

Unidad 6. Displasias esqueléticas. Alteraciones óseas congénitas. Enfermedades óseas constitucionales

Rosend Ullot Font: Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

ENFERMEDADES ÓSEAS CONSTITUCIONALES

En la década de 1960 se acumulaba la evidencia de que los trastornos genéticos del esqueleto eran clínica y genéticamente heterogéneos. Esto provocó que un grupo de expertos internacionales principalmente radiólogos se reunieran en París en 1970, con el objetivo de preparar una nomenclatura internacional de enfermedades constitucionales de los huesos, se basaba en agruparlos por características clínicas y radiológicas, se publicó como “la nomenclatura de París”. La Nomenclatura estaba destinada a reunir a expertos en radiología, genética clínica y Pediatría para ponerse de acuerdo sobre la denominación y clasificación de los trastornos esqueléticos, síndromes y enfermedades metabólicas que en aquel momento estaban siendo descritas. Se sometieron a revisión en 1971, 1977, 1983, 1992, 1997 y 2001.

La Nomenclatura Internacional de las Enfermedades Oseas Constitucionales propuso los siguientes grupos:

1. Displasias: defectos generalizados provocados por alteración del crecimiento o desarrollo del cartílago o hueso, son alteraciones intrínsecas.
2. Disostosis: alteraciones hereditarias en la morfogénesis embriológica de los distintos patrones mesenquimatosos o ectodérmicos, están localizados en una parte concreta del esqueleto y generalmente en un hueso.
3. Osteodistrofias: son un grupo de afectaciones que llevan a la deformidad de los huesos en el curso del desarrollo y modelación esquelética por una alteración nutritiva extrínseca (alteraciones metabólicas, hormonales, vitamínicas).
4. Anomalías esqueléticas asociadas con aberraciones cromosómicas.
5. Desórdenes primarios metabólicos.

Después de la fundación de la Sociedad Internacional para displasias esqueléticas en 1999, el termino nomenclatura ha sido sustituido por nosología. Se revisaron en 2006, 2010 y 2015 (esta es la última revisión publicada). Proporciona una lista de aquellas enfermedades que han sido reconocidas como entidades distintas por motivos clínicos, radiológicos y genéticos.

El propósito de la nosología es servir como una lista maestra de los trastornos genéticos del esqueleto para facilitar el diagnóstico y ayudar a delinear una variante o afecciones recientemente reconocidas.

En la revisión del 2010 se definieron 40 grupos por estudio molecular, bioquímico o criterios radiológicos, en total 456 entidades diferentes.

En la última revisión de 2015 el número total de trastornos ha bajado a 436, pero el número de grupos ha subido a 42 y el número de genes a 364.

Las displasias óseas, también llamadas osteocondrodisplasias, son un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades que afectan el crecimiento y desarrollo del cartílago o hueso, alterando su estructura, tamaño, densidad y morfología. Son alteraciones intrínsecas.

Son enfermedades óseas constitucionales que afectan al esqueleto, alterando la forma, estructura, densidad y tamaño óseo, así como el crecimiento y el modelado de los huesos. Pueden ser congénitos o adquiridos.

Es la consecuencia de una organización anormal de las células dentro de los tejidos. No suele limitarse a un solo órgano. La más frecuente es la acondroplasia.

Es importante indicar que parte de la extremidad está más afectada, rizomélica (proximal), mesomélica (medial) y acromélica (distal).

Las displasias se manifiestan principalmente a nivel de las epífisis y metáfisis de los huesos largos y afectando al cartílago de crecimiento más fértil. Pueden afectar en segundo lugar a la columna vertebral, la lumbar y dorsal baja y también a la pelvis. También pueden estar afectados los huesos de manos y pies.

En la infancia y adolescencia es cuando se aprecian más, dando lugar a una alteración de la talla produciendo disminución de esta, como en la acondroplasia, pero a veces dan un aumento como en la enfermedad de Marfan. Los enanismos suelen ser desproporcionados, ya sea por disminución de la altura del tronco como en el Morquio o de los miembros inferiores como en la acondroplasia. Tenemos que la clasificación de Rubin, las clasifica según la región en la que asienta el problema, epifisarias, fisarias, metafisarias y diafisarias.

Dentro de cada región distingue entre hipoplásica por defecto e hiperplásicas por exceso.

ACONDROPLASIA

Es una condrodisplasia asociada a un nanismo disarmónico o desproporcionado, rizomélico y con alteración craneo facial. Está clasificada en el Grupo1.FGFR3 chondrodysplasiagroup.

La frecuencia es variable según los autores, estaría en 1/20 000 en nuestro medio y 1/25 000 en EE. UU. Las estaturas medias del adulto serían de 1,31 m en niños y 1,24 m en niñas.

Es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, el gen está localizado sobre el brazo corto del cromosoma 16 (4p 16.3). FGFR3. Mutación esporádica en el 80% de los casos.

La acondroplasia es causada en el 97% de los casos, por una mutación puntual debida a la sustitución de la glicina 380 por arginina en el fragmento transmembranal del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). Una mutación menos frecuente que también la causa es la sustitución de la glicina 373 por cisteína.

El gen *FGFR3* es el que proporciona las instrucciones para la formación del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3. Una proteína relacionada con el control de los procesos de crecimiento de las células cartilaginosas, cuya mutación provoca una disminución en la proliferación y crecimiento de estas células que lleva a un menor crecimiento longitudinal de los huesos produciendo los síntomas característicos de la enfermedad.

Clínica

- Presentan una macrocefalia (dos tercios de los casos), con prominencia frontal, cara pequeña con línea media hipoplásica, raíz de la nariz pequeña.
- Manos en tridente, incapaz de aducir el dedo medio y anular en extensión, dedos cortos y anchos (braquidactilia).
- Pliegues cutáneos excesivos, (en acordeón), por un desarrollo anómalo de los tejidos blandos en un marco de hueso demasiado corto. Tienen una sudoración excesiva.
- El tronco es estrecho en sentido anteroposterior y ancho en transversal.
- Los niños por debajo del año de edad suelen tener una cifosis a nivel de la charnela toracolumbar y lordosis en la región torácica superior, secundarios a la hipotonía, esta favorece la deformación del raquis en sedestación. Después de iniciar la marcha (la empiezan tarde, entre los 18 meses y los 2 años), la lordosis lumbar se va acentuando y aparece el flexo de caderas. Si no se trata el flexo, puede dar lugar a una hiperlordosis lumbar, susceptible de aumentar los riesgos neurológicos de un canal lumbar estrecho.
- Aparece deformidad angular en los miembros inferiores con tendencia al genu varo (el peroné es más largo), en algunos casos existe genu valgo Limitación de extensión de los codos, favoreciendo la dificultad para la higiene genital. Pueden presentar estenosis del foramen magnum que puede conducir a compresión cervicomedular en niños, dando complicaciones como hidrocefalia, hipotonía, insuficiencia respiratoria, apnea, episodios de cianosis, problemas de alimentación, tetraparesias y muerte repentina.
- Presencia de estenosis del canal vertebral, a nivel lumbar. Es esencialmente sintomático en el adulto joven, compresión medular o radicular, síndrome de la cola de caballo. Se aprecia por la presencia de parestesias invalidantes en los miembros inferiores, reducción del perímetro de la marcha y por problemas a nivel de los esfínteres.
- Fases de obesidad frecuente. El desarrollo intelectual, sexual y la esperanza de vida son normales. Las mujeres pueden presentar problemas obstétricos por canal pelviano estrecho.

Radiología

- Ensanchamiento metafisario en los huesos largos, el diámetro de las diáfisis parece normal, las fisis presentan una escotadura central e V invertida, especialmente en el fémur distal. El peroné es más largo que la tibia. Los trocánteres mayores y menores son voluminosos.
- Mano en tridente. Braquimetacarpianos, braquifalanges, epífisis en cono.
- Anomalías en la charnela cervico-occipital, impresión basilar, estenosis del foramen magnum, canal cervical estrecho. La estenosis del foramen magnum va correlacionada con la severidad de las manifestaciones neurológicas.

- Estenosis del canal medular con una disminución progresiva de la distancia interpedicular y una estenosis global, medial y lateral, extendida por todo el raquis lumbar.
- Lordosis sacra progresiva y cifosis toraco-lumbar con vertebral apicales cuneiformes. La escoliosis es rara.
- La pelvis es ancha con una reducción global de la escotadura ciática, las crestas iliacas son cuadradas y el acetábulo ancho y plano.
- Bóveda craneal grande, al contrario que la base del cráneo que es estrecha, por una fusión prematura de la sutura esfeno-occipital, tienen una silla turca pequeña. Eventualmente pueden presentar hidrocefalia.
- Estrechez de la línea media de la cara y particularmente de las fosas nasales, pudiendo favorecer las apneas del sueño.

Manejo y tratamientos

El manejo es multidisciplinar, el pediatra es el que debe llevar los controles periódicos y remitir al paciente a los distintos especialistas.

El cirujano Ortopédico debe tener control de las deformidades axiales con intervenciones quirúrgicas de crecimiento guiado o bien osteotomías correctoras. Control deformidades columna vertebral. Referente a la talla baja hay que realizar un programa de elongación de miembros inferiores para conseguir una estatura mínima de 1,50 m, necesaria para realizar una vida sin modificar la casa o el lugar de trabajo para adaptarlos a una talla inferior. También alargar los húmeros a final de crecimiento entre 10-12 cm para poder realizar una higiene personal sin problemas y no tener que ayudarse de material ortopédico.

Los alargamientos se realizan con la utilización de fijadores externos y pines de hidroxiapatita. Se están utilizando también clavos endomedulares magnéticos que son mejor tolerados, pero con un coste económico muy superior.

Actualmente hay un ensayo clínico, el estudio clínico BMN 111-301.

Propósito primario es encontrar un tratamiento. Actualmente está en fase 3, aleatorizado, doble ciego, BMN-Placebo. Es multicéntrico e internacional. Es un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de vosoritide (BMN 111) en niños con acondroplasia.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta es un trastorno genético en el cual los huesos se fracturan con facilidad. Es una colagenopatía con una gran heterogeneidad genética y fenotípica.

Es poco conocida, heterogénea y poco frecuente. El síntoma *princeps* es la fractura patológica, tienen problemas con el colágeno en calidad y tiene una gran variabilidad clínica.

Está clasificada en el grupo 25, es el de osteogénesis imperfecta y grupo de la densidad ósea disminuida.

Se calculan entre 0,5-1 casos por cada 10 000 recién nacidos, aunque no se conoce de forma precisa y diferenciada según la tipología de la enfermedad.

En el 90% de casos, la osteogénesis imperfecta es una enfermedad autosómica dominante debida a errores en el gen *COL1A1* en el cromosoma 17 (17q21.31-q22) o en el gen *COL1A2* en el cromosoma 7 (7q22.1).

De acuerdo con el Centro Nacional de Recursos sobre la Osteoporosis y las Enfermedades Relacionadas con los Huesos, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud, los tipos de OI son VIII.

Hay registrados 17 tipos de OI, en la base de datos del genoma humano (OMIM, <http://europe.omim.org/>).

Un tratamiento integral de la osteogénesis imperfecta debe sostenerse fundamentalmente en 3 pilares: tratamiento farmacológico (bifosfonatos), ortopédico (enclavado y osteotomías múltiples de los huesos largos, ortesis) y rehabilitador (movilizaciones precoces).

El tratamiento actual está basado en evitar el dolor y las fracturas. Prevenir y corregir las deformidades, mantener esta corrección, controlar la hiperlaxitud. Conseguir una bipedestación efectiva y duradera, buscar marcha autónoma, evitar osteoporosis secundaria, evitar la rigidez articular, conservar trofismo muscular y mantener la función respiratoria,

Tal vez el futuro sean las terapias génicas que consistirían en anular el gen mutado y sustituirlo por otro que codifique la proteína normal.

MUCOPOLISACARIDOSIS (MPS)

Son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de ciertas enzimas intralisosomales necesarias para el procesamiento de moléculas llamadas glicosaminoglicanos (GAG) o glucosaminglucanos, que son cadenas largas de hidratos de carbono presentes en cada una de nuestras células que ayudan a construir los huesos, cartílagos, tendones, córneas, la piel, el tejido conectivo y el tejido hematopoyético. El defecto en la degradación de estas macromoléculas provoca su acúmulo en las células de los diferentes órganos causando una lesión irreversible y a la vez progresiva.

Las MPS se incluyen dentro de las enfermedades lisosomales o de depósito.

Se han descrito 13 tipos, son de herencia autosómica recesiva, excepto la MPS II (Hunter) que está ligada al cromosoma X. Las MPS son enfermedades hereditarias transmitidas a los hijos por padres portadores del mismo gen afecto. A excepción de MPS II o enfermedad de Hunter en que la madre es únicamente la portadora.

Están clasificadas en el grupo 27, el de las enfermedades del almacenamiento lisosomal con afectación esquelética, (grupo de las disostosis múltiples).

Los síntomas característicos son la hiperactividad, los desórdenes del sueño, la pérdida del habla en algunos casos, deformaciones físicas y en algunos casos, el retraso mental y la demencia. La esperanza de vida de los niños con estos síndromes no suele llegar a la pubertad.

El diagnóstico se realiza determinando los glucosaminoglicanos (GAG) en orina y se confirma midiendo la actividad de la enzima deficitaria en leucocitos o fibroblastos.

Las MPS son enfermedades multisistémicas, crónicas y progresivas.

Síntomas comunes:

- Facies de aspecto tosco: prominencia frontal, cejas pobladas, nariz corta con raíz nasal hundida y narinas antevertidas, labios gruesos, cuello corto, lengua engrosada (macroglia) y pelo tosco de implantación baja.
- Afectación visceral con la presencia de hepatoesplenomegalia.
- La afectación del tejido conectivo se traduce en hernias inguinales bilaterales y umbilicales progresivas.
- A nivel esquelético, vértebras dorsolumbares con amputación anteroposterior u ovoideas, vértebras aplanadas, ensanchamiento de las costillas y las clavículas, hipoplasia de los acetábulos, acortamiento de las tibias, ensanchamiento de las diáfisis de los huesos largos y afilamiento de los extremos proximales de los metacarpianos, Cifosis, contracturas articulares (muy característica la mano en garra), talla baja, disostosis múltiple radiológica (alteración del cráneo, costillas, vértebras, coccis, huesos largos y metacarpianos).
- Afectación ocular: opacidad corneal, retinopatía, atrofia óptica, glaucoma, pérdida de visión.
- ORL y respiratorio, presencia de rinorrea persistente, infecciones respiratorias y otitis de repetición, pérdida de audición (hipoacusia neurosensorial o de transmisión), amígdalas hipertróficas, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- También se afecta el sistema cardiovascular con la presencia de valvulopatías, miocardiopatía y estenosis coronaria.
- Se pueden distinguir desde un punto de vista clínico tres tipos de presentación, según la afectación que predomina, enfermedad de depósito clásico (MPS I, II, VI, VII), enfermedad neurodegenerativa (MPS III) y enfermedad ósea (MPS IV).
- En la mayoría de las MPS hay que diferenciar unas formas severas y otras atenuadas, las cuales se distinguen por la edad de presentación, la progresión de la enfermedad y el grado de afectación neurológico.

MPS I

Actualmente para la MPS I se describen tres formas clínicas, enfermedad de Hurler con afectación grave, enfermedad de Hurler Scheie con una afectación intermedia y enfermedad de Scheie con afectación leve.

En las MPS I, las complicaciones musculoesqueléticas progresivas están presentes, se pueden asociar a dolor articular e incapacidad.

Los huesos metacarpianos son toscos con base afilada, las cabezas femorales displásicas, en los cuerpos vertebrales picos anteriores, cifosis dorsolumbar de aparición precoz, cifosis o escoliosis.

Los brazos son cortos y rechonchos, piernas delgadas, genu valgo, pueden presentar *pectum excavatum* e hiperlordosis. La rigidez y las contracturas articulares pueden ser de aparición temprana, se diferencian de la artritis crónica juvenil en que no hay signos inflamatorios. La incapacidad para extender los dedos de la mano puede llevar a una mano en garra o manopla, alterando la vida cotidiana de estos pacientes que tendrán dificultad para lavarse los dientes, vestirse, abrocharse los cordones de los zapatos, escribir, etc. Presentan dedos en gatillo por engrosamiento de los tendones flexores.

La terapia enzimática sustitutiva (TES) con laronidasa obtuvo en 2003 la autorización de comercialización como medicamento huérfano.

MPS II (Hunter)

Es una enfermedad lisosomal de origen genético, ligada al cromosoma X, producida por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa. Su incidencia está entre 1/72 000 a 1/100 000 recién nacidos vivos, varones.

Los signos clínicos de las formas graves incluyen hernias, dismorfia facial (macroglia, boca abierta constantemente, rasgos toscos, nariz amplia), hepatoesplenomegalia, movimiento articular limitado, síndrome del túnel carpiano, disostosis múltiple, tamaño pequeño, trastornos del comportamiento y regresión psicomotora que provoca déficit intelectual, sordera, trastornos cardiacos y respiratorios y signos cutáneos (piel con apariencia de cáscara de naranja en la escápula y los muslos). Las córneas son, por lo general, claras. Las formas moderadas de la enfermedad se caracterizan por una inteligencia normal, dismorfia y disostosis leves, y una supervivencia prolongada.

En 2007, la terapia de sustitución enzimática con infusión de la enzima recombinante idursulfasa obtuvo la autorización de comercialización de la UE como medicamento huérfano para el tratamiento a largo plazo de los pacientes.

MPS III (Sanfilippo)

Es la forma más frecuente de MPS, afecta 0,2-4/100 000 recién nacidos vivos. Afecta igual a hombres que a mujeres. Hay descrito cuatro subtipos (A; B, C, D), con alteración de enzimas distintas, pero con características clínicas similares. Están causadas todas por acumulación de heparán sulfato. Es una enfermedad progresiva y limitante con una afectación predominante del sistema nervioso central (SNC).

El desarrollo es casi normal hasta que aparecen los primeros síntomas entre los 2 y los 6 años d, con un deterioro mental y alteraciones del comportamiento (hipercinesia, agresividad) y un dismorfismo muy leve.

El diagnóstico se realiza a partir del hallazgo de niveles altos de HS en la orina y una deficiencia enzimática (en el suero, leucocitos, fibroblastos, trofoblastos, o amniocitos).

En el sistema musculoesquelético, presentan dificultades motoras que son progresivas por la espasticidad y rigidez articular, aparece sobre los 10 años.

Hoy en día, el único tratamiento disponible es sintomático, y multidisciplinar.

MPS IV (Morquio)

Es una enfermedad congénita de depósito lisosomal, tiene dos formas, la causada por la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 6 sulfatasa es la MPS IV tipo A o por la enzima B-galactosidasa que es MPS IV tipo B.

Es una enfermedad multisistémica que se traduce primordialmente por una displasia ósea progresiva. El desarrollo psíquico e intelectual es normal.

Deformidad del tórax, *pectus carinatum*. Trastornos de la marcha por la fatigabilidad, la hipotonía muscular y alteraciones estáticas como la presencia de genu valgo y pies planos. Deformidades de la columna vertebral como escoliosis, cifosis y cifoescoliosis.

la esperanza media de vida de las personas afectadas es de unos 40 años.

Son pacientes con riesgo anestésico por vía aérea complicada y por la inestabilidad malformativa atlantoaxoidea con hipoplasia del odontoides que pueden presentar.

Actualmente hay aprobado para el Morquio A tratamiento enzimático sustitutivo en Europa desde 2014.

MPS VI o síndrome de Maroteaux-Lamy

Es una enfermedad de almacenamiento lisosómico con afectación sistémica progresiva, asociada a un déficit de arilsulfatasa B (ASB) que conduce a una acumulación de dermatán sulfato.

A nivel de cirugía ortopédica pueden requerir cirugías por displasia de caderas, de columna vertebral, descompresión del nervio mediano.

En casos de compresión medular cervical por inestabilidad atlantoaxoidea pueden requerir descompresión medular y fijación cervical.

Tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con galsulfasa (arilsulfatasa brecombinante o Naglazyme®).

MPS VII o síndrome de SLY

Es una enfermedad muy rara de depósito lisosomal de carácter progresivo, crónico, multisistémico y heterogéneo. Está causada por una deficiencia congénita en la enzima beta-D-glucuronidasa.

El tratamiento es sintomático, así en caso de malformación charnela occipito-cervical, con traumatismos de baja intensidad pueden desencadenar luxación en C1 y C2 y requerir cirugía de fusión vertebral. Pueden presentar el síndrome del túnel carpiano y precisar cirugía precoz.

MPS IX o síndrome de Natowich

Marvin Natowicz, médico genetista en 1996, describe los hallazgos clínicos, patológicos y bioquímicos en un niño con baja estatura y múltiples masas de tejidos blandos periarticularidades comprobado que corresponde a una enfermedad de almacenamiento de ácido hialurónico, debido a una deficiencia genética del enzima hialuronidasa. El tratamiento es sintomático.

Conclusiones de las MPS

La incidencia de trastornos en la columna en pacientes con MPS es elevada más del 50% de los casos. La cirugía es necesaria en casos con clínica neurológica. La cirugía más frecuente está a nivel de la columna cervical. Las pseudoartrosis puede ser una complicación en estos pacientes. Las características radiológicas pueden llevarnos al diagnóstico de estas patologías. La cirugía nos ayuda en muchos casos a evitar las complicaciones y mejorar su calidad de vida. El tratamiento debe ser interdisciplinar.

El presente es la terapia enzimática pero el futuro será la terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA

Enfermedades óseas constitucionales

- Beighton P, Giedion ZA, Gorlin R, Hall J, Horton B, Kozlowski K, *et al.* International classification of osteochondrodysplasias. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. [Am J Med Genet. 1992;44:223-9.](#)
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G5, Mundlos S, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. [Am J Med Genet A. 2015;167A:2869-92.](#)
- Hall C. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). [Am J Med Genet. 2002;113:65-77.](#)
- International nomenclature of constitutional diseases of bone. Revision, May, 1983. [Ann Radiol \(Paris\). 1983;26:457-62.](#)
- International nomenclature of constitutional diseases of bones. [Ann Radiol \(Paris\) 1970;13:455-64.](#)

- International nomenclature of constitutional disorders of bone. Revision-May 1977. [J Pediat. 1978;93:614-6.](#)
- International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International nomenclature and classification of osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. [Am J Med Genet. 1998;79:376-82.](#)
- Maroteaux P. Enfermedades óseas constitucionales. En: Douffiagues J (Ed.). Enciclopedia Médico Quirúrgica. París: Edicions Techniques; 1991.
- McKusick VA, Scott CI. A nomenclature for constitutional disorders of bone. [J Bone Joint Surg \(Am\). 1971;53:978-986.](#)
- Rimoin DL. Molecular defects in the chondrodysplasias. [Am J Med Genet. 1996;63:106-10.](#)
- Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. [Am J Med Genet. 2007;143A:1-18.](#)
- 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. 2011;155A:943-68.](#)

Acondroplasia

- Brouwer P A, Lubout CM, van Dijk JM, Vleggeert-Lankamp CL.: Cervical high intensity intramedullary lesions in achondroplasia: etiology, prevalence and clinical relevance. [Eur Radiol. 2012;22:2264-72.](#)
- Genin G. Achondroplasie. Anomalies Osseuses Constitutionnelles. París: Sauramps Medical, 2008. p. 16-24.
- McClure PK, Kilinc E, Birch Jg. Growth modulation in achondroplasia. [J Pediatr Orthop. 2017;37:384-7.](#)
- Paley D. Precice intramedullary limb lengthening system. [Expert Rev Med Devices. 2015;12:231-49.](#)
- Saito H. Prenatal DNA diagnosis of a single gene disorders from maternal plasma. [Lancet. 2000;356:1170.](#)
- Sano M, Takahashi N, Nagasaki K, Oishi M, Yoshimura J, Fujii Y. Polysomnography as an indicator for cervicomedullary decompression to treat foramen magnum stenosis in achondroplasia. [Childs Nerv Syst. 2018;34:2275-81.](#)
- Ullot R, Cepero S, Bellés S, Zanui J. Alargamiento de extremidades en talla baja. Revisión de 34 casos. [Revista de Fijación Externa \(SEFEX\). 2005;8:7-13.](#)
- Unger S, Bonafe I, Gouze E. Current care and investigational therapies in acondroplasia. [Curr Osteoporos Rep. 2017;15:53-60.](#)

Osteogénesis imperfecta

- Genin G. Ostéogénèse imparfaite. Anomalies Osseuses Constitutionnelles. París: Sauramps Medical; 2008. p. 193-204.

- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. [N Engl J Med. 1998;339:974-52.](#)
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, *et al.* Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. [J Bone Miner Res. 2000;15:1650-58.](#)
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. [J Bone Miner Res. 2002;17:30-38](#)
- González E, Pavía C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escolá J. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. [J Ped Endocrinol Metab. 2001;14:529-33.](#)
- Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. [Am J Med Genet. 1993;45:261-4.](#)
- Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Hintz RL, Rosenfeld RG, *et al.* The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. [J Clin Endocrinol Metab. 1993;76:251-6.](#)
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, *et al.* Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. [J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:1846-50.](#)
- Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A. Olpadronate reduced fractures in children with osteogenesis imperfecta. [Lancet. 2004;363:1427-31.](#)
- Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect. [Lancet. 1978;1:1041-2.](#)
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. [J Med Genet. 1979;16:101-16.](#)
- Watanabe G, Kawaguchi S, Matsuyama T, Yamashita T. Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. [Spine \(Phila Pa 1976\). 2007;32:E488-94.](#)

Mucopolisacaridosis

- Ain MC, Chaichana KL, Schkrowsky JG. Retrospective study of arthrodesis in patients with various types of skeletal dysplasia. [Spine \(Phila Pa 1976\). 2006 Mar 15;31\(6\):E169-74.](#)
- Bergwerk KL, Rabinowitz YS, Falk RE. Quality of life related to visual function in three young adults with mucopolysaccharidoses. [Scientific World Journal. 2003;3:922-9.](#)
- Borowski A, Thacker MM, Mackenzie WG, Littleton AG, Grissom L. The use of computed tomography to assess acetabular morphology in Morquio-Brailsford syndrome. [J Pediatr Orthop. 2007;27:893-7.](#)
- Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical biological and therapeutic aspects. [Ann Biol Clin. 2007;65:5-11.](#)

- Brailsford JF. Chondro-osteodystrophy. Roentgenographic and clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg.* 1929;7:404-10.
- Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MH. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: Cause of paraparesis and its management. [J Pediatr Orthop B 2001;10:328-30.](#)
- De Franceschi L, Roseti L, Desando G, Facchini A, Grigolo B. A molecular and histological characterization of cartilage from patients with Morquio syndrome. [Osteoarthritis Cartilage. 2007;15:1311-7.](#)
- De Waal Malefijt MC1, van Kampen A, van Gemund JJ. Total knee arthroplasty in patients with inherited dwarfism--a report of five knee replacements in two patients with Morquio's disease type A and one with spondylo-epiphyseal dysplasia. [Arch Orthop Trauma Surg. 2000;120:179-82.](#)
- Delgadillo V, O'Callaghan Mdel M, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. [Orphanet J Rare Dis. 2013;8:189.](#)
- Dickerman RD, Colle KO, Bruno CA Jr, Schneider SJ. Craniovertebral instability with spinalcord compression in a 17-month-old boy with Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII): a surgical dilemma. [Spine \(Phila Pa 1976\). 2004;29:E92-4.](#)
- Ebara S, Kinoshita T, Yuzawa Y, Takahashi J, Nakamura I, Hirabayashi H, *et al.* A case of mucopolysaccharidosis IV with lower leg paresis due to thoraco.lumbar kyphosis. [J Clin Neurosci. 2003;10:358-61.](#)
- Genin G. Mucopolysaccharidose. Anomalies Osseuses Constitutionnelles. París: Sauramps Medical; 2008. p. 179-87.
- Gucev ZS, Tasic V, Jancevska A, Zafirovski G, Kremensky I, Sinigerska I, Nanba E, *et al.* Novel beta-galactosidase gene mutation p.W273R in a woman with mucopolysaccharidosis type IVB (Morquio B) and lack of response to in vitro chaperone treatment of her skin fibroblasts. [Am J Med Genet A. 2008;146A:1736-40.](#)
- Haurigot V, Marcó S, Ribera A, García M, Ruzo A, Villacampa P, *et al.* Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. [J Clin Invest. 2013 Jul 1. pii: 66778.](#)
- Juhl JH, Crummy AB, Kuhkman JE, Paul LW. The mucopolysaccharidoses. Radiology, Diagnostis, imaging. Filadelfia: Lippincott; 1998. p. 321-3.
- Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. [Am J Orthop. 1997;26:533-40.](#)
- Montaña AM, Tomatsu S, Brusius A, Smith M, Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. [Am J Med Genet A. 2008;146A:1286-95.](#)
- Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. [J Inherit Metab Dis. 2007;30:165-74.](#)
- Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familale. *Bull Soc Periatr Paris.* 1929;27:145-52.
- Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, *et al.* Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. [N Engl J Med. 1996;335:1029-33.](#)
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharodoses. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* Nueva York: McGraww-Hill; 1997.

- Pineda M, O'Callaghan M, Fernández López A, Coll MJ, Ullot R, García-Fructuoso G. Clinical evolution after enzyme replacement therapy in twins with severe form of Morateaux-Lamy Syndrome. [JIMD Rep. 2016;30:7-14.](#)
- Pineda M. Current management options for Sanfilippo syndrome. CML – Lysosomal Storage Diseases. 2013;11:101-7.
- Qubbaj W, Al-Aqeel AI, Al-Hassnan Z, Al-Duraim A, Awartani K, Al-Rejjal R, *et al.* Preimplantation genetic diagnosis of Morquio disease. [Prenat Diagn. 2008;28:900-3.](#)
- Ransford A, Crockard H, Stevens J, Modaghegh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford Syndrome. [J Bone Joint Surg Br. 1996;78:307-13.](#)
- Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. [Acta Radiol. 2003;43:40-3.](#)
- Song D, Maher CO. Spinal disorders associated with skeletal dysplasias and syndromes. [Neurosurg Clin N Am. 2007;18:499-514.](#)
- Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). [J Bone Joint Surg Br. 1996;78:938-4.](#)
- Tobias JD. Anesthetic care for the child with Morquio syndrome general versus regional anesthesia. [J Clin Anesth. 1999;11:242-6.](#)
- Tomatsu S, Montaña AM, Lopez P, Trandafirescu G, Gutierrez MA, Oikawa H, *et al.* Determinant factors of spectrum of missense variants in Mucopolysaccharidosis IVA gene. [Mol Genet Metab. 2006;89:139-49.](#)
- Tomatsu, S, Montaña AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, *et al.* Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. [Hum Mol Genet. 2008;17:815-24.](#)
- Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, Wicklow BA, Natowicz MR. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. [Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:6296-300.](#)
- Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Bunge S, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Poorthuis BJ. Clinical, biochemical and molecular findings in a two-generation Morquio A family. [Clin Genet. 1998;53:369-74.](#)
- Ullot R, Cepero S. Alteraciones ortopédicas en los pacientes afectos de síndrome de Morquio. MPS Magazine. 2009;10:14-6.