

M. Bueno Sánchez, F.J. Ramos Fuentes

*An Esp Pediatr* 1998;48:343-347.

## Patología molecular de las osteocondrodisplasias

Tabla I Evolución de las clasificaciones de 17 displasias óseas

1983	1992	1997
<b>Habitualmente letales antes o después del nacimiento:</b>	<b>Grupo acondroplasia:</b>	<b>Mutación FGFR3:</b>
- Acondrogénesis tipo I	- D. tanatofórica	- D. tanatofórica
- Acondrogénesis tipo II	- Acondroplasia	- Acondroplasia
- Hipocondrogénesis	- Hipocondroplasia	- Hipocondroplasia
- Displasias tanatofóricas I y II	<b>Grupo acondrogénesis:</b>	<b>Mutación COL2A1:</b>
- Atelosteogénesis	- Tipo IB	- Acondrogénesis tipo II
<b>Habitualmente no letales:</b>	<b>Grupo D. diastrófica/atelosteogénesis:</b>	- Hipocondrogénesis
- Acondroplasia	- Atelosteogénesis tipo 2	- SED congénita
- Displasia diastrófica	- D. diastrófica	- D. Kniest
- D. espondiloepifisaria congénita	<b>Grupo Stickler-Kniest:</b>	- D. Stickler
<b>Identificables en infancia tardía:</b>	- D. Kniest	- D. Strudwick
- Hipocondroplasia	- D. Stickler	- SED tardía
- Displasia epifisaria múltiple	<b>Grupo SED congénita:</b>	<b>Mutación DTDST:</b>
- Pseudoacondroplasia	- Acondrogénesis tipo II	- Acondrogénesis IB
- D. espondiloepifisaria tardía	- Hipocondrogénesis	- Atelosteogénesis 2
- Displasia de Stickler	- SED congénita	- D. diastrófica
- D. metafisaria tipo Jansen	<b>Grupo otras SE(M)D:</b>	<b>Mutación COMP:</b>
- D. metafisaria tipo Schmid	- SED tardía	- D. epifisaria múltiple
	- D. de Strudwick	- Pseudoacondroplasia
	- Pseudoacondroplasia	<b>Mutación COL10A1:</b>
	<b>Grupo displasia epifisaria:</b>	- D. metafisaria Schmid
	- Múltiple	<b>Mutación PTHrPR:</b>
	<b>Grupo D. metafisaria:</b>	- D. metafisaria Jansen
	- Jansen	
	- Schmid	

Hasta épocas relativamente recientes, la contribución de la genética al estudio de las osteocondrodisplasias se limitaba al análisis de los árboles genealógicos<sup>(1)</sup>.

La idea conceptual de «familias de las displasias óseas» fue propuesta por Spranger en 1988<sup>(2)</sup>. Su hipótesis era simple: las displasias óseas con características clínico-radiológicas similares, debían estar relacionadas patogénicamente. Así, surgieron las siguientes siete familias:

1. Disóstosis múltiple
2. Osteogénesis imperfecta (OI)
3. Acondroplasia
4. Displasia espónido-epifisaria congénita (SED)

5. Displasia oto-palato-digital de Larsen (OPD)

6. Displasia de Stickler-Kniest

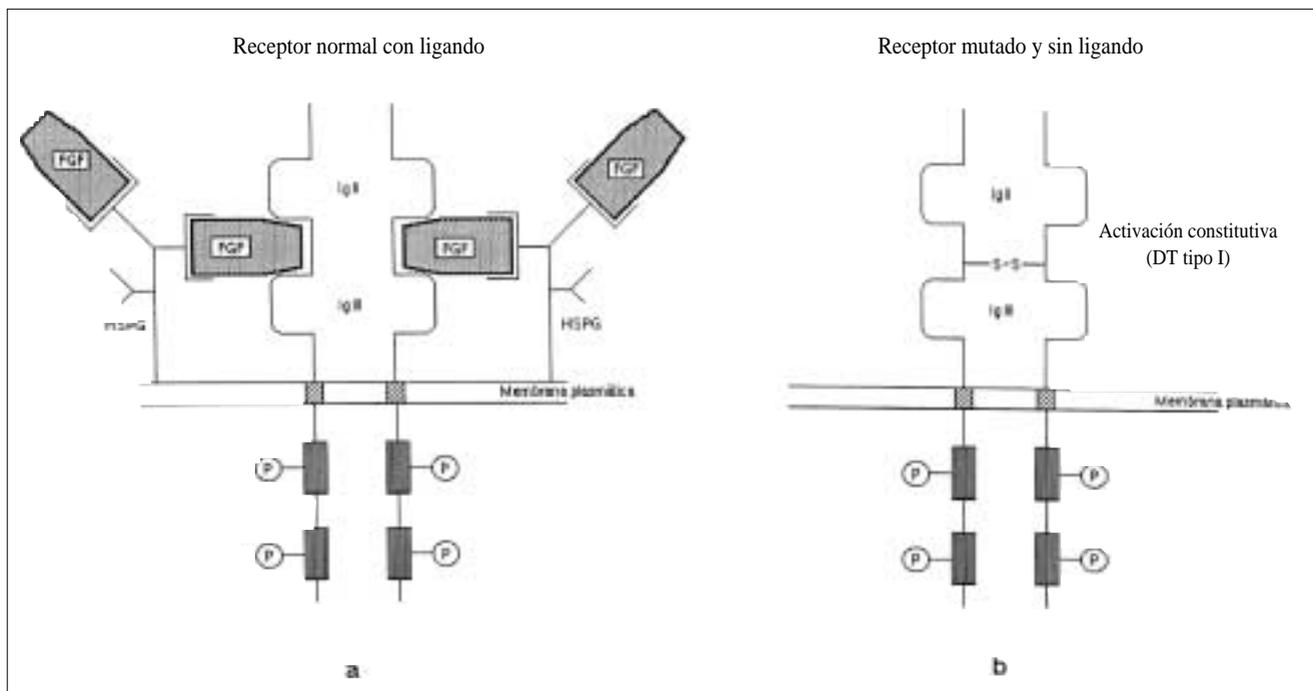
7. Displasia diastrófica.

En aquel momento se conocía poco sobre la patogenia de las últimas cinco familias, por lo que su clasificación se basaba esencialmente en los hallazgos radiográficos.

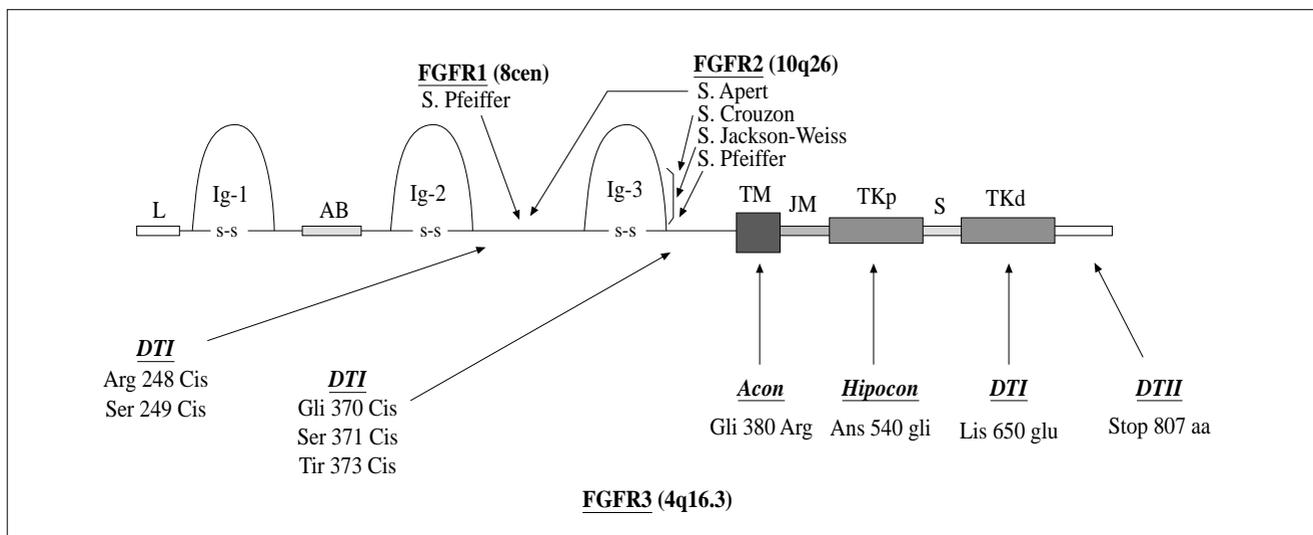
El «*International Working Group on Constitutional Diseases of Bone, 1992*» incluye en su clasificación un grupo principal de 24 familias de displasias esqueléticas<sup>(3)</sup>.

Más recientemente, el concepto propuesto por Spranger se ha correlacionado con los avances en el diagnóstico molecular de las displasias óseas. En la tabla I se resume la evolución de las clasificaciones de 17 displasias óseas de acuerdo con los conocimientos existentes en los años 1983, 1992 y 1997. Como puede apreciarse en la mayoría de los casos se ha po-

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.



**Figura 1.** Modelo de dimerización de un FGFR. (a) En el receptor normal, la estimulación por parte del ligando induce la dimerización y autofosforilación del receptor. (b) En ciertos casos de displasia tanatofórica tipo I (DT tipo I), la mutación del receptor origina una cisteína supernumeraria en el dominio extracelular dando lugar a una dimerización independiente del ligando<sup>(5)</sup>.



**Figura 2.** Modelo esquematizado de un gen FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor), con la localización de las mutaciones en algunas displasias esqueléticas. La estructura de los genes FGFR (1, 2 y 3) es similar en las distintas localizaciones cromosómicas<sup>(8,24)</sup>. DTI = Displasia tanatofórica I. DTII = Displasia tanatofórica II. Acon = Acondroplasia. Hipocon = Hipocondroplasia. AB = Caja Ácida. TM = Dominio transmembrana. TKp = Dominio proximal de tirosín-quinasa. TKd = Dominio distal tirosín-quinasa. Ig I, II y III = Dominios de pseudoinmunoglobulina I, II y III.

dido comprobar la hipótesis propuesta, especialmente por lo que se refiere al grupo acondroplasia, originado por diferentes mutaciones del gen FGFR3. Dicho en otros términos, acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica son desórdenes alélicos<sup>(4)</sup>.

Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), en número de nueve, regulan la proliferación y diferenciación de las células de origen mesenquimal y neuroectodérmico. Constituyen los ligandos de una familia de receptores de alta afinidad codificados por cuatro genes: los receptores de los factores de cre-

Tabla II Anomalías bioquímicas y moleculares de las osteocondrodisplasias

<b>1. Defectos de las proteínas estructurales del cartílago:</b>		Gen
Colágeno tipo I		
- Osteogénesis imperfecta (varios tipos)		COL1A1 COL1A2
Colágeno tipo II		
- Acondrogénesis II/Hipocondrogénesis		
- Displasias espondiloepifisaria y espondiloepimetafisaria		COL2A2
- Displasia de Kniest		
- Síndrome de Stickler		
Colágeno tipo IX		
- Displasia epifisaria de Fairbanks		COL9A2
Colágeno tipo X		
- Displasia metafisaria tipo Schmid		COL10A1
Proteína matriz oligomérica del cartílago		
- Pseudoacondroplasia		COMP
- Displasia epifisaria múltiple		
<b>2. Errores innatos del metabolismo del cartílago:</b>		
Transportador de sulfato de la displasia diastrófica		
- Displasia diastrófica		
- Acondrogénesis 1B		DTDST
- Atelosteogénesis tipo II		
Arilsulfatasa E		
- Condrodisplasia punctata ligada a X		ARSE
Enzimas lisosomales		
Mucopolisacaridosis (MPS):		
- MPS I-H y MPS I H/S		IDA
- MPS II		IDS
- MPS IIIB		NAGLU
- MPS IVA		GALNS
- MPS VI		ARSB
Mucopolipidosis II y III		GNPTA
<b>3. Reguladores locales del cartílago de crecimiento</b>		
Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos-3		
- Acondroplasia		
- Hipocondroplasia		FGFR3
- Displasia tanatofórica (I y II)		
Receptor Peptídico Relacionado con la PTH		
- Displasia metafisaria tipo Jansen		PTHrP
<b>4. Genes identificados pero mecanismo desconocido</b>		
- Displasia campomélica		SOX9
- Síndromes de exóstosis múltiples		EXT1 EXT2 EXT3
- S. Trico-rino-falángico Tipo I		TRPS1
- S. Trico-rino-falángico Tipo II (S. Langer-Giedion)		TRPS2

cimiento fibroblástico (FGFR) 1-4, localizados en los cromosomas 8, 10, 4 y 5 respectivamente<sup>(5)</sup>.

Los FGFR tienen actividad tirosín-quinasa de la clase IV, caracterizada por la presencia de tres bucles del tipo pseudoinmunoglobulina en el dominio extracelular. Las isoformas más frecuentes contienen, además del dominio extracelular, un dominio transmembrana hidrófobo constituido por 22 aminoácidos y un dominio tirosín-quinasa intracelular que incluye dos subunidades TK1 y TK2. La unión del ligando a su receptor origina una dimerización del receptor que provoca la autofosforilación de los subdominios tirosín-quinasa (Fig. 1).

Hasta el año 1993 el papel de los FGF y de sus receptores en el crecimiento óseo era poco conocido. La localización del gen de la acondroplasia en la región telomérica del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), reveló una posible implicación del gen FGFR3 en estas anomalías del crecimiento<sup>(6,7)</sup>.

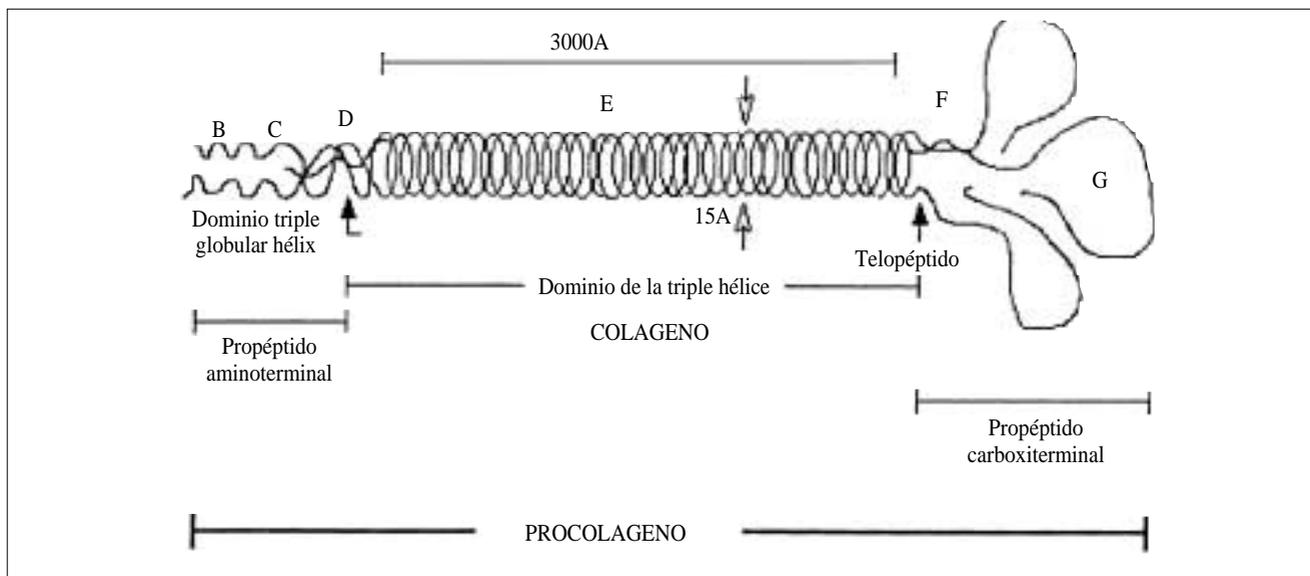
Las mutaciones de los genes FGFR1 y FGFR2 son responsables de disostosis esqueléticas del tipo de los síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer y Jackson-Weiss<sup>(8)</sup> (Fig. 2).

El colágeno constituye la familia de proteínas más abundante del organismo de los mamíferos. Más de 28 genes diferentes, distribuidos en varios cromosomas, codifican sus más de 16 tipos, siendo la gran mayoría de tipo I. El colágeno está formado por 3 cadenas configuradas en una estructura helicoidal (Fig. 3). Su biosíntesis es compleja y alteraciones en su estructura o función son causa de distintas patologías, secundarias a mutaciones en los genes de los tipos I, II, III, IV, VII, IX, X y XI de colágeno<sup>(9)</sup>.

La aparente heterogeneidad clínica de la OI se explica actualmente por las diferentes mutaciones de 2 genes no sinténicos, el COLIA1 (cromosoma 17) y el COLIA2 (cromosoma 7), que codifican las cadenas de procolágeno tipo I (pro-alfa-1 y pro-alfa-2)<sup>(10)</sup>. Las mutaciones que afectan la síntesis de las cadenas pro-alfa-1 (I) generalmente dan lugar a los fenotipos leves de OI tipo I, mientras que las deleciones con pérdida de exones o las inserciones son responsables de los fenotipos de OI tipo II y III, habitualmente letales<sup>(11)</sup> (Tabla III). En la actualidad es posible el diagnóstico prenatal de estas anomalías, si bien debe limitarse a las familias de riesgo<sup>(12)</sup>.

Además de las anomalías del colágeno tipo I anteriormente referidas, se han descrito mutaciones del gen COL2A1 (12q13.11), que codifica el colágeno tipo II. La acondrogénesis tipo II, la hipocondrogénesis, la displasia espónido-epifisaria congénita, la displasia de Kniest y la displasia de Stickler son anomalías esqueléticas pertenecientes a este grupo. La proteína se encuentra localizada principalmente en el cartílago hialino y en el humor vítreo, lo que explica que sus manifestaciones clínicas afecten a ojos, columna vertebral y epífisis de los huesos tubulares<sup>(13)</sup>.

Otro gen que codifica proteínas de la matriz extracelular es el COMP (19p12-13.1) o gen de la proteína matriz oligomérica del cartílago. Sus mutaciones son responsables de la displasia poliepifisaria de Fairbanks y de la pseudoacondroplasia<sup>(14)</sup>. También son conocidas las mutaciones de los genes



**Figura 3.** Modelo de estructura de las moléculas de colágeno y procolágeno. Modificado de Bayers PH, 1995.

Tabla III Heterogeneidad clínica y defectos bioquímicos en OI

Tipo OI	Datos clínicos	Herencia	Defectos bioquímicos
I	Estatura normal, poca o ninguna deformidad; escleras azules, hipoacusia; rara vez, dentinogénesis imperfecta.	AD	Disminución de producción de procolágeno tipo I; sustitución de glicina por otro residuo en la triple hélice de alfa (I)
II	Letal en el período perinatal; ausencia mineralización bóveda craneana, rosario costal, fémures comprimidos, deformidades importantes de huesos tubulares, platispondilia.	AD (mutación de novo) AR (rara)	Redistribución de los genes COL1A1 y COL1A2; sustituciones por residuos glicina en el dominio triple-helicoidal de las cadenas alfa-1 (I) o alfa-2 (I); pequeñas deleciones en alfa-2 (I) en presencia de un alelo nulo.
III	Deformidad ósea progresiva, moderada al nacimiento; escleras variables a menudo se blanquean con la edad, estatura corta; rara vez hipoacusia dentinogénesis común.	AD AR	Mutación puntual en cadenas alfa-1 (I) o alfa-2 (I). Mutación por error en la lectura que previene la incorporación de proalfa-2 (I).
IV	Escleras normales; deformidad ósea moderada; estatura variable; dentinogénesis común; hipoacusia.	AD	Mutaciones puntuales en la cadena alfa-2 (I); raras en alfa-1 (I); pequeñas deleciones en la cadena alfa-2 (I).

*Byers PH, Disorder of collagen structure and synthesis, 1995<sup>(11)</sup>*

COL9A2 (1p33-p32.3), COL10A1 (6q21-q22) y COL11A2 (6p21.3)<sup>(15,16)</sup>.

Una mutación del gen PHTrP (3p21-p22) es responsable de la displasia metafisaria tipo Jansen<sup>(17)</sup>.

La familia de la displasia diastrófica/atelosteogénesis (displasia diastrófica, atelosteogénesis tipo II y acondrogénesis tipo IB) se ha relacionado con mutaciones heterocigotas del gen transportador de iones sulfato (DTDST) (5q31-q34)<sup>(18,19)</sup>.

En el caso de la condrodistrofia calcificante congénita recesiva ligada al cromosoma X ha sido identificado el gen ARSE, del que se han descrito, hasta el momento, cinco mutaciones puntuales. La referida displasia aparece en pacientes nulisómicos para la región Xp22.3<sup>(20,21)</sup>.

Aproximadamente el 75% de pacientes XY con displasia campomélica presenta un fenotipo con caracteres sexuales femeninos. Los análisis moleculares han demostrado que la región

del cromosoma 17q24.1-q25.1 está involucrada en estos casos. Ello ha facilitado la clonación posicional del gen responsable, SOX9, identificándose diversas mutaciones. Permanece en discusión la relación entre los genes SOX9 y SRY<sup>(22)</sup>.

Desde un punto de vista molecular, la familia de las disostosis múltiples -mucopolisacaridosis, fucosidosis, mannosidosis, sialidosis, gangliosidosis y mucopolisacaridosis- ya estaba bien sistematizada gracias al conocimiento de las correspondientes mutaciones, algunas de las cuales se incluyen en la tabla II. En dicha tabla se propone una clasificación provisional de las anomalías bioquímicas y moleculares de las osteocondrodismplasias reconocidas hasta la fecha.

A pesar de tan importantes avances, las displasias esqueléticas representan un grupo de anomalías con una notable heterogeneidad genética. Una particular excepción está representada por la acondroplasia, que en un 98% de los casos estudiados se debe a la sustitución de una glicina por una arginina en la posición 380 del gen FGFR3 (Fig. 2). Por otro lado, si tenemos en cuenta que el 80% de los casos de acondroplasia son mutaciones «de novo», dicha sustitución es la mutación conocida más frecuente de la especie humana<sup>(23,24)</sup>. Por el contrario, el grupo de las OI representa un ejemplo de gran heterogeneidad genética, en la que una misma patología es causada por múltiples mutaciones distribuidas a lo largo del genoma.

## Bibliografía

- Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Osteocondrodismplasias. En: Pombo M (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997; págs. 331-348.
- Spranger J. Bone dysplasia «families». *Pathol Immunopathol* 1988; **7**:76-80.
- International Working Group on Constitutional Diseases of Bone, Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:407-415.
- Horton WA. Evolution of the Bone Dysplasia Family. *Am J Med Genet* 1996; **63**:4-6.
- Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L y cols. Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique et anomalies héréditaires de la croissance osseuse. *Arch Pediatr* 1997; **4S**:112s-117s.
- Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z y cols. Mutations in the transmembrane domain of FGFR-3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; **78**:335-342.
- Rousseau F, Saugier P, Le Merrer M, y cols. Stop codon FGFR-3 mutations in thanatophoric dysplasia type I. *Nat Genet* 1995; **10**:11-12.
- Bellus GA, McIntosh I, Smith EA, y cols. A recurrent mutation in the tyrosin kinase domain of fibroblast of growth factor 3 causes hypochondroplasia. *Nat Genet* 1995; **10**:357-359.
- Ozono K. Recent advances in molecular analysis of skeletal dysplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1997; **39**:491-498.
- Rimoin DL. Molecular Defects in the Chondrodysplasias. *Am J Med Genet* 1996; **63**:106-110.
- Byers PH. Disorders of collagen biosynthesis and structure. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; Vol III, Chap. 134; pp. 4029-4077.
- Nuytinck L, Wettinck K, Freund M y cols. Osteogenesis imperfecta. Phenotypes resulting from Serine for Glycine Substitutions in the alpha-2 (I) Collagen Chain. *Eur J Hum Genet* 1997; **5**:165-167.
- Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies: A spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:56-65.
- Hecht JT, Nelson L, Crowder E y cols. Mutations in exon 17B of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) cause pseudoachondroplasia. *Nat Genet* 1995; **10**:325-329.
- Vikkula M, Metsaranta M, Ala-Kokko L. Type II Collagen mutations in rare and common cartilage diseases. *Ann Med* 1994; **26**:107-114.
- McKusick VA, Amberger JS, Francomano CA. Progress in Medical Genetics: Map-Based Gene Discovery and the Molecular Pathology of Skeletal Dysplasias. *Am J Med Genet* 1996; **63**:98-105.
- Schipani E, Kruse K, Jüppner H. A constitutively active mutant PTHrP receptor in Jansen-type metaphyseal chondrodysplasia. *Science* 1995; **268**:98-100.
- Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM y cols. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: Positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994; **78**:1073-1087.
- Hästbacka J, Superti-Furg A, Wilcox WR y cols. Atelosteogenesis type II is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene (DTDST): Evidence for a phenotypic series involving three chondrodysplasias. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:255-262.
- Franco B, Meroni G, Parenti G y cols. A cluster of sulfatase genes on Xp22.3: Mutations in chondrodysplasia punctata (Cdpx) and implications for warfarin embryopathy. *Cell* 1995; **81**:15-25.
- McIntosh I, Abbott MH, Francomano CA. Concentration of mutations causing Schmid metaphyseal chondrodysplasia in the C-terminal non-collagenous domain of type X collagen. *Hum Mutat* 1995; **5**:121-125.
- Foster JW, Domínguez-Steglich MA, Gioli S y cols. Campomyelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in and SRY-related gene. *Nature* 1994; **372**:529-530.
- Reardon W. Skeletal dysplasias detectable by DNA analysis. *Prenat Diag* 1996; **16**:1221-1236.
- Horton WA. Molecular Genetics of Human Chondrodysplasias. *Growth Gen Horm* 1997; **13**:49-55.