

# Displasias esqueléticas

## *Skeletal dysplasias*

Patricia Gonçalves Evangelista<sup>1</sup>, Waldemar Naves do Amaral<sup>2,3</sup>,  
Ariela Mauller Vieira Parente<sup>4,5,6</sup>, Amanda Vieira Parente<sup>7</sup>

### RESUMO

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre displasias esqueléticas. As displasias esqueléticas são um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam o osso e a cartilagem e são caracterizados por forma, crescimento e integridade anormais do esqueleto. A incidência global é de cerca 2,4 casos por cada 10.000 nascimentos, sendo que a incidência das displasias letais varia entre 0,95 e 1,5 por cada 10.000 nascimentos. Em relação à mortalidade, 44% falecem no período perinatal. Não existe nenhuma preponderância quanto à raça nem quanto ao sexo (exceto nas doenças recessivas ligadas ao cromossoma X, onde o sexo masculino é o mais afetado). Esses distúrbios podem ser herdados em uma infinidade de padrões genéticos – autossômico dominante, autossômico recessivo, mosaico somático, erros de imprinting do metabolismo, ligado ao X e exposição teratogênica. A maioria são doenças monogênicas. O uso de painéis multigênicos, usando tecnologia de sequência de última geração, melhorou nossa capacidade de identificar rapidamente a etiologia genética, que pode impactar o manejo. O diagnóstico pré-natal é desafiador; os achados são vistos pela primeira vez durante o ultrassom de rotina. A maioria das displasias esqueléticas tem um padrão identificável de alterações esqueléticas compostas por achados únicos e até achados patognomônicos.

**Descritores:** Displasia esquelética; Displasia óssea; malformações congênitas; distúrbios genéticos; Diagnóstico; Manejo.

### ABSTRACT

*The aim of this study is through a literature review to describe the concept, diagnosis and management of skeletal dysplasias. Skeletal dysplasias are a heterogeneous group of disorders that affect bone and cartilage and are characterized by abnormal skeletal shape, growth, and integrity. The global incidence is about 2.4 cases per 10,000 births, and the incidence of lethal dysplasias varies between 0.95 and 1.5 per 10,000 births. Regarding mortality, 44% died in the perinatal period. There is no preponderance as to race or sex (except in X-linked recessive diseases, where males are the most affected). These disorders can be inherited in a multitude of genetic patterns – autosomal dominant, autosomal recessive, somatic mosaic, metabolism imprinting errors, X-linked, and teratogenic exposure. Most are monogenic diseases. The use of multigene panels, using state-of-the-art sequence technology, has improved our ability to quickly identify the genetic etiology, which can impact management. Prenatal diagnosis is challenging; findings are first seen during routine ultrasound. Most skeletal dysplasias have an identifiable pattern of skeletal changes comprised of unique and even pathognomonic findings.*

**Keywords:** Skeletal dysplasia; Bone dysplasia; Diagnosis; Management.

<sup>1</sup>Mestre e doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás

<sup>2</sup>Médico Professor Livre Docente pela Universidade de São Paulo

<sup>3</sup>Professor titular da Universidade Federal de Goiás

<sup>4</sup>Radiologista pelo CRD Medicina Diagnóstica

<sup>5</sup>Fellow em Medicina Interna pelo CRER

<sup>6</sup>Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás

<sup>7</sup>Estudante do 1 ano de medicina da Unifam

## INTRODUÇÃO

A displasia esquelética fetal (FSD) é um grupo de distúrbios ósseos e cartilagosos sistêmicos que se desenvolvem no período pré-natal e podem ser detectados por ultrassonografia fetal<sup>1</sup>. As osteocondrodisplasias, ou displasias esqueléticas, constituem um grupo geneticamente heterogêneo de muitos distúrbios distintos<sup>1,2</sup>.

A incidência global é de cerca 2,4 casos por cada 10.000 nascimentos, sendo que a incidência das displasias letais varia entre 0,95 e 1,5 por cada 10.000 nascimentos. Em relação à mortalidade, 44% falecem no período perinatal. Não existe nenhuma preponderância quanto à raça nem quanto ao sexo (exceto nas doenças recessivas ligadas ao cromossoma X, onde o sexo masculino é o mais afetado)<sup>3</sup>.

A displasia óssea é um grande grupo que engloba 436 doenças raras. Muitos deles são caracterizados por baixa estatura ou diminuição da velocidade de crescimento durante a puberdade (Linglart). No entanto, a base genética permanece desconhecida em muitas doenças esqueléticas adicionais, especialmente lesões esqueléticas locais, sugerindo que novos genes ou fatores não genéticos podem causar essas doenças<sup>4</sup>.

O objetivo deste estudo é através de uma revisão bibliográfica descrever o conceito, diagnóstico e manejo das displasias esqueléticas.

## MÉTODOS

A busca bibliográfica foi realizada entre os dias 10 janeiro a 20 de fevereiro de 2021 nas bases de dados da Pubmed, Scielo e Medline. Foram utilizadas como estratégias de busca as palavras-chave: displasia esquelética ou displasia óssea e seus respectivos termos em inglês.

## DISPLASIA ESQUELÉTICA FETAL

### CONCEITO

As displasias esqueléticas são um grupo heterogêneo de distúrbios ósseos e cartilagosos congênitos de etiologia genética caracterizado por anormalidade na forma, comprimento, número e densidade mineral do osso. A displasia esquelética é frequentemente associada à manifestação de outros órgãos, como pulmão, cérebro e sistemas sensoriais. As displasias esqueléticas ou disostose são classificadas com diversos nomes diferentes. A formação de osso endocranal é um evento coordenado de proliferação de condrócitos, diferenciação e troca de condrócitos maturados terminalmente com osso. A formação óssea endocranal prejudicada levará à displasia esquelética, especialmente associada a ossos longos curtos. O volume ósseo e a densidade mineral adequados são alcançados pelo equilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção e mineralização óssea. O gene que codifica o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos é responsável pela acondroplasia, displasia esquelética representativa com baixa estatura. A osteogênese imperfeita é caracterizada por baixa densidade mineral óssea e osso frágil<sup>5,6</sup>.

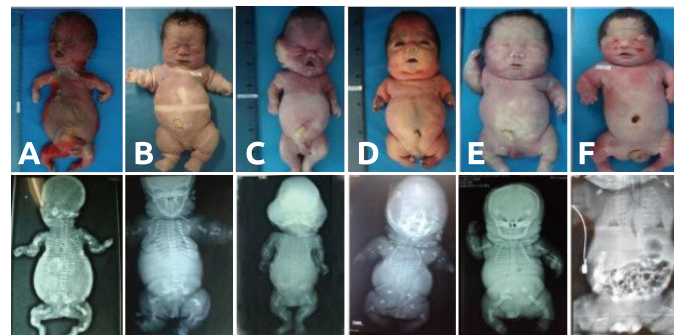
Os distúrbios afetam as extremidades ou partes delas (dismelia), todo o esqueleto (displasia esquelética), o crânio (craniossinostose) e a coluna (disostose, regressão caudal). Cerca de

metade dessas doenças são complexas. Na maioria dos casos, os distúrbios complexos são causados por mutações em um único gene ou aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais. O principal desafio diagnóstico das malformações dos membros e craniossinostose é descobrir se são sintomas isolados ou de determinadas síndromes. Na displasia esquelética é clinicamente importante diferenciar entidades letais de não letais<sup>7</sup>.

O tipo de displasia e as anormalidades associadas afetam a letalidade, a sobrevida e o prognóstico a longo prazo das displasias esqueléticas. É crucial distinguir as displasias esqueléticas e diagnosticar corretamente a doença para estabelecer o prognóstico e obter um melhor manejo<sup>6</sup>.

## DIAGNÓSTICO

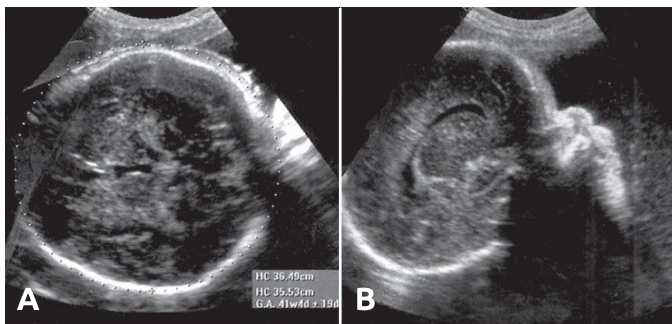
A avaliação ultrassonográfica do feto no segundo trimestre para detecção de anomalias congênitas tornou-se padrão de atendimento em muitas comunidades. O esqueleto fetal é prontamente visualizado por ultrassom bidimensional em 14 semanas, e as medições dos fêmures e úmeros fetais são consideradas parte de qualquer avaliação básica de ultrassom no meio do trimestre. Qualquer feto que apresente medidas de comprimento do fêmur ou úmero inferior a 5º percentil ou -2 DP da média no segundo trimestre (<24 semanas) deve ser avaliado em um centro que tenha experiência na avaliação de todo o esqueleto fetal e tenha a capacidade de fornecer dados genéticos aconselhamento. Os seguintes parâmetros de ultrassom fetal devem ser visualizados e representados graficamente em relação aos valores normativos quando houver suspeita de um feto manifestando displasia esquelética: crânio fetal (diâmetro biparietal, diâmetro occipital-frontal e circunferência da cabeça), circunferência abdominal, mandíbula, clavícula, escápula, circunferência torácica e todos os ossos longos fetais. A comparação do comprimento relativo de todos os ossos longos e com os valores normativos determinará se há principalmente rizomelia, mesomelia ou que ambos os segmentos estão envolvidos. Uma proporção útil é a proporção fêmur / pé, que se aproxima de 1,0 durante a gestação. Muitas displasias esqueléticas apresentam desproporção com base nesses parâmetros. Por exemplo, os distúrbios que se manifestam principalmente com rizomelia no período pré-natal apresentam alteração na proporção entre o fêmur e o pé (<1)<sup>2</sup>.



Fonte: Fetalmed (2021)

Além da avaliação dos ossos longos, existem outros parâmetros ultrassonográficos que devem ser avaliados e podem ser úteis nesses distúrbios diferenciadores. Estes incluem o perfil facial fetal (protuberância glabellar, ponte nasal achatada, micrognatia), presença e formato dos corpos vertebrais e aparência relativa das mãos e pés (dedos extras, ausentes ou malformados). Existem muitas displasias esqueléticas de início pré-natal que estão associadas à braquidactilia relativa e ao equinovaro. Os fetos com medidas de ossos longos abaixo da média devem ser fortemente suspeitos de terem displasia esquelética, especialmente se o perímetro cefálico for maior que o percentil <sup>75</sup>. A maioria das displasias esqueléticas de início pré-natal apresenta relativa desproporção das medidas esqueléticas em comparação com as do crânio. Além disso, deve-se prestar muita atenção à forma e ao padrão de mineralização da calvária fetal e do esqueleto fetal (mineralização deficiente ou ectópica). A determinação dos elementos anormais do esqueleto, juntamente com os achados de mineralização e formato dos ossos, pode auxiliar no diagnóstico<sup>2</sup>.

As seguintes medidas ultrassonográficas fetais devem ser visualizadas em relação aos valores normativos: crânio fetal (diâmetro biparietal e perímetro cefálico), perfil facial, mandíbula, clavícula, escápula, circunferência torácica, corpos vertebrais, todos os ossos longos fetais, mãos e pés. Fetos com parâmetros de ossos longos >3 DP abaixo da média devem ser fortemente suspeitos de ter uma displasia esquelética, especialmente se a circunferência da cabeça for maior que o percentil 75<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Displasia tanatofórica<sup>13</sup>

É possível usar a ultrassonografia pré-natal para observar preditores de letalidade, como tórax em forma de sino, costelas curtas, encurtamento femoral grave e diminuição do volume pulmonar. As displasias individuais letais ou limitantes da vida podem ter características mais ou menos específicas na ultrassonografia pré-natal<sup>16</sup>.

A letalidade deve ser determinada pela razão circunferência torácica/circunferência abdominal e/ou comprimento do fêmur/circunferência abdominal. Uma relação de circunferência torácica-abdominal <0,6 ou comprimento do fêmur em relação à circunferência abdominal de 0,16 sugere fortemente um distúrbio letal perinatal, embora haja exceções. Os achados devem ser comunicados aos médicos que cuidam do paciente e ao paciente<sup>2</sup>.

Um estudo para avaliar a acurácia diagnóstica do diagnóstico de displasias esqueléticas em uma população pré-natal de um único centro terciário, incluindo 178 fetos, dos quais 176 tinham diagnóstico pré-natal de 'displasia esquelética' por ultrassonografia. Em 160 casos o diagnóstico pré-natal de uma displasia esquelética confirmou-se; dois casos com displasias esqueléticas identificadas no pós-natal não foram diagnosticados no pré-natal, dando 162 fetos com displasias esqueléticas no total. Havia 23 tipos diferentes classificáveis de displasia esquelética. Os diagnósticos específicos baseados apenas no exame de ultrassonografia pré-natal estavam corretos em 110/162 (67,9%) casos e parcialmente corretos em 50/162 (30,9%) casos (160/162 no total, 98,8%). Em 16 casos, a displasia esquelética foi diagnosticada no pré-natal, mas não foi confirmada no pós-natal (n = 12 falsos positivos) ou o caso foi perdido no seguimento (n = 4). As seguintes displasias esqueléticas foram registradas: displasia tanatofórica (35 diagnosticadas corretamente no pré-natal de 40 no total), osteogênese imperfeita (letal e não letal, 31/35), displasias de costelas curtas (5/10), displasia condroectodérmica Ellis-van Creveld (4/9), acondroplasia (7/9), acondrogênese (7/8), displasia campomélica (6/8), displasia torácica asfíxica de Jeune (3/7), hipocondrogênese (1/6), displasia diastrófica (2/5), condrodissplasia punctata (2/2), hipofosfatase (0/2), bem como mais 7/21 casos com displasias esqueléticas raras ou inclassificáveis. O diagnóstico pré-natal das displasias esqueléticas pode representar um desafio diagnóstico considerável.

No entanto, um exame ultrassonográfico meticuloso produz alta detecção geral. Nos dois distúrbios mais comuns, displasia tanatofórica e osteogênese imperfeita (25% e 22% de todos os casos, respectivamente), a somomorfologia típica é responsável pelas altas taxas de diagnóstico pré-natal completamente correto (88% e 89%, respectivamente) no primeiro diagnóstico exame<sup>7</sup>.

O diagnóstico de baixa estatura devido à displasia esquelética baseia-se em (i) características físicas como tronco/membros desproporcionais, membros ou extremidades curtas e/ou constituição atarracada, (ii) características radiográficas para analisar mineralização, maturação e morfologia óssea, e (iii) sempre que possível, a caracterização genética<sup>8,9</sup>.

Se um diagnóstico de displasia letal ou displasia limitante da vida é suspeitada no período pré-natal, avaliação pediátrica ou avaliação clínica multidisciplinar após o nascimento é fundamental para verificar o diagnóstico. Em todos os casos confirmados no pré-natal, o aconselhamento genético para pais é necessário. No caso de displasias letais, todas as possibilidades de tratamento adicional devem ser apresentadas, tanto continuação da gravidez e interrupção da gravidez (se esta solução for permitida por lei). Quando a gravidez continua, cuidados paliativos e cuidados paliativos cuidados após o nascimento são propostos<sup>10</sup>.

## MANEJO

Diferenciar esses distúrbios no período pré-natal pode ser desafiador porque eles são raros e muitos dos achados ultrassonográficos não são necessariamente patognômicos para um distúrbio específico. No entanto, diferenciar distúrbios letais

conhecidos de distúrbios não letais, fornecer diagnósticos diferenciais antes do parto, determinar planos de gestão pós-parto e, finalmente, determinar riscos de recorrência precisos para os casais em risco melhora o atendimento ao paciente<sup>2</sup>.

A displasia óssea afeta principalmente muitos órgãos e, portanto, requer acompanhamento e cuidados multidisciplinares. O papel do endocrinologista pediátrico é avaliar o potencial de crescimento desses pacientes em coordenação com os demais cuidadores, oferecer o melhor manejo do crescimento para limitar as consequências psicossociais da extrema baixa estatura e deformidades ósseas<sup>11</sup>.

Deve-se enfatizar que o aconselhamento genético dos pais de uma criança ou feto afetado é necessário antes da próxima gravidez para discutir o risco de recorrência e a possibilidade de pré-implantação ou testes diagnósticos pré-natais. Também deve ser enfatizado que as condições letais associadas a mutações de novo podem ter menos de 1% risco de recorrência (sem contar a possibilidade de linha germinativa mosaicismo), enquanto os SDs associados à herança autossômica recessiva estão associados a um risco de recorrência de 25%<sup>12</sup>.

Todos os fetos com suspeita de displasia esquelética devem ter o diagnóstico confirmado por avaliação clínica e radiológica pós-parto. A avaliação pós-parto e/ou pós-morte inclui radiografias ântero-posteriores do esqueleto apendicular, incluindo mãos e pés, e radiografias ântero-posteriores e laterais do crânio e da coluna vertebral (coluna vertebral). Em todos os casos apropriados, fotografias devem ser tiradas e autópsias devem ser oferecidas e incentivadas, pois fornecem as informações mais úteis para um diagnóstico preciso. Os patologistas devem coletar cartilagem e osso, idealmente fêmures e úmeros para análise histomórfica. Tecidos (fibroblastos, cartilagem e osso) e/ou DNA devem ser guardados para análise molecular sempre que possível, porque muitos distúrbios esqueléticos estão associados a um risco significativo de recorrência<sup>2</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As displasias esqueléticas são um grupo heterogêneo de distúrbios que afetam o osso e a cartilagem e são caracterizados por forma, crescimento e integridade anormais do esqueleto. Esses distúrbios podem ser herdados em uma infinidade de padrões genéticos – autossômico dominante, autossômico recessivo, mosaico somático, erros de imprinting do metabolismo, ligado ao X e exposição teratogênica. A maioria são doenças monogênicas. O diagnóstico pré-natal é desafiador; os achados são vistos pela primeira vez durante o ultrassom de rotina. A maioria das displasias esqueléticas tem um padrão identificável de alterações esqueléticas compostas por achados únicos e até achados patognomônicos. O uso de painéis multigênicos, usando tecnologia de sequência de última geração, melhorou nossa capacidade de identificar rapidamente a etiologia genética, que pode impactar o manejo.

## REFERÊNCIAS

1. Waratani M, Ito F, Tanaka Y, Mabuchi A, Mori T, Kitawaki J. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using 3-dimensional computed tomography: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Oct 8;21(1):662. doi: 10.1186/s12891-020-03663-x. PMID: 33032557; PMCID: PMC7545947.
2. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2009 Feb;11(2):127-33. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181971ccb. PMID: 19265753; PMCID: PMC2832320.
3. Martins M, Macedo CV, Carvalho RM, Pinto A, Alves MAM, Graça LM. Diagnóstico pré-natal de displasias esqueléticas – revisão de casos da última década. *Acta Obstet Ginecol Port* 2014;8(3):232-239.
4. Liu Y, Wang L, Yang YK, Liang Y, Zhang TJ, Liang N, Yang LM, Li SJ, Shan D, Wu QQ. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia using targeted next-generation sequencing: an analysis of 30 cases. *Diagn Pathol*. 2019 Jul 13;14(1):76. doi: 10.1186/s13000-019-0853-x. PMID: 31299979; PMCID: PMC6626426.
5. Ozono K, Namba N, Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Ohata Y, Fujiwara M, Miyoshi Y, Michigami T. Pediatric aspects of skeletal dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 Oct;10 Suppl 1:35-43. PMID: 23330244.
6. Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Jun;30(6):641-647. doi: 10.17219/acem/134166. PMID: 34019743.
7. Schramm T, Mommsen H. Fetal Skeletal Disorders. *Ultraschall Med*. 2018 Dec;39(6):610-634. English. doi: 10.1055/a-0660-9417. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30189431.
8. Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, Tutschek B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Aug;34(2):160-70. doi: 10.1002/uog.6359. PMID: 19548204.
9. Linglart A, Merzoug V, Lambert AS, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jun;78(2):114-122. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.011. Epub 2017 May 8. PMID: 28495326.
10. Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Jun;30(6):641-647. doi: 10.17219/acem/134166. PMID: 34019743.
11. Linglart A, Merzoug V, Lambert AS, Adamsbaum C. Bone dysplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Jun;78(2):114-122. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.011. Epub 2017 May 8. PMID: 28495326.
12. Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med*. 2021 Jun;30(6):641-647. doi: 10.17219/acem/134166. PMID: 34019743.
13. Zen PRG *et al*. Diagnóstico pré-natal de displasia tanatofórica: papel do ultrassom fetal. *Revista Paulista de Pediatria [online]*. 2011, v. 29, n. 3 [Acessado 18 Março 2022], pp. 461-466.