

NOSOLOGIE ET CLASSIFICATION DES TROUBLES SQUELETTIQUES GÉNÉTIQUES

KHENFRI M, OTHMANI-MARABOUT N, BENHABILES A.

*Service de Chirurgie Orthopédique A, CHU Constantine, Faculté de
Médecine Université Salah Boubnider, Constantine 3.*

RÉSUMÉ :

Les troubles squelettiques génétiques ou maladies osseuses constitutionnelles couvrent un large champ de pathologies variées. Les tentatives de classification sont multiples. La dénomination était basée sur des critères variés, souvent partiels avec un manque d'uniformité et de définition précise. La nomenclature initiée en 1969 avait comme objectif principal la normalisation des termes utilisés dans les publications médicales afin de fournir une aide au diagnostic aux différents spécialistes. Cette nomenclature a connu plusieurs révisions. La classification initialement basée sur des critères morphologiques et radiologiques est devenue une classification hybride par l'intégration des données de la génétique et de la biologie moléculaire. Les troubles squelettiques génétiques ont été subdivisés en deux groupes : les ostéochondrodysplasies et les dysostoses. La révision de 2015 est caractérisée par la création d'autres groupes nosologiques. Dans les versions précédentes de la nosologie, les maladies similaires phénotypiquement mais différentes génétiquement ont été classées séparément. Cette distinction a été abandonnée. Le nombre total de pathologies a diminué de 456 à 436 pathologies mais le nombre de groupe est passé de 40 à 42 groupes avec 364 gènes identifiés.

Mots clés : Troubles squelettiques, Classification, Ostéochondrodysplasies, Dysostoses, Gènes.

ABSTRACT: NOSOLOGY AND CLASSIFICATION OF GENETIC SKELETAL DISORDERS

Genetic skeletal disorders or Constitutional Disorders of Bone cover a wide range of varied pathologies. There have been several attempts at classification. The denomination was based on various criteria, often partial with lack of uniformity and precise definition. The main objective of the nomenclature initiated in 1969 was to standardize the terms used in medical publications and to provide diagnostic assistance to the various specialists. This nomenclature has undergone several revisions. The classification initially based on morphological and radiological criteria has become a hybrid classification by integrating data from genetics and molecular biology. Genetic skeletal disorders have been subdivided into two groups: osteochondrodysplasias and dysostosis. The revision of 2015 is characterized by the creation of other nosological groups. In previous versions of nosology, phenotypically similar but genetically different diseases have been classified separately. This distinction has been abandoned. The total number of pathologies decreased from 456 to 436 pathologies but the number of groups increased from 40 to 42 groups with 364 genes identified.

Key words: Skeletal disorders, Classification, Osteochondrodysplasias, Dysostosis, Genes.

INTRODUCTION

Les Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) sont un groupe large et hétérogène de troubles qui touchent le squelette. Le point commun de ces troubles est la défaillance de l'un des systèmes de cellules osseuses conduisant à des anomalies dans la transformation de l'os primitif en os mature. Les manifestations cliniques et radiologiques sont très variées : une insuffisance staturale, un défaut de croissance (hypoplasie ou aplasie), un trouble du remodelage de l'os (forme) mais également des altérations de la densité osseuse (excès ou défaut). Aux désordres squelettiques, s'ajoutent des atteintes extra-squelettiques variables; appareils visuel, auditif, respiratoire et plus rarement le système nerveux central [1].

Les Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC) ont été subdivisées en deux groupes : les ostéochondrodysplasies et les dysostoses.

Les ostéochondrodysplasies sont des maladies généralisées qui résultent d'une anomalie de l'expression génétique de certains tissus basiques, os cartilage ou tissu conjonctif qui forment le squelette en tant que structure multifonctionnelle. Les phénotypes de ces entités continuent à évoluer tout au long de la vie. C'est ainsi que des os qui paraissent initialement sains, peuvent présenter des anomalies plus tard dans la vie.

Les dysostoses sont des anomalies du nombre, de la taille, de la forme ou de la position d'un os ou d'une combinaison de ceux-ci. Ces dysostoses sont secondaires à des altérations de la blastogénèse au cours des six premières semaines de développement embryonnaire. Contrairement aux ostéochondrodysplasies, les malformations sont localisées et statiques. Elles ne s'étendent pas aux structures qui ne sont pas affectées à l'origine, mais peuvent évoluer dans les os qui sont initialement atteints [2,3].

Le manque d'un regroupement systématique homogène des MOC a conduit à la mise en route d'une nomenclature internationale des MOC en 1969 [4]. Cette nomenclature était basée sur des critères radiologiques et cliniques.

HISTORIQUE

La dénomination des maladies osseuses constitutionnelles était basée sur des critères variés : soit un caractère évolutif remarquable (par exemple, thanatophore : qui peut causer la mort), soit une caractéristique clinique ou radiologique (diastrophique : se référant aux luxations articulaires), ou à un éventuel mécanisme pathogène ostéogénèse imparfaite. Les troubles complexes, considérés comme entité indépendante incertaine, étaient appelés par éponymes car ils avaient souvent été identifiés par accident ou par hasard tel que le syndrome de Larsen [5].

Ce mode de classification, fondé sur des critères partiels, manquaient d'uniformité et souvent de définition précise. La nécessité d'évoluer vers un regroupement systématique homogène des MOC, universellement accepté, est à l'origine de la première nomenclature internationale des MOC [4,6].

Sous l'égide de la Société Européenne de Pédiatrie, un comité d'experts dirigé par Pierre Maroteaux s'est réuni à Paris en 1969 pour élaborer une nomenclature des maladies osseuses constitutionnelles. Pierre Maroteaux, rapporteur du groupe, a écrit [6]: *«La nomenclature, qui a été développée ne doit en aucun cas, être prise comme une classification des maladies constitutionnelles de l'os, mais nous espérons qu'elle peut conduire à la normalisation des termes utilisés dans les publications médicales. Les subdivisions ont été considérées nécessaires pour éviter la présentation d'une liste simple qui ne répond à aucun ordre logique»*.

La plus grande réussite de la première nomenclature était d'éta-

blir une base solide, d'éviter les idées fausses et d'éliminer un certain nombre de termes et d'éponymes sans signification. Le système a subdivisé les maladies osseuses constitutionnelles en 128 entités dans 3 catégories principales : celles ayant une pathogénie connue, celles ayant une pathogénie encore inconnue et celles secondaires aux altérations des systèmes extra-squelettiques (hématologiques, endocriniens, etc.) [4]. Cette nomenclature basée sur des critères radiologiques et cliniques a été révisée plusieurs fois (1979, 1983, 1992, 1998, 2002, 2007, 2011, 2015) [4,7-14].

À l'exception de l'inclusion de plusieurs nouvelles entités, la première et la deuxième révision, publiées en 1979 et 1983 n'ont pas entraîné de grandes modifications. Le terme «nomenclature» a été maintenu. Cette dernière regroupe toutes les MOC [8,15]. La troisième révision, publiée en 1992, a introduit un changement majeur. Le terme de «Classification» a été introduit pour la première fois. Le groupe des ostéochondrodysplasies a pris de l'ampleur alors que les dysostoses ont été écartées de la nomenclature. La classification était basée sur des critères radiologiques. Les caractéristiques cliniques ont été éliminées, y compris l'âge du début et l'histoire naturelle en raison de leur variabilité et parfois d'une incohérence. Enfin, pour la première fois, elle inclue le numéro MIM (Mendelian Inheritance in Man) [16].

L'identification d'un certain nombre de troubles cellulaires et enzymatiques sous-jacents a permis le développement et la publication en 1998 d'une «nomenclature et classification» avec une approche causale. Cette quatrième révision était limitée presque exclusivement au groupe des ostéochondrodysplasies. Elle contient 32 groupes avec des entités raisonnablement homogènes et une nette différenciation entre elles [2, 10].

L'année 1999 a vu la création de la Société Internationale des Dysplasies Squelettiques (International Skeletal Dysplasia Society «ISDS»). Cette dernière s'est chargée de la mise à jour de la classification.

Dans la 5^{ème} révision (2001), les auteurs sont revenus au concept original de «Nosologie et classification», regroupant toutes les MOC et à nouveau incluant la dysostose [11].

Enfin, la 6^{ème} révision publiée en 2007 a introduit une innovation d'une grande importance en proposant que le terme «génétique» remplace le terme «constitutionnelle» pour se référer à ces processus. Ce changement a permis l'ajout de nouvelles entités avec un groupement plus dynamique tout en incorporant les nouvelles informations étiopathogéniques [12]. Les révisions de 2010 et celle de 2015 ont gardé les mêmes critères d'inclusion [13,14]. Celle de 2015 compte 436 désordres répartis en 42 groupes [14].

RÉVISION DE LA NOSOLOGIE 2015

Les critères d'inclusions dans la révision de 2015 proposés par L'ISDS (International Skeletal Dysplasia Society) n'ont pas connu de changement par rapport aux révisions de 2006 et 2010 [14].

Ces critères d'inclusion sont les suivants :

- Les atteintes squelettiques significatives, obéissant ou répondant à la définition de dysplasies squelettiques, les anomalies osseuses d'origine métabolique, les dysostoses, les malformations squelettiques et/ou des syndromes de réduction.
- La publication et/ou l'inscription à OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, l'Héritage Mendélien chez l'Homme en Ligne).
- L'origine génétique prouvée par l'arbre généalogique ou très probablement basée sur une homogénéité du phénotype dans des familles non apparentées.

- L'autonomie nosologique doit être confirmée par une analyse moléculaire ou de liaison et /ou par la présence de traits distinctifs de diagnostic et de l'observation de celui-ci chez plusieurs individus ou familles.

Dans les éditions antérieures de la nosologie, les diagnostics qui étaient phénotypiquement identiques mais génétiquement hétérogènes ont été énumérés séparément. Cette distinction n'est plus faite dans la révision 2015. Ainsi, le nombre de troubles a diminué de 456 à 436, mais le nombre de groupes a augmenté de 40 à 42 et le nombre de gènes reliés aux MOC est passé de 226 en 2010 à 364 en 2015 [13, 14].

La classification est présentée sous forme d'un tableau avec 6 colonnes : dans la 1^{ère}, on retrouve le numéro et le nom du groupe ainsi que les noms des pathologies. Dans la 2^{ème} colonne, on trouve le mode de transmission. La 3^{ème} colonne est consacrée au numéro d'inscription OMIM. Le locus et le gène responsables de la mutation génétique sont regroupés dans une seule colonne alors qu'ils étaient dans deux colonnes distinctes dans les versions précédentes. Dans la 5^{ème} colonne, on retrouve la protéine incriminée dans le désordre squelettique. La dernière colonne est laissée pour donner des précisions quand elles s'avèrent nécessaires (tableau I).

Le système des groupes a été maintenu. Au sein d'un groupe les troubles avec des bases moléculaires et génétiques connus ont été classés en premier par rapport à ceux avec un moindre degré d'évidence, cependant les variantes de la même maladie ont été maintenues ensemble, alors que ceux dont le gène n'est pas encore identifié viennent en fin de groupe. Dans cette révision de 2015, certains groupes ont changé de nom, ainsi le groupe « dysplasie des côtes courtes, avec ou sans polydactylie » (The short-rib dysplasia, with or without polydactyly) est devenu groupe « des ciliopathies avec atteinte squelettique majeure (the ciliopathies with major skeletal involvement group). Du fait de sa complexité, le groupe des brachydactylies a été subdivisé en deux groupes différents : brachydactylies sans manifestations extra squelettiques et brachydactylies avec manifestations extra squelettiques. Alors que les ectrodactylies ont obtenu leur propre groupe. C'est ainsi que le nombre de groupe est passé de 40 à 42 groupes (tableau II).

Pour les 8 premiers groupes le regroupement a été fait sur un point commun qui est la mutation d'un même gène. L'exemple en est le premier groupe qui est celui des chondrodysplasies

Tableau I. Extrait de la nosologie et classification internationale des troubles squelettiques génétique révision 2015 : les 03 premiers groupes.

Group/Name of Disorder	Inheritance	MIM No.	Locus or Gene	Protein	Notes
1. FGFR3 chondrodysplasia group					
Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1)	AD	187600	FGFR3	FGFR3	Includes previous San Diego type
Thanatophoric dysplasia type 2 (TD2)	AD	187601	FGFR3	FGFR3	
Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)	AD	187600	FGFR3	FGFR3	
Achondroplasia					
Hypochondroplasia	AD	100800	FGFR3	FGFR3	
Camptodactyly, tall stature and hearing loss syndrome (CATSHL)	AD	146000	FGFR3	FGFR3	Inactivating mutation Similar to hypochondroplasia but unlinked to FGFR3, probably heterogeneous; uncertain diagnostic criteria
Hypochondroplasia-like dysplasia(s)	AD	610474	FGFR3	FGFR3	
See also group 33 for craniosynostoses syndromes linked to FGFR3 mutations, as well as LADD syndrome in group 41 for another FGFR3-related phenotype	AD, SP				
2. Type 2 collagen group					
Achondrogenesis type 2 (ACG2; Langer-Saldino)	AD	200610	COL2A1	Type 2 collagen	See also Severe Spondylodysplastic dysplasias (group 14)
Platyspondylic dysplasia, Torrance type	AD	151210	COL2A1	Type 2 collagen	
Hypochondrogenesis	AD	200610	COL2A1	Type 2 collagen	Includes previous SMD Algerian type, Dysspondyloenchondromatosis and former SMD with severe genu valgum
Spondyloepiphyseal dysplasia congenital (SEDC)	AD	183900	COL2A1	Type 2 collagen	
Spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEMD) Strudwick type	AD	184250	COL2A1	Type 2 collagen	
Kniest dysplasia	AD	156550	COL2A1	Type 2 collagen	
Spondyloperipheral dysplasia	AD	271700	COL2A1	Type 2 collagen	See also COL11A1, COL11A2, and COL9A1
Mild SED with premature onset arthrosis	AD		COL2A1	Type 2 collagen	
SED with metatarsal shortening (formerly Czech dysplasia)	AD	609162	COL2A1	Type 2 collagen	
Stickler syndrome type 1	AD	108300	COL2A1	Type 2 collagen	
3. Type 11 collagen group					
Stickler syndrome type 2	AD	604841	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	
Marshall syndrome	AD	154780	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	
Stickler syndrome type 3 (non-ocular)	AD	184840	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	
Fibrochondrogenesis	AR	228520	COL11A1	Type 11 collagen alpha-1 chain	
	AR, AD	614524	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	
	AR	215150	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), recessive type					
Oto-spondylo-mega-epiphyseal dysplasia (OSMED), dominant type (Weissenbacher-Zweymüller syndrome, Stickler syndrome type 3) See also Stickler syndrome type 1 in group 2	AD	277610	COL11A2	Type 11 collagen alpha-2 chain	

Tableau II. Extrait de la Nosologie et classification internationale des troubles squelettiques génétiques révision 2015 : les intitulés des groupes.

Group/name of Disorder	Group/Name of Disorder
1. FGFR3 chondrodysplasia group	26. Abnormal mineralization group
2. Type 2 collagen group	27. Lysosomal Storage Diseases with Skeletal Involvement (Dysostosis Multiplex group)
3. Type 11 collagen group	28. Osteolysis group
4. Sulphation disorders group	29. Disorganized development of skeletal components group
5. Perlecan group	30. Overgrowth (tall stature) syndromes with skeletal involvement
6. Aggrecan group	31. Genetic inflammatory/rheumatoid-like osteoarthropathies
7. Filamin group and related disorders	32. Cleidocranial dysplasia and related disorders
8. TRPV4 group	33. Craniosynostosis syndromes
9. Ciliopathies with major skeletal involvement	34. Dysostoses with predominant craniofacial involvement
10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia group	35. Dysostoses with predominant vertebral with and without costal involvement
11. Metaphyseal dysplasias	36. Patellar dysostoses
12. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)	37. Brachydactylies (without extraskkeletal manifestations)
13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (SE(M)D)	38. Brachydactylies (with extraskkeletal manifestations)
14. Severe spondylodysplastic dysplasias	39. Limb hypoplasia–reduction defects group
15. Acromelic dysplasias	40. Ectrodactyly with and without other manifestations
16. Acromesomelic dysplasias	41. Polydactyly-Syndactyly-Triphalangism group
17. Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias	42. Defects in joint formation and synostoses
18. Campomelic dysplasia and related disorders	
19. Slender bone dysplasia group	
20. Dysplasias with multiple joint dislocations	
21. Chondrodysplasia punctata (CDP) group	
22. Neonatal osteosclerotic dysplasias	
23. Osteopetrosis and related disorders	
24. Other sclerosing bone disorders	
25. Osteogenesis imperfecta and decreased bone density group	

FGFR3 : la forme courante est l'achondroplasie, décrite en 1878 par Parrot. L'achondroplasie est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante due à une mutation du gène récepteur-3 au facteur fibroblastique de croissance (FGFR3) situé sur le chromosome 4. Cette mutation est à l'origine des perturbations de l'ossification endochondrale. Cliniquement, elle se caractérise par un nanisme rhizomélisque, une hyperlordose, une brachydactylie et des modifications crânio-faciales caractéristiques : une macrocéphalie avec front proéminent et hypoplasie de la partie moyenne du visage.

Concernant les groupes de 9 à 17 : le regroupement a été fait en fonction de deux critères. Le premier critère est la localisation des modifications radiologiques. L'atteinte osseuse est localisée sur les côtes ou les os longs (épiphyes, métaphyses ou diaphyses). L'atteinte vertébrale peut être isolée ou associée à l'atteinte des os long. Le 2^{ème} critère est le segment du membre touché par la maladie : l'atteinte peut être distale (groupe 15: dysplasies acroméliques), distale et moyenne (groupe 16 : dysplasies acro-mésoméliques) ou bien moyenne et proximale (groupe 17 : dysplasies mésoméliques et rhizoméliques).

Le classement des groupes de 18 au 20 est fait en fonction de l'aspect macroscopique de l'os et l'existence de luxation. Dans les groupes 21 à 26 et 28, les maladies sont classées en fonction

des caractéristiques de la minéralisation. Elle peut être pointillée, groupe des chondrodysplasies ponctuées. Les maladies avec augmentation de la densité osseuse sont subdivisées en 3 groupes. Le groupe 23 est le groupe des maladies à os dense sans modification de la forme de l'os. Ce groupe comprend essentiellement l'ostéopétrose dans toutes ses différentes formes et les maladies qui posent le problème de diagnostic différentiel avec elle. Le nom du groupe a changé dans cette révision ; il est devenu « Osteopetrosis and related disorders » au lieu de l'ancien nom « Increased bone density group (without modification of bone shape) ». Le groupe 24 est nommé « autres troubles avec ostéo-condensation ».

Les maladies avec diminution de la densité osseuse sont subdivisées en 2 groupes :

Le groupe 25 correspond à l'ostéogénèse imparfaite et ses diagnostics différentiels et le groupe 26 qui a vu l'identification de plusieurs nouveaux mécanismes moléculaires conduisant au rachitisme hypophosphatémique.

Le 27^{ème} groupe est celui des maladies secondaires aux différents déficits enzymatiques, maladies dites de surcharge, dont les plus importantes sont les mucopolysaccharidoses.

Le dernier groupe des troubles de la minéralisation est le groupe 28 correspondant aux ostéolyses.

Le groupe 29 comprend des maladies avec désorganisation du développement des composantes du tissu osseux, troubles précédemment dit anarchiques, telles que les exostoses multiples héréditaires et l'enchondromatose. Il s'agit d'un groupe particulièrement hétérogène et devrait être révisé à l'avenir au vu des données moléculaires récentes. La neurofibromatose de type 1 a été incluse dans ce groupe dans la révision de 2010.

Le groupe 30 est un groupe qui comprend un ensemble de syndromes caractérisés par un excès de croissance, des anomalies des membres et des anomalies neurologiques pour certains d'entre-eux (exemples : syndrome de Marfan, syndrome de Sotos)[17].

Le groupe 31 est composé de certaines maladies inflammatoires caractérisées par des manifestations articulaires et des manifestations cutanées (Ostéomyélite multifocale récurrente chronique avec anémie congénitale dysérythropoïétique, Syndrome chronique infantile neurologique cutané articulaire (CINCA)...) Les onze derniers groupes sont ceux des dysostoses. Ces dysostoses sont classées en fonction du siège de l'atteinte prépondérante et du trouble du développement embryologique. L'atteinte crânienne peut être isolée à l'origine du syndrome des craniosynostoses (groupe 33) ou associée à une atteinte claviculaire ou faciale (groupes 32 et 34). Les autres atteintes possibles pour les dysostoses sont le squelette axial d'une part et les extrémités d'autre part (groupes 35 et 36).

Les troubles du développement embryologique sont à l'origine des groupes 37 au groupe 42, ils peuvent donner des hypoplasies des membres et / ou des syndromes de réduction.

CONCLUSION

La classification des troubles squelettiques génétiques a pour objectif la normalisation des termes utilisés dans les publications médicales et la constitution d'une aide au diagnostic pour les différents intervenants. Pour le clinicien, la nosologie offre une liste simple des troubles regroupés par leurs caractéristiques principales. Elle permet de guider la recherche diagnostique et la consultation des sources appropriées. Pour l'expert, elle offre un rappel rapide des différents diagnostics différentiels pour un trouble donné.

C'est une nosologie qui n'est pas figée, elle évolue avec les avancées de la génétique et de la biologie moléculaire, 128 MOC ont été répertoriées dans la nosologie en 1969. Avec l'identification de nouvelles entités, ce nombre est passé à 436 maladies en 2015 avec 364 gènes connus.

Les critères génétiques et moléculaires complètent les critères morphologiques cliniques et radiologiques. Les preuves moléculaires permettent ainsi de confirmer les entités individuelles et de constituer de nouveaux regroupements. Les limites entre dysplasies, maladies métaboliques de l'os, dysostose et syndrome malformatif deviennent de plus en plus floues et elles ont tendance à constituer un seul groupe.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Pas de conflits d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Le Merrer M, Lambot K. Maladies osseuses constitutionnelles, in EMC - Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale. 2012.
2. Morales Piga A., Alonso Ferreira V, Villaverde-Hueso A. Implications of the new etiopathogenic approach in the classification of constitutional and genetic bone diseases. Reumatol Clin, 2011. 7(4): 248-54.

3. Offiah A.C, Hall C.M. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? Pediatr Radiol. 2003; 33(3): 153-61.

4. Mc Kusick, V.A, Scott C.I. A nomenclature for constitutional disorders of bone. J Bone Joint Surg Am. 1971; 53(5): 978-86.

5. Morales Piga A, Posada de la Paz M. Classification of constitutional disorders of bone: a new perspective. Reumatol Clin, 2011. 7(2): 83-4.

6. Maroteaux, P. Nomenclature Internationale Des Maladies Osseuses Constitutionnelles. Ann Radiol (Paris). 1970; 13: 455-464.

7. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone. Revision--May, 1977. J Pediatr. 1978; 93(4): 614-6.

8. Beighton P. International Nomenclature of Constitutional Diseases of Bone-- revision, May, 1983. Australas Radiol. 1986; 30(2): 163-7.

9. Beighton P et al. International classification of osteochondrodysplasias. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Am J Med Genet. 1992; 44(2): 223-9.

10. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol. 1998; 28(10): 737-44.

11. Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). Am J Med Genet. 2002; 113(1): 65-77.

12. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. Am J Med Genet A. 2007; 143A(1): 1-18.

13. Warman ML et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet A. 2011; 155A(5): 943-68.

14. Bonafe L et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A. 2015; 167A(12): 2869-92.

15. Rimoin D. International nomenclature of Constitutional Diseases of bone: revision--May 1977. Am J Med Genet. 1979; 3(1): 21-6.

16. Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Eur J Pediatr. 1992; 151(6): 407-15.

17. Lacerda Lda S et al. Differential diagnoses of overgrowth syndromes: the most important clinical and radiological disease manifestations. Radiol Res Pract. 2014; 2014: 947451.