidos mediante la ecografía 3D nos fueron de gran ayuda a la hora de establecer el diagnóstico más probable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: An approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics*. 2008;28:1061-77.
2. Glanc P, Chitayat D, Unger S. Diagnostic ultrasound. The fetal musculoskeletal system, 2, 4th ed Philadelphia, PA: Mosby; 2011. p. 2192.
3. Lachman RS, Rappaport V. Fetal imaging in the skeletal dysplasias. *Clin Perinatol*. 1990;17:703-22.
4. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet*. 1986;23:328-32.
5. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2010;155:943-68.
6. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2009;11:127.
7. Goncalves LF, Espinoza J, Mazor M, Romero R. Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:115-20.
8. Krakow D, Williams J, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:467-72.
9. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: Changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 1996;61:49-58.
10. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:160.
11. Spranger J. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International Classification of Osteochondrodysplasia. *Eur J Pediatr*. 1992;151:407-15.
12. Fraser D. Hypophosphatasia. *Am J Med*. 1957;22:730.
13. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol*. 2015;42:301-19.