

## Evidencia de heterogeneidad en la displasia disegmentaria

G OLIVAN GONZALVO y M BUENO SANCHEZ

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa».  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

**Resumen.**—La displasia disegmentaria es una forma letal de nanismo neonatal de miembros cortos que se caracteriza clínicamente por facies inusual, cuello corto, tórax estrecho, paladar hendido y reducción de la movilidad articular. Radiológicamente se caracteriza por defectos en la segmentación vertebral y acortamiento y arqueamiento de los huesos largos. Hasta la fecha se han reportado 30 casos. El examen clínico, radiológico e histológico de estos casos de la literatura demuestra la presencia de dos formas distintas de displasia disegmentaria, la forma moderada (tipo Rolland-Desbuquois), caracterizada clínicamente por supervivencia más allá del período neonatal y hallazgos radiológicos similares a la displasia de Kniest, y la forma severa (tipo Silverman-Handmaker), caracterizada por nacer muertos o fallecer en los primeros días de vida y por cambios radiológicos distintos y más severos. La presencia de hermanos afectados, en ambos tipos de displasia disegmentaria, sugiere una transmisión autosómica recesiva. **PALABRAS CLAVE:** Displasia disegmentaria. Anisospndilia. Nanismo neonatal de miembros cortos. Enfermedad ósea constitucional.

### EVIDENCE OF HETEROGENEITY IN THE DYSSEGMENTAL DYSPLASIA

**Abstract.**—The dyssegmental dysplasia is a lethal form of neonatal short-limbed dwarfism in which unusual facies, short neck, narrow thorax, cleft palate, and reduced joint mobility are the characteristic commonly seen. Radiologically, vertebral segmentation defects and short, thick, bowed long bones are the prominent features. To date, 30 cases have been reported. Clinical, radiographic, and histologic examination of these cases of the literature demonstrates the presence of two distinct forms of dyssegmental dysplasia, the milder form (type Rolland-Desbuquois), characterized clinically by frequent survival beyond the newborn period and by distinct radiographic changes resembling Kniest dysplasia, and the severe form (type Silverman-Handma-

ker), characterized by stillbirth or death within the first few days of life and by distinct and more severe radiographic changes. In both types, reports of affected sibs suggest autosomal recessive inheritance. **KEY WORDS:** Dyssegmental dysplasia. Anisospndily. Neonatal short-limbed dwarfism. Constitutional bone disease.

### INTRODUCCION

La displasia disegmentaria (DD) es una forma rara letal de nanismo de miembros cortos, heredada de forma autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas más comunes observadas al nacimiento son estatura corta, facies peculiar, cuello corto, tórax estrecho, miembros cortos e incurbados y reducción de la movilidad articular. Con menor frecuencia presenta paladar hendido y encefalocele. Radiológicamente se caracteriza por una marcada desorganización en la estructura y segmentación de los cuerpos vertebrales (anisospndilia) y huesos largos acortados, gruesos y arqueados (camptomicromelia) (1-14).

El término «displasia disegmentaria» fue acuñado por Handmaker y cols. en 1977 (6) y fue recogido por primera vez en la Nomenclatura Internacional de Enfermedades Oseas Constitucionales en la revisión de 1983 (15). Actualmente, en la última revisión de la misma (16), figura con el número 19 en el grupo de osteocondrodisplasias por defecto del crecimiento de los huesos tubulares y/o columna, identificables al nacimiento.

El concepto DD ha sido utilizado con amplia variabilidad clínica, desde casos severos, como los descritos por Silverman (1969) (1) y Handmaker y cols. (1977) (6), casos moderados como el descrito por Rolland y cols. (1972) (2), a casos leves como los reportados por Langer y cols. (1976) (4), que fueron denominados «displasia de Kniest infantil severa».

La presencia de heterogeneidad en la DD fue sugerida por Gorlin y Lancer (1978) (17) al observar que dos pacientes no relacionados con características clínicas de DD tenían diferente morfología condroósea. Sin embargo, durante los años siguientes el concepto prevalente fue el de variabilidad, más que el de heterogeneidad.

#### Correspondencia:

M Bueno Sánchez.  
Departamento de Pediatría.  
Hospital Clínico Universitario.  
Avda. San Juan Bosco, 15.  
50009 Zaragoza.

Recibido: septiembre, 1989.  
Aceptado: julio, 1990.

Fasanelli y cols. (1985) (11) revisaron la hipótesis de la heterogeneidad y propusieron que se debían distinguir dos formas de DD, la forma letal o tipo Silverman-Handmaker y la forma menos severa o tipo Rolland-Desbuquois. Este concepto de heterogeneidad, identificable en el examen clínico, radiológico y morfológico, fue confirmado por Aleck y cols. (1987) (13) al reportar ocho casos adicionales y revisar los precedentes.

Hasta el momento sólo se han descrito 30 observaciones de esta rara displasia ósea, de los cuales 19 corresponden a la forma severa o tipo Silverman-Handmaker y nueve a la forma moderada de Rolland-Desbuquois. Los dos restantes fueron reportados por Bueno y cols. (10) y serán discutidos en este trabajo. En la tabla I se muestran datos concernientes, número, tipo, sexo, etnia de origen y modo de herencia de los casos reportados en la literatura.

#### Características clínicas

Al comparar las manifestaciones clínicas de todos los casos de DD reportados en la literatura se demuestra que a pesar de existir una similitud inicial entre todos ellos, hay diferencias evidentes que sugieren heterogeneidad, pudiéndose distinguir dos formas de la entidad: la forma moderada de DD o tipo Rolland-Desbuquois (R-D) (2, 4, 5, 13) y la forma más severa de DD o tipo Silverman-Handmaker (S-H) (1, 3, 6-9, 11-14).

La DD afecta a ambos sexos por igual en el tipo S-H y con predominio por hembras en el tipo R-D. Debido a los pocos casos existentes no se puede especular sobre la mayor incidencia en diferentes etnias,

aunque en el tipo S-H hay un predominio en hispánicos (3, 6 13) (tabla I).

Los padres con hijos afectados de DD (ambos tipos) suelen ser jóvenes y no consanguíneos, oscilando el rango de la edad materna entre diecinueve-cuarenta y tres años (media de veintiocho años y medio) y la paterna entre diecisiete-treinta y cinco años (media de 27.2 años). El embarazo y parto suele ser normal, aunque existió prematuridad en tres casos del tipo S-H (13) y se reportó hidramnios en, al menos, cuatro casos, tres de ellos pertenecientes también a la forma severa (1, 3, 7, 12). El peso al nacimiento de los pacientes afectados del tipo R-D suele ser normal respecto a la edad gestacional, con un rango entre 2,115-4,500 kg (media de 3,026 kg). Sin embargo, los pacientes afectados del tipo S-H suelen presentar bajo peso al nacimiento (rango de 650 g-3,550 kg; media de 2,294 kg). La longitud al nacimiento está reducida en prácticamente todos los casos de DD, debido al acortamiento del tronco y reducción e incurvación de las extremidades inferiores. Esta disminución de la longitud al nacimiento es mayor en los casos pertenecientes al tipo S-H (rango de 20,5-45 cm.; media de 34,8 cm) que en los afectados del tipo R-D (rango de 34,9-50 cm; media de 41,6 cm). El perímetro cefálico al nacimiento oscila entre la normalidad y por debajo de  $-2$  DS en ambos tipos de DD. Sólo en un caso, perteneciente al tipo R-D, fue superior a  $+2$  DS (5).

Respecto al tiempo de supervivencia, todos los pacientes con DD tipo S-H (con una excepción) nacieron muertos o murieron en las primeras cuarenta y ocho horas de vida, generalmente por distrés respiratorio. Los pacientes afectados del tipo R-D exhibieron supervivencias (con una excepción) más allá de las cuarenta y ocho horas de vida, falleciendo la mayoría

**TABLA I:** DISPLASIA DISEGMENTARIA: CRONOLOGÍA, NÚMERO, TIPO, SEXO, ETNIA DE ORIGEN Y MODO DE HERENCIA DE LOS CASOS REPORTADOS EN LA LITERATURA

Autores (año)	N.º casos	Tipo DD	Sexo	Etnia origen	Herencia
SILVERMANN (1969) (1)	1	S-H	H	Anglo-Sajón	Esporádico
ROLLAND y cols. (1972) (2)	2	R-D	V/H	Francés	AR
GOODLIN y LOWE (1974) (3)	2	S-H	H/?	Mexicano	AR
LANGER y cols. (1976) (4)	3	R-D	2V/1H	?	Esporádicos
DINNO y cols. (1976) (5)	1	R-D	H	Anglo-Sajón	Esporádico
HANDMAKER y cols. (1977) (6)	1	S-H	V	Mexicano	Esporádico
GRUHN y cols. (1978) (7)	1	S-H	V	Indio del este	Esporádico
MIETHING y cols. (1981) (8)	2	S-H	V	Turco-Jordano	Esporádicos
GRECO y cols. (1984) (9)	1	S-H	H	?	Esporádico
BUENO y cols. (1984) (10)	2	?	H	Español	AR
FASANELLI y cols. (1985) (11)	2	S-H	H/V	?	Esporádicos
KIM y cols. (1986) (12)	2	S-H	H	Negro-Americano	AR
ALECK y cols. (1987) (13)	8	S-H (5)	3V 1H 1?	Mexicano Hispano ?	Esporádicos Esporádico Esporádico
		R-D (3)	1H 2H	Italo-Francés Indio Navajo	Esporádico AR
ANDERSEN y cols. (1988) (14)	2	S-H	V/H	Danés	AR

Tipo DD = Tipo de Displasia Disegmentaria (S-H = Silverman-Handmaker; R-D = Rolland-Desbuquois)

Sexo (V = Varón; H = Hembra)

Herencia AR = Autosómica Recesiva

de ellos en los primeros meses o años de vida, generalmente por complicaciones respiratorias (bronconeumonía, etcétera). En estos casos, los trastornos del crecimiento óseo fueron severos, mostrando un desarrollo pondoestatural y de perímetro cefálico muy por debajo de lo normal y las deformaciones y movilidad articulares fueron también severas y no mejoraron con el tiempo. En algunos casos el desarrollo psicomotor también fue precario (13). Sólo el primer paciente descrito por ROLLAND y cols. (2) sobrevivía en la segunda infancia y presentaba un desarrollo psicomotor normal.

En la tabla II se muestran datos referentes a edad paterna, edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, edad al fallecimiento y existencia de hermanos no afectados en los diferentes tipos de DD.

Los recién nacidos afectados de DD se caracterizan

clínicamente por presentar de forma constante, pequeña talla (nanismo) con miembros cortos e incurvados, «facies inusual», cuello corto, tórax estrecho, limitación de la movilidad articular y frecuentemente paladar hendido.

La «facies inusual» se caracteriza, en todos los casos, por ser una facies aplanada con micrognatia moderada, y frecuentemente presenta hipoplasia de las órbitas y crestas supraorbitarias. En algunos casos se ha descrito blefarofimosis leve (5, 6) puente nasal aplanado (4, 6, 10), pliegues epicánticos (4-7), hipertelorismo discreto (2) y anomalías de los pabellones auriculares (4, 6, 8, 9, 12, 13). Estuvo presente en un tercio de los casos paladar hendido (1, 2, 4-6, 8, 10, 13).

Los miembros son cortos y macizos, de forma simétrica, y sobre todo a expensas del segmento proximal (micromelia rizomélica simétrica), estando los huesos

**TABLA II: DATOS REFERENTES A EDAD PATERNA, EDAD GESTACIONAL, PESO, LONGITUD Y PERIMETRO CEFALICO AL NACIMIENTO, EDAD AL FALLECIMIENTO Y EXISTENCIA DE HERMANOS NO AFECTOS, EN LOS 19 CASOS DE DISPLASIA DISEGMENTARIA TIPO SILVERMAN-HANDMAKER, EN LOS 9 CASOS DEL TIPO ROLLAND-DESBUQUOIS Y EN NUESTROS CASOS**

Caso	Edad padres (padre-madre)	Edad gestacional (sem.)	Peso RN (g.)	Longitud RN (cm.)	Perímetro cefálico RN (cm.)	Edad al fallecimiento (días)	Hermanos no afectados (n.º)
<i>Tipo S-H</i>							
Silverman .....	17/19	?	2.445	39	?	MN	0
Goodlin 1 .....	34/37	37	2.680	?	?	MN	1
Goodlin 2 .....	??	?	?	?	?	MN	1
Handmaker .....	30/34	40	2.700	39,5	33,5	1 1/2	4
Gruhn .....	34/29	40	3.550	45	?	1	2
Miething 1 .....	19/19	38	1.080	29,5	27	1	?
Miething 2 .....	27/26	40	2.420	37	35,5	2	?
Greco .....	??/38	40	2.160	35,5	32	MN	5
Fasanelli 1 .....	??	?	?	?	?	1	?
Fasanelli 2 .....	??	40	?	?	?	MN	0
Kim 1 .....	??	?	?	?	?	MN	1
Kim 2 .....	29/43	—	—	—	—	AB	1
Aleck 1 .....	29/21	38	1.929	26,5	27	1	1
Aleck 2 .....	30/28	32	?	33	?	1	?
Aleck 3 .....	31/31	36	?	33	32	1	?
Aleck 4 .....	??/24	28	0,650	20,5	19	MN	0
Aleck 5 .....	??	?	?	?	?	?	?
Andersen 1 .....	??/24	40	3.325	45	?	90	0
Andersen 2 .....	??	—	—	—	—	AB	0
<i>Tipo R-D</i>							
Rolland 1 .....	34/32	40	3.200	45	33	*	2
Rolland 2 .....	??	40	2.900	?	?	1	2
Langer 1 .....	20/24	40	2.578	?	?	49	0
Langer 2 .....	25/28	40	3.388	50	36,5	73	1
Langer 3 .....	21/24	40	2.700	38	?	515	1
Dinho .....	21/19	40	4.500	40,5	48,7	18	1
Aleck 6 .....	35/29	38	2.860	40	37,3	810	2
Aleck 7 .....	32/38	42	2.115	34,9	30,2	120	2
Aleck 8 .....	24/30	38	2.994	43,2	35,5	90	2
<i>Nuestros</i>							
Bueno 1 .....	25/28	40	2.500	40,6	?	300	1 (2?)
Bueno 2 .....	28/31	42	2.640	42,6	35	55	1 (2?)

RN = Recién nacido; MN = Mortinato; AB = Aborto electivo por diagnóstico ultrasonográfico prenatal; \* Sobrevivía en la segunda infancia

largos más severamente acortados en el tipo S-H. Las zonas correspondientes a las metáfisis son voluminosas y mal modeladas. El eje de los segmentos es normal, excepto las piernas que presentan concavidad interna (microcamptomelia). No se suelen apreciar otras anomalías en extremidades aunque se han descrito en algunos casos camptodactilia con adducción o abducción del pulgar (3-7, 13) y pie equinovaro (4, 6, 7, 13).

La movilidad articular está limitada, sobre todo, en grandes articulaciones, siendo las más afectadas la extensión de codos y abducción-rotación de caderas y las menos, la flexoextensión de rodillas y la flexión dorsal de pies.

Se han descrito en algunos casos malformaciones viscerales y/o anomalías asociadas, predominando en los afectos del tipo S-H. Destacan las malformaciones del sistema nervioso central [encefalocele occipital (5, 6, 12, 13), defecto occipital (9, 13), hidrocefalia (4-6), malformación de Dandy-Walker (13), aplasia o hipoplasia cerebelar (13)], anomalías genitourinarias [hidroureter e hidronefrosis (3, 6-8, 13), criptorquidia (4, 6, 8, 13)] y anomalías cardíacas [ductus arterioso persistente (3, 5-7, 13), coartación aórtica (6), defecto atrioesocárdico con hipertofia ventricular (7), dextrocardias (13)]. Otras anomalías reportadas son hirsutismo (4-9, 13) y hernia inguinal y/o umbilical (2, 4, 6, 10, 13, 14). En una ocasión se ha descrito anomalía ocular [hemorragia retiniana y subluxación del cristalino (4)]. Cresta simiesca se ha reportado en dos ocasiones (5, 6). En otros casos en que se detectó soplo cardíaco (2, 10) y fracaso renal o cardíaco (4) no se pudieron demostrar malformaciones por no obtenerse permiso para autopsia. En la tabla III se muestran las características clínicas más importantes de los pacientes afectos de DD.

#### Características radiológicas

Los signos radiológicos que caracterizan las displasias disegmentarias son anisospndilia con duplicación de numerosos núcleos vertebrales, camptomielia, ensanchamiento metafisario de los huesos tubulares largos y escaso desarrollo de las alas ilíacas. Estas alteraciones radiológicas son lo suficientemente consistentes como para diferenciar este tipo de nanismo desproporcionado letal de miembros cortos, de otros tipos de nanismo de miembros cortos reconocibles al nacimiento.

Kim y cols. (1986) (12), Aleck y cols. (1987) (13) y Andersen y cols. (1988) (14), demuestran que estos cambios esqueléticos son ya evidentes al comienzo del segundo trimestre de gestación, por lo que es posible hacer diagnóstico prenatal por ultrasonografía.

Las radiografías del esqueleto de los pacientes afectos de DD sí que muestran diferencias consistentes entre los dos tipos propuestos, confirmando su heterogeneidad. Los cambios radiológicos de la forma moderada o tipo R-D semejan una forma severa de displasia de Kniest. La forma severa de DD o tipo S-H, muestra cambios radiológicos distintos y más acusados.

**TABLA III: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE DISPLASIA DISEGMENTARIA**

#### Constantes\* (1-14)

- Nanismo neonatal
- Miembros cortos y arqueados (microcamptomelia)
- Facies inusual (facies aplanada, micrognatia)
- Cuello corto
- Tórax estrecho
- Limitación de la movilidad articular

#### Frecuentes\*\*

- Paladar hendido (1, 2, 4-6, 8, 10, 13)
- Otras anomalías faciales (2, 4-7, 9, 11, 13)
- Anomalías de los pabellones auriculares (4, 6, 8, 9, 12, 13)
- Encefalocele occipital (5, 6, 12, 13)
- Hidroureter-hidronefrosis (3, 6-8, 13)
- Ductus arterioso persistente (3, 5-7, 13)
- Hirsutismo (4-9, 13)
- Hernias (2, 4, 6, 10, 13, 14)
- Camptodactilia con adducción o abducción del pulgar (3-7, 13)

#### Menos frecuentes\*\*

- Criptorquidia (4, 6, 8, 13)
- Talipés (4, 6, 7, 14)
- Defecto occipital (9, 13)
- Hidrocefalia (4-6)
- Malformación de Dandy-Walker (13)
- Aplasia-hipoplasia cerebelar (13)
- Coartación aórtica (6)
- Defecto atrioesocárdico (7)
- Dextrocardias (13)
- Subluxación cristalino (4)
- Cresta simiesca (2, 10)

\* Más severas en los afectos de DD Tipo Silverman-Handmaker.

\*\* Predominan en los afectos de DD tipo Silverman-Handmaker.

Los cambios radiológicos que presentan los recién nacidos afectos de DD son los siguientes (1-14) (tabla IV):

- Cráneo. Generalmente la forma, volumen, mineralización y suturas del cráneo son normales, apreciándose además una micrognatia moderada en todos los pacientes. Únicamente los casos que asociaban encefalocele (todos excepto uno pertenecientes al tipo S-H) exhibían una apertura oval en línea media craneal del hueso occipital (5, 6, 12, 13). En tres casos se detectó pequeño defecto del hueso occipital (9, 13) y, en otro, un cierre precoz de fontanela (4).
- Tórax. En todos los casos hay reducción del tamaño del tórax, tanto en el plano transversal como anteroposterior, debido a acortamiento de la longitud de las costillas, que se encuentran más juntas y horizontales y, también, al acortamiento de la columna. Las uniones condrocostales son irregulares y con forma «acampanada». Alteraciones en la

**TABLA IV: CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE DISPLASIA DISEGMENTARIA**

	Tipo <i>Silverman- Handmaker</i>	Tipo <i>Rolland- Desbuquois</i>
<b>Huesos Largos</b>		
— Forma de «pesas» .....	+	+
— Metáfisis ensanchadas .....	+	+
— Diáfisis acortadas .....	++	+
— Angulación medial diáfisis .....	++	+
— Epífisis normales .....	+	+
<b>Huesos Cortos</b>		
— Braquidactilia .....	+	+
— Ensanchamiento moderado .....	+	+
<b>Vértebrae</b>		
— Platidispondilia .....	+	+
— Cifosis cervical .....	+	+
— Disminución progresiva distancia interpedicular .....	+	+
— Angulo lumbosacro incrementado .....	+	+
— Hendidura coronal .....	++	+
— Disegmentación .....	++	+
<b>Tórax</b>		
— Estrecho y acampanado .....	+	+
— Ensanchamiento anterior costillas .....	+	+/-
— Costillas acortadas .....	+	+
— Alteración acromion y ap. coracoides .....	+	-
— Hipoplasia escápula .....	+	-
<b>Pelvis</b>		
— Escotaduras sacrociáticas estrechas .....	++	+
— Angulos acetabulares incrementados .....	++	+
— Margen lateral del acetábulo irregular .....	++	+
— Hipoplasia de iliacos .....	++	+/-
<b>Craqueo</b>		
— Micrognatia moderada .....	+	+
— Defecto occipital .....	++	+

forma, tamaño (hipoplasia) y osificación del acromion, apófisis coracoides y cuerpo de la escápula es común en el tipo S-H pero no aparecen en el tipo R-D.

- Pelvis. En los pacientes afectados del tipo R-D las alas iliacas son casi normales. Sin embargo, los pacientes afectados del tipo S-H exhiben unas alas iliacas marcadamente anormales. Estas son pequeñas y redondeadas, con importante reducción del diámetro vertical, hipoplasia de los márgenes horizontal e inferior y ampliación del diámetro horizontal con pinzamiento de las escotaduras sacrociáticas. Además, presentan una osificación densa peculiar. Los cótilos son muy deformes, pero no

están horizontalizados, dando el aspecto de luxación bilateral de cadera. Los huesos pubis e isquión se muestran cortos y gruesos.

- Miembros. En todos los casos de DD hay acortamiento simétrico y de predominio proximal de todos los huesos tubulares largos (más severo en el tipo S-H), con angulación medial de las diáfisis (más frecuente en el tipo S-H) y marcado ensanchamiento de las metáfisis, que adoptan una forma de «copa, campana, espátula» de límites netos. Esta morfología de los huesos largos ha sido denominada por algunos autores como huesos en forma de «pesa de gimnasia deformada». A pesar de la angulación medial de las diáfisis, éstas suelen conservar su eje, salvo a nivel de tibia y peroné. Los radios son desproporcionadamente cortos en la mayoría de los pacientes. La relación corticofisaria suele ser normal. Los núcleos epifisarios muestran un aspecto normal (ocasionalmente la osificación epifisaria está retrasada). La maduración y densidad ósea también son normales (en ocasiones la osificación de los huesos del carpo puede estar retrasada).
- Columna vertebral. Las anomalías vertebrales son múltiples complejas y muy características. En la proyección anteroposterior se observa que la longitud está considerablemente acortada, con cuerpos vertebrales de diferente tamaño, grosor y anchura, presentándose sobre todo en región dorsal, ensanchados y platidispóndilicos. Existe un acortamiento de los pedículos y una disminución progresiva de la distancia interpedicular en vértebras dorsales inferiores y lumbares. Los pacientes con DD tipo S-H exhiben severos, extensos y característicos defectos de segmentación, mientras que los afectados del tipo R-D pueden mostrar únicamente hendiduras sagitales moderadas en vértebras individuales. En la proyección lateral los defectos de segmentación son más severos en el tipo S-H que en el tipo R-D. En la forma más severa, los cuerpos vertebrales muestran una apariencia ovoidea con dos centros de osificación netamente diferentes. Los cuerpos vertebrales más frecuentemente afectados son C6-7, D1-2, L3-4-5 y S1. La amplitud de los espacios de los discos intervertebrales es normal.

## COMENTARIOS A NUESTROS CASOS

En 1984 publicábamos dos observaciones de DD en dos hermanas diagnosticadas con datos clinicorradiológicos, sin comprobación anatomopatológica (10) (tabla II). Ambas pacientes fallecieron a los diez meses y a los cincuenta y cinco días de vida, respectivamente. No resulta fácil, abscribir estas observaciones al tipo R-D o al S-H, ya que presentan datos de una y otra forma.

En efecto, de acuerdo con la evolución, nuestras observaciones parecen encajar en la forma menos severa de DD o tipo R-D ya que la forma grave o tipo S-H se define [a excepción de un caso I4] por su mortalidad precoz, no sobrepasando los dos días de vida post-

**TABLA V:** COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICO-RADIOLOGICAS ENTRE LOS PACIENTES AFECTOS DE DISPLASIA DISEGMENTARIA TIPO ROLLAND-DESBUQUOIS, DISPLASIA DE KNIEST, SINDROME DE WEISSENBACHER-ZWEYMULLER Y OTRAS «LIKE-KNIEST DYSPLASIAS»

	DD Rolland- Desbuquois	Displasia Kniest	Síndrome Weissenbacher- Zweymüller	«Like Kniest dysplasias»	
				Sconyers	Burton
<i>Historia prenatal</i>					
Polihidramnios .....	+/-	-	-	+	-
Prematuridad .....	-	-	-	+	-
Presentación de nalgas .....	-	-	-	+/-	-
<i>Características clínicas</i>					
Estatura corta .....	+	+	+/-	+	+
Macrocefalia .....	+/-	+	-	+	-
Facies aplanada .....	+	+	+	+	+/-
Hiperteleorismo .....	+	+	+	?/+	-
Luxación cristalino .....	+/-	-	-	?	+
Microstomía .....	-	-	-	-	+
Paladar hendido .....	+	+	+	+/-	-
Microgmatia .....	+	+	+	+	-
Pabellones auriculares malformados	+/-	-	-	?/+	-
Cuello corto .....	+	-	-	+	-
Tórax estrecho .....	+	-	+	+	-
Hernias .....	+/-	+	-	-	-
Escoliosis .....	-	+	-	-	-
Miembros cortos y arqueados .....	+	+	+	+	+
Articulaciones rígidas y ensanchadas	+	+	+	?/+	+
Distress respiratorio .....	+	+	+	+	-
Muerte precoz .....	+	-	-	+	-
Herencia autosómica recesiva .....	+	-	+	+	+
<i>Características radiológicas</i>					
<i>Huesos Largos</i>					
Forma de «pesas» .....	+	+	+	+	+
Metáfisis ensanchadas .....	+	+	+	+	+
Diáfisis acortadas .....	+	+	+	+	+
Irregularidad metafisaria .....	+	-	+	+	-
<i>Vértebras</i>					
Platiespondilia .....	+	+	+	+	+
Cifosis cervical .....	+	-	-	-	+
Angulo lumbosacro incrementado .....	+	+	-	-	+
Hendidura coronal .....	+	+	+	+	-
Disegmentación .....	+	-	-	-	-
<i>Tórax</i>					
Forma acampanada .....	+	+	+	-	+
Ensanchamiento anterior costillas .....	+/-	+	-	+	-
Costillas acortadas .....	+	-	+	+	-
<i>Pelvis</i>					
Escotaduras sacrociáticas estrechas .....	+	+	-	-	+
Angulos acetabulares incrementados .....	+	+	+	-	+
Margen lateral acetábulo irregular .....	+	+	+	-	+
Hipoplasia de iliácos .....	+/-	+	-	+	-
Iliácos anchos .....	+	-	-	-	+
<i>Otros</i>					
Braquidactilia .....	+	-	-	+/?	+

natal. Sin embargo, nuestros hallazgos clinicorradiológicos (figs. 1, 2, 3 y 4) parecen ir en favor de la forma severa de S-H. El segundo caso (fig. 1) presentaba fisura amplia palatina, anomalía predominante en el tipo S-H. Más concluyentes parecen las modificacio-

nes radiológicas, especialmente el grave acortamiento e incurvación diafisaria (fig. 2), los hallazgos vertebrales, con importante hendidura coronal y disegmentación y el gran ensanchamiento de las costillas (fig. 3). Por último, la pelvis del tipo R-D no suele

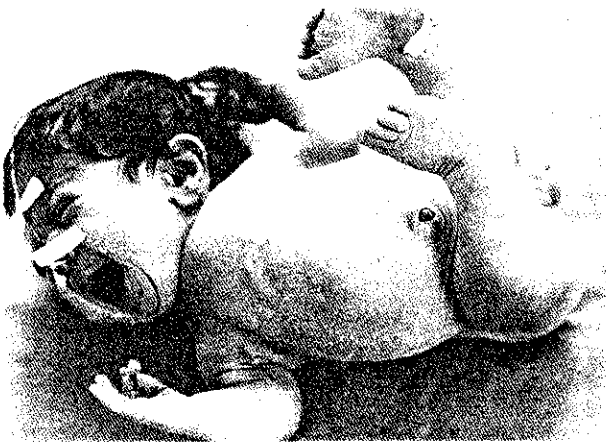


FIG. 1.



FIG. 2 A.

presentar modificaciones graves. En nuestros casos existen hipoplasia de iliacos, ángulos acetabulares incrementados e irregularidad marcada del margen lateral (fig. 4).

Como más adelante se analiza, la morfología condroósea revela diferencias específicas para cada tipo de DD. Hubiera sido importante para la definitiva

adscripción de nuestros casos contar con este valioso estudio.

#### *Anatomía patológica*

Las investigaciones de la morfología condroósea (7, 9, 11, 12, 14, 19) revelan diferencias específicas entre la DD tipo S-H y el tipo R-D, lo que sustenta todavía más la hipótesis de la heterogeneidad.

Los hallazgos morfológicos de los casos estudiados son:

*Placa de crecimiento:* la morfología de la placa de crecimiento es relativamente normal en los pacientes examinados afectados del tipo R-D. Sin embargo, los pacientes afectados del tipo S-H muestran desorganización de la placa de crecimiento consistente en una ausencia de formación columnar en la zona hipertrófica, la cual contiene grandes condrocitos densamente amontonados, rodeados por una matriz de apariencia cèrea.

*Cartilago calcificado y morfología ósea.* Normalmente los condrocitos calcificados son pequeños y difícilmente pueden ser visualizados con el microscopio de luz. Así ocurre en el tipo R-D, donde son



FIG. 2 B.



FIG. 3.

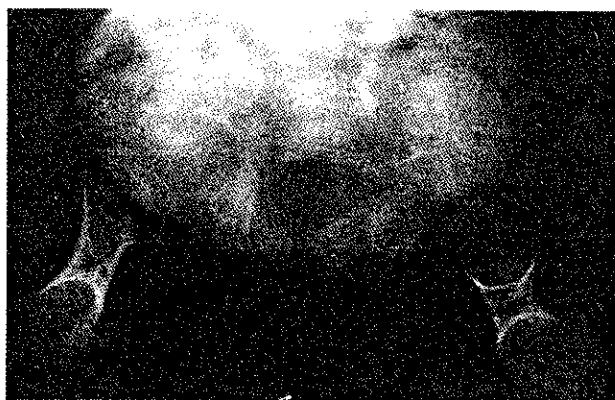


FIG. 4.

FIGS. 1 a 4.—Características clinicorradiológicas del segundo caso reportado por BUENO y cols. (10) (ver texto).

escasamente visibles y presentan una agregación normal. Sin embargo, son fácilmente visibles en los pacientes afectados del tipo S-H por su mayor tamaño y falta de unión. El scanning con microscopía electrónica muestra la marcada diferencia de tamaño de los condrocitos calcificados en estos desórdenes. Ade-

más, la composición en fibras de colágeno del hueso está frecuentemente desordenada en el tipo S-H, pero normal en el tipo R-D.

*Cartilago de reposo.* En el tipo R-D el cartilago de reposo muestra placas permanentes extensas de fibras de colágeno anchas, mientras que en el tipo S-H, las placas de fibras de colágeno anchas son raras y hay un patrón distinto de degeneración mucóide.

No podemos criticar nuestras dos observaciones, ya que no fue posible el estudio anatomopatológico.

#### Diagnóstico diferencial

Sobre la autonomía de la DD no parece haber duda. Los signos clínicos y radiológicos permiten afirmar con certeza el diagnóstico de DD y descartar otros nanismos de miembros cortos neonatales como acondroplasia, displasia diastrófica, displasia metatrópica y displasia espíndilopifisaria congénita.

En los casos de DD severa o tipo S-H el diagnóstico no ofrece dudas. Sin embargo, en algunos casos de DD moderada o leve (tipo R-D) es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras entidades con las que presenta similitud clinicorradiológica como la displasia de Kniest (18-20), el síndrome de Weissenbacher-Zweymüller (21-23), el nanismo micrognático descrito por Maroteaux y cols. (1970) (24) y otras displasias óseas, no bien definidas, semejantes a Kniest («like-Kniest dysplasias») recientemente descritas por Sconyers y cols. (1983) (25) y Burton y cols. (1986) (26). En la tabla V se comparan las características clinicorradiológicas de estas entidades.

Cortina y cols. (1977) (22) sugieren que el síndrome de Weissenbacher-Zweymüller es una única entidad con diferentes grados de severidad, distinguiendo dos grupos: un primer grupo, que incluye aquellos individuos cuya longitud al nacimiento es normal o casi normal y la talla evoluciona dentro de la normalidad, y un segundo grupo, que son aquellos cuya longitud está acortada al nacimiento y la talla evoluciona por debajo del percentil 3, donde incluye el «nanismo micrognático» descrito por Maroteaux. Excepto por el grado de nanismo, las características radiológicas son similares y la evolución favorable en los dos grupos.

Recientemente Spranger (1985) (27), sugiere la existencia de un patrón de hallazgos clinicorradiológicos constante pero con expresión variable, al que denomina «patrón de Stickler-Kniest», caracterizado por defectos de segmentación de los cuerpos vertebrales, fémur proximal ensanchado y una clínica común de paladar hendido, micrognatia, anomalías oculares y sordera. Esto lo sugiere debido a la similitud de las anomalías encontradas entre los pacientes afectados de artrooftalmopatía de Stickler y síndrome de Weissenbacher-Zweymüller con las formas leves de displasia de Kniest y la similitud entre los pacientes con displasia de Kniest severa, letal o no letal, con la forma moderada de DD, con la cual muestra similar patrón histológico.

### Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es deseable para aquellas parejas con gestaciones de riesgo, ya que al tratarse de una entidad heredada de forma autosómica recesiva, existe la probabilidad de que el 25 por 100 de la descendencia esté afectada.

La primera descripción de diagnóstico prenatal la realizaron Kim y cols. en 1986 (12) en una pareja no consanguínea de negros americanos cuyo segundo embarazo fue un mortinato con historia prenatal de polihidramnios y diagnosticado de DD tipo S-H por autopsia. Por este motivo, su tercer y cuarto embarazo fueron monitorizados por ultrasonografía. En el tercer embarazo se predijo un feto no afecto y subsecuentemente fue una niña normal. En el cuarto embarazo el estudio ultrasonográfico realizado a la décimo octava semana de gestación reveló una columna de contorno deformado con trayecto angulado, irregular anchura de canal espinal y pobre mineralización de los centros de osificación de los cuerpos vertebrales. Los huesos tubulares largos fetales, tanto de extremidades superiores como inferiores, mostraban pobre mineralización y marcado acortamiento. Basándose en estos hallazgos sonográficos, el feto fue considerado afecto, por lo que se interrumpió el embarazo, resultando un aborto hembra con micrognatia, pabellones auriculares bajos, cuello corto, encefalocele occipital y marcado acortamiento, engrosamiento y arqueamiento de las extremidades. El estudio radiológico del aborto mostró mineralización normal del cráneo, contorno irregular de la columna, anormal ensanchamiento de la distancia interpeduncular a nivel de espina cervical, torácica superior y lumbar, ausencia de visualización de cuerpos vertebrales cervicales (falta de desarrollo) y presencia de anisoespondilia. El tórax era reducido en tamaño debido a acortamiento de la longitud de las costillas, acampanamiento de las uniones costocondrales e hipoplasia de las escápulas. En pelvis se observó hipoplasia de huesos ilíacos y pubis isquion cortos y anchos. Los miembros fetales mostraron acortamiento de todos los huesos tubulares, «acompañamiento» y ensanchamiento metafisario y arqueamiento y angulación de diáfisis medial.

Posteriormente, Aleck y cols. (1987) (13) han reportado dos casos de diagnóstico prenatal del tipo S-H de DD, uno mediante ecografía en la trigésimo segunda semana de gestación y otro mediante radiología, y Andersen y cols. (1988) (14) realizaron diagnóstico prenatal mediante ultrasonografía en un paciente afecto de DD tipo S-H, tras antecedente de hermano muerto a los tres meses de la misma entidad. En la vigésima semana de gestación observaron un marcado acortamiento de las extremidades sugiriendo la posibilidad de que se tratara de un feto afecto, hecho que se confirmó tras el estudio radiológico.

### Consideraciones fisiopatológicas

Las anomalías características de esta rara condrodisplasia, —marcada desorganización de los cuerpos

vertebrales y encefalocele occipital—, sugieren que la aparición del síndrome se relaciona con un defecto en el proceso de segmentación embriogénica mayor. Su similitud con otras entidades, como displasia de Kniest y síndrome de Stickler, y los recientes estudios de Svejcar (1983) (28), sugieren que la DD puede deberse a un defecto genéticamente determinado de las cadenas alfa, del colágeno. En ningún caso de los reportados se han demostrado anomalías metabólicas o cromosómicas.

### Genética

La observación de casos de DD, ambos tipos, en hermanos pertenecientes a la misma fratría [ROLLAND y cols. (2), GOODLIN y cols. (3), BUENO y cols. (10), KIM y cols. (12), Aleck y cols. (13), Andersen y cols. (14)], y la posible consanguinidad parental [(Langer y cols. (6), Aleck y cols. (13)], sugiere una transmisión hereditaria autosómica recesiva. Las otras observaciones reportadas hasta el momento conciernen a casos esporádicos.

### Tratamiento

La DD tipo S-H es una entidad obligadamente letal. Todos ellos son recién nacidos mortinatos o fallecen en el período neonatal inmediato, como consecuencia del distrés respiratorio y resto de las anomalías malformativas asociadas, por lo que las medidas terapéuticas son inútiles. En los casos de DD tipo R-D que sobreviven el período neonatal inmediato el tratamiento debe estar dirigido a la prevención y resolución de las complicaciones respiratorias. La corrección quirúrgica de las alteraciones óseas no es posible.

La única medida es la prevención mediante asesoramiento genético. De acuerdo con la transmisión autosómica recesiva, los padres portadores obligados tienen un 25 por 100 de posibilidades de recurrencia para cada uno de los embarazos sucesivos. De aceptarse el riesgo, es posible la detección ecográfica prenatal seriada entre la decimosexta y la vigésima semanas de la gestación.

### CONCLUSIONES

1. La DD parece representar un heterogéneo grupo de desórdenes del que al menos dos formas pueden distinguirse, el tipo S-H y el tipo R-D. No es improbable que puedan existir tipos intermedios de DD entre las dos formas hasta ahora sistematizadas.
2. El tipo S-H es más severo y prácticamente todos los pacientes fallecen en el primer día de vida. Presentan severo acortamiento de los miembros y frecuentemente muestran encefalocele, paladar hendido y una variedad de otras anomalías congénitas. Radiológicamente muestran una apariencia distinta de la escápula y de la pelvis, y en la proyección lateral de columna se observan severos

- defectos de segmentación. La morfología condroósea se caracteriza por áreas de degeneración mucóide del cartilago de reposo y condrocitos calcificados prominentes, grandes y no fusionados en la placa de crecimiento y zona de calcificación.
3. El tipo R-D es menos severo y con frecuencia sobreviven más allá del período neonatal. El nanismo y micromelia también es menos severo. Encefalocele y otras anomalías congénitas se observan con menor frecuencia. Radiológicamente, los cambios esqueléticos son moderados con una apariencia normal de la pelvis, menor acortamiento y apariencia normal de los huesos largos y no se observan defectos de segmentación en la proyección anteroposterior de la columna. Sin embargo, en la proyección lateral se observa marcada variabilidad en el tamaño y forma de las vértebras, con prominente hendidura coronal, aunque menos severa que en el tipo S-H. La morfología condroósea se caracteriza por placas prominentes de fibras de colágeno anchas. Pueden existir cambios espumosos en el cartilago en reposo parecidos a los observados en la displasia de Kniest, pero la placa de crecimiento y proceso de calcificación aparece normal.
  4. El diagnóstico del tipo S-H no ofrece dudas. Sin embargo, en algunos casos del tipo R-D es necesario hacer diagnóstico diferencial con la displasia de Kniest, el síndrome de Weissenbacher-Zweymüller, el «nanismo micrognático» y otras «like-Kniest dysplasias» todavía no bien definidas.
  5. El mecanismo fisiopatológico básico se desconoce en la actualidad aunque se ha sugerido que pueda deberse a un defecto genéticamente determinado de las cadenas  $\alpha_1$  del colágeno II.
  6. Hermanos afectos, pertenecientes a la misma fratría, se han observado en ambos desórdenes sugiriendo una herencia autosómica recesiva para ambos tipos. Aunque el consejo genético para estos desórdenes es similar, debe distinguirse un tipo del otro para un preciso pronóstico respecto a la supervivencia.
  7. Es posible hacer diagnóstico prenatal por ultrasonografía al comienzo del segundo trimestre de gestación.
  5. DINNO, N D; SHEARER, L, y WEISSKOPEL, B: «Chondrodysplastic dwarfism, cleft palate and micrognathia in a neonate, a new syndrome?». *Eur J Pediatr*, 1976, 123: 39-42.
  6. HANDMAKER, S D; CAMPBELL, J A; ROBINSON, I D; CHINWAI, O, y GORLIN, R J: «Dyssegmental dwarfism: a new syndrome of lethal dwarfism». En Bergsma, D, Lowry R, B (eds.): «Embriology and pathogenesis and prenatal diagnosis». New York: Alan R. Liss, Inc for the National Foundation-March of Dimens. *Birth Defects Origin Art Ser*, 1977, 13: 79-90.
  7. GRUHN, J G; GORLIN, R J, y LANGER, L O: «Dyssegmental dwarfism. A lethal anisopospondylic camptomelic dwarfism». *Am J Dis Child*, 1978, 132: 382-386.
  8. MIETHING, R; STOVER, B; TUENGERHAL, S; WINTERLING, D, y SVEJCAR, J: «Dyssegmentaler Zwergwuchs». *Bericht über zwei Fälle. Radiologe*, 1981, 21: 190-194.
  9. GIRECO, M A; ALVAREZ, S P; GENESER, N B, y BECKER, M T: «Dyssegmental dwarfism: a histologic study of osseous and non-osseous cartilage». *Hum Pathol*, 1984, 15: 490-493.
  10. BUENO, M; ARGENTI, P, y MAROTTEAUX, P: «Dysplasie dyssegmentaire. A propos de 2 cas familiaux d'évolution létale». *Arch Fr Pediatr*, 1984, 41: 269-271.
  11. FASSANELLI, S; KOXLOWSKI, K; REITER, S, y SILLENCE, D: «Dyssegmental dysplasia (report of two cases with a review of the literature)». *Skeletal Radiol*, 1985, 14: 173-177.
  12. KIM, H J; COSTALES, F; BOUZOUKI, M, y WALLACH, R C: «Prenatal Diagnosis of dyssegmental dwarfism». *Prenat diag*, 1986, 6: 143-150.
  13. ALECK, K A; GRIX, A; CLERICUZIO, C; KAPLAN, P; ADOMIAN, G E; LACHMAN, R, y RIMOIN, D L: «Dyssegmental dysplasias: clinical, radiographic, and morphologic evidence of heterogeneity». *Am J Med Genet*, 1987, 27: 295-312.
  14. ANDERSEN, P E (Jr.); HAUGE, M, y BANG, J: «Dyssegmental dysplasia in siblings: prenatal ultrasonic diagnosis». *Skeletal Radiol*, 1988, 17: 29-31.
  15. «Nomenclature des Maladies osseuses constitutionnelles (International constitutional disease of bone)». *Ann Radiol*, 1983, 26: 456-462.
  16. «Internations Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone». Revision, May, 1983. *Australas Radiol*, 1986, 30: 163-167.
  17. GORLIN, R J, y LANGER, L O: «Dyssegmental dwarfism (?): Lethal anisopospondylic camptomelic dwarfism». En Summit R L, Bergsma D (eds.): «Recent advances and new syndromes». New York, Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimens. *Birth Defects Origin Art Ser*, 1978, 14: 193-197.
  18. GNAMFY, D; FARRIAUX, J P, y FONTAINE, G: «La maladie de Kniest». *Arch Fr Pediatr*, 1976, 33: 143-151.
  19. CHEN, H; YANG, S S, y GONZALEZ, E: «Kniest dysplasia: neonatal death with necropsy». *Am J Med Genet*, 1980, 6: 171-178.
  20. CIRILLO SILENGO, M; DAVI, G F; BIANCO, R; DEMARCO, A, y FRANCECCHINI, P: «Kniest disease with Pierre Robin syndrome and hydrocephalus». *Pediatr Radiol*, 1983, 13: 106-109.
  21. HALLER, J O; BERDON, W E; ROBINOW, M; SLOVIS, T L; BACKER, D H, y JOHNSON, G F: «The Weissenbacher-Zweymüller syndrome of micrognathia and rhizomelic chondrodysplasia at birth, with subsequent normal growth». *Am J Roentgenol*, 1975, 125: 936-943.
  22. CORTINA, H; APARICI, R; BELTRAN, J, y ALBERTO, C: «The Weissenbacher-Zweymüller syndrome. A case report with review of the world literatures». *Pediatr Radiol*, 1977, 6: 109-111.

## CITAS BIBLIOGRAFICAS

1. SILVERMAN, F N: «Forms of dysostotic dwarfism of uncertain classification». *Ann Radiol*, 1969, 12: 995-1005.
2. ROLLAND, J C; LAUGIER, J; GRENIER, B, y DESBUQUOIS, G: «Nanisme chondrodystrophique et division palatine chez un nouveau-né». *Ann Pediatr*, 1972, 19: 139-143.
3. GOODLIN, R C, y LOWE, E W: «Unexplained hydramnios associated with a thanatophoric dwarf». *Am J Obstet Gynecol*, 1974, 118: 873-875.
4. LANGER, L O (Jr.); GONZALEZ-RAMOS, M; CHEN, H; ESPIRITU, C E; COURTNEY, N W, y OPITZ, J M: «A severe infantile micromelic chondrodysplasia which resembles Kniest disease». *Eur J Pediatr*, 1976, 123: 29-38.

23. SCRIBANU, N; O'NEILL, J, y RIMOIN, D: «The Weissenbacher-Zweymüller phenotype in the neonatal period as an expression in the continuum of manifestations of the hereditary arthro-ophthalmopathies». *Ophthalmic Paediatric Genet*, 1987, 8: 159-163.
24. MAROTEAUX, P; ROUX, C, y FRUCHTER, E: «Le nanisme micrognathe». *Presse Méd*, 1970, 53: 2371.
25. SCONYERS, S M; RIMOIN, D L; LACHMAN, R S; ADOMIEN, G E, y CRANDALL, B F: «A distinct chondrodysplasia resembling Kniest dysplasia: clinical, roentgenographic, histologic, and ultrastructural findings». *J Pediatr*, 1983, 103: 898-904.
26. BURTON, B K; SUMNER, T; LANGER, L O (Jr.); RIMOIN, D L; ADOMIAN, G E; LACHMAN, R S; NICASTRO, J F; KELLY, D L, y WEAVER, R G: «A new skeletal dysplasia: clinical, radiologic, and pathologic findings». *J Pediatr*, 1986, 109: 642-648.
27. SPRANJER, J: «Pattern recognition in bone dysplasias». En «Endocrine Genetics and Genetics of Growth». *Alan R Liss, Inc*, 1985, 315-342.
28. SVEJCAR, J: «Biochemical abnormalities in connective tissue of osteodysplasty of Melnick-Needles and dyssegmental dwarfism». *Clin Genet*, 1983, 23: 369-372.