

Displasia epifisiaria múltiple: un hallazgo radiológico casual como clave diagnóstica

Multiple epiphysary dysplasia: a casual radiological finding as a diagnostic key

DA SILVA DE ARENAS, GLORIA¹; MARTORELLI -SUAREZ, YOSELYN¹; ROCHA, LUIS¹;
CAMACHO-CAMARGO, NOLIS¹; CAMPAGNARO, JOSÉ¹

¹Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Mérida, Venezuela

RESUMEN

La Displasia Epifisiaria Múltiple es una alteración genética que afecta el crecimiento y remodelación del hueso; está caracterizada por una anomalía en el desarrollo de las epífisis y deformidades óseas que afectan a las articulaciones y provocan artrosis tempranas en los niños. Las manifestaciones suelen aparecer entre los dos y 10 años de edad; se pueden detectar en pacientes de estatura baja, con deformidades epifisarias que dan lugar a disfunción articular en forma de dolor, rigidez y/o limitación al movimiento, particularmente en edad adulta, pudiendo pasar desapercibida durante la infancia. El tratamiento es sintomático y los aspectos claves son diagnóstico precoz, reposo, analgesia, seguimiento y prótesis de cadera en los casos de artrosis. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico cuyo diagnóstico fue realizado a partir de un hallazgo radiológico casual posterior a un traumatismo. Se trata de preescolar masculino de cinco años, a quien se le determina diagnóstico posterior a traumatismo en miembro inferior izquierdo, en vista de hallazgos radiológicos anormales como hallazgo casual. Se resalta la importancia de la historia clínica en displasias esqueléticas con manifestaciones mínimas para lograr el diagnóstico correcto, tratamiento oportuno y detección precoz de posibles complicaciones, con el fin de mejorar el pronóstico a largo plazo del afectado.

Palabras clave: displasia epifisaria, genética, diagnóstico, niño, pediatría, Venezuela

Autor de correspondencia

gloriafatimadasilva@gmail.com

Citación:

Da Silva, G.; Martorelli-Suárez, Y.; Rocha, L.; Camacho-Camargo, N. y Campagnaro, J. (2022). Displasia epifisiaria múltiple: un hallazgo radiológico casual como clave diagnóstica. GICOS, 7(2), 133-142

DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2022.07.02.12>

Fecha de envío

20/05/2022

Fecha de aceptación

27/06/2022

Fecha de publicación

16/07/2022



ABSTRACT

Multiple Epiphyseal Dysplasia is a genetic alteration that affects bone growth and remodeling; is characterized by an anomaly in the development of the epiphyses and bone deformities that affect the joints and cause early osteoarthritis in children. Manifestations usually appear between two and 10 years of age; they can be detected in patients of short stature, with epiphyseal deformities that give rise to joint dysfunction in the form of pain, stiffness and/or limitation of movement, particularly in adulthood, and may go unnoticed during childhood. The treatment is symptomatic and the key aspects are early diagnosis, rest, analgesia, follow-up and hip replacement in case of osteoarthritis. We present the case of a 5-year-old male preschooler, in whom a diagnosis was made after trauma to the left lower limb, in view of abnormal radiological findings as a casual finding. The importance of clinical history in skeletal dysplasias with minimal manifestations is highlighted to achieve the correct diagnosis, timely treatment and early detection of possible complications, in order to improve the long-term prognosis of the affected person.

Keywords: epiphyseal dysplasia, genetics, diagnosis, child, pediatrics, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento resulta de la interacción de factores endógenos y exógenos; los primeros determinan entre el 50% y el 80% de la talla adulta, y se han identificado múltiples genes asociados con la talla al nacer y el desarrollo de la talla postnatal (Ibáñez y Marcos, 2015).

Según Vasques et al. (2019), se define como talla baja el crecimiento situado por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) tomando en consideración la edad, sexo y grupo étnico del individuo; la talla normal al nacer o en los primeros años de vida no excluye un retardo de crecimiento, ya que puede tardar años en expresarse como una talla inferior a -2 DE (Pozo et al., 2005).

El diagnóstico de talla baja constituye un reto para el pediatra; de acuerdo con Chueca et al. (2008), alrededor de 80% de los casos entre -2 DE y -3 DE está representada por variantes normales; el restante 20% se debe a diversas enfermedades que pueden controlarse precozmente.

Maghnie et al. (2018) clasifican la etiología de la talla baja en alteraciones primarias, secundarias y talla baja idiopática; las alteraciones primarias afectan intrínsecamente el cartílago de crecimiento y comprenden las osteocondrodisplasias así como algunos síndromes genéticos; las secundarias modifican el medio en el que se desarrolla el cartílago de crecimiento, e incluyen trastornos endocrinológicos, metabólicos, sistémicos, psicosociales, nutricionales e iatrogénicos; y la talla baja idiopática abarca aquellos casos cuya causa no logra definirse.

Bajuifer y Letts (2005) describen que entre las alteraciones primarias del crecimiento se encuentra la Displasia Epifisaria Múltiple (DEM), una osteocondrodisplasia caracterizada por anomalías en el desarrollo de las epífisis del hueso, que ocasionan deformidades óseas, afectan a las articulaciones y conducen a la aparición temprana de artrosis. Según Ho et al. (2020), es una condición poco común, con incidencia de 1:10.000 NV, aun cuando es una de las osteocondrodisplasias más frecuentes.

Stanescu et al. (1993) precisan que la DEM se presenta bajo dos fenotipos: una forma severa, tipo Fairbank, caracterizada por epífisis pequeñas, que involucra además en forma considerable la mano y la muñeca del paciente, expresándose como manos cortas y braquidactilia; y una forma moderada o tipo Ribbing, con epífisis aplanadas y mínimo deterioro o sin ninguna afección de mano y muñeca. En la actualidad, gracias a los conocimientos derivados de los estudios moleculares, se acepta que ambas formas son expresión fenotípica del espectro clínico variable de una única entidad nosológica, la DEM (Borrego et al., 2014).

Las manifestaciones con frecuencia aparecen entre el 2º y 10º año de vida, con talla baja desproporcionada, moderada, a expensas de acortamiento de las extremidades inferiores, acompañada de dolor articular de intensidad variable, sin compromiso del desarrollo cognitivo (Calabuig-Muñoz, et al., 2003).

De acuerdo con Beighton (1990) y Calabuig-Muñoz et al. (2003), la disfunción articular con rigidez y/o limitaciones articulares de inicio en miembros inferiores aparece en etapas posteriores, pudiendo progresar hacia la afectación de miembros superiores. Los pacientes manifiestan fuertes dolores articulares en cadera y rodilla que aumentan en intensidad, extendiéndose el número de articulaciones afectadas y limitando su movilidad; cuando se afectan los hombros, la alteración es simétrica. Estos autores también reseñan que la mayoría de los casos desarrolla artrosis, principalmente en cadera, que lleva a precisar con frecuencia una prótesis en la edad adulta temprana. La columna vertebral puede estar discretamente comprometida, con platispondilia leve.

Treble y Jensen (1990) delinearon dos tipos de patrones de desarrollo de cadera en la DEM: tipo I, con núcleo de osificación de fémur plano y fragmentado, acetábulo displásico, que conduce a un fenotipo más severo con desarrollo de osteoartritis alrededor de los 30 años; y tipo II, con núcleo de osificación de fémur más redondeado y uniforme, cubierto por acetábulo de forma normal, que se traduce en un fenotipo más leve.

Bajuifer y Letts (2005) y Calabuig-Muñoz et al. (2003) refieren que para el diagnóstico de la DEM es importante la radiología convencional, requiriendo estudios de pelvis, columna vertebral, rodillas, tobillos y muñecas como puntos articulares donde se desarrolla la enfermedad. Según estos autores, los hallazgos radiológicos consisten en retardo en la aparición de núcleos de osificación, más evidentes en las epífisis proximales y distales del fémur, húmero y tibia, así como aplanamiento y fragmentación de las epífisis, y acortamiento de cabeza femoral con deformidad en varo de la misma, con mínima afectación del acetábulo; huesos largos de la mano más cortos con afectación de falanges medias y distales. Calabuig-Muñoz et al. (2003) precisan además que hay mínima o ninguna afectación de columna vertebral, lo cual la diferencia de la displasia espondiloepifisiaria.

Los cambios radiológicos en caderas se asemejan a los que aparecen en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, diferenciándose por cambios simétricos en caderas, respeto de las metáfisis femorales y del cartílago articular, afectación más severa del acetábulo, ausencia de subluxación de las cabezas femorales en la DEM; en cualquier paciente sospechoso de padecer un Legg-Calvé-Perthes bilateral, debe descartarse una DEM (Bajuifer y Letts, 2005).

La DEM exhibe una marcada heterogeneidad clínica y genética. Mäkitie et al. (2004) reportan variabilidad en la expresión clínica tanto interfamiliar como intrafamiliar, la cual se asocia principalmente con la edad de aparición de osteoartrosis y severidad de los cambios radiológicos en las epífisis; los autores plantean que esta variabilidad puede ser atribuida a la acción de otros factores genéticos y/o ambientales.

La heterogeneidad genética se describe de locus y alélica; OMIM (2021) enumera 7 formas clínicas, causadas por mutaciones en distintos genes: se han encontrado mutaciones en los genes *COMP* para DEM1, *MATN3* en la DEM5, y en los genes que codifican las cadenas que conforman el colágeno tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*) para DEM6, DEM2 y DEM3, respectivamente; todas estas formas clínicas se heredan en forma autosómica dominante. También se han encontrado mutaciones en los genes *SLC26A2* y *CANT1*, para las DEM4 y DEM7, respectivamente, que se transmiten como un rasgo autosómico recesivo. Para cada uno de estos genes se describen, además, múltiples mutaciones.

Ho et al. (2020) resumen que la contribución de los diferentes genes en la aparición del fenotipo de DEM es variable según la etnia a la que pertenecen los afectados; en población caucásica, la DEM1 es la más frecuente, demostrada en 66% de casos, seguida por las formas DEM5 (24%), DEM2 (8%) y DEM3 (2%); a diferencia de la población coreana, en la que la forma clínica DEM5 se reporta con mayor frecuencia (55%), seguida por DEM1 (43%), y DEM2 (2%).

Briggs et al. (2014) reportan correlación genotipo-fenotipo en el gen *COMP*, en tanto que Mäkitie et al. (2004) y Ho et al. (2020) hacen lo propio con el gen *MATN3*. Dennis et al. (2020) también hacen una extensa descripción de la correlación genotipo-fenotipo para cada uno de los genes involucrados en la DEM.

El diagnóstico requiere realizar una detallada historia clínica, genealogía, medidas antropométricas al paciente y familiares afectados, y evaluación radiológica, como se aprecia en los trabajos de Stanescu et al. (1993) y Mäkitie et al. (2004). La confirmación diagnóstica se efectúa por detección de la mutación a través de técnicas de diagnóstico genético molecular, en particular técnicas de secuenciación de nueva generación o NGS (Barreda-Bonis et al., 2018).

El tratamiento se fundamenta en el diagnóstico precoz y el seguimiento del paciente; se recomienda reposo y descarga con bastones en la coxalgia durante la infancia, así como el uso de analgésicos en pacientes con artralgias (Borrego et al., 2014). La artritis degenerativa, que produce intenso dolor y discapacidad, requiere frecuentemente artroplastia total de cadera antes de los 30 años (Vanlommel et al., 2018).

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de DEM cuyo diagnóstico fue realizado a partir de un hallazgo radiológico casual posterior a un traumatismo, reforzando así la importancia de una detallada historia clínica pediátrica para el diagnóstico precoz de condiciones que pueden afectar la calidad de vida en la etapa adulta.

PRESENTACION DEL CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 5 años, natural y procedente de El Vigía (edo. Mérida), quien ingresa por el servicio de Ortopedia Infantil presentando dolor en cadera izquierda durante la marcha, posterior a traumatismo en miembro inferior izquierdo de varias semanas de evolución; por hallazgos anormales en el examen físico e imágenes radiológicas, es referido a la consulta de Genética Médica. Niega antecedentes personales de importancia. Antecedentes familiares positivos: producto de unión no consanguínea; padre, hermano, abuela y tía paterna con talla baja desproporcionada, y acortamiento rizomélico de extremidades a predominio de extremidades inferiores (talla del padre: 150 cm); madre con talla baja proporcionada (149 cm). En la figura 1 se presenta la genealogía del paciente, que muestra un patrón de herencia autosómico dominante.

Examen físico, hallazgos positivos: talla 104 cm (-1 DE), crecimiento dentro del potencial genético familiar; braquicefalia, facies redondeada; paladar ojival. **Tórax** asimétrico, excavado en su porción inferior, escoliosis hacia la derecha. Diastasis de rectos abdominales. Acortamiento rizomélico de miembros superiores e inferiores determinado por la disminución de longitud de brazos y muslos, por debajo de -2 DE; aumento de relación SS/SI; conservación de relación brazada/talla, clinodactilia en 5° dedo de manos; marcha tambaleante, ensanchamiento de grandes articulaciones (codos, rodillas, tobillos); genu valgum y pie plano bilateral. Funciones neurológicas conservadas. En la figura 2, se muestran las características más relevantes del examen físico. Durante la evaluación, se obtuvo el consentimiento informado por parte de los representantes legales del paciente.

El estudio radiológico de columna toraco-lumbar, pelvis y extremidades inferiores muestra leve escoliosis sin platispondilia, cabeza femoral y cavidad acetabular de menor tamaño en relación a la edad del paciente; ensanchamiento de metafisis de fémur y tibia, con adelgazamiento y patrón irregular en las zonas de las epífisis de ambos huesos, a predominio de fémur; falanges de dedos de pies cortas y gruesas. Estos hallazgos radiológicos se exhiben en las figuras 3-7.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de DEM suele hacerse en etapa escolar, adolescencia o edad adulta, sospechándose por desaceleración de la velocidad de crecimiento, presencia de alteraciones de la marcha, dificultad para correr, rigidez y dolor articular, particularmente de cadera y/o rodillas. (Calabuig-Muñoz et al., 2003; Mäkitie et al., 2004).

La identificación de la causa de talla baja debe basarse en un algoritmo diagnóstico establecido por características clínicas y resultados de estudios complementarios, determinando si se trata de un trastorno primario o secundario (Ibáñez y Marcos, 2015). En el caso del paciente, se encontraba dentro de los percentiles de talla normal para la edad, pero los hallazgos imagenológicos realizados por antecedente de traumatismo describían un comportamiento anormal de las estructuras epifisiarias.

La presencia de acortamiento en extremidades de predominio rizomélico y en miembros inferiores sin talla

baja en el momento de su evaluación, genu valgum, pie plano, y la presencia de antecedentes familiares por línea paterna de talla baja disarmónica, orientan al diagnóstico clínico de una osteocondrodisplasia de herencia autosómica dominante, particularmente displasia epifisiaria múltiple tipo Ribbing, como lo describen Barreda-Bonis et al. (2018).

Calabuig-Muñoz et al. (2003) reseñan el caso de una mujer cuyo diagnóstico fue realizado como hallazgo casual a los 38 años de edad en una consulta de Neurología; asimismo, Mäkitie et al. (2004) reportan casos con diagnóstico inicial de displasia congénita de cadera, reforzando la frecuencia del diagnóstico de DEM como un hallazgo casual.

Debe realizarse diagnóstico diferencial con enfermedad de Legg-Calvé-Perthes y con otras osteocondrodisplasias, en particular la displasia epondiloepifisiaria que, aun cuando comparte similitudes en el fenotipo clínico, presenta mayor afectación de columna vertebral y se hereda como rasgo ligado al sexo.

Se sugiere evaluación por equipo multidisciplinario, que conlleven a evolución satisfactoria del paciente y a un número menor de complicaciones, evaluación de familiares afectados, que para el momento del estudio del paciente no se encontraban disponibles, y realización de estudios moleculares en el paciente y su grupo familiar para la confirmación de la mutación.

CONCLUSIONES

El pediatra debe analizar cada paciente en particular, poniendo especial atención en la realización de una exhaustiva historia clínica, con énfasis en los antecedentes familiares y las manifestaciones que acompañan la talla baja, conduciéndolo posteriormente a instancias especializadas para lograr el diagnóstico correcto, tratamiento oportuno y detección precoz de posibles complicaciones, con el fin de mejorar el pronóstico a largo plazo del afectado.

El diagnóstico debe basarse en un algoritmo establecido según etiología, casuística y potencial genético. Es importante distinguir los criterios para identificar las alteraciones presentadas en el proceso de crecimiento, y qué características pueden orientar a trastornos genéticos.

En el caso del paciente presentado en este caso, de talla normal para la edad, se determinaron hallazgos en imágenes que describían un comportamiento anormal de las estructuras epifisiarias, por lo cual se indicó un enfoque multidisciplinario para optimizar la conducta en él y prevenir o retardar la aparición de las complicaciones asociadas a su condición de base.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

Bajuifer, S. y Letts, M. (2005). Multiple epiphyseal dysplasia in children: Beware of overtreatment! *J Can Chir*,

- 48(2), 127-135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211605/pdf/20050400s00007p106.pdf>
- Barreda-Bonis, A., Barraza-García, J., Parrón, M., Pastor, I., Heath, K. y González-Casado, I. (2018). Multiple SLC26A2 mutations occurring in a three-generational family. *Europ. J. Med. Genet.* 61, 24-28. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.007.
- Beighton, P. (1990). *Inherited disorders of the skeleton* (2a ed). New York, EE. UU: Churchill Livingstone.
- Borrego, E., Farrington, D. y Downey, F. (2014). Novedades en displasias óseas. *Revista española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 58(3), 171-181. doi:10.1016/j.recot.2013.12.001.
- Briggs, M., Brock, J., Ramsden, S. y Bell, P. (2014). Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. *European Journal of Human Genetics*, 22, 1278–1282. 10.1038/ejhg.2014.30.
- Calabuig-Muñoz E., Muñoz-Guillén M., Valero-Sanz J. y García-Borrás J. (2003). Displasia Epifisaria Múltiple Familiar. *REEMO*, 12(4), 78-9.
- Chueca, M., Berrade S. y Oyarzabal, M. (2008). Talla baja y enfermedades raras. *Anales Sis San Navarra*, 31(2), 31-53. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s2/original4.pdf>
- Ho, T., Tran, L., Hoang, L., Doan, P., Nguyen, T., Nguyen, T. y Luong, A. (2020). A novel p.A191D matrilin-3 variant in a Vietnamese family with multiple epiphyseal dysplasia: a case report. *BMC. Musculos Kelet*, 21(1), 216. doi: 10.1186/s12891-020-03222-4
- Ibáñez-Toda, L. y Marcos-Salas M. (2015). Abordaje de la talla baja. En AEPap (Ed). *Curso de Actualización Pediatría* (pp 85-94). Madrid, España: Lúa Ediciones 3.0. <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p85-94.pdf>
- Maghnie., M., Labarta, J., Koledova, E. y Rohrer, T. (2018). Short Stature Diagnosis and Referral. *Front. Endocrinol*, 8(8), 374. doi: 10.3389/fendo.2017.00374
- Mäkitie, O., Geert R., Mortier, G., Czarny-Ratajczak, M., Wright, M., Suri, M., Rogala, P., Freund, M. y Cole, W. (2004). Clinical and Radiographic Findings in Multiple Epiphyseal Dysplasia Caused by MATN3 Mutations: Description of 12 Patients. *Am J Med Genet*, 125A:278-284
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. (2021). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 132400: 01/19/2021. <https://omim.org/>.
- Pozo, J., Martos-Moreno, G. y Argente, J. (2005). *An Pediatr Contin*, 3(4): 205-13
- Stanescu, R., Stanescu, V., Muriel, M., y Maroteaux, P. (1993). Multiple Epiphyseal Dysplasia, Fairbank Type: Morphologic and Biochemical Study of Cartilage. *Am J Med Genet*, 45:501-507.
- Treble, N. y Jensen, F. (1990). Development of the hip in Multiple Epiphyseal Dysplasia. *J Bone Joint Surg Br*, 72-B(6): 1061-1064. doi: 10.1302/0301-620X.72B6.2246289
- Vanlommel, J., Vanlommel, L., Molenaers, B. y Simon, J. (2018). Hybrid total hip arthroplasty for multiple epiphyseal dysplasia. *Orthop Traumatol Surg Res*, 104(3): 301-305. doi: 10.1016/j.otsr.2017.11.014
- Vasques, G., Andrade, N. y Jorge, A. (2019). Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab*, 63(1), 70-78. doi:10.20945/2359-3997000000105.

Autores

Da Silva de Arenas, Gloria Fátima

Médico Genetista. Profesora del Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Coordinadora de la Consulta de Genética Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Correo-e: gloriafatimadasilva@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2869-0392>

Martorelli Suarez, Yoselyn

Médico Residente del Postgrado Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Correo-e: yosemarto1994@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4297-0526>

Rocha, Luis

Médico Residente del Postgrado de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Correo-e: marcelapsicologa@gmail.com

Camacho-Camargo, Nolis

Médico Pediatra. Especialista en Nutrición y Crecimiento. Profesora del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Coordinadora de la Consulta de Nutrición y Crecimiento. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Correo-e: nolispediatra@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2230-2531>

Campagnaro, José

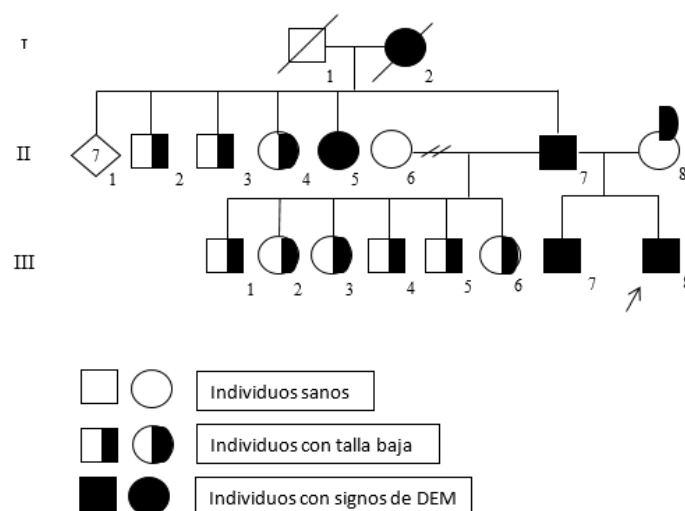
Médico Traumatólogo. Especialista en Ortopedia Infantil. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Correo-e: drjosegregoriocampagnaro@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2710-6043>

ANEXOS**Figura 1**

Genealogía del paciente.



Se aprecia la presencia de individuos afectados en tres generaciones sucesivas y transmisión varón-varón (de II-7 a III-7 y III-8), sugestiva de un patrón de herencia autosómico dominante.

Figura 2.

Vista anterior y posterior del paciente



Ensanchamiento de grandes articulaciones, principalmente en miembros inferiores, genu valgum y escoliosis leve

Figura 3

Rx Columna toracolumbar.



Escoliosis leve

Figura 4

Rx Miembros inferiores vista AP.



Epífisis aplanadas y fragmentadas en el extremo distal de fémur y el extremo proximal de tibia

Figura 5

Articulación de rodilla, vista lateral.



Epífisis aplanadas y fragmentadas en el extremo distal de fémur y el extremo proximal de tibia

Figura 6

Rx pies, vista AP vista lateral.



Acortamiento y ensanchamiento de huesos metatarsianos y falanges proximales de dedos de los pies, desviación externa de 1° metatarsiano

Figura 7

Rx de pelvis, vista AP.



Cabeza femoral y acetábulo de menor tamaño