

SECOT- SPOT

IX CONGRESO HISPANO-LUSO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

PONENCIA ESPAÑOLA

DISPLASIAS OSEAS

M. CLAVEL SAINZ

F. GOMAR GUARNER

F. VAQUERO GONZALEZ

Galicia - Junio- 1973

SECOT- SPOT
IX CONGRESO HISPANO-LUSO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

PONENCIA ESPAÑOLA

DISPLASIAS OSEAS

M. CLAVEL SAINZ F. GOMAR GUARNER
F. VAQUERO GONZALEZ

Galicia - Junio- 1973

INDICE

PRESENTACION.

CONCEPTO DE DISPLASIA OSEA

PARTE GENERAL

CONCEPTOS FUNDAMENTALES SOBRE GENETICA

GENERALIDADES SOBRE LOS GENES

DISPLASIA ÓSEA COMO ENFERMEDAD GENÉTICA

ALTERACIONES DE LOS GENES..

PRINCIPIOS BIOQUÍMICOS EN GENÉTICA HUMANA

Acidos nucleicos y síntesis de las proteínas

Las enzimopatías en las alteraciones de los genes

Enzimas de interés en el hueso y en el cartílago

Conclusiones

GENERALIDADES EN EL SISTEMA ESQUELETICO

EL HUESO COMO TEJIDO

EL HUESO COMO ÓRGANO

Ontogenia

Crecimiento y remodelamiento del hueso

RELACIÓN ENTRE GENOPATÍAS Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO
ESQUELÉTICO

SISTEMATIZACION DEL ESTUDIO CLINICO DE LAS GENOPATIAS

ASPECTOS HEREDITARIOS

Arbol genealógico

Estudio por generaciones

Influencia de factores ambientales

Evidencia de factores ambientales
Genética de la osteogénesis imperfecta

Historia

Descripción de las características clínicas

Evolución de la interpretación genética

ASPECTOS MALFORMATIVOS

Pauta del chequeo radiográfico esquelético

La radiología en el diagnóstico diferencial de los enanismos congénitos.

ETIOPATOGENIA

CLASIFICACION

PARTE ESPECIAL

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACION EN EL DESARROLLO

DE LAS EPIFISIS

DISPLASIAS EPIFISARIAS

Hipoplasias epifisarias en el desarrollo del cartílago articular

Enfermedad de Morquio

Displasia espondiloepifisaria tardía

Forma pseudocondroplásica de la espondilodisplasia epifisaria

Hipoplasias en el desarrollo del núcleo de osificación epifisario

Displasia epifisaria múltiple

Displasia epifisaria múltiple tardía

Forma pseudocondroplásica de la displasia epifisaria múltiple

Hiperplasias epifisarias

Displasia epifisaria hemimélica

DISTROFIAS EPIFISARIAS

Disgenesia epifisaria del hipotiroidismo

DISOSTOSIS EPIFISARIAS

Enanismo diastrófico

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES DEL CARTILAGO FISARIO

DISPLASIAS FISARIAS

Displasias fisarias por hipoplasia del área proliferativa

Acondroplasia congénita

Displasias por hipoplasia del área del cartílago hipertrófico

Condrodisplasia metafisaria

Displasias. por hiperplasia del área proliferativa

Aracnodactilia

Homocistinuria

Displasias por hiperplasia del área del cartílago hipertrófico

Encondromatosis múltiple

DISTROFIAS FISARIAS

Gargoilismo. Síndrome de Hunter-Hurler

Enanismo, gigantismo hipofisario y acromegalia

DISOSTOSIS FISARIAS

Displasia condroectodérmica

Discondroosteosis

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LAS METAFISIS.

DISPLASIAS METAFISARIAS

Hipoplasias por formación insuficiente de tejido esponjoso metafisario

Hipofosfatasia

Hiperplasias metafisarias por formación excesiva de tejido esponjoso.

Exóstosis u osteocondromas

Displasias por alteración en la reabsorción del tejido óseo primitivo

Osteopetrosis

Displasias por alteración en la reabsorción del tejido óseo secundario.

Displasia metafisaria

Osteopoiquilia

Osteopatía estriada

DISTROFIAS METAFISARIAS

Raquitismos .

Raquitismo avitaminósico D

Hipervitaminosis D .

Raquitismos renales. Osteodistrofias renales. Raquitismos metabólicos.

Enanismo renal o raquitismo glomerular

Raquitismo tubular hiperfosfatúrico congénito

Raquitismo tubular acidósico

Raquitismo tubular aminoacidúrico

DISOSTOSIS METAFISARIAS

Displasia fibrosa

Neurofibromatosis

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LAS DIAFISIS

DISPLASIAS DIAFISARIAS

Displasias diafisarias por hipoplasia .

Osteogénesis imperfecta

Displasias diafisarias por hiperplasias

Displasia diafisaria esclerosante

Hiperfosfatemia congénita .

DISTROFIAS DIAFISARIAS .

Distrofias óseas de la avitaminosis C

Distrofias óseas por hipervitaminosis A

Hiperostosis cortical infantil

DISOSTOSIS DIAFISARIAS

Melorreostosis .

Disostosis cleidocraneal

Picnodisostosis.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

POSIBILIDADES QUIRURGICAS

PRESENTACION

Cuando en octubre de 1971, la Asamblea General de la S.E.C.O.T. reunida en Estoril durante el Congreso Luso-Español, aceptó nuestra sugerencia de presentar en el próximo Congreso Hispano-Luso el tema de las "Displasias óseas" y nos encargó de desarrollarla, sabíamos que nuestro empeño no era fácil por tratarse de un campo nosográfico en constante evolución y en el que más que en ningún otro aún no "se ha dicho la última palabra".

Por el contrario, la genética, la bioquímica, la histología ultramicroscópica y en general los más recientes avances de la quimio-fisiología está renovando las bases patogénicas de este complejo grupo de afecciones que se engloban bajo el nombre de displasias óseas.

Por primera vez una Ponencia de nuestra Sociedad es encargada a un grupo de hombres que trabajan en campos administrativamente tan diversos como la Universidad, la Seguridad Social o la Sanidad Local, pero que, en definitiva, no hacen más que una y la misma clase de medicina, con amor, con entusiasmo, con fe en el progreso y en la investigación.

Desde el primer momento nos propusimos exponer estas afecciones de un modo sencillo, dentro de su complejidad, ordenado y al alcance de los cirujanos osteoarticulares que no se conforman con ser simples artesanos del metal y del hueso. Y creemos que esto es importante, porque si bien es cierto que se trata de un campo concurrente en el que nos encontramos muchas veces con los radiólogos, los genetistas, los biólogos y sobre todo los pediatras, no cabe la menor duda que el síntoma dominante de las displasias óseas, por mucho que afecten a otros órganos y sistemas, está preferentemente localizado en el esqueleto y por ello es campo natural del cirujano osteoarticular.

Lo poco que hoy puede hacerse por estos enfermos, corrección y prevención de sus deformidades, lo puede hacer el cirujano osteoarticular y no es justo que sea llamado como "consultor" para resolver un problema específico cuando se trata de un campo del que por su interés humanístico no podemos desertar.

Por ello hemos intentado exponer de un modo ordenado, claro y sencillo los problemas de las displasias óseas, con unos puntos de vista que indudablemente podrán ser discutidos por el genetista, el bioquímico, el enzímólogo o incluso el pediatra, pero nuestro especial enfoque eran los especialistas del aparato locomotor y en aras de la comprensión y sistematización de tan abigarrado grupo patológico hemos sacrificado muchos conceptos teóricos aún en discusión.

Si lo hemos logrado, si conseguimos que los cirujanos ortopédicos miren con más atención y cariño estos difíciles problemas de las displasias óseas, al margen de que sean quirúrgicamente tratables o no, creemos que habremos cumplido el objetivo que nos marcamos al escribir estas páginas.

El benévolo lector nos dirá si hemos logrado nuestro objetivo.

Mayo 1973

Murcia-Valencia- Madrid

Los autores

CONCEPTO DE DISPLASIA OSEA

Quizá la mayor dificultad con que se encuentra el estudioso al abordar el campo de las displasias óseas es precisamente la misma semántica y el concepto nosográfico de la palabra “displasia”.

Como su origen griego indica, la palabra dis-plasia quiere significar un defecto en la formación y, por tanto, prejuzga el que debe tratarse de un grupo nosográfico que afecta a un determinado número de enfermedades que se presentan durante el desarrollo o crecimiento del ser humano.

Sin embargo, otros dos conceptos, similares en algunos aspectos, como son distrofia y disóstosis contribuyen a complicar la clasificación de este grupo de enfermedades. Creemos, por tanto, que es importante, antes de iniciar el estudio de nuestro tema, precisar el exacto contenido de cada uno de estos tres vocablos.

Por **displasia** u **osteodisplasia** hay que entender una afectación en el desarrollo del esqueleto, por alteración intrínseca en la formación y modelado del hueso, por lo que todos los huesos del esqueleto resultarán afectados, si bien con distinta intensidad. Son de origen genético y la causa del trastorno íntimo óseo es, al parecer, enzimática. Localizadas en el hueso en desarrollo están inferidas por los factores de amplificación y polaridad a que haremos mención más adelante.

Por **osteodistrofia** hay que entender un grupo de afecciones que llevan a la deformidad de los huesos en el curso del desarrollo y modelación esquelética por una perturbación nutritiva, fundamentalmente extrínseca al hueso (alteraciones metabólicas, hormonales, vitamínicas). La afectación en los diversos huesos es irregular, pues depende del estado de crecimiento en que se encuentren, por ello puede o no afectarlos. No está sujeta a los factores de polaridad y amplificación como las displasias.

Las **disóstosis** son, más bien, malformaciones esqueléticas regionales más o menos localizadas, como consecuencia de alteraciones hereditarias en la morfogénesis embriológica de los distintos patrones mesenquimatosos o ectodérmicos. Es habitualmente unilateral o periférica en su distribución.

Indudablemente todos estos grupos están ligados entre sí por el hecho de su condición posiblemente genotípica, siendo la alteración o mutación génica el “primun movens” de todo el proceso, bien sea por una alteración en la formación o “troquelado” de una proteína estructural, por el trastorno metabólico que origina una alteración enzimática o simplemente por la alteración hereditaria de la morfogénesis embriológica. Pero sobre todo esto tendremos oportunidad de detenemos en las páginas sucesivas.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES SOBRE GENETICA

La genética es una ciencia etiológica que estudia las alteraciones metabólicas a partir de la tercera semana del desarrollo embrionario, cuando han dejado de actuar los factores citoplasmáticos en las primeras dos semanas. Su progreso en estos últimos años, en cualquier rama de la Medicina, es fruto de una sólida base experimental, realizada en vegetales y animales, junto a una serie de hallazgos a nivel bioquímico y molecular de gran trascendencia.

Prueba de ello es que de 1958 a 1968, cinco Premios Nobel de Fisiología y Medicina se concedieron a investigaciones íntimamente ligadas a este campo.

En 1958, Lederberg, Beadle y Tatum demostraron que las bacterias poseían sexo y genes, y

sometiéndolas a influencia de rayos X al hongo rojo o *neurospora crassea* se producían mutaciones, haciendo que las células sintetizaran sustancias químicas distintas a las que forman el substrato normal de los citados hongos.

En 1959, Ochoa y Kornberg recibieron su premio por conseguir la síntesis de los dos ácidos nucleicos de mayor importancia biológica, el ribonucleico y desoxirribonucleico, conocimiento fundamental para comprender la reproducción celular, la constitución y transmisión de los caracteres hereditarios y la síntesis de las proteínas.

En 1962, Crick, Watson y Wilkins lo fueron por dar a conocer la estructura espacial del ácido desoxirribonucleico, en forma de doble espiral, observándose que la ordenada disposición de las bases representa una clave para la transmisión de las informaciones genéticas, que se expresa en la formación de proteínas específicas.

En 1965, Jacob, Lwoff y Monod definieron el “gen regulador” que se diferencia del “gen estructural” clásico en que regula el control de la síntesis de las diferentes proteínas; de este modo los genes bacterianos son capaces de ordenar la síntesis de nuevas enzimas adaptadas a su nutrición si se modifican los medios de cultivo.

Por último, en 1968 fueron Premio Nobel Nirenberg, Khorana y Holley por el descubrimiento de la clave capaz de descifrar el “código genético” describiendo toda la función de los genes en la síntesis proteica.

La interpretación de las manifestaciones clínicas de las alteraciones de los genes supone, al igual que en cualquier otro campo de la Medicina, una alteración de la fisiología y precisa el empleo de una serie de conocimientos para hacer correcta la interpretación. Hay que emplear los conocimientos de embriología para saber a partir de qué momento del desarrollo, desde la formación del óvulo, se va a determinar la malformación, comprobando si ese momento coincide o puede ser influenciado por el período de actuación de los genes durante el período embrionario; emplearemos los conocimientos sobre herencia con el estudio de los árboles genealógicos, los gemelos y la población en general para determinar si existen caracteres hereditarios, siempre controlados por los genes; y, por último, emplear conocimientos de bioquímica para detectar anomalías a nivel proteico o enzimático en cuya síntesis hemos visto el papel preponderante que juegan los ácidos nucleicos.

Planteando de este modo los estudios sobre genética puede parecer un aspecto demasiado doctrinal sin aplicación clínica inmediata. Los padres que tienen un hijo con una anomalía congénita nos van a hacer una serie de preguntas referentes a las posibilidades de tener otro hijo en las mismas condiciones, referente a supervivencia y desarrollo del niño y su nivel mental. Todos estos aspectos se pueden contestar con los estudios sobre genética humana, pero estos estudios junto a los embriológicos, hereditarios y bioquímicos precisan unas premisas de tipo práctico fundamentales y son las siguientes:

- a) Diagnóstico clínico correcto.—Sólo serán comparables a la hora de valorar un árbol genealógico aquellos cuadros clínicos que sean idénticos. Esto ofrece algunas veces dificultad, especialmente en el recién nacido, en el que exploraciones complementarias, como la radiología, son difíciles de valorar.
- b) Realización del árbol genealógico.—No siempre fácil de conseguir por la dispersión familiar y dificultad de comprobación personal de los datos que el enfermo nos refiere, a veces, de una manera dudosa.
- c) Conocimiento de los principios genéticos.—Para la interpretación de los caracteres hereditarios y el estudio de las generaciones.
- d) Revisión de la literatura.—Los estudios de las malformaciones en Patología Humana se

hallan muy limitados en el tiempo por la imposibilidad biológica del estudio de varias generaciones, así como por los cruces al azar que no pueden ser controlados al igual que los cruces de animales en el laboratorio; también ocurre que muchas malformaciones son extraordinariamente raras y no es infrecuente que la experiencia personal sobre las mismas quede sin valor. La única manera de obviar estos inconvenientes es el estudio y revisión bibliográfica de los casos publicados con información suficiente.

GENERALIDADES SOBRE LOS GENES

DISPLASIA OSEA COMO ENFERMEDAD GENETICA

Las grandes osteopatías constitucionales de Wiedeman, las disostosis embriogénicas o malformaciones disembrioplásicas de Swoboda 81 forman un amplio grupo, del cual Rubín 71 define la displasia ósea como una enfermedad, en la que la alteración fundamental se encuentra en el remodelamiento óseo; el error causal de la enfermedad es intrínseco, por lo que afecta similar mente a todos los huesos en crecimiento, y siendo, por tanto, generalizado en su distribución. Posteriormente, Boni⁷ complementa el concepto, describiéndola como una enfermedad que supone una gran alteración estructural macro y microscópica del esqueleto, en la cual el defecto fundamental reside verosímilmente en una proteína o enzima por acción de genes anómalos. En la displasia ósea hay una correlación directa entre la alteración de un gen, la alteración bioquímica y la alteración del desarrollo óseo, tanto en el sentido estructural como del remodelamiento.

Las displasias se van a presentar en la clínica con las peculiaridades que rigen a todas las enfermedades de base genética: conjunto de características o rasgos que están presentes en un individuo, que se heredan como unidades independientes, conservando cada una su naturaleza particular de generación en generación; interesan formaciones bien definidas y relativamente limitadas, se manifiestan a edades diferentes y pueden afectar órganos y aparatos distintos al esqueleto.

ALTERACIONES DE LOS GENES

Un gen se encuentra localizado en un lugar determinado de un cromosoma, lo que se llama "locus" o "loci"; como la especie humana tiene un número diploide de cromosomas, el concepto de un gen = un carácter no es rigurosamente cierto, sino que un par de genes, uno del padre y otro de la madre, representan un carácter hereditario. Por lo general, este par de genes sólo tienen "un par de alelos", o "una forma alélica", en un "locus" del cromosoma. Pero en distintas personas, idénticos "locus" pueden estar ocupados por diferentes "alelos". En términos biológicos esto quiere decir que los genes son especies distintas, mientras que los alelos son variantes de la misma especie, sin que se sepa en la actualidad qué caracterizan a los distintos alelos de un mismo par de genes.

Debido a estas peculiaridades, las alteraciones de los genes pueden producir las siguientes variantes:

1. Alteración de un par de genes con una forma o par de alelos. Es la herencia debida a un gen simple y responde fielmente a las leyes de Mendel.

- 1.1. Si ambos genes son idénticos se dice que el individuo es homocigoto para dicho gen. Si son distintos es heterocigoto.

1.2. Si el carácter controlado por el gen patológico se manifiesta sólo en el estado homocigoto, hablamos de que se trata de un caso de herencia recesiva. Si es capaz de manifestarse en el estado de heterocigoto, hablamos de que se trata de herencia dominante.

2. Alteración de un par de genes con varias formas o pares de alelos o herencia en alelos múltiples. Obedecen a las mismas formas de transmisión que en el caso anterior.

3. Alteración de más de un par de genes, llamada herencia multifactorial o herencia poligénica. Es sabido que algunos caracteres no tienen formas intermedias. Por ejemplo, se es o no se es grupo sanguíneo A; en otros caracteres no ocurre eso. Peso, inteligencia, estatura, etc. Las continuas gradaciones de variaciones de estos caracteres dependen de una acción combinada de varios genes, y ésta es la llamada herencia poligénica. En la herencia dominante ligada a un gen simple, la mitad de los hijos serán como el padre, y la otra mitad como la madre, mientras que en la herencia poligénica cada hijo lleva mitad del padre y mitad de la madre.

4. Alteración de genes localizados en cromosomas sexuales. En el hombre, el cromosoma X se acompaña siempre con el Y; es decir, no es diploide para ninguno de ellos, y los genes están sólo con un alelo.

4.1. Las alteraciones ligadas al cromosoma X son siempre dominantes en el hombre, mientras que en la mujer se pueden presentar en forma homo (recesiva) o heterocigota (dominante).

4.2. Las alteraciones ligadas al cromosoma Y son formas dominantes y padecidas únicamente por el hombre.

5. Mutaciones. Supone la alteración genética estructural, espontánea o inducida artificialmente.

5.1. Si la mutación ocurre en una célula gonadal, la malformación aparece en las generaciones siguientes, ya sea en forma dominante o recesiva, dando lugar a la aparición de un carácter o rasgo en uno o varios miembros de una familia.

5.2. Si la mutación ocurre en una célula somática, no se produce malformación en generaciones posteriores, apareciendo sólo en el individuo afecto, y la intensidad de la alteración estará en función de la potencia prospectiva de la zona lesionada.

6. Cromosomopatías. Sabemos que Tjio y Levan descubrieron en 1956 que los cromosomas humanos estaban agrupados en veintidós pares diferentes de autosomas y dos cromosomas sexuales o gonosomas, totalizando cuarenta y seis cromosomas. Cada uno de los cromosomas de los pares autosómicos provienen de los padres por división meiótica. Durante este proceso pueden sufrir anomalías estructurales (inversión, delección, traslocación, duplicación, inversión pericéntrica), variaciones en el número o mosaicismo, consistente en la combinación de células normales con células con alteraciones cromosómicas. El motivo por el cual esto ocurre no está determinado y no se transmiten a generaciones sucesivas. A veces supone una variación por exceso o por defecto de la cantidad del material genético; otras veces no varía la cantidad del material, sino la ordenación del mismo. En el primer caso, las grandes alteraciones cuantitativas y cualitativas de proteínas y enzimas producen malformaciones que afectan a múltiples sistemas del organismo; en el segundo caso, cuando no hay alteración en la cantidad del material genético, la malformación se produce porque ha habido una variación en el ambiente del gen o una rotura de los genes situados en los extremos de la zona alterada.

PRINCIPIOS BIOQUIMICOS EN GENETICA HUMANA

Sabemos que las malformaciones congénitas de base genética son debidas a una alteración en la síntesis de proteínas y enzimas a nivel molecular. La manera de detectar clínicamente estas alteraciones bioquímicas son el estudio clínico de los casos junto con la valoración de los árboles genealógicos interpretados según los principios de la genética humana. Ahora, pues, cobra interés poner al día nuestros conocimientos sobre enzimopatías de base genética en el aparato locomotor que podría servir como otra norma mas de trabajo en el estudio de las displasias óseas.

Ácidos nucleicos y síntesis de las proteínas.

Es sabido que los genes están compuestos de dos ácidos nucleicos fundamentales: el desoxirribonucleico (DNA) y el ribonucleico (RNA), comprobándose que la cantidad de DNA es constante, mientras que el RNA y las proteínas (histonas o protaminas) son variables; y precisamente con una mutación génica lo único que varía es el DNA, el verdadero transmisor hereditario.

El DNA es una molécula formada por la asociación de un azúcar, la desoxirribosa y cuatro bases; dos de ellas son purínicas, adenina y guanina, y las otras dos pirimidínicas, citosina y timina. En el RNA, la ribosa sustituye a la desoxirribosa y el uracilo a la timina.

La estructura es una circunstancia importante en el estudio de los ácidos nucleicos, ya que todo el mecanismo de la síntesis de las proteínas comienza con la duplicación del DNA. Esta duplicación o desdoblamiento es posible por su constitución en doble espiral, una para cada cadena, mientras que el RNA consta de una sola cadena. Las uniones se realizan entre los azúcares por medio de un radical fosfato, quedando las bases unidas ligeramente por un enlace de H, de modo que se forman y rompen con facilidad. En estructuras normales la guanina va unida a la citosina y la adenina a la timina o uracilo.

La secuencia u orden en que se encuentran las bases representan la información genética, en la que la unidad de esta información o código genético es el “codon”, constituida por un triplete de ácidos ribonucleicos, habiendo más unidades o codones que aminoácidos; es decir, algunos aminoácidos pueden corresponder a más de una unidad del código genético.

Por otra parte, el gen, que es una estructura lineal de ácidos nucleicos, se corresponde con la estructura lineal de los polipéptidos o proteínas, que representan una cadena de aminoácidos. Existe una coalineación entre ambas estructuras lineales, de modo que la síntesis de las cadenas de aminoácidos se realiza a partir de un punto por el alargamiento progresivo, teniendo en cuenta que a cada tres nucleótidos le corresponde un aminoácido.

Los genes están formados por cadenas de DNA, y situados en puntos determinados de un cromosoma, con la particularidad de poder sufrir mutaciones o recombinaciones en el fenómeno de la meiosis; esta particularidad permite definir tres elementos del cromosoma: Petit y Prevost 66.

—Unidad de función o cistron es el fragmento de cromosoma indispensable para la realización del carácter considerado.

—La unidad de mutación es el fragmento más pequeño del cromosoma, cuya alteración puede dar lugar a una mutación.

—La unidad de recombinación corresponde al fragmento más pequeño del cromosoma

que puede intercambiarse entre dos genomas.

El DNA va a llevar el patrimonio genético con la información para el metabolismo y reproducción celular; el RNA regula, transmite y codifica la síntesis proteica.

Las fases de esta síntesis son las siguientes:

1.a El DNA se desdobra o replica desde su forma de hélice por acción de las enzimas DNA-polimerasa y DNA-dependientes. Sólo una cadena del DNA desdoblado tiene mensaje genético. La otra es negativa.

Todas las células, aunque no realizan la misma función, tienen la misma información genética; esto quiere decir, que la información genética no se expresa totalmente en cada célula, y la variación de función de una célula a otra es debida a la regulación que sufren los genes.

2.a Por acción de la DNA-polimerasa y DNA-dependiente que recorre la zona desdoblada del DNA se inscribe en moléculas de RNA. La información genética llevada por el DNA, enlazándose las bases de ambos de modo que la citosina se une a la guanina, la guanina a la citosina, la adenina al uracilo y la timina a la adenina. Este RNA que ha recibido la información genética de la cadena procedente del DNA helicoidal desdoblado toma el nombre de “mensajero”, pasando parte de él al citoplasma, y otra parte queda incluida dentro del núcleo. Todo el DNA que ha transmitido o ha transcrito la información genética vuelve a enrollarse de nuevo para tomar su forma helicoidal.

La enzima DNA polimerasa está formada por cinco subunidades, de las cuales una siglada por sigma, dos con alfa y dos un poco mayores sigladas con beta y beta1; al conjunto alfa y beta se le conoce como “componente PC”, correspondiéndole sintetizar todos los tipos de RNA mensajero; en cambio, la subunidad sigma sintetizaría tipos específicos de RNA.

3.a El RNA mensajero para el citoplasma regulado por el funcionamiento del nucléolo, destruyéndose la parte que no sale del núcleo. En el citoplasma lleva la información recibida al ribosoma, donde otras moléculas de RNA o RNA ribosómico traducen la información del RNA mensajero. La asociación de subunidades de ribosomas con el RNA mensajero forma los polisomas.

4.a Existen pequeñas moléculas del RNA específico para cada aminoácido encargados de transportarlos en el citoplasma hasta el polisoma. Estas moléculas de RNA llamadas RNA transferasa o transportador es una cadena de unos setenta nucleótidos dispuestos en hojas de trébol, cuyos extremos están ocupados por aminoácidos fijos y el segmento intermedio o “anticodon” es totalmente específico. La unión del RNA requiere la presencia de ATP y una enzima RNA sintetasa. A nivel de los polisomas el RNA ribosómico identifica los aminoácidos llevados por RNA transferasa, colocándolos en la secuencia adecuada, según la información proporcionada por el RNA mensajero, dando lugar a la formación de una proteína o polipéptido específico.

Las enzimopatías en las alteraciones de los genes.

Recordemos que una enzima, fermento o diástasa, es una sustancia de origen biológico, distribución celular amplia, de naturaleza química, que por acción catalítica acelera una reacción química; son compuestos de proteínas, formando prótidos simples o bien

asociando estos prótidos simples a apofermentos o apoenzimas, dando lugar a prótidos conjugados. Las apoenzimas dan lugar a la especificidad y estabilidad de la enzima, siendo generalmente vitaminas o metales; esta especificidad es relativa, ya que pueden actuar sobre uno o varios substratos de estructura química análoga. Se admite que algunas enzimas tienen especificidad absoluta. La función catalítica puede influenciarse por factores como la temperatura, la concentración de hidrogeniones, la concentración del substrato y por influencia de los factores resultantes de la misma reacción catalítica, y por presencia de sustancias inhibitoras y activadoras. El modo de determinar la existencia de una enzima se realiza por la medida de su actividad.

La actividad enzimática tisular va a depender de las propiedades catalíticas de la enzima y cantidad de la misma, suponiendo como todos los procesos biológicos, un equilibrio entre la síntesis y la muerte. La actividad enzimática se mide en micromoles, que es la cantidad de enzima capaz de transformar cierta cantidad de substrato por minuto en condiciones experimentales determinadas.

1. Mutación de genes que afectan a la síntesis de proteínas y enzimas. — La constitución genética va a regular no sólo la estructura primaria de las proteínas y enzimas, sino también la proporción de su síntesis, pero hay dificultades para su estudio, porque:

a) La distribución de las enzimas en el organismo no es uniforme, y particularmente algunas proteínas parecen ser las mismas en todas las células, mientras que otras son más localizadas.

b) En relación con esta característica la actividad de una enzima puede distribuirse por varios tejidos, pero con distinto índice de actividad en cada uno de ellos o localizarse exclusivamente en un tejido.

c) Una misma actividad metabólica puede ser desarrollada por distintas formas de enzimas, o isoenzimas, en diferentes tejidos.

d) Todas las células no sintetizan las mismas enzimas a lo largo de todo su desarrollo.

Un ejemplo de lo expuesto lo tenemos en la reconstrucción del glucógeno, en la que puede jugar un papel fundamental, tanto la fosforilasa hepática como la muscular, aunque difieran en estructura. Una afectación génica puede alterar a una de ellas y respetar la otra, como ocurre con la fosforilasa muscular en la enfermedad de McArdle o con la alteración aislada de la hepática (Hug³⁴), en la que el déficit es debido a la deficiencia de la enzima fosforilasakinas, que es necesaria para la conversión de la forma inactiva de la fosforilasa a la activa. La explicación génica de este aspecto podría ser la existencia de varios locus para un mismo gen.

2. Variación cualitativa y cuantitativa de las enzimas. — Cada célula exhibe un patrón característico para la síntesis de las proteínas, aunque todas tengan, como hemos dicho anteriormente, la misma carga genética. La única explicación, pues, está en la variabilidad de los locus; el problema de la regulación genética del nivel de síntesis de proteínas debe de ser visto y estudiado como un amplio problema de diferenciación tisular ocurrido en las primeras semanas del desarrollo embrionario.

De esta manera, es fácil comprender que una mutación puede producir cualquier alteración de la actividad enzimática como expresión de la variabilidad de la síntesis de las mismas, y los estudios sobre los niveles de actividad se realizan en extractos

celulares de cada tejido en particular, siendo los más accesibles los fibroblastos del cultivo de tejido de la piel, las células del líquido amniótico y los elementos formes de la sangre (hematíes, leucocitos).

La alteración observable en el nivel de actividad enzimática se realiza mediante diferentes vías:

2.1. La alteración génica puede producir la síntesis de una proteína estructuralmente alterada que modifica sus propiedades catalíticas. Por ejemplo, la simple sustitución de un aminoácido, si afecta al centro activo de la enzima, altera la facilidad con la cual el sustrato se une a la proteína durante la catálisis, modificando la velocidad del proceso catalítico y, en consecuencia, la aparente actividad enzimática. En tales circunstancias, la cantidad total de proteína enzimática es independiente de la actividad de la misma.

2.2. La alteración génica permite la afectación de una proteína, de modo que su actividad catalítica no está alterada, pero sí su estabilidad, tendiendo a ser más rápidamente desnaturalizada, quedando con una vida media tan corta que a veces no se puede detectar. El promedio de la destrucción significaría el nivel de proteína enzimática funcionalmente activa en un momento dado; dicho nivel de actividad estará notablemente disminuido en estos casos.

2.3. La proporción de síntesis de una proteína enzimática también puede alterarse. Esto ocurre por mutación de un gen estructural que modifica la secuencia de aminoácidos para formar una proteína; o por la mutación de un gen que regule la actividad del gen estructural. La proteína enzimática no se forma, o lo hace en cantidad tan pequeña, que alcanza siempre unos niveles por debajo de lo normal.

2.4. Una enzima concreta se puede alterar de una manera indirecta. La mutación de un gen que normalmente no controle la síntesis de una enzima si puede, sin embargo, influenciar sobre su actividad causando, por ejemplo, una alteración en la concentración intracelular de algunos activadores e inhibidores enzimáticos.

Puede verse que existen dificultades técnicas para detectar el tipo de alteración enzimática en función de la variabilidad de su actividad en los procesos catalíticos, hecho muy importante para determinar si los enzimas están disminuidos o ausentes, o aumentados en su síntesis y clasificarlos en algunos de los grupos anteriores. Sería interesante obtener algún criterio para clasificar a los individuos con arreglo a sus diferentes niveles de actividad enzimática, facilitándose esta labor por la existencia de los isoenzimas.

3. Errores congénitos del metabolismo. — Gran número de enfermedades metabólicas que se atribuyen a la deficiencia congénita de una enzima se supone que son a su vez debidas a la presencia de un gen anormal, es lo que Garrod llamó “errores congénitos del metabolismo”. Por ejemplo, en la alcaptonuria se encuentra un depósito excesivo de ácido homogentísico por falta de la oxidasa del mismo ácido durante el proceso de degradación de la fenilalanina y tirosina, que transforman el ácido homogentísico en ácido maleilacético, enfermedad que presenta además una distribución familiar.

4. Homocigotos y heterocigotos. — En las alteraciones enzimáticas casi siempre se trata de portadores en estado homocigoto. Los estudios en familiares de enfermos muestran que los portadores en el estado heterocigoto se encuentran entre los familiares de los enfermos. Lenzi⁵¹, estudiando las enzimas de los fibroblastos en cultivo de tejido de la piel de enfermos condrodistróficos y sus familiares, ha confirmado estas impresiones.

Por regla general, esta actividad en los heterocigotos está a mitad de camino entre los niveles más bajos encontrados en el homocigoto y los niveles de actividad enzimática encontrados en un grupo de controles seleccionados al azar. Por ejemplo, si la enzima está ausente o casi ausente en un homocigoto enfermo, los valores en el heterocigoto son el 50 por 100 de los homocigotos normales; pero para un gen tenemos por lo menos dos alelos normales si sólo uno es el enfermo el otro puede hacer variar el porcentaje del 50 por 100.

También hay que tener en cuenta que los factores ambientales o inhibidores específicos, cofactores, iones metálicos, etc., hacen a veces difícil diferenciar un hetero de un homocigoto normal. Así pues, si entre los casos normales las variaciones enzimáticas están sujetas a ciertas circunstancias, con más motivo encontraremos variaciones al existir un gen patológico.

En los errores congénitos del metabolismo, los portadores en el estado heterocigoto suelen ser clínicamente normales, lo cual presupone que el homocigoto normal tiene unas reservas de enzimas en exceso sobre las que se requieren para una actividad metabólica normal, ya que teóricamente hemos dicho que la reducción al 50 por 100 no va a producir una enfermedad. El organismo se defiende contra las alteraciones génicas con una reserva enzimática funcional; si de alguna enzima el organismo no dispone de suficiente reserva funcional, será entonces cuando los heterocigotos presentarán alteraciones patológicas clínicamente evidentes, alteraciones que serán mucho más graves en los homocigotos para el gen alterado, dando lugar a la formación de árboles genealógicos con un patrón familiar de herencia dominante.

5. Diversidad de enzimas y proteínas en la población humana. — Gracias a la información genética cada cadena de proteínas o polipéptidos es sintetizada por el DNA de los distintos locus génicos, lo que supone la existencia de un vasto orden en la constitución genética de los individuos; unos se diferenciarán de otros en las características estructurales de las proteínas que sintetizan, lo cual depende de los alelos presentes o en los locus génicos. Algunos de estos alelos son tan frecuentes que se pueden clasificar por la distinta manera en que sintetizan una proteína o enzima determinada. A esto se llama polimorfismo, y un ejemplo muy demostrativo lo tenemos con las diferentes hemoglobinas humanas.

Si en un locus puede haber uno o varios alelos, y uno o varios de ellos ser sanos o enfermos, sería interesante saber si existe realmente un polimorfismo y en qué proporción. Esto se ha conseguido en parte con amplios estudios hechos sobre una enzima determinada en la población en general y dentro de distintas familias. Con los datos obtenidos se considera que hay polimorfismo cuando en un locus génico encontramos dos o más alelos, y su frecuencia por medio de los citados estudios realizados por electroforesis, se considera mayor de 0,01.

Estas alteraciones cualitativas son todavía más difíciles de medir cuantitativamente y es un campo a estudiar por la bioquímica genética. Se calcula que el grado de heterocigosidad es de un 16 por 100 para todos los locus codificados; se calculan asimismo que existen de 10.000 a 100.000 locus génicos.

Resumiendo todas estas consideraciones sobre enzimopatías de causa genética, realizadas por Harris⁸³:

— Las alteraciones de las enzimas se pueden producir por distintos caminos: Modificación de las propiedades catalíticas, falta de estabilidad de las proteínas, reducción o falta de síntesis enzimática.

— Puede afirmarse que todos los homocigotos son iguales. La mayoría de los genes tienen múltiples alelos y que las enfermedades por polimorfismo son las más frecuentes.

— La traducción clínica puede manifestarse de diversos modos con arreglo al pronóstico: letales (orina en jarabe de sauce), crónicas (la enfermedad hemolítica crónica), benignas (la alcaptonuria), e inofensivas (alguna forma de déficit de la fructokinasa).

— Las alteraciones de enzimas diferentes en la misma ruta metabólica pueden producir la misma enfermedad, de modo que cuando se aísla una proteína anormal o se detecta su defecto estructural, se puede precisar la naturaleza de la alteración bioquímica.

Enzimas de interés en el hueso y el cartílago.

Es conocido que la alteración de algunas enzimas y proteínas en sangre u orina, traducen de una manera bastante específica una patología ósea determinada. Así tienen valor para el diagnóstico los niveles de fosfatasas ácidas y alcalinas en sangre, y la eliminación de los mucopolisacáridos por la orina en sus distintas fracciones. Sin embargo, es menos conocido que las células del tejido óseo, participan en el recambio metabólico del organismo al igual que las células de los distintos tejidos, de modo que los procesos patológicos influyen sobre los niveles de las enzimas celulares, en el osteoblasto, osteoclasto y osteocito. En una revisión relativamente reciente, Vauchan⁸³ recoge las investigaciones hechas en este sentido, y a nivel celular en el tejido óseo, observándose una serie de enzimas que demuestran la realización de un catabolismo para la producción de energía en forma de calor para la supervivencia de la célula.

Las enzimas estaban distribuidas en todas las células, con distintos niveles en cada una de ellas, lo que demuestra un posible origen común de las mismas, que con el desarrollo se han ido especializando. En el cartílago, especialmente en la zona de crecimiento, las variaciones son mayores, por tratarse de una zona de biología muy cambiante.

Por técnicas especiales de tinción se ha visto que el tiempo que tarda en aparecer la actividad de las distintas enzimas varía de una célula ósea a otra. El osteoclasto se tiñe más rápido para la mayoría de las dehidrogenasas, hidrolasas ácidas, fosfatasas ácidas, aminopeptidasas y esterasas no específicas. Los osteocitos de las trabéculas jóvenes de la metafisis femoral muestran mayor actividad que los situados en la cortical para la dehidrogenasa succínica; la fosfatasa alcalina que se fija preponderantemente en el osteoblasto, ha sido también encontrada en pequeñas cantidades en el osteoclasto.

Los hallazgos son los siguientes:

A) En hueso.

a) Participación en el metabolismo de la glucosa, en distintos ciclos:

—En el ciclo de Krebs o del ácido cítrico por el hallazgo de las dehidrogenasas succínica, málica e isocítrica.

—Por la vía oxidativa directa o ciclo de las pentosas, por la existencia de las dehidrogenasas glucosa-6-fosfato y 6-fosfogluconato.

—En la glicolisis, tanto aerobia como anaerobia, por encontrarse las dehidrogenasas láctica y alfa-glicerofosfática.

b) En el metabolismo de las grasas, por la presencia de la dehidrogenasa beta-hidroxi-butírica, encontrada principalmente en los osteoclastos, en relación con la membrana de los lisosomas y con el material sudanófilo que rodeaba el cartílago hipertrófico de la placa de crecimiento.

c) Fenómenos hidrolíticos. Las hidrolasas ácidas se encuentran localizadas en el interior de los lisosomas, y se ponen en evidencia al romperse la membrana de los mismos. En el osteoclasto aumentan con la acción de la parathormona y disminuyen con la calcitonina.

La ATPasa o adenosintrifosfatasa se encuentra en la membrana celular y dentro del lisosoma. Se reduce por acción de la parathormona, ya que ésta reduce los niveles de magnesio, del cual la ATPasa es dependiente.

d) En el organismo existen una serie de enzimas destructivas; en el tejido se ha encontrado en preparados de hueso metafisario, rico en osteoclastos, la colagenasa que aumenta con los niveles de parathormona. La mayor actividad está en la placa de crecimiento, localizada en el lisosoma, y actúa cuando se rompe su membrana. La colagenasa de la piel y la de las sinoviales de articulaciones reumáticas no son tan activas. En el plasma normal se han encontrado un anticuerpo para la colagenasa elaborado en la piel.

e) Las hormonas actúan sobre las células por medio de la adenilciclasa, siendo ésta necesaria para que la parathormona actúe sobre el hueso y el riñón. La adenilciclasa que degrada el ATP en AMP (ácido adenil mono-fosfórico), la fosfodiesterasa y la 5-nucleotidasa que degradan el AMP, han sido encontradas en la membrana de las células óseas.

B) En cartílago.

a) Las enzimas mitocondriales: dehidrogenasa succínica, diaforasa, oxidasa citocromo, gluco-6-fosfato y la enzima ubiquinosa están presentes en zonas cartilagosas, más en zona hipertrófica que en la zona proliferativa; aumenta con la maduración de los condrocitos, y es máxima en la zona hipertrófica inmediatamente antes de la mineralización, y cesa al cesar aquella.

b) Inmediatamente después de la mineralización aparece la fosfatasa ácida, que no se encuentra nunca en la zona proliferativa y en el cartílago articular.

c) Las esterasas no específicas muestran débil actividad en los condrocitos de la zona hipertrófica.

d) La fosfatasa alcalina no aparece en los cartílagos; solamente antes de la mineralización.

e) La pirofosfatasa está presente sólo en pequeñas cantidades en la zona de las células proliferativas por el hecho de que en esta área hay síntesis activa de proteínas, y aumenta con el progreso de la osificación endondral.

Se ha descrito una enzima en la zona del cartílago de células hipertróficas capaz de degradar la matriz del cartílago alterando los mucopolisacáridos, pero no se sabe precisar la naturaleza de la misma (cuadro I).

CUADRO 1

	CARTILAGO				HUESO		
	Articular	Proliferativo	Hipertrofico		Osteoblasto	Osteoclasto	Periostio
			Preminalizado	Mineralizado			
Diaforasa	XX	X	XX-XXX	XX			
Dehidrogenasa succinica ..	X	X	X-XX	X			
Dehidrogenasa lactica	XX	X	XX-XXX	XX			
Dehidrogenasa glucosa-6-fosfato	XX	X	XX	X			
Uboquinona	XXX	XX	XXXX	XX			
Citocromo oxidasa	X	X	XX	X			
Fosfatasa alcalina	0	0	X	XX	XXX		
Fosfatasa acida	0	0	0-XXX	XX	XX	XXXX	XX
Esteara no especifica	0	0	X	X		XX	

Lisozima.

El aislamiento de la lisozima del cartilago preóseo es de gran interés; en parte se encuentra libre y en parte ligado a una muco-proteína. Decece su actividad en el hueso nuevo y en el cartilago viejo. Parece que juega un papel importante en la renovación de la proteína en el complejo protein-polisacárido de la sustancia fundamental, en las células hipertroficas cartilaginosas, dejando libres radicales amónicos para captar el calcio.

Con arreglo a estos conocimientos, puede tener interés que los servicios de anatomía patológica realizaran, según sus medios, estas determinaciones en material biopsico cuando se trate de anomalías óseas de base genética. Parece ser la manera más directa de determinar a nivel bioquímico las alteraciones producidas por los genes. Hay que insistir que estas enzimas no son específicas del hueso, sino de todas las células del organismo, pero que las alteraciones de las células óseas darían alteraciones en la síntesis de sus enzimas.

Conclusiones.

La determinación de las enzimas citadas en los enfermos portadores de anomalías óseas de base genética reviste un especial interés para el estudio de las mismas, pero por lo general requieren técnicas de laboratorio complejas y costosas, no divulgadas en medios habituales. La ampliación del estudio a los familiares nos daría la posibilidad de conocer a los portadores de

anomalías enzimáticas en el estado heterocigoto, que generalmente son clínicamente normales. Más interés tiene el poder detectar en el recién nacido la alteración metabólica antes de que los cuadros clínicos estén totalmente instaurados, y con mayor precocidad aún estudiando las células del líquido amniótico, que permitiría, desde un punto de vista totalmente teórico por ahora, un tratamiento adecuado, aportando el déficit o frenando el exceso de producción de enzimas, o provocando por medio de eslabones intermedios la secreción de enzimas deficitarias.

Esto supondría un estudio sistemático de búsqueda de enzimas en todos los recién nacidos. En el sentido de la búsqueda de errores congénitos del metabolismo es muy importante saber que en nuestra Patria existen planes de trabajo donde estos estudios se realizan sistemáticamente, habiendo establecido previamente un programa de selección masiva. Mayor Zaragoza⁶⁰ considera los siguientes aspectos como sistemática exploratoria de enzimopatías en la provincia de Granada:

- a) Anomalías que se proyecta investigar: antecedentes, conocimientos bioquímicos básicos, posibilidad de suplir o compensar la actividad enzimática carencial, etc.
- b) Grupos de posibles pacientes que deben ser analizados: momento óptimo, problemas de obtención de muestras, etc.
- c) Procedimientos que pueden emplearse: sensibilidad, especificidad, dificultades técnicas, costos, etc.
- d) Aspectos clínicos: tratamiento que puede emplearse, y si su resultado mejora sustancialmente gracias al diagnóstico precoz, curso de la enfermedad sin tratamiento específico, evolución de ambas circunstancias.

Una vez valoradas estas circunstancias, la práctica de la determinación masiva está plenamente justificada en:

- La alteración metabólica que se trata de poner de manifiesto produce efectos irreversibles mentales o físicos.
- Los métodos disponibles permiten detectar la presencia de la anomalía.
- Descubierto un caso, puede aplicarse un tratamiento que alivie o evite la enfermedad.
- La detección asintomática cuenta con una organización suficiente para la plena eficacia del esfuerzo preventivo realizado.

Así, pues, la investigación de las alteraciones enzimáticas tiene una doble vertiente: por un lado, ver qué enzimas están alteradas en su actividad en anomalías ya instituidas y en evolución, para el exacto conocimiento de la patogenia; como complemento de esto, la investigación sistemática en el recién nacido de las anomalías enzimáticas encontradas alteradas en el estudio anterior y buscar sus posibilidades de corrección. Recientemente, Cook¹⁵ logró combinar un glóbulo rojo procedente de un pollo y una célula de ratón, de forma que la herencia genética de las células del pollo pueda compensar una deficiencia genética de la célula del ratón. Este hecho tiene un enorme interés por sus posibles repercusiones prácticas al esbozar el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo.

GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA ESQUELETICO

El sistema esquelético o de sostén se puede definir desde dos aspectos:

“El hueso como tejido” lo define McLean y Urist⁵⁷ como una variante de tejido altamente especializado compuesto de unas células peculiares y sustancia fundamental, con la particularidad de su gran dureza debido al depósito de una compleja sustancia mineral, fundamentalmente de calcio, fosfato, carbonato y citrato y en íntima relación con otro tejido conectivo muy diferenciado: el cartílago.

“El hueso como órgano” se inicia en los primeros estadios del desarrollo embrionario, y después de pasar por distintos mecanismos de osificación para llegar a ser tejido óseo contribuye al desarrollo y crecimiento del individuo.

Por definición, estos dos procesos van a ser alterados en las displasias óseas. Son muy conocidas las características del hueso como tejido y como órgano, según los conceptos anteriormente citados, aunque algunos de ellos sean aun motivos de discusión, es fundamental tenerlos presentes para poder hacer un diagnóstico de las desviaciones de la normalidad; los métodos de detectar estas desviaciones pueden ser físicos o químicos, pero siempre con un fundamento de los datos que deben explorarse.

EL HUESO COMO TEJIDO

Consta de una fracción orgánica y otra inorgánica. La fracción orgánica está compuesta de células y matriz ósea; la fracción inorgánica por sales e iones.

a)Células. — Si sabemos que los genes actúan a nivel celular, nos interesan mucho las características de la fracción orgánica, sabiendo cuál es el papel jugado por las células dentro de la fisiología ósea.

Es cierto que el problema del origen de la célula del tejido óseo sigue sin resolver, pero no es un aspecto que nos interese ahora. Sin embargo, hay que destacar sus funciones:

— Los osteocitos. Controlan probablemente la renovación de las proteínas y mucopolisacáridos de la sustancia fundamental (Fourmann y Royer²⁴) y son intermediarios en el proceso de reabsorción-aposición del hueso compacto por medio quizá de unas enzimas hidrolíticas presentes en su lisosomas (Durlez y Cauchoix¹⁶).

— Los osteoblastos, con una actividad enzimática allá donde se forme hueso, por medio de las fosfatasas alcalinas, que pueden encontrarse en el núcleo de las células jóvenes y en el citoplasma de las viejas; provee sustratos para su propia fosfatasa, para los precursores del colágeno y para los mucopolisacáridos (ROHR⁷⁰).

— Los osteoclastos, considerados como macrófagos o células gigantes por cuerpos extraños, se distinguen de las mismas por su actividad en fosfatasas ácidas (Schajowicz y Cabrini⁷⁸). Aparecen en las áreas de reabsorción ósea.

b)Matriz ósea. — La importancia de su estudio reside en que la síntesis de sus componentes proteicos está en relación directa con la actuación de los genes. Se compone de:

— Sustancia fundamental. Ultimamente ha tomado mucho interés el estudio de los constituyentes no colágenos del hueso, al encontrarse un mayor aumento de unos complejos de carbohidratos y proteínas. Herring³³ ha hecho dos grupos que tienden a unificar las distintas nomenclaturas: a) ciclopeptinas: es la unión de un monosacárido con una proteína; b) unión o complejo de polisacáridos y proteínas al que se unen radicales sulfatos y ácidos urónicos. Entre los primeros, el único descrito en el hueso es

una sialoproteína, aislada de la matriz ósea cortical. Entre los segundos, los más importantes son el grupo de los mucopolisacáridos, cuyas alteraciones han dado lugar a una serie de enfermedades específicas bien conocidas. Lo que es, sin embargo, complejo es la terminología de los mismos; desde 1960 Jeanloz⁴⁰ propuso la siguiente: El ácido mucopolisacárido es sinónimo de glucosaminoglicón; el ácido condroitín sulfato A, de condroitín 4 sulfato; el condroitín sulfato B, de condroitín 6 sulfato; el condroitín sulfato C, de dermatán sulfato; el heparín sulfato, el kersulfato y el ácido hialurónico permanecen invariables. Fundamentalmente, todos están unidos a una proteína, lo que ha sido motivo para que el término mucopolisacárido sea sustituido por otro más amplio de proteína-polisacárido. El ácido condroitín sulfato se encuentra en íntima relación con el cartílago de crecimiento.

— Colágena. Es la proteica de los tejidos conjuntivos del organismo. El hueso contiene el 57 por 100 de la colágena total, su composición en aminoácidos estudiado por Eastoe¹⁸, demuestra que no posee triptófano, ni cistina y muy poca cantidad de tirosina, histidina y metionina. Por el contrario, es muy rica en glicina y prolina; contiene también hidroxiprolina, que resulta ser un aminoácido específico de la colágena del tejido óseo, producido por hidrólisis de la profana.

Estos aminoácidos a nivel intracelular participan en la síntesis de las cadenas de polipéptidos que van a formar la proteína del colágeno. La medición de la hidroxiprolina en la orina es uno de los elementos para controlar la renovación del tejido óseo.

EL HUESO COMO ORGANISMO

Ontogenia.

Siguiendo a Patten⁶⁵, el mesodermo o tercera hoja germinativa se forma entre el ectodermo y endodermo por proliferación celular dorsal y caudal del cuadrante posterior del disco embrionario. La proliferación por debajo del disco constituye la porción intraembrionaria y la periférica la porción extraembrionaria. Las porciones laterales se dividirán en dos hojas, la exterior o somática y la interior o esplácnica que rodea al celoma. Estas hojas embrionarias son el punto de partida común sobre el que se van a realizar las variaciones que van a diferenciar un animal de otro por medio del aumento de células y la diferenciación y especialización de las mismas.

En lo que respecta al sistema esquelético, hay que recordar que el crecimiento del mesodermo a ambos lados de la notocorda, forman los somitos. La diferenciación bioquímica del somito es muy precoz, encontrándose todos los factores metabólicamente necesarios en su región medio ventral o esclerotomo para la condrogénesis de las vértebras y esqueleto (Genis²⁶).

El primer par de somitos aparece hacia el decimosexto día, completándose hasta el final de la cuarta semana un total de 42 pares de isomitos. Estos se encuentran rodeados del mesénquima, estructura de origen múltiple que rellena los espacios llevando aporte proteico (Gómez Oliveros³⁸).

El esbozo de los miembros aparece a la cuarta semana (veinticinco-veintisiete días), veinticuatro horas antes el miembro superior que el inferior; a los dos o tres días se segmentan y al treinta y cinco días aparecen los esbozos digitales. En este momento se inicia la condricación. A los treinta y nueve días aparece el primer núcleo de osificación en la clavícula. En la columna vertebral la condricación se inicia al segundo mes y la osificación en el tercero. En la séptima semana los miembros tienen ya un modelo de cartílago hialino

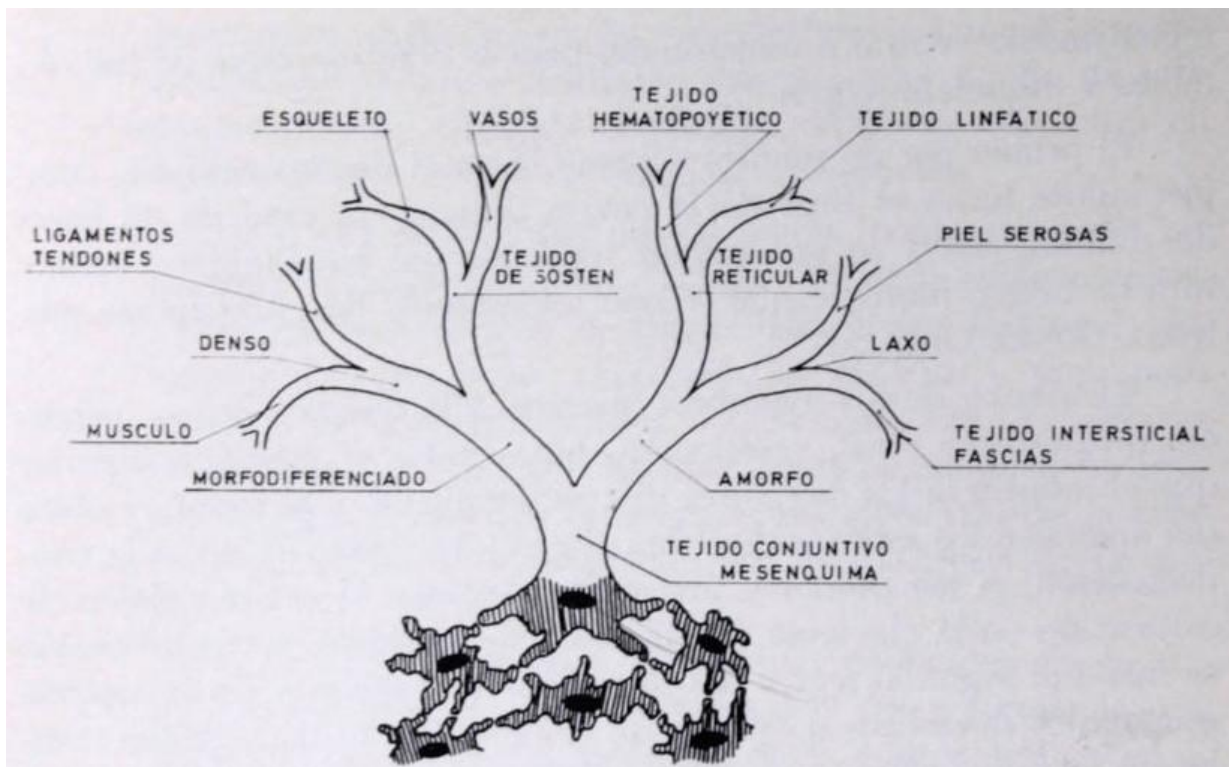
recubierto de pericondrio, que más adelante será el periostio. A la octava o novena semana los núcleos de osificación diafisarios avanzan rápidamente y comienzan a aparecer los primeros núcleos epifisarios.

La osificación se realiza en un sentido próximo distal, pudiendo individualizarse tres segmentos; estilopodio, que son el húmero y fémur; zeugopodio, que corresponde a cúbito y radio, tibia y peroné; y autopodio, subdividido a su vez en basipodio, para carpo y tarso; metapodio, para metatarsianos y metacarpianos, y acropodio, para dedos.

Al mismo tiempo que se desarrolla el esqueleto en la porción medio ventral de los somitos, se están desarrollando los músculos esqueléticos a partir del miotomo de la región medio dorsal y las zonas cutáneas a partir del dermatomo en la porción ventro lateral; de este modo se comprende mejor la relación entre síntomas y signos óseos y extraóseos. Schmid⁷⁸ para una comprensión sistemática de las enfermedades debidas a alteraciones en el desarrollo del mesodermo y del mesénquima, dividía el mesénquima activo en amorfo y premorfo, y de éstos a su vez se va a producir (fig. 1):

Amorfo: Tejido laxo; piel serosa, celular subcutáneo y fascias. Tejido reticular: sistemas hematopoyéticos y linfáticos.

Premorfo: Tejido denso: ligamentos, músculos y tendones. Tejido de sostén: esquelético y vasos.



Por ejemplo, el síndrome de Mafucci, caracterizado por la existencia de angiomas asociada a fracturas y condromatosis, se puede considerar debido a una afectación del mesénquima activo premorfo diferenciado a tejido de sostén.

Crecimiento y remodelamiento del hueso.

La osificación del hueso es conocido que se realiza según dos patrones: Formación endocrinal o desarrollo sobre modelo cartilaginoso y osificación de membranas conjuntivas sin etapa

cartilaginosa previa.

En los huesos de osificación endocranal el problema, en líneas generales, se admite controlado por cuatro elementos: epífisis, fisis o placa de crecimiento, metáfisis y diáfisis. La epífisis se encarga de remodelar los extremos óseos, la fisis del crecimiento en longitud y la diáfisis del crecimiento en anchura. No parece que haya discusión sobre la estructura y capas de la placa de crecimiento tal y como se describe en los tratados clásicos de Histología: Las más distales, capa de las células en reposo y estrato maduro, forman la zona de desarrollo y las más proximales, capa de las columnas seriadas, estrato de células hipertróficas y estrato degenerativo forman la zona de transformación.

La calcificación se va a realizar con el aporte vascular, coincidente con la separación o hipertrofia de los condrolitos. Lo que se calcifica es la sustancia fundamental, no las células, las cuales mueren. Boni⁷ insiste en la existencia de un anillo de osificación a nivel de la placa de crecimiento, él cual parece debido a la emigración de células del precondrio para participar en el desarrollo del núcleo epifisario.

Sobre la función de las distintas partes del hueso, Rubín⁷¹ realizó un estudio en ratas con isótopos radiactivos, marcando las distintas zonas del hueso, enunciando los siguientes postulados, que desarrollaremos más ampliamente el capítulo de etiopatogenia:

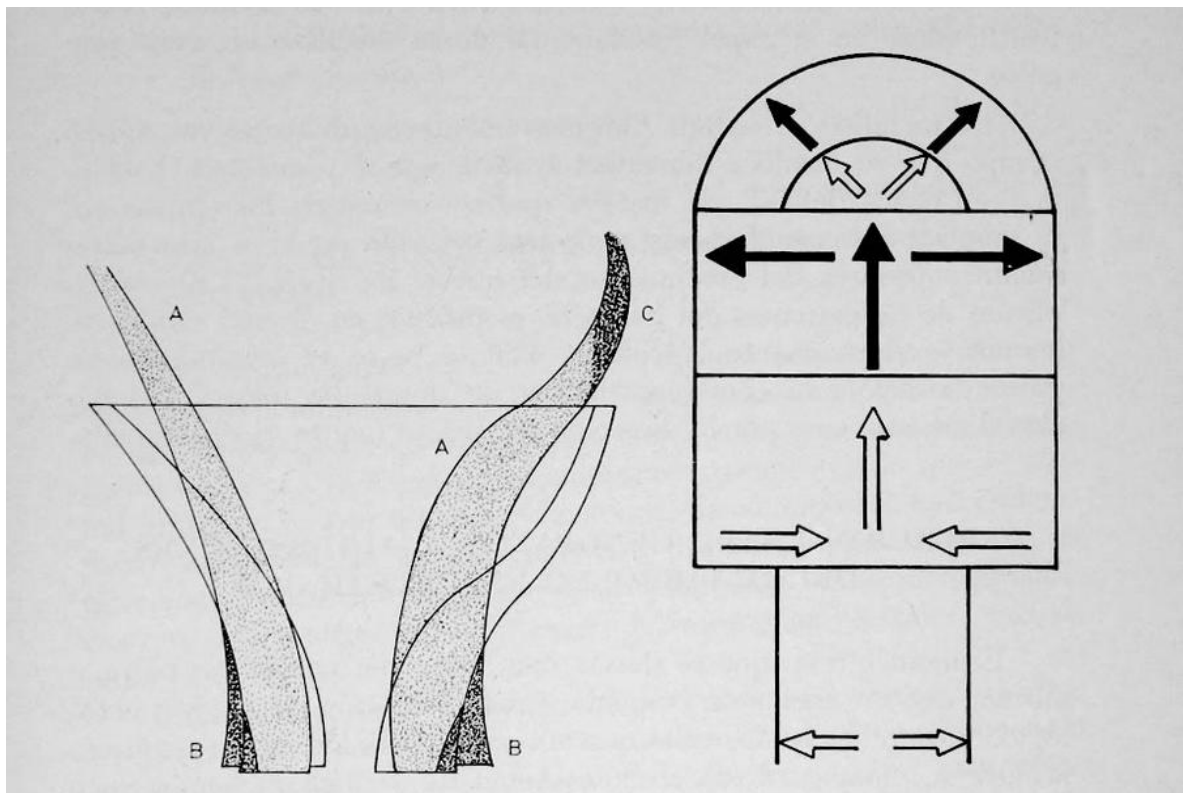


Fig. 2. — Desarrollo de los extremos óseo: a) esquema de Enlow; b) esquema de Rubín.

- Todas las zonas, aunque en relación, se desarrollan independientemente.
- Las alteraciones de la placa de crecimiento repercuten en la metáfisis, pero no a la inversa.
- Las metáfisis no se afectan en alteraciones tardías.
- El calibre diafisario es independiente de lo que ocurre en los segmentos distales.
- La modelación ósea se puede afectar con la actuación conjunta o separada de factores extrínsecos o intrínsecos.

Boni⁷ opina que estos postulados no corresponden a los cuadros clínicos que se ven en la realidad. Repasando los trabajos de Enlow²¹ sobre remodelamiento óseo, se ve cómo en el proceso de aposición-reabsorción, las osificaciones endocranal y perióstica no respetan los rígidos esquemas por zonas de Rubin⁷¹. El hueso no tiene crecimiento intersticial por su gran dureza, y crece sufriendo a lo largo de su desarrollo una recolocación y remodelamiento de sus distintas zonas, insistiéndose en el papel fundamental de la metáfisis en estos procesos.

La metáfisis se reduce progresivamente de diámetro, al mismo tiempo que se recoloca aumentando de longitud y anchura, haciéndole en forma de “V”, de manera que la cortical de las epífisis corresponden a la proliferación endosteal ocurrida en fases inmediatamente anteriores del crecimiento del hueso. Es decir, el remodelamiento de los extremos del hueso no es proceso en el cual esté involucrado exclusivamente la epífisis. Por su parte el crecimiento en grosor no sólo está condicionado por un desarrollo normal del núcleo diafisario, sino por la dirección en que se realiza el crecimiento.

RELACION ENTRE GENOPATIAS Y ALTERACIONES DEL DESARROLLO ESQUELETICO

El momento en que se desvía una ontogenia normal no permite afirmar que ese momento coincida con la actuación de un gen patológico. Los genes hemos visto que actúan a partir de la tercera hasta la novena semana del desarrollo embrionario y también hemos visto cuál es el desarrollo durante esas semanas de las estructuras formadoras del sistema esquelético.

Un órgano se lesiona más o menos según su fase sensible durante el crecimiento, y según su potencia regenerativa para la compensación de un defecto del desarrollo; esta fase descrita como teratodeterminante o fenocrítica coincide con la fase de gastrulación cuando ya se hallan bien ordenados topográficamente los diversos territorios germinales (Orts⁶³), procediendo en ese momento los ordenadores de Spedman a despertar la potencia prospectiva o morfogénesis específica de los territorios inducidos. El gen tiene una actuación en tiempo y en el espacio, es decir, hay que valorar cuándo actúa y sobre cuánto actúa. Sin embargo, la relación actuación del gen con el momento del desarrollo del esqueleto tiene dificultades interpretativas, ya que como dice Becker⁶, debe de tenerse en cuenta que:

- Puede coincidir el principio del trastorno embrionario con la actuación del gen alterativo.
- Los períodos críticos son fases del desarrollo más sensibles con menos dosis de agentes patógenos.
- La sensibilidad aumenta si actúan agentes patógenos sobre diversos puntos.
- Algunos órganos son esenciales para el desarrollo de otros. La alteración del primero puede dar lugar a malformaciones de los segundos, incluso después del desarrollo embrionario.
- El período crítico citado anteriormente tiene variaciones individuales.

Una malformación es el resultado de una actuación génica con unos factores ambientales. Cáster 11 divide las malformaciones genéticas en ortopedia en tres grupos: Por acción genética, por acción ambiental y por la suma de los anteriores, comprobando que el último grupo es el más numeroso de todos. Ya veremos al hacer el estudio individual de los enfermos con displasias óseas cómo no es infrecuente encontrar pequeñas desviaciones de los esquemas clásicos que deben atribuirse a la acción de factores ambientales de cualquier tipo.

En resumen, una alteración génica provocará durante el desarrollo embrionario una mala

formación de tejido óseo, induciendo de ese modo a un fallo en las etapas de la condrogénesis y osificación que se va a traducir en defectos del remodelamiento óseo.

SISTEMATIZACION DEL ESTUDIO CLINICO DE LAS GENOPATIAS

ASPECTOS HEREDITARIOS

Es difícil encontrar casos de malformaciones que presenten idéntico cuadro clínico en todos los enfermos portadores de la misma, y si se repasa la bibliografía se observa cómo proliferan las descripciones de nuevas entidades con su nombre propio correspondiente. Estas variaciones citadas se refieren a tres aspectos:

a) Los signos y síntomas clínicos se encuentran dentro de las características del cuadro que se estudia, variando en el sentido de que todo el cuadro clínico se presenta incompleto o que sean muy manifiestos. Por ejemplo, la osteopetrosis cursa con aumento de la densidad ósea, deformidades metafisarias, fracturas reiteradas, anemia y tendencia a la formación de focos osteomiélicos. Algunas de estas características pueden faltar o estar presente, como la anemia, pero no revestir ninguna gravedad.

Cuando las variaciones son de este modo, estamos ante una enfermedad de base genética y las citadas variaciones no son más que alteraciones en la expresividad de los genes, pero todos los síntomas se heredan en bloque, entrando dentro de la definición de “síndrome” desde el punto de vista genético.

b) Con las mismas características que en el apartado anterior se encuentran a veces cuadros clínicos incompletos (uno o varios signos) que se transmiten según un esquema hereditario sin que nunca se encuentren en los árboles genealógicos cuadros completos. Su patrón hereditario puede incluso diferir de la enfermedad en su conjunto, y debe valorarse por separado en el momento de proporcionar un consejo genético.

c) Ocurre, sin embargo, que otros cuadros clínicos, como los enanismos, padecen una serie de malformaciones asociadas que no entran dentro del cuadro clínico típico. Estas malformaciones pueden incluso presentarse dentro de una misma familia, pero no en distintas. En estos casos es evidente que hay una enfermedad genética a la que se suman otros factores para producir variaciones en el fenotipo. Se tratan de malformaciones causadas simultáneamente por factores genéticos y ambientales.

De todos modos la esquematización rígida en este sentido es difícil. Como ya citamos anteriormente, los estudios bioquímicos han proliferado en genética, descuidando quizá un poco el análisis de los árboles genealógicos que constituyen una de las bases más firmes de la genética humana. La presentación de la enfermedad en forma recesiva o dominante y la influencia de los factores ambientales sobre las formas de alteración genética se reflejan fielmente en los árboles genealógicos con todas sus variantes.

Árbol genealógico.

A veces no sabemos los clínicos si la enfermedad que se estudia es realmente de base genética. Es necesario primero conocer muy bien los cuadros clínicos con sus síntomas y signos, para analizarlos en todos los miembros de la familia. Pero hay que tener en cuenta que no todas las malformaciones congénitas se presentan en el momento de nacimiento, por ejemplo, la displasia espondiloepifisaria tardía, y los sujetos más jóvenes normales de un árbol genealógico, no deben considerarse totalmente libres de padecer ciertas malformaciones. Es

decir, las enfermedades hereditarias pueden ser congénitas, pero no es preceptivo. Con frecuencia la primera conversación con el enfermo no es suficiente para conseguir todos los datos necesarios. Goodman²⁹ sugiere al enfermo que comience a informar sobre su familiar más anciano y termine por el más joven de modo que la información se recibe por generaciones, en vez de seguir el orden de mayor a menor parentesco que proporciona unos datos muy desordenados. La información obtenida se recoge por medio de unos símbolos, que aunque no son universalmente empleados tienen una utilidad. La existencia de consanguinidad en los padres, la existencia de gemelos, la distribución por sexos de los enfermos debe buscarse con interés y ya veremos su importancia. Es importante también investigar si ha habido abortos, nacidos muertos, muertos inmediatamente después de nacimiento y fallecidos en la primera infancia, pues pueden representar portadores con una expresividad tal que fueron inviábiles, ya que la naturaleza humana tiende a reprimir tales hechos familiares.

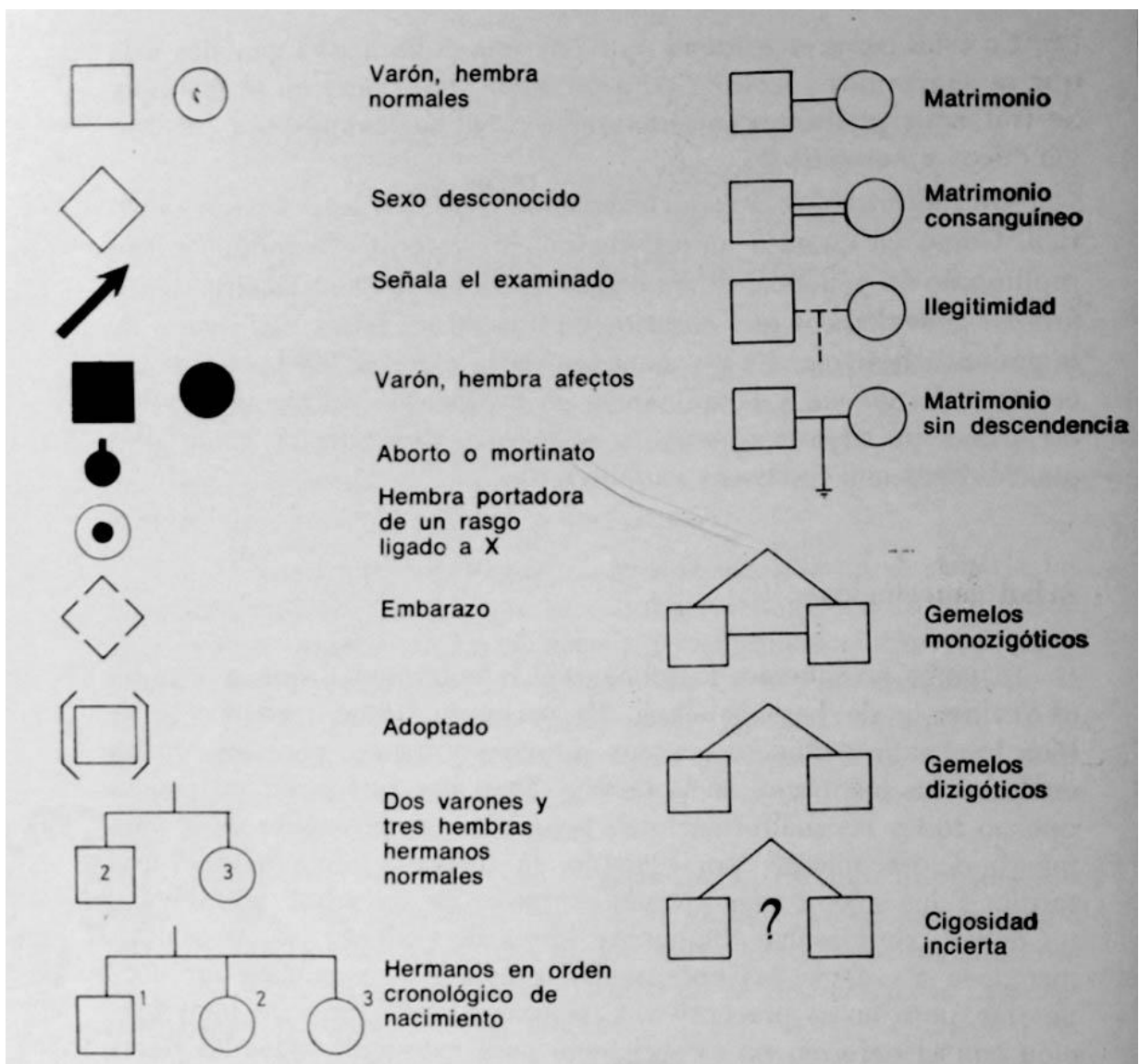


Fig. 3 — Signos más comunes utilizados en la confección de árboles genealógicos (Goodman, 1970)

Estudio por generaciones.

Sabemos que el portador de una mutación génica tendrá un fenotipo más expresivo si es homocigoto para dicho gen, considerándose determinantes de una herencia de tipo recesivo, mientras que si precisan un gen en el estado heterocigoto para producir un fenotipo patológico

se transmiten por herencia dominante.

Las mutaciones de genes se producen espontáneamente en una población y a partir de su aparición va a producir casos en sus descendientes y sus patrones de aparición van a estar en relación con la recesividad o dominancia citada.

En primos segundos la posibilidad es de 1/32 y en primeros terceros disminuye a 1/128.

La posibilidad de que dos heterocigotos se junten para dar un homocigoto ocurre con el matrimonio entre consanguíneos. Primos segundos, 1/32, y terceros, 1/128. Teniendo en cuenta estas consideraciones y ante un árbol genealógico correctamente realizado podemos detectar el tipo de herencia de una característica dada. Siguiendo a Duthie y Townes 17, Goodman y Gorlin 30, debemos observar las siguientes reglas:

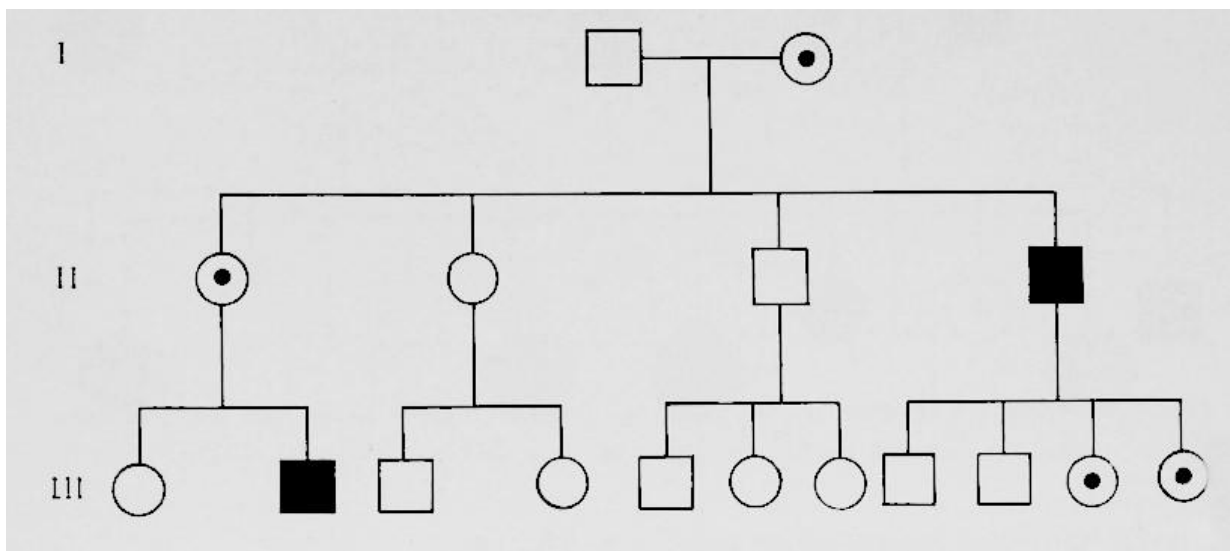


Fig. 4 — Árbol genealógico de un trastorno autosómico dominante. (Goodman, 1970)

A) Autosomas.

a) Herencia autosómica dominante: Cuando se producen una o más de los siguientes criterios:

- Un hijo afectado tiene siempre un padre afectado.
- En el matrimonio entre una persona afectada y otra normal, resulta la misma proporción entre niños normales y afectados.
- Un nacido normal de padre afectado tendrá hijos normales.
- La malformación se produce en igual proporción entre hombres y mujeres.
- El árbol genealógico presenta afectación tanto en sentido vertical como horizontal.
- Las características clínicas dominantes son de expresividad variable.

Ejemplos: El síndrome uña-rótula, la braquidactilia, las manos y pies de langosta, la enfermedad exostosante se heredan según este patrón.

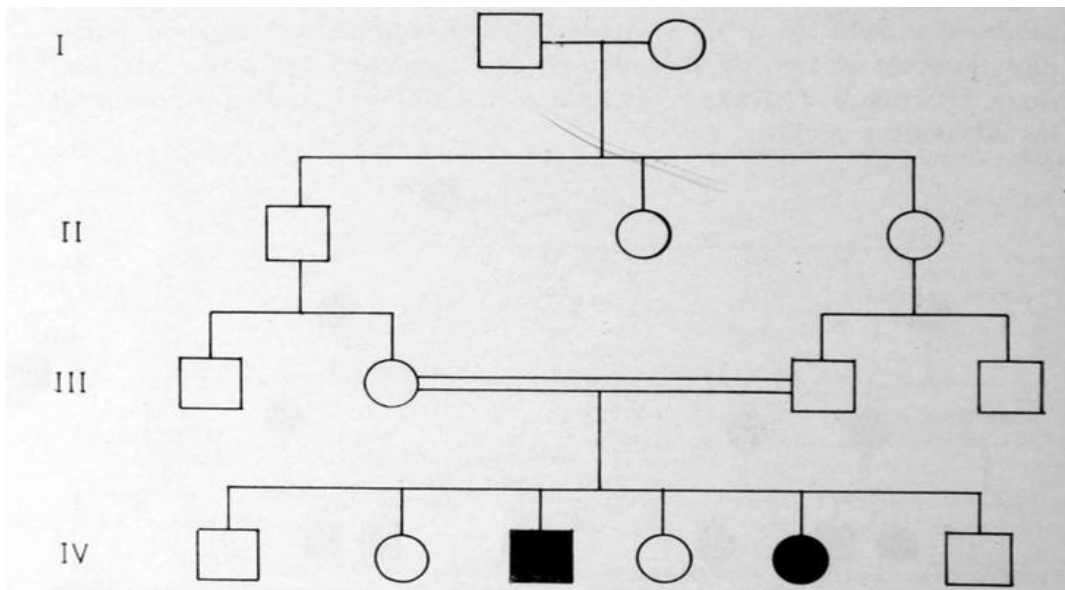


Fig. 5 — Árbol genealógico de un rasgo autosómico recesivo. (Goodman, 1970)

b) Herencia autosómica recesiva: Si se producen uno o más de los siguientes criterios:

- Afectación en sentido horizontal. Los consanguíneos enfermos tienen padres normales.
- Igual frecuencia entre hombres y mujeres si la alteración no está ligada al sexo.

—Hay 1/4. de posibilidades de que el niño afecto resulte de un cruce entre heterocigotos, aunque este aspecto no se puede prevenir en clínica, por el elevado número de heterocigotos existentes.

—Si el gen mutante es muy frecuente, la formación de homocigotos es el doble en el cruce entre homocigotos que entre heterocigotos (1/1: 1/2).

Ejemplos: Condrodistrofia calcificante congénita, enfermedad de Hurler, enfermedad de Morquio, osteopetrosis.

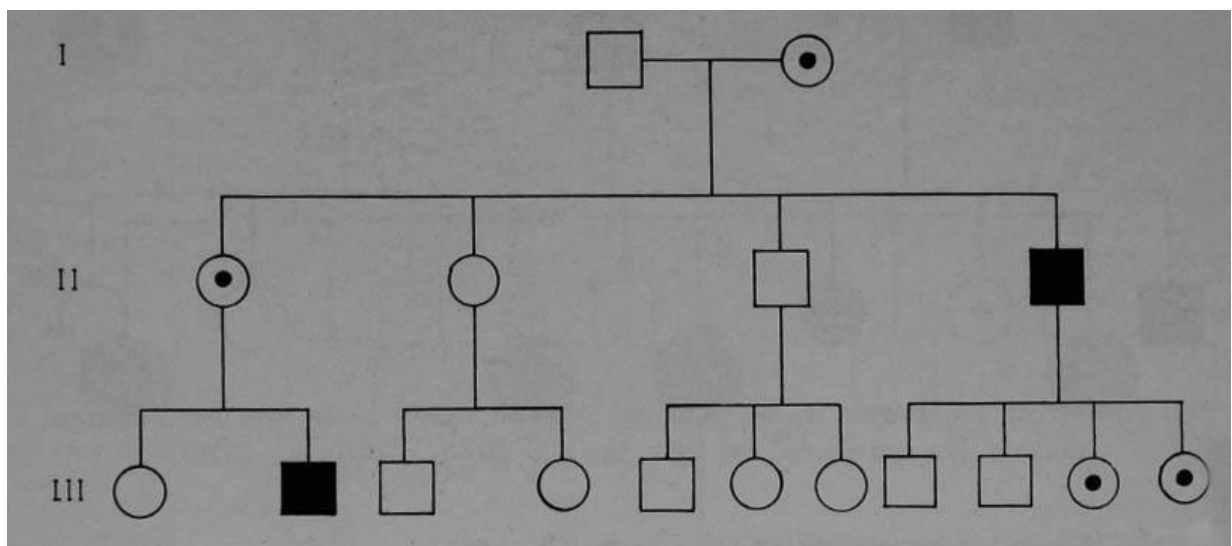


Fig. 6 — Árbol genealógico de trastorno recesivo ligado al cromosoma X. (Goodman, 1970)

B) GONOSOMAS.

a) Herencia recesiva ligada al cromosoma X:

- Aparece en hombre con madre sana portadora.
- Cada hijo de una portadora tiene 1/2 posibilidades de ser afectado.
- Los hombres afectados nunca transmiten el gen si la madre es sana, a sus hijos, pero lo transmiten a todas sus hijas, las cuales, a su vez, puede ser portadoras.
- Los hombres no afectados nunca transmiten la enfermedad.
- Un hombre no afectado lo transmite a su hijo si la mujer es portadora.
- Para que se afecte una hija lo tiene que estar su padre y la madre ser por lo menos portadora (heterocigota) (fig. 7).

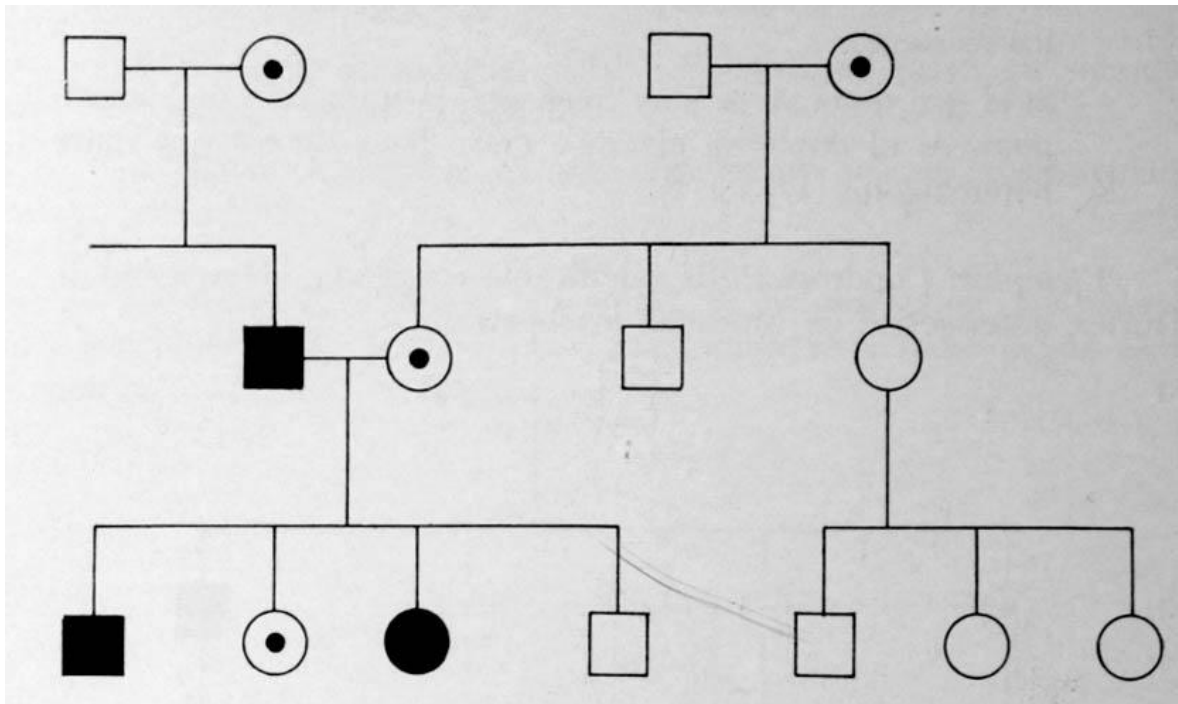


Fig. 7. — Árbol genealógico de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X: Varón afecto y hembra portadora; tiene un hijo afecto (Goodman, 1970).

Estas características reúnen, por ejemplo, las formas no severas de gorgolismo, hidrocefalias por estenosis del acueducto, algunas formas de hemofilia (factor VIII y IX) y algunas distrofias musculares (Charcot- Marie-Tooth, Aran-Duchenne).

b) Herencia dominante ligada a cromosoma X: Guarda las mismas reglas que la herencia autosómica dominante, pero con las siguientes características:

- Hay ausencia de transmisión padre e hijo (varón a varón).
- Todas las hijas de un varón afectado, lo están también.
- Generalmente hay más mujeres afectadas.
- En todo varón afecto lo está también su madre.
- Toda mujer afecta, en 1/3 de los casos lo está también el padre, y en 2/3 la madre.

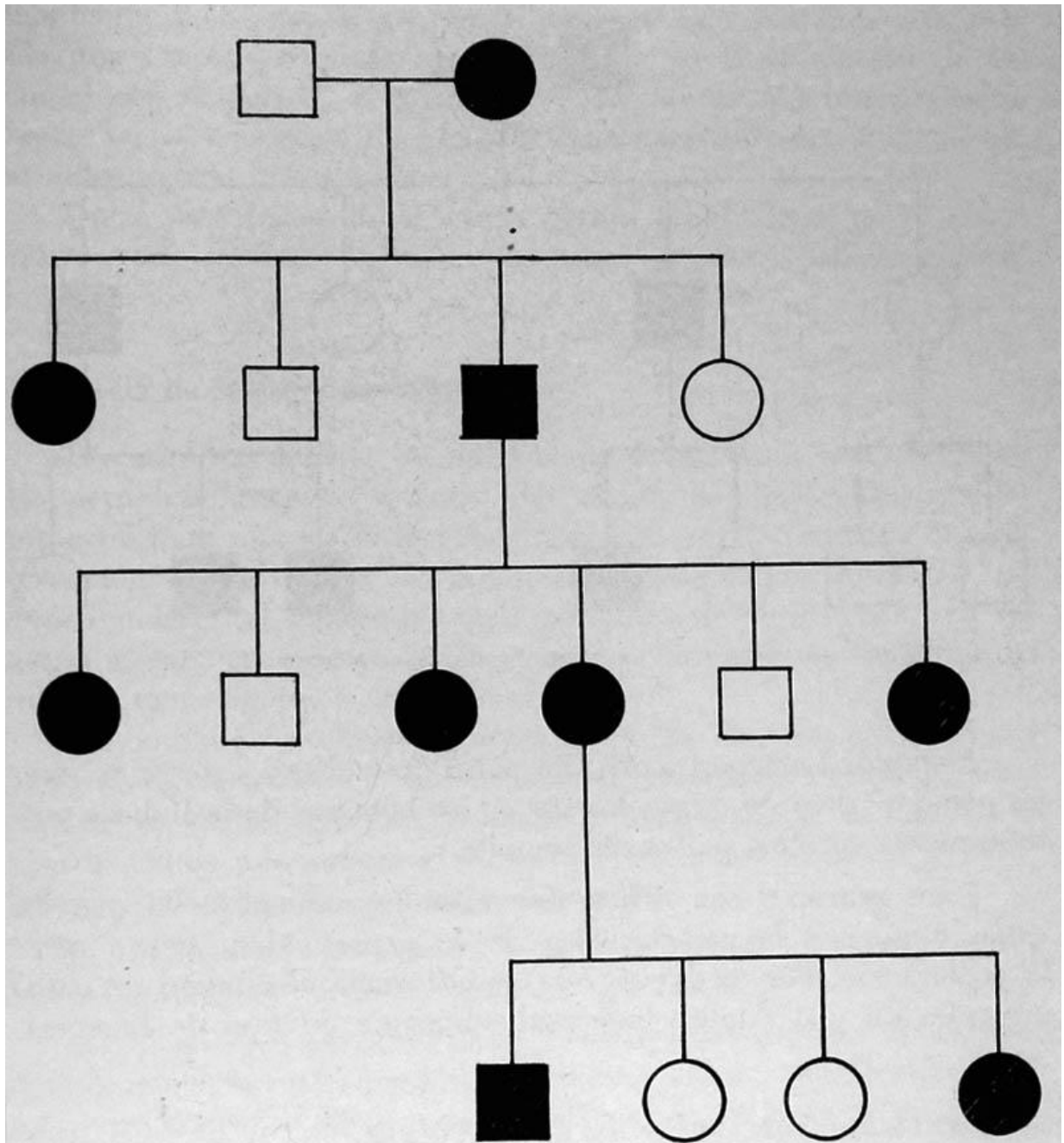


Fig 8. —Árbol genealógico de un rasgo dominante ligado al cromosoma X (Goodman 1970).

c) Herencia ligada al cromosoma Y:

- El padre transmite la enfermedad a todos sus hijos y nunca a hijas.
- Las hijas nunca transmiten la enfermedad.
- Nunca la padece la mujer.

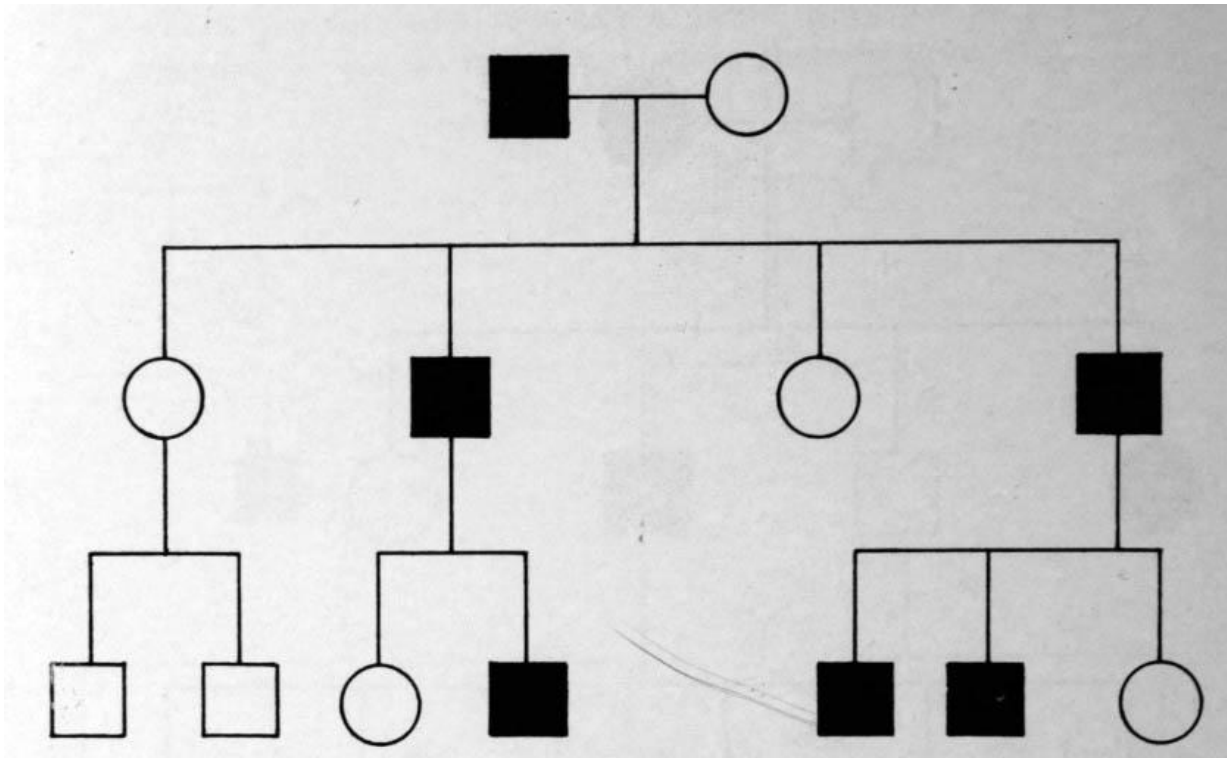


Fig. 9. — Arbol genealógico de un rasgo ligado al cromosoma Y (Goodman, 1970;.

Ejemplo: La hipertrichosis del pabellón auditivo externo u “orejas peludas” descrito originalmente en los hombres de la India y posteriormente en otros países del mundo.

Estos patrones son difícil de verlos reproducidos, ya que los genes junto con la característica de su expresividad, tienen otra: la penetración. Por medio de ésta se influencia el número de casos presentes en una familia independientemente de tipo de herencia.

C) HERENCIA CITOPLASMÁTICA O EXTRANUCLEAR.

El espermatozoo no tiene citoplasma, por lo que se considera que todos los huevos de una especie llevan una información en citoplasma que sólo pueden ser transmitidas por la madre. Este modo de transmisión no se ha descrito en el hombre y animales superiores, sólo en formas muy simples de vida, como el Paramecium, *Neurospora crassa*, que contiene en su protoplasma una partícula llamada “partículas kappa” (Mitchell y Mitchell⁶¹), que son responsables de una sustancia que destruye al Paramecium que no las contengan, y para reproducirse las partículas necesitan la presencia de un gen dominante K. El gen K no puede producir esas partículas; pero si sólo una simple partícula kappa es puesta en el citoplasma de un animal con el gen K, la partícula se reproduce. La interpretación puede ser la existencia de DNA extracromosómico en la cresta de las mitocondrias (Petit y Prevost⁶⁶).

Quizá esta forma de herencia pueda jugar algún papel en el futuro para explicar algunas diferencias genéticas en la especie humana.

Influencia de factores ambientales.

Los estudios hechos en núcleos de poblaciones bien delimitados permiten observar el tanto por ciento de mutaciones que se producen para una malformación dada. Una vez introducida la malformación en la familia, el orden de frecuencia de aparición irá aumentando en el siguiente

orden: parientes en tercer grado, en segundo grado, en primer grado, gemelos dizigotos o bivitelinos y gemelos monozigotos o univitelinos.

Ha tenido extraordinario interés el estudio de estas proporciones para valorar la influencia de los factores ambientales en la producción de las malformaciones. Cuando la incidencia de la malformación dentro de una familia es mayor que en la población en general, debemos pensar en las siguientes soluciones:

a) Si mantiene siempre el mismo patrón de herencia, dentro de las familias hay un factor genético determinante.

b) Si no se encuentran patrones hereditarios, como los citados anteriormente, la malformación es debida a factores ambientales. Así, pues, otro concepto importante: familiar y genético no es lo mismo.

Donde mejor se distinguen los factores genéticos de los ambientes es en los estudios en gemelos y hermanos. La identidad máxima de carga genética se da en los gemelos monozigóticos, y los factores ambientales tienen más campo de actuación conforme la consanguinidad va disminuyendo: gemelos dizigóticos, hermanos y parientes en diversos grados. Así pues, al estudiar las malformaciones valoraremos los factores ambientales del siguiente modo:

—Si tanto los gemelos mono y dizigóticos están siempre afectados en el mismo grado, se trata únicamente de una alteración genética.

—Si la incidencia es mayor en los monozigóticos que en los dizigóticos, junto al factor genético, están actuando factores ambientales.

—Si la presencia en ambos tipos de gemelos es igual, pero no constante, es probable que estén actuando factores ambientales.

—Si la incidencia es mucho mayor entre gemelos que entre hermanos no gemelos, han existido unos factores prenatales durante el embarazo.

Estas consideraciones son consecuencia de los estudios hechos por Wynne Davies y James³⁹ sobre enfermedades tan comunes como pie zambo, pie plano, luxación congénita de la cadera, escoliosis idiopática, defectos del tuboneural, enfermedad de Dupuytren y epilepsia.

El trabajo sobre pies zambos es muy ilustrativo sobre el valor de la incidencia de la enfermedad, encontrándose un decisivo factor genético, ya que los datos obtenidos fueron: incidencia en la población en general de 1,2 por 1.000, mientras que los parientes presentaron pie zambo en 1,4 por 100. Dentro ya de los estudios familiares, los consanguíneos de tercer grado estaban afectados en 0,2 por 100; los de segundo grado, en 0,6 por 100, y los de primero, en 2,9 por 100, similarmente a los gemelos dizigóticos. Por el contrario, los gemelos monozigóticos se encontraron afectados en una proporción de 32,5 por 100.

Similares estudios con la luxación congénita de la cadera (Idelberg³⁶, Carter y Wilkinson¹², Muller y Seddon⁶²) permiten afirmar que la displasia acetabular y la laxitud articular son controladas por factores genéticos, mientras que la presentación de nalgas con las rodillas en extensión supone un factor ambiental.

Respecto a la escoliosis (James³⁷, Wine-Djvis⁸⁶), se observó mayor influencia de factores ambientales en los parientes de escolióticos infantiles, mientras que los datos obtenidos con los familiares de niñas adolescentes escolióticas sugieren la existencia de una herencia dominante con la mitad de incidencia entre la primera y segunda generación y similarmente entre la segunda y la tercera.

Evidencia de factores ambientales.

Primero vimos cuando una enfermedad es de base genética; luego cuando a estos factores se suman los ambientales. Por último, hay una serie de situaciones en que la actuación de factores ambientales es evidente en una gran proporción (Cárter¹¹, James y Wine-Davies³⁹)

- La incidencia de las malformaciones aumenta con la edad de la madre y teóricamente puede ser debido a una insuficiencia placentaria. Experimentos en animales confirman esta idea, sin que se haya tenido una evidencia definitiva en genética humana.
- La historia al nacer puede ser sugestiva de factores ambientales prenatales. Las zonas de presión en el feto se consideran signos indirectos de cierto grado de hidro u oligoamnios.
- El orden de nacimiento del niño afectado entre los hermanos, es indicativo de que existe un factor ambiental. Por ejemplo, generalmente los pies planos se dan más en el hijo mayor. En las alteraciones genéticas todos los hijos tienen las mismas posibilidades.
- Las variaciones estacionales tienen su influencia: hay más luxaciones congénitas de cadera en niños nacidos en invierno, probablemente por utilizar ropas más ajustadas.
- Incidencias regionales: la escoliosis infantil es muy rara en Norteamérica, aunque la constitución genética de la población sea muy similar a la europea.
- El status económico de una familia se comprueba que opera particularmente entre las clases sociales. La anencefalia es más frecuente en clases sociales bajas.
- Hay que considerar en la especie humana el papel de los agentes teratogénicos: infecciones virales, radiaciones ionizantes y drogas actuando durante el embarazo.
- Hay casos en que una malformación idéntica se presenta sin distribución familiar y son probablemente por factores intrauterinos (artrogriposis, amputaciones transversales congénitas).

Con todas estas normas, McKusick⁵⁶ clasificó en 1966 más de mil malformaciones congénitas. La genética comienza efectivamente a tener un valor clínico dentro del estudio y clasificación de las malformaciones.

GENETICA DE LA OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

Historia.

Con el nombre de "osteomalacia congénita" describía en 1788 Ekman¹⁹ una afección que se presentó en la misma familia durante tres generaciones consecutivas y que se caracterizaba por su tendencia a las fracturas y por el encurvamiento de los huesos. Lobstein⁵⁸ ese mismo cuadro lo vio en el adulto, llamándole "osteosartritis idiopática". Veinte años después, en 1845, Vrolek⁸⁴ lo describe en el nacimiento con el nombre de "osteogénesis imperfecta". En 1894, Porak y Durante⁶⁸ a quienes los franceses atribuyen la primera descripción de la forma congénita, la llaman "displasia periosteal". El nombre por el que se designa el cuadro clínico descrito por Ekman¹⁹ y Lobstein⁵³ sufre muchas variaciones; por ejemplo, "raquitismo intrauterino", "raquitismo fetal", "pseudoraquitismo" y "raquitismo anular intrauterino"; hasta que en 1906, Looser⁵⁴ considera todos estos cuadros como meras variedades de una misma entidad nosológica llamada "osteogénesis imperfecta".

Van Ammon describe, en 1939, las escleróticas azules posteriormente al criterio unificador de

Looser⁵⁴, Adair-Dighton 1 en 1912, nota la existencia de pérdida de audición, pero sin considerarlo síntoma fundamental, haciéndolo así Klejin⁴⁴ en 1915 y Van der Hoewe⁸² en 1916, describiendo este último la tétada que lleva su nombre: fragilidad ósea, escleróticas azules e hipoacusia y afección compatible con la vida, pero de carácter hereditario dominante. En 1928, Apert³ añade al cuadro clínico la existencia de cráneo en reborde y el nombre de “enfermedad de los huesos de vidrio”.

Definitivamente, las descripciones originales ha sido atribuidas a Lobstein⁵³ con el nombre de “osteosiatrosis idiopática” y de “osteogénesis imperfecta congènita”.

Descripción de las características clínicas.

La tríada clásica es:

—Escleróticas azules: varía de una gama de colores, que van por azul-violeta-gris, y se debe a la transparencia de la coroides.

Dres. M. Clavel Sainz, F. Gomar Guanutr y F. Vaquero González⁵¹

—Fragilidad ósea: Motivo de fracturas y deformidades, micromielias por fracturas intrauterinas. El callo óseo es exuberante, incluso de aspecto sarcomatoso (Koskinen⁴⁶). Chaw-la 13 publicó el caso de una familia de siete miembros con tres varones y una hembra afectos únicamente de fragilidad ósea y fracturas, pero sin escleróticas azules ni debilidad muscular. Uno de los niños alcanzó los tres años de edad y los demás murieron al año.

—Hipoacusia: El porqué se produce es motivo de diversas opiniones: otoesclerosis, Ranieri y Vanni⁶⁹; oblicuidad timpánica por laxitud ligamentosas de los huesos del oído, Apert³; influencia de la osificación laberíntica y caja del tímpano, Fisher²³. Pisani y Bertola⁶³ encontraron tímpanos azules. Algunos enfermos con elementos de sordera coclear tienen diferencias histológicas entre otoesclerosis y sordera de la O.I., Altmann².

No hay que olvidar la existencia de lesiones asociadas que, por su frecuencia, citamos: la laxitud ligamentosa, alteración del aparato dentario Bauer⁵, rara vez pies planos y luxación congénita de cadera. Levin⁵² en once casos de veinte a sesenta años de edad,

encontró amplios espacios aéreos sinusal y paranasal y mastoideo hasta entonces no descritos. También se citan hemorragias por defecto de pared de los vasos y piel atrófica con retraso en curación de heridas.

La mayoría de los autores que han estudiado con interés esta enfermedad están de acuerdo en considerar las escleróticas azules como el síntoma más típico, alcanzando en algunos árboles genealógicos la proporción del 100 por 100. Quizá ocurra que su aparición sea más temprana y la enfermedad se describa antes de que aparezcan los demás signos. El orden de frecuencia y asociación de los signos es como sigue:

—Escleróticas azules con fragilidad ósea. 60 por 100.

—Escleróticas azules, con fragilidad ósea e hipoacusia, 25 por 100.

—Escleróticas azules aisladas, 12 por 100.

—Escleróticas azules con hipoacusia, 4 por 100.

—Fragilidad ósea aislada, muy rara.

—Fragilidad ósea, hipoacusia, o hipoacusia aislada, no la hemos encontrado descritas.

Junto a la frecuencia, Seedorf⁷⁵, Caniglia⁹ y cols, varía el momento de aparición: Las

escleróticas azules se ven al nacimiento, la fragilidad ósea y las fracturas desde el nacimiento hasta los veinte-veinticinco años; la hipoacusia, alrededor de los treinta.

Evolución de la interpretación genética.

Ekman¹⁹ ya observó que la enfermedad era familiar, y Eddowes y Apert³ que la enfermedad era transmitida con carácter dominante y siguiendo las leyes de Mendel. Fus²³, en 1935, hizo un importante estudio de 89 familias, comprendiendo alrededor de 1.000 miembros, de los cuales 515 estaban afectados, confirmando los puntos de vista anteriores. Ese mismo año, Stiasny⁸⁰ nota que junto a las formas que eran transmitidas por un carácter dominante existían otras formas benignas que aparecen en generaciones sucesivas sin un patrón fijo, admitiendo de ese modo la existencia de casos esporádicos. En 1937, Carriere¹⁰ y cols, examinaron 34 pacientes pertenecientes a 86 familias, confirman el carácter familiar y hereditario de la enfermedad, pero niegan que se realice siguiendo las leyes de Mendel. En 1944, Seedorf⁷⁵ hizo la primera consideración sobre la existencia de genes patológicos en la osteogénesis imperfecta; consideraba la alteración génica como una mutación de pérdida. Describió tres tipos de enfermedad:

- a) Forma letal de Vrolik por afectarse genes indispensables para la vida.
- b) La lesión génica impide la reproducción, por lo que los casos graves no tienen consecuencias hereditarias.
- c) Con menores pérdidas génicas que permiten la supervivencia y se hereda con carácter dominante.

Con este criterio, Shroder⁷⁴ encuentra la siguiente frecuencia mutacional: En la región de Westfalen revisó entre los años 1940- 1956 762.436 nacimientos, encontrando que 4,7/100.000 enfermos del tipo Lobstein⁵³ y 2,6/100.000 del tipo Vrolik⁸⁴.

Seedorf⁷⁵ defendía la existencia de tres genes en el mismo cromosoma para la sordera, fragilidad ósea y escleróticas azules. Como la sordera era de aparición más tardía, su gen no hacía par con los otros dos. El gen de la fragilidad ósea tendría tres estratos de gravedad. Por supuesto que la osteogénesis imperfecta es una enfermedad de base genética. La revisión de la bibliografía y la forma de presentarse los casos dentro de los árboles genealógicos han sugerido frecuentemente que la osteogénesis imperfecta puede dividirse en dos grandes grupos: una forma congénita, letal, de herencia recesiva o tipo Vrolik y otra forma de presentación más tardía, con amplia supervivencia, de herencia dominante o tipo Lobstein (Clavel Sainz¹⁴). Sin embargo, actualmente esto no es así.

La presencia en gemelos de osteogénesis imperfecta, afectándose por igual ambos, demuestra que existe evidentemente un factor genético en el determinismo de esta enfermedad (Zeitoun⁸⁷, Faxen²² y Werner⁸⁵); aunque Kunsnezoff⁴⁷ haya descrito dos gemelos, uno de ellos normal. El segundo hecho importante es que el 90 por 100 de los casos que se ven en la literatura son, según Kaplan⁴² y cols., aislados, hay, pues, que examinar muchos árboles genealógicos en la revisión bibliográfica para sacar alguna consecuencia sobre el tipo de herencia de la osteogénesis imperfecta.

En primer lugar, hay que estudiar bien las características clínicas de este caso; ya sabemos que la presencia o no de todos los signos típicos del cuadro, así como la intensidad o expresividad clínica de los mismos, son debidas a las características de los genes. Así, pues:

- Se trata de una enfermedad de base genética, ya que la proporción de afectación en gemelos es mucho mayor que en los hermanos del probando.
- Clínicamente, todos los casos no son iguales. Los más frecuentes son los casos de

escleróticas azules aisladas.

Ibsen 35, en una amplia revisión de la literatura, agrupó a los enfermos en grupos cuyas características eran uniformes, viendo que:

1. Todos los casos en los cuales nada más que se presentaban escleróticas azules. Reunió en él 223 familias, encontrando la siguiente proporción de padres consanguíneos : En 104 familias, en las que se observaba transmisión de padre a hijo, la proporción era de uno por ciento; en los casos aislados y en aquellos en que no había transmisión de padre a hijo, o que los enfermos eran parientes entre sí, no había consanguinidad entre los padres.

2. Encontró 114 familias en las que había casos de osteogénesis imperfecta congénita (Brailsford⁸, Awwaad y Reda⁴). Se podían hacer dos grupos: 12 familias, en las cuales había casos de osteogénesis imperfecta entre parientes, con padres de enfermos normales. En ellos, la consanguinidad de los padres era desde 66,7-75 por 100 (Goldfarb y Ford²⁷, Laplane⁵⁰ y cols., y Ghawla¹³); 102 familias de casos aislados, la consanguinidad entre los padres sólo se daba en proporción del 2 por 100.

3. Cincuenta y cuatro familias que poseían casos de osteogénesis imperfecta pero sin escleróticas azules, en los cuales lo más llamativo fueron las lesiones óseas. También resultó demostrativo que en una gran mayoría, sin precisar su cantidad, se encontraban defectos del tubo renal, lo cual podía sugerir la identificación con las osteoporosis juveniles. En ocho familias de transmisión padre a hijo, en contraste con el primer grupo la consanguinidad entre los padres era de 0 por 100. Sin embargo, aquellos casos en que los enfermos eran parientes entre sí, lo cual ocurrió en otras ocho familias, la consanguinidad entre los padres era de un 50-57 por 100.

Así, pues, todos los enfermos pueden considerarse como portadores de una osteogénesis imperfecta, pero dentro de la misma parece como si existiera un alelismo múltiple para el mismo gen, de modo que produce unas variedades clínicas con sus características hereditarias bien determinadas en el trabajo de Ibsen, más que a la existencia de un gen único de penetración y expresividad variable (Caniggia⁹ y cols.).

Se deduce de todos modos que para los casos más graves la herencia tiende a ser recesiva, ya que no existe transmisión de padre a hijo y, sin embargo, se encuentra una elevada proporción de padres consanguíneos, lo que hace suponer la existencia de genes recesivos en el estado heterocigoto que se encuentra ambos en los progenitores, dando lugar a la aparición de casos dentro de una misma generación. Sin embargo, en los casos de escleróticas aisladas la consanguinidad de los padres es mínima, uno por ciento, mientras que la transmisión de padre a hijo es mucho mayor, lo que induce más a pensar en casos de herencia dominante, pero sólo para algunos rasgos de la enfermedad, no para la enfermedad en su conjunto.

Los casos aislados deben interpretarse como mutaciones, y que por dificultad de estudiar amplias generaciones en genética humana no pueden incluirse en árbol genealógico. Ranieri y Vanni⁶⁹ asocian la acción de los factores ambientales a la genopatía, pero su hipótesis no está suficientemente probada. Hay muchos casos aislados en familias cuyos ambientes no tienen nada de similares. En resumen:

Los casos aislados hay que estudiarlos detenidamente. Al estudiar la familia, junto con considerar los abortos, si los hay, como posibles casos muy graves, que no han sido viables, hay que buscar las formas de expresión mínima de la enfermedad con exámenes del esqueleto y de la capacidad auditiva, y los defectos que puedan encontrarse en forma de osteoporosis o osteoclerosis considerarse como casos larvados de osteogénesis imperfecta; de este modo disminuyen el número de casos realmente aislados.

También al nacimiento hay que hacer el diagnóstico diferencial con otras formas clínicas; ya que las múltiples fracturas que dan una cortedad evidente de los miembros, hace que deban diferenciarse de algunos enanismos, que serán estudiados más adelante al tratar del diagnóstico diferencial precoz de los enanismos congénitos.

ASPECTOS MALFORMATIVOS

Siempre que se sospecha la existencia de una enfermedad ósea, de base genética en mayor o menor grado, es fundamental el estudio lo más completo posible del esqueleto, tanto en el enfermo como en sus familiares para intentar detectar la presencia de anomalías en menor grado que en el probando, que podría cambiar el criterio de una herencia recesiva a dominante, ya que los portadores de anomalías no traducidas clínicamente son considerados portadores de genes recesivos en el estado heterocigoto. En este sentido, la obra de Rubín⁷¹ sienta una pauta de estudio muy útil con un chequeo ordenado del esqueleto que se mantendrá a lo largo del desarrollo, extendiendo el examen radiográfico a los familiares.

Pauta del chequeo radiográfico esquelético.

Los núcleos de osificación no son uniformes en todos los huesos, sino que guardan relación directa con la morfología de los mismos. Esta morfología y su ritmo de desarrollo, bien estudiado por Enlow²¹, permite clasificar los huesos en los siguientes grupos, con objeto de valorar sus deformidades:

1. Huesos tubulares largos: De crecimiento bipolar, con características anatómicas muy conocidas. La pérdida de sus proporciones, así como de su contorno (diáfisis, metáfisis y epífisis), son de gran valor. Por su repercusión en el desarrollo recordamos que:

- El fémur tiene el 75 por 100 de su crecimiento en longitud a expensas de su epífisis distal.
- La tibia crece el 50 por 100 por su epífisis proximal.
- El radio crece distalmente el 95 por 100.
- El húmero crece proximalmente el 85 por 100.
- El cubito crece distalmente el 95 por 100.

2. Huesos tubulares cortos. Con crecimiento unipolar distal: metatarsianos, metacarpianos y falanges.

3. Huesos planos.

- La escápula crece por su borde vertebral.
- Las costillas crecen por una reabsorción-aposición simultáneas que mantienen sus curvaturas sin dejar de aumentar de tamaño.
- Los ilíacos tienen el 75 por 100 de su crecimiento a expensas de sus crestas. La pelvis siempre se la consideró importante en la exploración radiográfica del niño, por el valor diagnóstico en la luxación congénita de la cadera, siendo, pues, muy bien conocidas sus características, constituyendo un dato de verdadero interés diagnóstico por encontrarse alterada en la gran mayoría de las displasias óseas (Kaufmann⁴³).

4. Huesos cuboides.

- El tarso con un solo núcleo de osificación en cada hueso no tiene valor dismórfico.

—El carpo, en las mismas condiciones, es útil para los estudios sobre la edad esquelética.

—La vértebra es muy interesante por la controversia existente respecto a sus núcleos de osificación. Los anillos o núcleos secundarios que recubren los bordes de sus plataformas superior e inferior no está claro que se comporten como verdaderos centros de osificación endocranal. Sin embargo, en recientes trabajos, Smith y Robles⁷⁸ mantienen que el cartilago que le separa del cuerpo se comporta como una auténtica placa epifisaria, de modo que van a condicionar el crecimiento cráneo-caudal del cuerpo vertebral, y se distinguirían de otras epífisis solamente en que no están recubiertas de cartilago articular. Como el núcleo fundamental del cuerpo vertebral se desarrolla desde la parte media y posterior hacia adelante, siendo las últimas zonas osificadas los ángulos supero e inferoanteriores del cuerpo, podría pensarse que las alteraciones en el desarrollo de los núcleos de osificación secundarios producirían las típicas “vértebra en dorso de asno” y platiespondílea, y la afectación del núcleo fundamental la “vértebra en boca de pez”.

5. Cráneo: Participa, junto con el macizo facial, como parte fundamental de muchos cuadros clínicos y con evidente transmisión hereditaria. La relación de los mismos puede encontrarse ampliamente comentada en la reciente obra de Smith⁷⁷.

6. Otros huesos: La mandíbula y clavícula con osificación de membrana y con núcleo de osificación secundario cartilaginoso, van a tener un valor específico en algunos casos. La desaparición del ángulo mandibular en la pnenodisostosis; la aplasia del tercio externo de la clavícula en la displasia cleidocraneal. Pero sus desarrollos no muestran características tan objetivables como en los huesos largos.

Los modelos óseos normales son modelos en desarrollo dinámico constante. Entender este desarrollo ayuda a comprender las variaciones. En este sentido, el estudio de las extremidades próximal de humero, distal de fémur, próximal de tibia, cuerpos vertebrales y pelvis informan suficientemente sobre las alteraciones morfológicas para el diagnóstico de las displasias. La radiografía del carpo informa sobre la edad ósea; este dato es importante porque muchos cuadros de osteocondrodistrofias padecen disminución de la talla y debe precisarse las diferencias entre la edad ósea y la edad cronológica. A pesar de esta sistemática de estudio sigue sin conseguirse, como veremos más adelante, una clasificación satisfactoria de las displasias esqueléticas y se están completando actualmente con los datos genéticos sobre herencia y los bioquímicos por alteraciones de las enzimas. Quizá sea esto lo que clasifique en su día las alteraciones óseas de base genética.

La radiología en el diagnóstico diferencial de los enanismos congénitos.

Se elige este grupo de enfermos por indudable dificultad diagnóstica. En el recién nacido enano el diagnóstico diferencial está basado en la interpretación de la radiografía, independientemente de otras alteraciones morfológicas. Desde que en 1878 Parrot individualizó a la acondroplasia, se construyó un gran cajón de sastre, en el que bajo el nombre de enanismo congénito o pseudoacondroplasia iban a caer todos aquellos casos a los que le faltaba o sobraba alguna característica para considerarlos verdaderas acondroplasias. En estos últimos años, gracias a la radiografía, se han individualizado muchas formas clínicas de ese grupo de enanismos congénitos. Actualmente, la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica dicta normas para la interpretación de los datos obtenidos en los exámenes radiográficos, mejorando la sistemática de Rubín⁷¹ (Knapp⁴⁵).

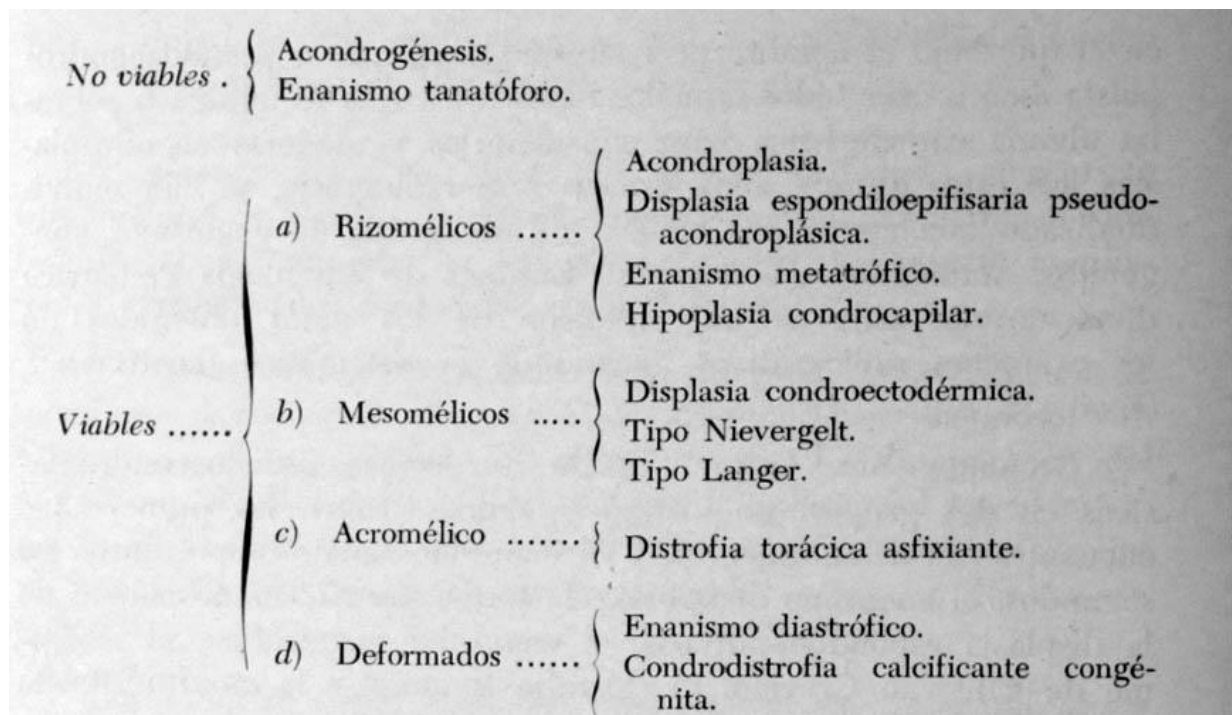
Recientemente, Lam 48 divide las formas pseudoacondroplásicas en dos grupos: no viables y

viables. Entre los primeros se encuentran la acondrogénesis y el enanismo tanatóforo; y entre los segundos, el enanismo diastrófico, la forma pseudoacondroplásica de la displasia espondiloepifisaria, el enanismo metatrófico, el síndrome de Ellis-van Creveld, la distrofia torácica y la condrodistrofia calcificante congénita.

Greenfield³¹, para un más cómodo intento de clasificación, divide los enanismos con arreglo al segmento de hueso más afectado. Entre estos enanismos regionales se encuentran tres grupos. Rizomélicos, si los segmentos afectados corresponden a húmero y fémur; mesomélicos, cuando los segmentos afectados corresponden a cùbito y radio o tibia y peroné; y acromélicos, si se afectan manos y pies. Otro grupo corresponderá, dentro de las displasias óseas, a los enanismos deformados.

A estos cuadros se ha añadido la hipoplasia condrocapilar, descrita por McKusick, como una forma de displasia metafisaria distintas de las tipo Jansen, tipo Schmid y tipo Spahr; y las formas de enanismos mesomélicos de Nievergelt y Langer.

Así pues, como primer diagnóstico diferencial de los enanismos congénitos y evidentes en el momento del nacimiento, podemos seguir el criterio de Greenfield³¹:



Las características de los casos citados anteriormente y que van a tener valor radiológico-diagnóstico de procesos tan poco divulgados son:

Acondrogénesis o aneostogénesis. — Descrita por Parenti⁶⁴.

Cráneo: Ancho.

Raquis: Núcleo de los cuerpos vertebrales casi ausente. No se ve el sacro.

Tórax y pelvis: Normales.

Miembros: No se produce osificación de los huesos largos, con aplasia de segmentos enteros o sustitución de los mismos por tejido cartilaginoso.

Enanismo tanatóforo. — (Maroteaux, Lamy, Robert⁵⁸), se confunde con la acondroplasia por

el gran acortamiento de los miembros, siendo características las lesiones de raquis y tórax.

Raquis: Vértebras disminuidas de altura en forma de "H" o de "U". Disminuye la distancia interpedicular normal.

Tórax: Largo y estrecho, con costillas cortas, estando deformadas sus extremidades laterales.

Pelvis: Poco desarrollada, techo cotoideo horizontalizado y proliferación ósea intra y extracotoidea.

Acondroplasia. — Enanismo caracterizado por el acortamiento próxima! de los miembros junto con anomalías craneales y vertebrales evidentes. Su sinonimia es muy abundante precisamente por no haberse conocido exactamente sus características: Raquitismo congénito, condrodistrofia fetal, condrodisplasia fetal, osteocondrodisplasia fetal, micromelia condromalácica, nanismo acondroplástico y condrodisplasia hereditaria.

Cráneo: Base corta por defecto de la osteogénesis basicraneal con bóveda grande y fontanela prominente; agujero occipital pequeño; disminución del ángulo de clivus de Blumenbach al plano etmoidal. La cara queda en proporción más pequeña.

Raquis: Vértebras de menor altura, aumentando el espacio intersomático. Disminución progresiva en raquis lumbar de la distancia interpedicular; su perfil es único, con irregularidad del margen anterior y acentuación de la concavidad posterior.

Pelvis: Lo más importante es la horizontalización y contorno acanalado del techo cotoideo, escotadura ciática estrecha, alas ilíacas cuadradas.

Miembros: Proliferación irregular del cartílago de crecimiento que toma forma de "V" con epífisis normales y metáfisis alteradas. El crecimiento del periostio es normal. El cuello femoral es corto, estrecho y en varo por prominencia del trocánter mayor. Mano típica en tridente.

Displasia espondiloepifisaria pseudoacondroplásica congénita. Spranger y Wledeman⁷⁹.

Cráneo y cara: Normal.

RAQUIS: Platiespondílea y perfil en lengüeta; pedículos cortos, lordosis y cifosis discretamente acentuada.

Pelvis: Cótulo horizontal con acetábulo profundo y cuadrado.

Miembros: Muy acortados con epífisis fragmentadas, metáfisis en hongo y diáfisis arqueadas.

Enanismo metatrófico.—Maroteaux, Spranger y Wiedemann⁵⁹. Cambia la imagen de las anomalías con la evolución y crecimiento del niño, a lo que debe el nombre de metatrófico.

Raquis: Vertebrales a nivel dorsal de aspecto lingüiforme y estrechas.

Cráneo: Normal.

Pelvis: Horizontalización del coto o hipoplasia de alas ilíacas.

Tórax: Costillas cortas con estrechez de caja torácica.

Miembros: Ensanchamiento metafisano, que les da un aspecto de huesos cortos y macizos; retraso en el desarrollo de las epífisis que posteriormente crecen de una manera irregular, provocando flexiones parciales de rodillas y caderas; a nivel de tercio proximal de fémur. Deformidad por hipertrofia del trocánter mayor.

Hipoplasia condrocapilar. — McKusick⁵⁵.

Cráneo, raquis y pelvis: Normales.

Tórax: Ensanchado, con esternón prominente.

Miembros: Lesiones localizadas principalmente en metáfisis proximal de húmero y fémur. Los miembros inferiores están arqueados por ser la tibia más corta que el peroné. La metáfisis tiene aspecto festoneado. Está limitada la extensión completa del codo, y un aspecto típico de este cuadro es la inestabilidad de rodilla.

Cabello: Fino, escaso, claro y frágil.

Displasia condroectodérmica.— Conocida también como síndrome de Ellisvan Creveld²⁰.

Cráneo, raquis y toras: Normales.

Pelvis: De aspecto acondroplásico, que con el crecimiento evoluciona hacia la normalidad.

Miembros: Acortamiento de tibia, peroné, radio y cúbito. La extremidad proximal de la tibia con metáfisis ensanchada y como rasgo típico epífisis hipoplásica desplazada hacia el borde interno. A veces, hay luxación de la cabeza del radio.

Manos y pies: Falanges hipoplásicas por falta de crecimiento epifisario; pueden encontrarse fusión del hueso grande con el ganchoso. Es típica la sindactilia y polidactilia en el borde radial.

Enanismo mesomélico. — Tipo Nievergelt.

Cráneo, raquis, tórax y pelvis: Normales.

Miembros: Subluxación y luxación de cubito y radio, limitación de la pronosupinación por sinostosis radio-cubital. La rodilla está en valgo por acortamiento de la tibia cuya diáfisis es más gruesa que la metáfisis; la epífisis próxima de la tibia se encuentra inclinada de arriba a abajo y de dentro a fuera.

Enanismo mesomélico. — Tipo Langer.

Similar al enanismo mesomélico tipo Nievergelt.

Caracterizada por la hipoplasia mandibular del cúbito y del peroné.

Distrofia torácica asfixiante. — Jeune⁴¹.

Cráneo y raquis: Normales.

Pelvis: Con cotilo ensanchado, cuadrangular e irregular.

Tórax: Da el aspecto típico al cuadro para diferenciarlo de la acondroplasia; es muy estrecho, con costillas cortas, horizontalizadas y tomando el aspecto de una campana con base en diafragma. Rigidez de movimiento con clavículas en forma de manillar de bicicleta. La glenoides, con deformidades similares a las del cotilo en la pelvis.

Miembros: En manos y pies las metáfisis son alargadas y toscas. Las diáfisis, gruesas y cortas.

Enanismo diastrófico. — Lamy y Maroteaux 49. Llamado de esta manera por tratarse de enano con deformidades asimétricas.

Cráneo: Normal.

Raquis: Las vértebras son normales, pero pueden existir escoliosis y cifosis.

Miembros: Más cortos por retraso de aparición de los núcleos de osificación, con

crecimiento encondral anormal, el antebrazo es más corto que el brazo con contracturas articulares, pies zambos, el primer metacarpiano implantado formando un triángulo con el resto de la mano sin tomar el aspecto de mano en tridente de la acondroplasia.

Condrodistrofia calcificante congénita. — De Conradi, o enfermedad de las epífisis punteadas, descrita también como condroangiopatía calcárea, calcinosis fetal epifisaria, condrodistrofia fetal hipoplásica y distrofia atípica. Es un enanismo que se individualiza fácilmente por su aspecto radiográfico, pero no por su aspecto externo.

CUADRO II. — Diagnóstico diferencial radiológica de los enanismos Congénitos.

	No viables Viables		Rizomélico Mesomélico Acromélico Deformado				Cráneo	Tórax	Raquis	Pelvis	Miembros	Manos y pies
	Acondrogénesis	X					X	X	X	X	X	X
Enanismo tanatóforo	X					X	X	X	X	X	X	X
Acondroplasia		X	X			X	X	X	X	X	X	X
Enanismo metatóforo		X	X				X	X	X	X		
Displasia epifisaria congénita		X	X					X	X	X		
Hipoplasia condrocapilar ..		X	X				X			X		
Síndrome de Ellis Von Creveld		X		X							X	X
Enfermedad de Nievergelt.		X		X						X		
Enfermedad de Langer ...		X		X		X						X
Distrofia torácica asfixiante		X			X		X		X	X		
Enanismo diastrófico		X				X		X		X	X	X
Enfermedad de las epífisis punteadas		X				X	X	X	X	X	X	X

Consiste en que todos los huesos de origen cartilaginoso presentan una calcificación de la maqueta condral, que incluso invade partes blandas. Produce unos miembros cortos, incluidos las manos y pies, con localización preferente en húmero, fémur, menos intensas en pelvis, costillas y vértebras, no estando afectados cráneo y clavícula. Se produce un alargamiento e irregularidad metafisarios provocando un enanismo local asimétrico, asociado, a veces, a pie zambo, luxación congénita de cadera y hemivértebras. Silverman⁷⁶ considera la displasia opifisaria múltiple como una evolución de esta enfermedad.

Habíamos dicho que era necesario hacer un diagnóstico clínico correcto para clasificar juntos aquellos cuadros que eran realmente idénticos. El ejemplo de los enanos congénitos ha sido una buena muestra de que la radiología juega un papel fundamental en el diagnóstico clínico, pero esta exploración radiológica debe seguirse también a lo largo del desarrollo, ya que las

malformaciones son la traducción de una alteración génica que no es infrecuente que pueda modificarse por factores ambientales, no sólo eso, sino que por las características de los genes, penetración y expresividad pueden variar la evolución del curso clínico de la enfermedad con el crecimiento.

Bibliografía

1. *Adair-Dighton, Ch. A.: "Four generations of blue sclerotics". Ophthal-moscope, 10, 188, 1912.*
2. *Altmann, F.: "The inner ear in genetically determined deafness". Acta Oto-Laring. Stockh., supp. 187, 1964.*
3. *Apert, E.: "Les hommes de verre. Fragilité osseuse hérédo-familiale avec crâne a rebord, sclerotiques bleues et troubles auditifs". Presse Med., 805, 1928.*
4. *Awwaad, S., y Reda, M.: "Osteogenesis imperfecta: review of the literature with a report of three cases". Arch. Pediat., 77, 280, 1960.*
5. *Bauer, K. H.: "Ueber osteogenesis imperfecta". Deut. Zschr. F. Chir., 154, 166, 1920.*
6. *Becker, P. E.: "Genética humana", tomo II. Ed. Toray. Barcelona, 1966.*
7. *Boni, M.; Ceceliani, L.; Ghisellini, F.; Lenzi, L.: "Le condro-osteodisplasie". I. "Generalità, Eziopatogenesi, Classificazione, Clinica". LV Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Napoli, 1970.*
8. *Brailsford, J. F.: "Osteogénesis imperfecta". Brit. J. Radiol., 16, 129, 1943.*
9. *Caniggia, A.; Stuart, T., y Guideri, R.: "Fragilitas ossium hereditaria tarda (Ekman-Lobstein disease)". Acta Med. Scand., suppl. 340, 1958.*
10. *Carrière, G.; Delannoy, E., y Hurirz, U.: "A propos de cinq families dont 34 membres sur 86 sont atteints de maladie de Lobstein". Presse Med., 45, 1023, 1937.*
11. *Carter, C.: "Genetics in orthopaedics research". J. Bone Jt. Surg., 53 B, 147-148, 1971.*
12. *Carter, C. O., y Wilkinson, J. A.: "Genetic and environmental factors in the aetiology of congenital dislocation of the hip". Clin. Orthop., 33, 119, 1964.*
13. *Chawla, S.: "Intrauterine osteogenesis imperfecta in four siblings". Brit. Med. J., 5/375, 99-101, 1964.*
14. *Clavel Sainz, M.: "Genética de la osteogénesis imperfecta". Rev. Esp. Cir. Osteoar., 3, 263-272, 1968.*
15. *Cook, P. R.: "¿Hacia un tratamiento de las enfermedades genéticas?" Medicina e Higiene, 15, 2, 1973.*
16. *Duriez, J., y Cauchoix, J.: "Le rôle des ósteocytes dans le résorption du tissu osseux. Documents et réflexions sur quelques manifestations de lyse périosteocitaire". Presse Med., 75, 1297-1302, 1967.*
17. *Duthie, R. B., y Townes, P. L.: "The genetics of orthopaedic conditions". J. Bone Jt. Surg., 49 B, 229-248, 1967.*
18. *Eastoe, J. E.: "The organic matrix of bone. In the Biochemistry and physiology of bone". Ed. Bourne. Academic Press. New York, 1956.*

19. Ekman, O. I. J.: "Disertatio medica descriptionem et casus aliquot osteomalacie sistens". Upsala, 1788.
20. Ellis, R. W. B., y Van Creveld, S.: "A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactily, chondrodysplasia and congenital morbus cordis". *Arch. Dis. Child.*, 15, 65, 1940.
21. Enlow, D. H.: "Principles of bone remodeling". Charles C. Thomas Publis. Springfield, Illinois, 1963.
22. Faxen, N.: "Case of twins with osteogenesis imperfecta". *Acta Paediat.*, 14, 251, 1932.
23. Fischer, J.: "Die histologischen Veränderungen bei osteogenesis imperfecta". *Ztschr. Ohrenh.*, 81, 85, 1921.
24. Fourmann, P., y Royer, P.: "Calcium et tissu osseux". Flammarion. París, 1962.
25. Fuss, H.: "Ueber abnorme knochenbrüchigkeit". *Arch. Klin. Chir.*, 182, 425, 1935.
26. Genis Cálvez, J. M.: "Biología del desarrollo". Ed. Espax. Barcelona, 1970.
27. Goldfars, A. A., y Ford, D.: "Osteogenesis imperfecta congenita in consecutive siblings". *J. Pediat.*, 44, 264, 1954.
28. Gómez Oliveros, L.: "Lecciones de Anatomía Humana". Ed. Marban. Madrid, 1964.
29. Goodman, R. H.: "Genetic disorders of man". Little, Brown & Comp. Boston, 1970.
30. Goodman, R. H., y Gorlin, R. J.: "Trastornos genéticos". Ed. Jims. Barcelona, 1973.
31. Greenfield, G. B.: "Diagnóstico radiológico de las enfermedades óseas". Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1972.
32. Harris, H.: "The principles of human biochemical genetics". North Holland Publ. Co. Amsterdam-London, 1971.
33. Herring, G. M.: "Chemistry of the bone matrix". *Clin. Orthop.*, 36, 169-183, 1964.
34. Hug, G.; Schubert, W. K., y Chuck, G.: "Phosphorylase kinase of the liver deficiency in a girl with increased hepatic glycogen". *Science*, 153, 1534, 1966
35. Ibsen, K. H.: "Heterogeneity in osteogenesis imperfecta". *Birth Defects. Original Article Series*, 5/4, 140-142, 1969.
36. Idelberger, K.: "Die ergebnisse der zwillungsforschung beim angeborenen klumpfuß". *Veh. dt. orthop. Ges.*, 33, 272, 1939.
37. James, J. I. P.: "Idiopathic scoliosis". *J. Bone Jt. Surg.*, 36 B, 36, 1954.
38. James, J. I. P.: "The orthopaedic surgeon abd research" . *J. Bone Jt. Surg.*, 52 B, 14-28, 1970.
39. James, J. I. P., y Wynn Davies, R.: "Genetic factors in Orthopaedics" en "Recent advances in Orthopaedics". Apley, A. G.; J. & A. Churchill Ltd. London, 1969.
40. Jeanloz, R. W.: "The nomenclature of mucopolysaccharidoses". *Arthr. Rheum.*, 3, 233-237, 1960.
41. Jeune, M.; Berand, Cl., y Carron, R.: "Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial". *Arch. Franç. Pediat.*, 12, 886, 1965.
42. Kaplan, M.; Laplane, R.; Debray, P., y Lasfargues, F.: "Sur l'hérédité de la dysplasie periostale complement à la communication de M. Kaplan et C. Baldin". *Arch. Franç.*

Pediat., 15, 1097, 1958.

43. Kaufmann, H. J.: "The diagnostic importance of radiological changes in the pelvis in early infancy in some skeletal dysplasias". XII Congr. Int. Rad., Roma, 1965.
44. Klejin: Cit. Layani y Chacuat. "Os de verre". *Encicl. Med. Chir. Os et articulations*, 14.024 C10 (II), 1956.
45. Knapp: "Diagnostico radiológico de las displasias óseas". *Comunicación a Fines de Semana Traumatológicos*. Madrid, 1973.
46. Koskinen, E. V. S.: "Massive hyperplastic callus formation simulating osteogenic sarcoma in osteogenesis imperfecta. Report of a severe case". *Ann. Chir. Gynec. Fenn.*, 47, 257, 1958.
47. Kunsnezoff, J.: "Ueber Osteogenesis Imperfecta". *Frank. Zsclir. Path.*, 16, 97, 1915.
48. Lamy, M. E.: "Hereditary disorders of bones. An Overview". *Birth Defects. Original Articles Series*, 5/4, 8-16, 1969.
49. Lamy, M., y Maroteaux, P.: "Le nanisme diastrophique". *Press. Med.*, 68/52, 1977, 1960.
50. Laplane, R.; Lasfargues, G.; Debray, P.: "Essai de classification genetique des osteogenesis imperfecta". *Presse Med.*, 67, 893, 1959.
51. Lenzi, L., y Silva, E.: "Concetti attuali di fisiologia e nuovi orientamenti sulla patologia del tessuto connettivo". *Chirg. Org. Mov.*, 56, 196, 1967.
52. Levin: "Osteogenesis imperfecta in the adult". *Amer. J. Roentegenol.*, 91/5, 973-978, 1964.
53. Lobstein, J.: "Lehrbuch der pathologischen Anatomie". Stuttgart 11,179, 1835.
54. Looser, E.: "Zur kenntnis der osteogenesis imperfecta congenita et tarda". *Mitteil. Grenzgeh. Med. u. Chir.*, 15, 161, 1906.
55. McKusick, V.: "Hereditable disorders of connective tissu". C. V. Mosby Co., St. Louis, 1966.
56. McKusick, V.: "Mendelian inheritance in man". William Heineman Medical. Books Ltd. London, 1966.
57. McLean, F. C., y Urist, M. R.: "Bone". The University of Chicago Press. Chicago, 1968.
58. Maroteaux, P.; Lamy, M., y Robert, J. M.: "Le nanisme thanatophore". *Presse Med.*, 75, 2519, 1967.
59. Maroteaux, P.; Spranger, J., y Wiedemann, H. R.: "Der metatropische Zwergwuchs". *Arch. Kinderheilk.*, 173, 211, 1966.
60. Mayor Zaragoza, F.: "Exploración sistemática de los errores metabólicos innatos". *Tribuna Méd. (revisión)*, IV/19, 21-31, 1973.
61. Mitchell, M. B., y Mitchell, H. K.: "A case of "maternal" inheritance in *Neurospora crassa*". *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 38, 442, 1952.
62. Muller, G. M., y Seddon, H. J.: "Late result of treatment of congenital dislocation of the hip". *J. Bone Jt. Surg.*, 35 B, 342, 1953.
63. Orts Llorca, F.: "La fisiología del desarrollo y su importancia en biología". Ed.

Alhambra. Madrid, 1955.

64. Parenti, G. C.: "Le anosteogenesi, una varietà della osteogenesi imperfecta". *Pathologica*, 28, 447, 1936.
65. Pattem, B. M.: "Embriología humana". Ed. Ateneo. Barcelona, 1962.
66. Petit, C., y Prevost, G.: "Genética y evolución". Ed. Omega. Barcelona, 1972.
67. Pisani, G., y Bertola, L.: "La colorazione blu del timpano nella osteosatirosi). *Min. Ortop.*, 7, 16-17, 1956.
68. Porak, C., y Durante, G.: "Les micromielies congenitales. Achondroplasie vraie et dystrophie periostale". *Nouv. Iconogr de la Salpêtrière*, 18, 461-538, 1905.
69. Ranieri, L., y Vianni, E.: "Considerazioni sulla fragilità ossea congenita. L'osteogenesi imperfecta". *Chir. Org. Mov.*, 52/4, 318-331, 1963.
70. Rohr, H. P.: "Die kollagensynthese in ihrer Beziehung zur submikroskopischen struktur des Osteoblasten". *Virchows Arch. Path. Anat.*, 338, 342, 1965.
71. Rubin, P.: "Dynamic classification of Bone Dysplasias". *Year Book Med. Pubi.*, Chicago, 1969.
72. Schajowicz, F., y Cabrini, R. L.: "Histochemical localization of acid phosphatase in bone tissue". *Science*, 127, 1447-1448, 1958.
73. Schmid, F.: "Klinische Systematik der Stützgewebe". En *Optiz-Schmid, Handbuch der Kinderheilkunde*. Springer. Berlin, 1967.
74. Schroder, G.: "Osteogenesis imperfecta. Eine klinischerbbiologische Untersuchung des krakengutes in Westfalen. Schsatzung der Mutations-Raten für den Regierungsbezirk". *Münster. Z. Mensschl. Verer. u. Konstit Lehre*, 37/7, 632-676, 1964.
75. Seedorf, K. S.: "Osteogenesis imperfecta". *Ugshr. f. Laeger*, 106, 935, 1944.
76. Silverman, F. N.: "Dysplasies epiphysaires: Entité proteiniforme". *Ann. Radiol.*, 4, 833, 1961.
77. Smith, D. W.: "Atlas de malformaciones somáticas en el niño". Ed. *Pediátrica*. Barcelona, 1972.
78. Smith Agreda, V., y Robles, D.: "Connaissance de la croissance céphalocaudale des corps vertebraux". *Rev. Chir. Orthop.*, 58, 223-225, 1972.
79. Spranger, G., y Wiedamann, H. R.: "Dysplasia spondylo-epiphysaria congenita". *Helv. Paediat. Acta.*, 21, 598, 1966.
80. Stiasny, H.: "Vererbbarkeit der Osteopsathyrosis". *Zbl. Chir.*, 62, 634, 1935.
81. Swoboda, W.: "Osteologia infantil". Ed. *Toray*. Barcelona, 1972.
82. Van der Hoewe, J.: "L'oeil bleu et la fragilité asseuse associée à la surdité". *Clin. Opht.*, 7, 672, 1922.
83. Vauchan, J. M.: "The physiology of bone". *Clarendon Press*. Oxford, 1970.
84. Vrolik, W.: "Tabulae ad illustrandum embryogenessim hominis et mammalian tam naturalem quam ab normen". *Amstelodami*, 1849.
85. Werner, R.: "Mehrfaches Vorkommen einer Neigung zu knochenbrücken und Sarcomentwicklung in einer Familie". *Z. Krebsforsch.*, 32, 40, 1940.

86. Wynne-Davies, R.: "Familial (idiopathic) scoliosis". *J. Bone Jt. Sura.*, 50 B, 24, 1968.
87. Zeitoun, M. M.; Ibrahim, A. H., y Kassen, A. S.: "Osteogenesis imperfecta congénita in dizygotic twins". *Arch. Dis. Child.*, 38, 289, 1963.

ETIOPATOGENIA

Intentar agrupar en un sólo capítulo la etiopatogenia de todas las displasias óseas puede parecer, en un primer momento, excesivamente sintético, si se tiene en cuenta el aparente polimorfismo de los cuadros, clínicamente tan dispares.

Sin embargo, en los últimos años y por los estudios especialmente dedicados al problema de una serie de escuelas de alta calificación en el estudio de las displasias óseas (Lamy y Maroteaux⁸, Boni Lenzi¹ y cols., Rubín¹¹, etc.), parece haberse llegado a la conclusión de que en la patología molecular y en la teoría génica están, posiblemente, los factores etiológicos de la mayor parte de las displasias y posiblemente, las de todas las displasias.

Después de las consideraciones, anteriormente expuestas, sobre el desarrollo y evolución del hueso como tejido y el hueso como órgano, de las teorías de la genética médica y de los recientes hallazgos de la constitución y bioquímica estructural del R. N. A. y D. N. A., en cuyo desarrollo tanta parte ha tenido Ochoa, creemos que podemos esbozar una base etiopatogénica, que en algunos casos es algo más que una teoría y ha sido demostrada, en determinados cuadros patológicos, fundamentalmente del tipo de las osteocondrodisplasias, de una manera prácticamente cierta.

Existen un considerable número de displasias óseas en las cuales su dependencia genética, hereditaria, ha sido demostrada de un modo fehaciente, como hemos tenido ocasión de señalar en los capítulos anteriores. Con toda probabilidad este trastorno hereditario, dominante o recesivo, consiste, como ha indicado Lamy y Maroteaux⁸ y Boni¹ y su escuela, en la alteración de un gen único, de un gen aislado.

El "slogan" una alteración génica, una enfermedad genotípica, ha sido demostrado en muchos casos en clínica humana. Por el contrario, no se ha podido demostrar el que haya cuadros patológicos debido a la alteración simultánea de dos a más genes, y además teniendo en cuenta que el fenómeno del "Crossing Over" tendería rápidamente a separar las consecuencias originadas por cada alteración génica en sí y por ello segregar los diversos síntomas constituyentes de cada síndrome (Boni¹) que no se mantendría puro, en su total expresividad patológica.

Existen, por otra parte, cuadros en los cuales la alteración compleja se produce por una variación en el número, la forma de los cromosomas o incluso de su estructura. Estas anomalías cromosómicas, o cromosomopatías, han sido demostradas en muchas afecciones hereditarias, como son el mongolismo, en el que es bien conocida la anomalía de presentar tres cromosomas del número 21 (trisomía 21) y en otros cuadros patológicos, como el síndrome de Turner, el de Klinefelter, etc.

Sin embargo en las displasias óseas no se ha confirmado, a pesar de los más detallados estudios, anomalías cromosómicas de este tipo y las investigaciones realizadas han encontrado siempre el cariotipo o cariograma completamente normal.

Por tanto, lo más probable es que, como dice Boni¹ para las condroosteodisplasias, todas las

displasias sean producidas por la alteración de un gen aislado y que la rica sintomatología que, más o menos florida, presentan los diversos cuadros, sea en realidad el resultado de la lesión producida por el gen mutante.

Hasta aquí lo que sabemos, en base a la genética, de las posibilidades etiológicas, con gran probabilidad hereditaria y genotípica de la mayoría de las displasias óseas.

Queda ahora por saber cómo es posible que la simple alteración de un gen mutante pueda dar lugar a cuadros tan complejos y en muchas ocasiones localizados en tan diversos y variados tejidos.

En este momento es importante que hagamos una diferenciación entre lo que podríamos denominar patogenia microestructural de los diversos síndromes, la estructura bioquímica de la alteración génica y lo que podríamos llamar morfopatología de la lesión ósea en especial. En resumen debemos intentar primero, explicar la patogenia desde el punto de vista de la bioquímica molecular y posteriormente la morfogenia del defecto, de acuerdo con la original, aunque no exenta de crítica, patogenia y clasificación dinámica de las displasias óseas de Rubín¹¹.

En base a los conceptos sobre bioquímica y enzimología anteriormente expuestos podemos hoy pensar que la alteración o el error genético va a originar una alteración en el D.N.A. que se perpetuará a través de la acción del R.N.A. “mensajero”, de tal modo que exista un error en el “molde” o “troquel” de la síntesis de una proteína determinada.

Esta alteración genética, replicada y multiplicada por el R.N.A. originará o bien una proteína estructural anómala o bien un enzima anómalo.

En cualquier caso se trata de la alteración de una función vital de una determinada célula, en la mayor parte de los casos los condrocitos y fibrocitos, y esta alteración génica va a repercutir sobre la cantidad y calidad de la materia intercelular, bien sea del tejido cartilaginoso, bien del tejido conjuntivo.

Para Boni, Lenzi y cols.¹ esta alteración génica, celular por tanto, va a reflejarse en la constitución de la materia fundamental por uno de estos dos mecanismos:

- a) El error genético da lugar al “troquelado” de una proteína estructural anómala.
- b) La alteración o la falta de síntesis de uno o más sistemas enzimáticos va a alterar la compleja elaboración sintética o el catabolismo de alguna de las muchas sustancias que son fundamentales en la materia intercelular: colágeno, glucoproteínas, mucopolisacáridos, etc.

El primer mecanismo, a nivel de la bioquímica molecular, ha podido ser simulado en algunas de las llamadas enfermedades experimentales del tejido conjuntivo, las cuales no son, en resumen, más que alteraciones de la síntesis de determinadas proteínas que constituyen la materia fundamental. Típicos ejemplos de estas enfermedades experimentales son las intoxicaciones por medio de la “papaína”, enzima proteolítico de la Carica Papaya, que da lugar a cuadros parecidos a la acondroplasia, en el conejo joven, o bien los resultados de la intoxicación con las semillas del *Latyrus odoratus* de las almortas comunes, de las cuales tuvimos triste experiencia en las dificultades de nuestra postguerra.

Por lo que se refiere al desarrollo del segundo mecanismo, la explicación más fácil puede encontrarse en el estudio de las mucopolisacaridosis, cuadros clínicos conocidos de antiguo, pero cuya explicación bioquímica es de reciente adquisición.

En la enfermedad de Hürler, las lesiones anatomopatológicas fundamentales encontradas en todos los tejidos, bien sea el cartílago, el hígado o el cerebro, es el acúmulo de unas células espumosas, hinchadas y rellenas de unas sustancias de difícil identificación química hasta que

Brante², en 1952, las etiquetó como mucopolisacáridos.

Evidentemente, estos acúmulos de mucopolisacáridos intracelulares, posiblemente de naturaleza lisosomal, no pueden tener más que dos orígenes. O se trata de una ausencia de los enzimas lisosomiales necesarios para su degradación o existe un indudable aumento de su producción.

Los estudios “in vitro” de cultivo de fibroblastos han podido esclarecer que los mucopolisacáridos incluidos, condritis-sulfato C y heparinmonofosfato, son completamente normales y que existen en los lisosomas de estos fibroblastos una sustancia de naturaleza proteica capaz de normalizar el metabolismo de estos mucopolisacáridos.

En estudios humanos se ha podido igualmente demostrar en el hígado de enfermos afectados de la enfermedad de Hürler, la ausencia de los enzimas β galactosidasa y α fucosidasa, los cuales son, con toda probabilidad, los causantes de esta detención en el normal proceso de destrucción de la molécula polisacárida, por defecto de rotura de la unión galactosídica entre mucopolisacárido y la proteína.

Si como dice Boni¹ todos estos estudios y algunas hipótesis se confirman podemos decir que el mecanismo patogénico a nivel molecular se halla esclarecido para la enfermedad de Hürler. El gen anómalo produce una incapacidad de sintetizar un enzima β , ¿galactosidasa?, y α , ¿fucosidasa?, en los lisosomas con la imposibilidad de degradar los mucopolisacáridos formados.

En otras displasias es mucho más difícil e hipotético esclarecer el mecanismo de la alteración molecular que origina el trastorno estructural. Sin embargo, el que nos encontramos sin duda en el camino justo, está demostrado por el considerable número de trabajos que estos últimos años están dedicándose a este tema y el hecho de que Ponseti¹⁰ haya podido demostrar la alteración de los complejos protein-polisacáridos que se encuentran en la matriz cartilaginosa de los sujetos afectados de acondroplasia y otros trastornos metabólicos claros, por ejemplo, de la galactosamina en el cartílago de crecimiento.

Resume Boni¹ todos estos estudios y estas hipótesis diciendo “que un disturbio metabólico a cargo de los componentes macromoleculares de la sustancia intercelular a su vez originados por la actividad vital de la célula pueda hacerse patente por un doble mecanismo:

- Modificando la agregación y la diferenciación funcional de las propias células.
- Comprometiendo la función fisiológica que la misma macro-molécula podría desarrollar si no estuviera cualitativa y cuantitativamente alterada.

Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Morquio, una alteración del componente mucopolisacárido de la sustancia fundamental, compromete por un lado los procesos de calcificación, de recambio iónico, etc., en los cuales los mucopolisacáridos juegan un importante papel y por otra parte induce, sobre las propias células cartilaginosas, modificaciones que alteran su estructura, la actividad metabólica, la polaridad reproductiva, en una palabra, el estado de diferenciación. Es muy posible que el mismo mecanismo macromolecular y bioquímico esté en el origen del fenotipo de la acondroplasia, la enfermedad de Ollier, la enfermedad exostosante, etc.”

En resumen, agregamos nosotros, la célula cartilaginosa es víctima del trastorno metabólico y microestructural de las proteínas, que ella misma ha originado por el defecto de “troquelado” o “estampación” que la alteración genética condiciona sobre el D.N.A. y el R.N.A.

Con toda probabilidad, trastornos similares pueden encontrarse en la patogenia íntima de muchas otras displasias, aunque no sean tan evidentes de detectar como en los trastornos del

cartílago de crecimiento, pero de todos modos no hay que olvidar que un tejido conjuntivo altamente diferenciado, como es el cartílago, no es más que la transformación de un mesénquima primitivamente indiferenciado, sobre el cual puede de hecho actuar, igualmente y con mayor amplitud y ubicuidad por la pluripotencia intrínseca del tejido no evolucionado, el trastorno génico.

Hasta aquí la justificación patogenética de la alteración a nivel bioquímico de la macromolécula estructural por el trastorno etiológico genético, en cuyo desarrollo y explicación hemos seguido, de un modo paralelo, la magnífica exposición de Boni 1 y colaboradores.

Sin embargo, ¿cómo es posible que a pesar de la generalidad del trastorno no haya alteraciones localizadas más que en determinadas sedes? ¿Cómo es posible que existan, por otra parte, alteraciones solamente en ciertos estratos celulares del complejo epifisometafisario?

¿A través de qué mecanismos y modificaciones estas lesiones macromoleculares de la sustancia intercelular pueden originar el complejo de alteraciones morfológicas macroscópicas que caracterizan desde el punto de vista anatomopatológico las diversas displasias óseas?

Estas interrogantes que los autores italianos se plantean con gran honestidad, creemos nosotros que pueden resolverse y explicarse, al menos en parte, con la teoría dinámica del desarrollo óseo, que es mérito de Rubín¹¹ y que pese a las muchas objeciones teóricas que se le han formulado permite explicar la “patocronia” de las displasias y la topografía de las mismas, siendo al mismo tiempo la base de una clasificación dinámica que, si es discutible desde el punto de vista conceptual, permite una exposición ordenada y sistemática de la mayor parte de las displasias óseas (fig. 1).

El autor americano comienza su estudio reconsiderando la terminología de los procesos de remodelamiento óseo que llevan el hueso desde su esquema embrionario hasta la forma adulta, deteniéndose con especial detalle en la fase de máximo crecimiento del mismo que está representado, por la presencia y la función, del cartílago de crecimiento.

De acuerdo con los autores clásicos, Rubín¹¹ considera que el remodelado del hueso cumple a nivel de cada segmento anatómico una especial función.

Así, para la epífisis, aunque el crecimiento del núcleo epifisario es evidentemente excéntrico y teóricamente simétrico, acaba, el final del esbozo epifisario, por representar una hemiesfera, por lo que la función de remodelado a nivel epifisario está representada por la **Hemiesferización**.

El cartílago de conjunción o crecimiento, que el autor americano denomina más propiamente fisis, cumple la misión fundamental del crecimiento en longitud y además de la anchura de la propia placa epifisaria del hueso. Su función preponderante será, por tanto, el **Crecimiento**.

A nivel de la metafisis, el remodelado óseo tiene que cumplir, fundamentalmente, con la misión de adaptar el diámetro y anchura notables de la parte superior de la metafisis, yuxtatafisaria, a la anchura más reducida de la parte distal yuxtadiafisaria. Se trata de “adelgazar” la metafisis, y su forma anatómica recuerda a la de una pirámide invertida o un embudo “funnel”, y la “funnelización” (Leblond⁹) es el papel preponderante del remodelado óseo de la metafisis. Palabra de difícil traducción, en castellano, debemos traducirla por **embudización**, término poco feliz, pero que refleja exactamente el concepto que el autor ha querido darle, mejor que el más genérico de “constricción” con que clásicamente se le designa.

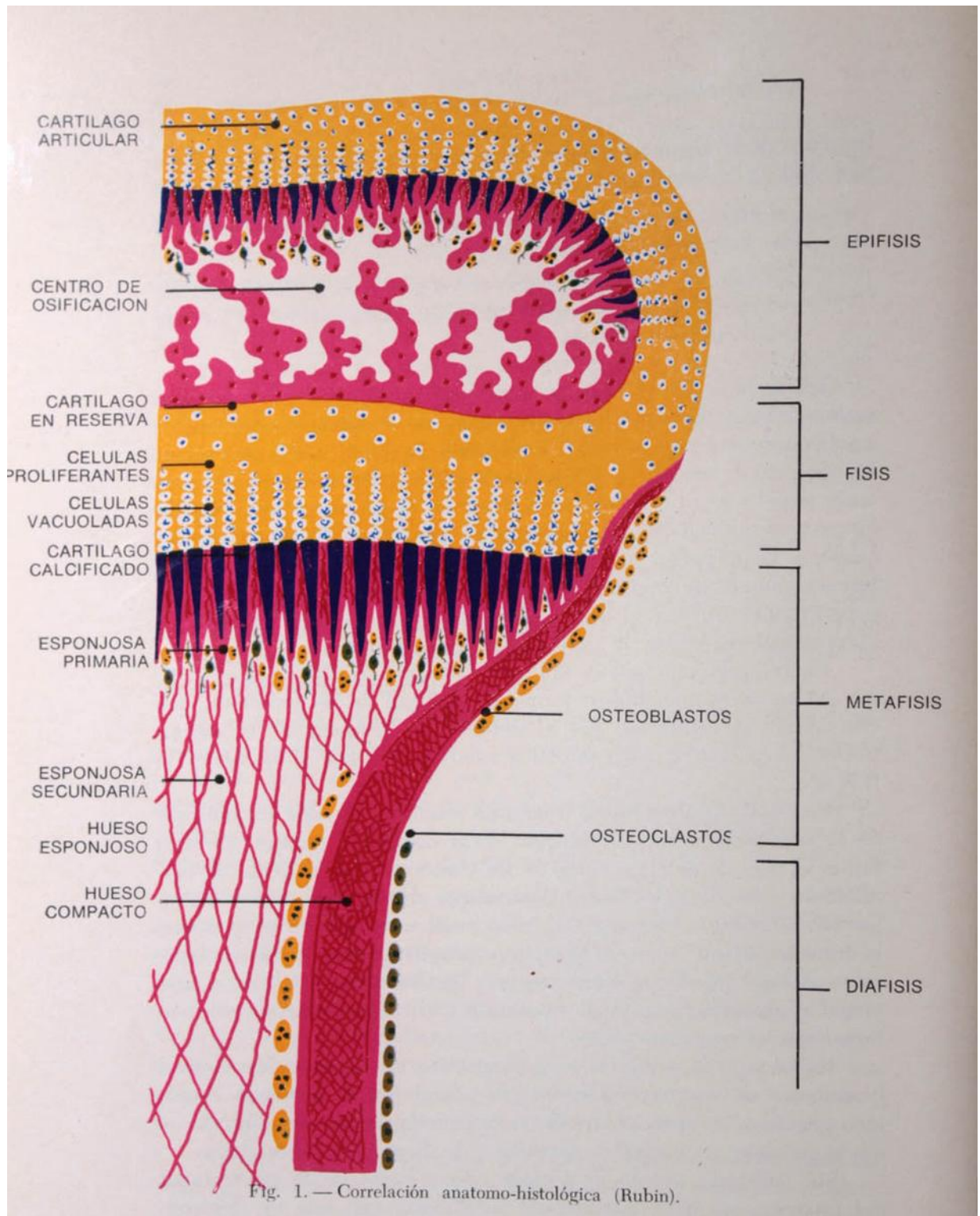


Fig. 1. — Correlación anatómo-histológica (Rubin)

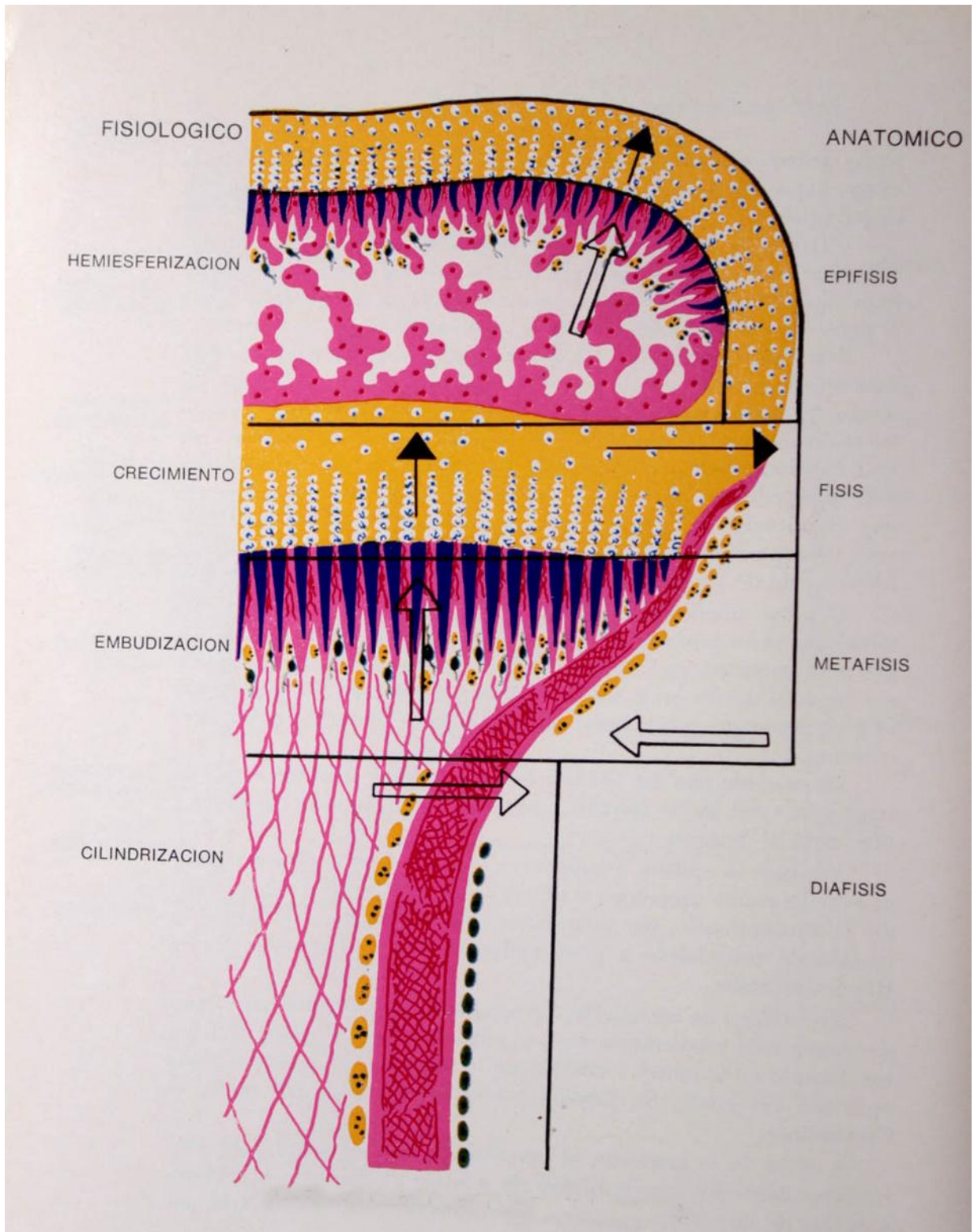


Fig. 2. — Correlación anatómo-histológica (Rubin)

Por último, la parte diafisaria del esbozo óseo está sometida a un proceso constante de remodelado entre las dos capas membranosas del endostio y del periostio, que tienden, por un lado, a aumentar la cavidad medular, y por otro a engrosar la cortical por la acción sinérgica y contraria de los osteoclastos y los osteoblastos, por lo que la diáfisis tiene tendencia a simularse a un tubo, y la palabra **cilindrización** (Leblond⁹) define exactamente el resultado del remodelado óseo a este nivel.

Queda, pues, el remodelado óseo del primitivo esbozo óseo, localizado topográficamente como sigue:

HEMIESFERIZACION	Epífisis
CRECIMIENTO	Fisis
EMBUDIZACION	Metáfisis
CILINDRIZACION	Diáfisis

funciones todas ellas que van a concluir con el tiempo en el esbozo de un hueso definitivo y correctamente formado.

Un esquema inspirado en Rubín¹¹ aclarará mejor los conceptos expuestos (fig. 2).

Esta evolución en el modelado del hueso, ya descrita desde los autores clásicos, ha obtenido confirmación experimental por medio de las modernas técnicas de angiografía, autorradiografía selectiva con isótopos, etc., desarrollados por diversas escuelas, entre las que descuellan los estudios de Leblond⁹ y cols.

Partiendo de estos conocimientos sobre el modelado normal de esbozo del hueso primitivo es mérito de Rubín¹¹ el haber realizado una serie de estudios experimentales, produciendo displasias radioinducidas por medio de dos fuentes diversas de radiación. Por un lado utilizando radioisótopos ligados al metabolismo del calcio, con preferente localización en el hueso recién formado, entre ellos los que como el Y90, S90 y P32 son fundamentalmente emisores de partículas beta o bien el radium y el plutonio, que son principalmente alfaemisores. Para la fijación en el cartilago se ha utilizado el azufre radiactivo S35 Por otra parte, Rubín¹¹ y cols, han utilizado la radiación externa, selectiva, de las zonas epifisarias, fisarias o metafisarias utilizando una fuente de radiación convencional de rayos roentgen, tamizada por oportunos y originales filtros.

El animal de experimentación ha sido siempre la rata, y los resultados obtenidos, si bien más demostrativos con el uso de isótopos que con la radiación convencional, son extremadamente sugestivos. Las ratas, indudablemente, sufren graves trastornos bien del segmento óseo metafisario, bien del cartilaginoso, con verdaderos enanismos que recuerdan, bien que caricaturizados, algunos cuadros de enanismos displásicos de la clínica humana y aún más desde el punto de vista histopatológico.

Es natural que, como es bien sabido, los resultados de la experimentación animal no siempre pueden transportarse a la clínica humana, pero las displasias originadas permiten un válido apoyo a las teorías de Rubín¹¹.

El tipo de displasia que se origina está mucho más condicionada por la localización e intensidad de la radiación y su distribución, que por la calidad en sí, independientemente de que se trata de partículas alfa, beta o rayos roentgen convencionales. Como dice Rubín¹¹, la dosis y la localización son los factores primordiales. La distribución y la dosis determina la especificidad de la displasia generada, mientras que la intensidad de la radiación determina la severidad de la respuesta.

De acuerdo con las ideas expuestas, un poco esquemáticamente, Rubín¹¹ admite que los diversos tipos de displasias que más tarde veremos en su clasificación son producidas por la alteración del modelado, de una determinada zona de crecimiento del hueso, epífisis, fisis, metáfisis o diáfisis, pero teniendo en cuenta que el trastorno es la expresión de un factor actuando sobre un órgano en crecimiento, que no crece todo por igual, que no crece tampoco uniformemente a lo largo del desarrollo, y que existen huesos en las extremidades cuyo índice de crecimiento es superior de otros. Para comprender, pues, el determinismo patomorfológico de las diversas displasias hay que tener en cuenta tres factores fundamentales:

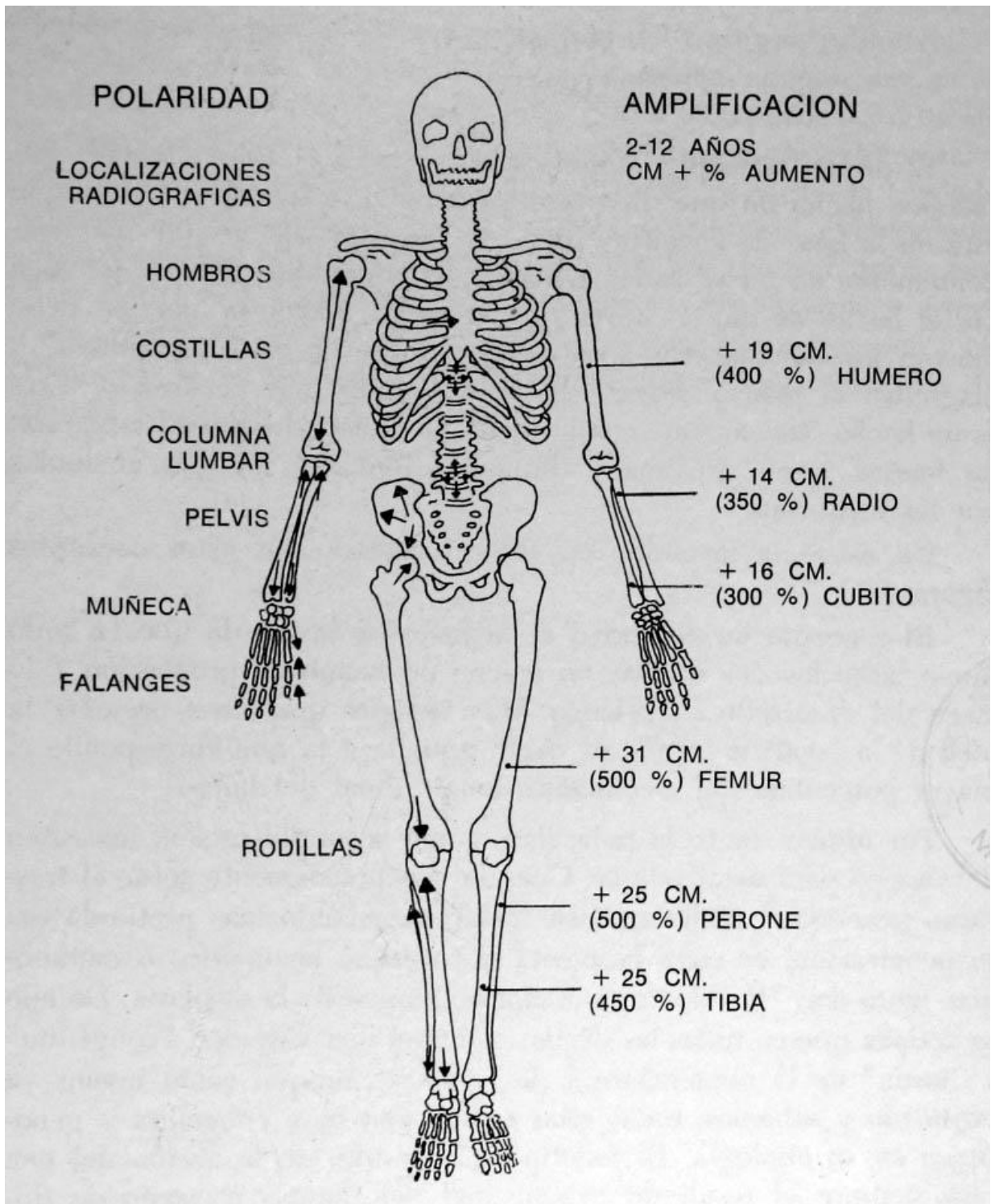


Fig. 3. — Magnitud y porcentaje de crecimiento en los huesos largos (Rubin).

AMPLIFICACION

POLARIDAD

TIEMPO

El primer concepto, amplificación, explica el aparentemente paradójico hecho de que un trastorno general, como el genético, que está en la base de la mayor parte de las displasias, resulte más evidentemente en áreas, zonas o huesos determinados. Esto se justifica por el hecho de que el hueso que crece en mayor proporción debe mostrar los cambios más acentuados, ya que en él se “amplifica” o magnifica el mismo defecto hasta un grado más acentuado. Este es un hecho clínicamente comprobado en la acondroplasia, donde son los huesos largos proximales (húmeros, fémures) los más afectados por los trastornos.

Un esquema inspirado en Rubín 11 aclara más estos conceptos (figura 3).

El concepto de polaridad se deduce del hecho de que en todo hueso largo las dos epífisis no crecen en la misma proporción a lo largo del desarrollo esquelético. Hay siempre que tener presente la idea de la “epífisis fértil”, es decir, aquella a la que corresponde el mayor porcentaje del crecimiento longitudinal del hueso.

Por último, tanto la polaridad, como la amplificación, necesitan del tiempo para manifestarse. Cuando más precozmente actúe el trastorno genético o, dicho en otras palabras, cuando más profunda sea su penetración, en cuya base está el trastorno enzimático o metabólico, tanto más “florido” será el cuadro clínico de la displasia. De ello se deduce que en todas las displasias habrá una variedad “congénita” y “tarda” en la nomenclatura de Rubín¹¹, aunque como hemos ya explicado y sabemos, todas ellas tienen una base congénita y genotípica en su etiología. El fenotipo que resulte de la acción del gen será siempre el resultado exponencial del tiempo transcurrido durante su acción.

Resumiendo los conceptos expuestos, así como el estudio genético de los errores de estampado de las macromoléculas de la materia fundamental o bien de las enzimas imprescindibles en su bioquimismo, explican desde el punto de vista etiopatogénico el micromecanismo de las displasias, las teorías de Rubín 11 nos permiten explicar el desarrollo morfogenético de las displasias, su localización y en cierto modo su importancia, según la época de aparición del trastorno primitivo.

Aparte de ello, las ideas de Rubín¹¹ permiten adoptar una clasificación dinámica de las displasias óseas, que si bien puede ser criticable desde el punto de vista del rigorismo científico es de extraordinaria simplicidad y presenta características nemotécnicas que la conceden manifiesta utilidad para la práctica clínica. El genetista, el bioquímico, el enzimólogo, el histólogo, podrán, con toda justicia, poner objeciones muy justificadas a la clasificación de Rubín¹¹, pero el cirujano ortopédico hallará en ella una válida y útil ayuda para la comprensión y clasificación de un grupo de enfermedades tan polimorfas como las displasias óseas.

CLASIFICACION

En pocos campos de la Patología es tan fundamental una clasificación como en el de las displasias óseas. Sin una elemental esquematización, el clínico se pierde en una enmarañada masa de sinónimos, nombres propios y pormenorizaciones sintomatológicas que van a hacer extraordinariamente difícil la clasificación de una displasia o trastorno del crecimiento esquelético.

Uno de los problemas con que se han enfrentado todos los estudiosos que se han ocupado de la clasificación de los displasias óseas es que, dada la rareza de algunos de los síndromes, es muy

difícil para un clínico, o incluso un servicio aislado, llegar a tener una casuística suficiente a lo largo de toda su vida. La mayor parte de todas las estadísticas están, por tanto, basadas en revisiones de la literatura, enriquecidas con la aportación de algunos casos personales estudiados.

Esto ha motivado una multitud de clasificaciones, en las cuales el criterio personal del autor, enfocado a los casos por el más frecuentemente observados, ha predominado de un modo evidente. No nos detendremos a estudiar todas las clasificaciones propuestas y a su estudio crítico, ya que lo consideramos un trabajo privado de interés para la mayoría de los clínicos. Nos limitaremos recordar algunas de las más importantes como la de Cocchi⁵, en el tratado de Schinz⁵, Brailsford³, Fairbank⁶, Sear¹² y Casuccio⁴, notable esta última por el hecho de ser la primera (1949), en que consideró como trascendente el factor de hiper o hipotrofia ósea en la clasificación de las por él llamadas “Osteopatie Rare”.

Quizá los esfuerzos más serios en estos últimos años corresponden a Lamy y Maroteaux⁸ y su escuela, que han impostado el problema desde bases totalmente diferentes en el sentido de recurrir a la colaboración de un número cada vez más amplio de escuelas en una correcta intención de unificar sinonimias y aumentar las exiguas casuísticas de algunos síndromes. Sobre esta base, el cuidadoso estudio genético, radiográfico, clínico y bioquímico habrán de dar en un inmediato futuro considerables frutos.

Importante y clara es también la clasificación de Boni¹ y cols., pero con la limitación de estar solamente dedicada a las osteocondrodisplasias; es decir, a los trastornos por alteraciones en el crecimiento más o menos generalizado y los desarrollos anárquicos y anormales del tejido cartilaginoso. Boni, Ceciliani, Chisellini y Lenzi¹ solamente amplían su clasificación (1970) con el grupo de las mucopolisacaradosis, verdaderas distrofias en un criterio estricto, pero dejan, por la limitación que se habían voluntariamente impuesto en la clasificación, todo el considerable grupo de las displasias diafisiarias y metafisiarias.

Por homenaje a su extraordinaria labor referimos en detalle, aunque no sea la seguida por nosotros, la clasificación de Lamy y Maroteaux⁸:

Enfermedades óseas constitucionales.

A) Enfermedades óseas constitucionales sin patogenia conocida.

1. Osteocondrodisplasias:

Defectos de crecimiento más o menos generalizados.

a) Reconocibles al nacimiento.

b) Descubiertos más tardíamente.

Displasias por desarrollo anárquico del tejido cartilaginoso. Displasias con anomalías de la densidad, de la estructura de la cortical diafisiaria y del remodelado.

2. Malformaciones de un hueso aislado o asociadas: disóstosis.

3. Osteolisis idiopáticas.

4. Alteraciones esenciales del crecimiento.

B) Enfermedades óseas constitucionales de patogenia conocida.

Aberraciones cromosómicas.

Displasias de anomalías metabólicas conocidas.

1. Metabolismo fosfocálcico.

2. Mucopolisacaridosis con o sin lipoidosis.

Anomalías secundarias a otras alteraciones constitucionales de otros sistemas.

Es indudablemente una clasificación razonada; pero, sin embargo, tiene, para el práctico en general y para el cirujano ortopédico en particular, el inconveniente de su complejidad, sin que exista un nexo de unión progresivo que permita pasar de unas formas a otras, y éste es, por el contrario, la ventaja que en nuestro criterio tiene la clasificación de Rubín¹¹.

La clasificación dinámica de Rubín¹¹ parte de los conceptos morfogenéticos que hemos expuesto al hablar de la patogenia de las displasias. Para Rubín¹¹ existe indudablemente una lógica en el orden del crecimiento, óseo y de acuerdo con sus estudios sobre displasias experimentales afirma que a cada segmento de un hueso tubular le corresponde una determinada función en la modelación definitiva del esqueleto. Si existe una alteración de esta función debe resultar una anomalía específica.

Similarmente al slogan de Lamy y Maroteaux⁸, “una alteración génica, una displasia” para Rubín¹¹ debe haber una displasia específica para cada error de modelado, y cada error de modelado le debe corresponder una displasia concreta. Podrá haber variaciones en la presentación, pero a cada displasia debe corresponderle la misma alteración fundamenta.

Sin embargo, toda hipótesis lógica requiere una serie de premisas para poder desarrollarla, y para Rubín¹¹, las premisas, en las que ha de basarse su clasificación dinámica son las siguientes:

- 1.El proceso de modelado funcional en un hueso se define mejor por segmentos anátomo-histológicos: epífisis, fisis, metáfisis y diáfisis.
- 2.Cada segmento del hueso está interrelacionado en el crecimiento a favor de la similitud estructural, sustancia fundamental, células y mineralización, pero se desarrolla independientemente y es controlado por diferentes factores humorales.
- 3.Los segmentos claves en el modelado óseo son la fisis y la metáfisis, los cuales se desarrollan de una manera sucesiva.
- 4.Cualquier bloqueo de la sucesión de fases conduce a una disminución de las fases siguientes, pero si el bloqueo es reversible o se soluciona, el resto de las fases evoluciona normalmente.
- 5.El bloqueo de la fisis siempre afecta a la metáfisis.
- 6.El bloqueo de la metáfisis no tiene porqué alterar el crecimiento de la fisis.
- 7.El grado de enanismo o de limitación del crecimiento es más grande cuando más precozmente actúa el error sobre el cartílago de crecimiento.
- 8.El grado de ensanchamiento metafisario es tanto mayor cuanto más tardío es la actuación del error en la secuencia de la formación osteocondral.
- 9.El calibre del cilindro diafisario es habitualmente, aunque no siempre, independiente de los acontecimientos en los segmentos epífiso-metafisarios.
- 10.El grosor de la cortical es función del crecimiento intramembranoso del hueso perióstico y endostal.
- 11.Los errores del modelado son el resultado de factores intrínsecos congénitos y también de factores adquiridos como potencia muscular, articularidad, etc.

12. Las fuerzas modeladoras que actúan sobre las zonas corticales y esponjosas del hueso pueden actuar separada o conjuntamente.

De acuerdo con las precisiones anteriormente expuestas, Rubín 11 elabora su clasificación como sigue (fig. 4):

I. Displasias epifisarias.

A) Hipoplasias epifisarias.

1. Fallo del cartílago articular. Displasia espondiloepifisaria congénita y tardía.

2. Fallo de osificación del centro. Displasia epifisaria múltiple congénita y tardía.

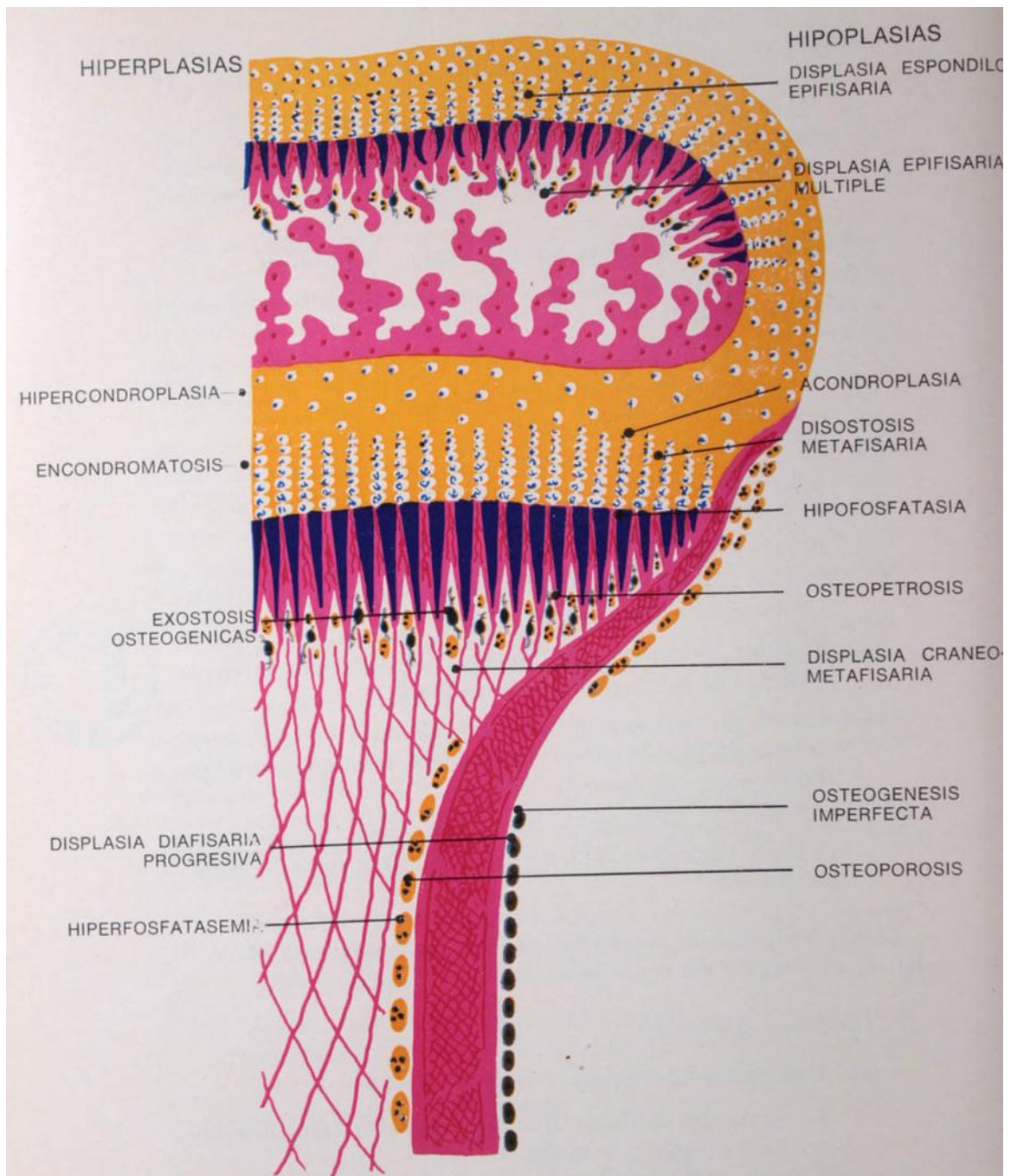


Fig. 4. — Clasificación dinámica de las displasias óseas (Rubin)

II. Displasias fisarias.

A) Hipoplasias cartilaginosas.

2. Fracaso del cartílago hipertrófico. Disostosis metafisaria congénita y tardía.

B) Hiperplasias cartilaginosas.

1. Exceso del cartílago proliferante. Hipercondroplasia.
2. Exceso del cartílago hipertrófico. Encondromatosis.

III. Displasias metafisarias.

A) Hipoplasias metafisarias.

1. Defecto en la formación de la esponjosa primaria. Hipofosfatasa congénita y tardía.
2. Defecto en la reabsorción de la esponjosa primitiva. Osteopetrosis congénita y tardía.
3. Defecto en la reabsorción de la esponjosa secundaria. Displasia craneometafisaria congénita y tardía.

B) Hiperplasias metafisarias.

1. Exceso de esponjosa. Exostosis múltiples.

IV. Displasias diafisarias.

A) Hipoplasias diafisarias.

1. Defecto en la formación de hueso perióstico. Osteogénesis imperfecta congénita y tardía.
2. Defecto en la formación de hueso endostal. Osteoporosis idiopática congénita y tardía.

B) Hiperplasias diafisarias.

1. Exceso de formación de hueso perióstico. Displasia diafisaria progresiva.
2. Exceso de formación de hueso endostal. Hiperfosfatemia.

Sobre la base de esta ingeniosa clasificación dinámica de Rubín¹¹, de indudable valor didáctico y nemotécnico, hemos elaborado nosotros (Gomar⁷, 1973) nuestra clasificación para exponer de una manera ordenada y sistemática los diversos cuadros de displasias óseas, teniendo en cuenta que hemos incluido en la misma aquellos cuadros conocidos con la denominación un tanto genérica de distrofias o disostosis, de tal modo que la clasificación completa queda como sigue:

AFECCIONES ESQUELÉTICAS POR ALTERACIÓN EN EL DESARROLLO DE LAS EPÍFISIS

Displasias.

Hipoplasias en el desarrollo del cartílago articular:

1. Enfermedad de Morquio.
2. Displasia espónilo-epifisaria tardía.
3. Forma pseudocondroplásica de la espondilodisplasia epifisaria.

Hipoplasias en el desarrollo del núcleo de osificación epifisario:

1. Displasia epifisaria múltiple.
2. Displasia epifisaria múltiple tardía.

3. Forma pseudocondroplásica.

Hiperplasias epifisarias:

1. Displasia epifisaria hemimélica.

Distrofias:

1. Disgenesia epifisaria del hipotiroidismo.

Disostosis:

1. Enanismo diastrófico.

AFECCIONES ESQUELÉTICAS POR ALTERACIONES DEL CARTÍLAGO FISARIO.

Displasias:

Hipoplasias del área proliferativa:

1. Acondroplasia congénita.

Hipoplasias del área del cartílago hipertrófico:

1. Condrodistrofia metafisaria.

Hiperplasia del área proliferativa:

1. Aracnodactilia.

Hiperplasias del área del cartílago hipertrófico.

1. Encondromatosis múltiple.

Distrofias:

1. Gargoilismo
2. Enanismo, gigantismo hipofisario y acromegalia.

Disostosis:

1. Displasia condroectodérmica.
2. Discondroosteosis.

AFECCIONES ESQUELÉTICAS POR ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LAS METÁFISIS.

Displasias:

Hipoplasias metafisarias del tejido esponjoso:

1. Hipofosfatasa.

Hiperplasias metafisarias del tejido esponjoso:

1. Exótesis u osteocóndroma.

Alteraciones en la reabsorción del tejido óseo primitivo metafisario:

1. Osteopetrosis.

Alteraciones en la reabsorción del tejido óseo secundario metafisario:

1. Displasia metafisaria.
2. Osteopoiquilia.
3. Osteopatía estriada.

Distrofias:

1. Raquitismo.
2. Hipervitaminosis D.
3. Raquitismos renales.
 - Raquitismo glomerular
 - Raquitismo tubular hiperfosfatúrico congènito.
 - Raquitismo tubular acidósico.
 - Raquitismo tubular aminoacidúrico.

Disostosis:

1. Displasia fibrosa.
2. Neurofibromatosis.

AFECCIONES ESQUELÉTICAS POR ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LAS DIÁFISIS.

Displasias:

Hipoplasias diafisarias:

1. Osteogénesis imperfecta.

Hiperplasias diafisarias :

1. Displasia diafisaria esclerosante.
2. Hiperfosfatasemia congénita.

Distrofias:

1. Avitaminosis C.
2. Hipervitaminosis A.
3. Hiperostosis cortical infantil.

Disostosis:

1. Meloreostosis.
2. Disostosis cleido-craneal.
3. Picnodisostosis.

Bibliografía

1. Boni, M.; Ceciliani, L.; Ghisellini, F., y Lenzi, L.: "Le condro-osteodisplasie genotipiche". *Relazione al LV Congresso de la S. I. O. T. Nápoli, 1970.*
2. Brante, G.: "Chemical Pathology in gargoylism" in *Cerebral Lipoidoses*. Ed. J. M. Cummings. Oxford, 1957.
3. Brailsford, J. F.-: "Radiology of bone and Joints". 5.* edición. Williams and Wilkins. Baltimore, 1953.
4. Cassocio, C.: "Osteopatie Rare". Ed. Scient. Ist. Rizzoli. Bologna, 1949-
5. Cocchi, U.; Schinz, H. R., y cols.-. "Lehrbuch der roentgenologie". G. Thieme. Stuttgart, 1952.
6. Fairbank, H. A. T.: "An Atlas of general affections of the skeleton". Ed. Livingstone. Edinburgh, 1951.
7. Gomar Guarner, F.: "Patologia quirurgica osteoarticular". Ed. Scientia- Valencia, 1973.
8. Lamy, M., y Maroteaux, P.: "Les chondrodystrophies genotypiques". Ed. L'Expansion Scientifique. Paris, 1961.
9. Leblond, C. P.; Wilkinson, G. W.; Belanger, L. F., y Robichon, J.: "Radioautographic visualization of bone formation in the rat". *Am. Jour. Anat.*, 86, 289, 1950.
10. Ponseti, I. V.: "Skeletal growth in achondroplasi". *Jour. Bone Joint Surg.*, 52-A, 701, 1970.
11. Rubin, Ph.: "Dynamic Classification of Bone Dysplasias". Ed. Year Book. Med. Pub. Chicago, 1969 (8ª Ed.).
12. Sear, H. R.: "The congenital bone dystrophies and their co-relation" *J. Fac. Radiologists*, 4-5, 221, 1952-54.

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACION EN EL DESARROLLO DE LAS EPIFISIS

El proceso de osificación de la epífisis cartilaginosa lleva consigo la aparición de la osificación endcondral que se inicia en un punto o "núcleo" y se extiende progresivamente hasta detenerse en la vecindad de la fisis, de la que queda separada por una lámina ósea compacta; este proceso de osificación, al parecer, se detiene en el lado articular, para dejar sin invadir lo que ha de constituir el cartílago articular, el cual queda separado del tejido esponjoso por otra lámina ósea compacta y subcondral.

Las alteraciones en el desarrollo epifisario: displasias, distrofias y disostosis, pueden afectar a la formación del cartílago articular o al proceso de desarrollo del núcleo de osificación, bien en sentido hipoplásico o en sentido hiperplásico. Por otra parte, es sabido que la condrogénesis, en el curso del desarrollo epifisario, es distinta para el cartílago articular, pues procede de la línea

A, y, en cambio, el cartílago epifisario, que ha de sufrir la osificación endondral, procede de la línea B (Mankin, 1963).

DISPLASIAS EPIFISARIAS

Hipoplasias epifisarias en el desarrollo del cartílago articular.

ENFERMEDAD DE MORQUIO (1929).

Esta displasia, que es genotípica autosómica recesiva, no suele diagnosticarse hasta la edad en que el niño adquiere la posición erecta e inicia la marcha, llamando la atención la cortedad relativa de su tronco, con aumento del diámetro anteroposterior del tórax por protrusión esternal (petus en carina) y cifosis dorsal (tórax “de polichinela”), junto a una gran laxitud ligamentosa y debilidad muscular que causa un genu valgo bilateral (“piernas en X”) y pies planos, con una marcha insegura y basculante. Los miembros, desproporcionadamente largos, se presentan deformados por abultamiento de los extremos epifisarios de sus huesos, que limitan en parte la laxitud articular en los hombros, codos y rodillas, pero no la de las manos y los pies, donde siempre es acusada; la cabeza, aunque normal y proporcionada en sus diámetros, por la cortedad de cuello, parece asentar hundida en el tronco. Este aspecto morfológico inconfundible del niño se adquiere en pocos meses para marcarse a lo largo de los años ulteriores sin originar dolores algunos; en cuanto al índice intelectual no parece diferir del normal de la edad. Los que llegan a la edad adulta lo hacen con un enanismo de talla que no excede de 1,35 m.

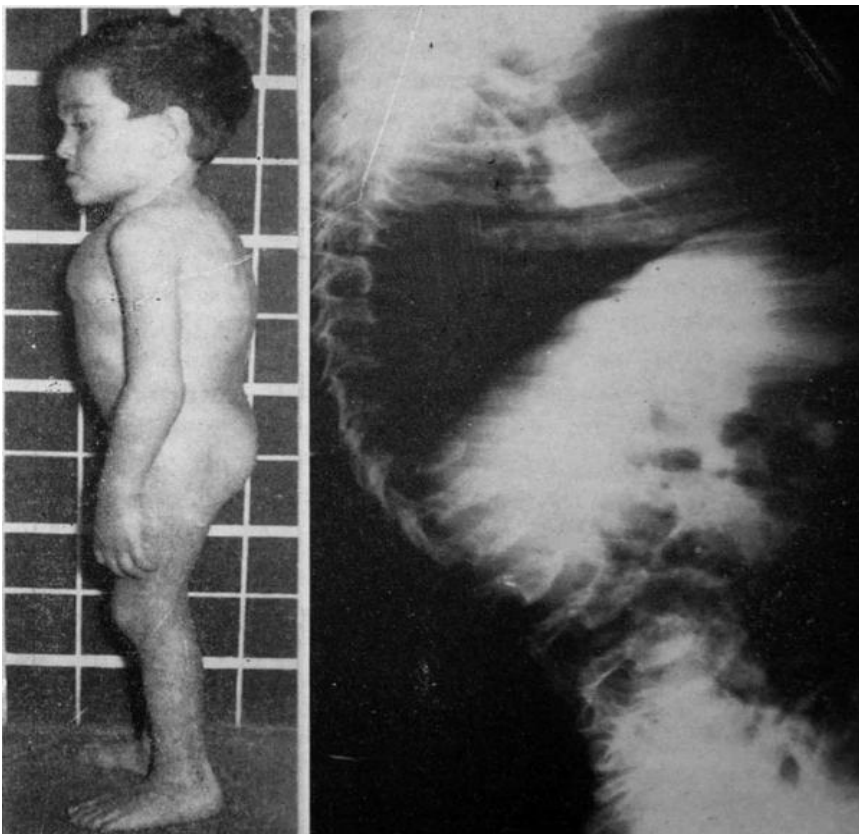


Fig. 1. — Niño de cuatro años de edad, que presentaba desde los dieciocho meses una morfología típica de enfermedad de Morquio. Fue tratado con corsé de Milwaukee y plantillas para la corrección de sus pies planos y genu valgo. A partir de los ocho años inició una tetraparesia progresiva que se convirtió en tetraplejía. Las radiografías corresponden al estudio realizado a los cinco años de edad, a) Aspecto morfológico típico del tronco corto y tórax prominente, b) Radiografía de perfil del raquis con la morfología de los somas vertebrales en la que destaca la prominencia de su borde anterior, la desaparición de sus ángulos superior e inferior y la disposición cifótica del raquis dorsal.

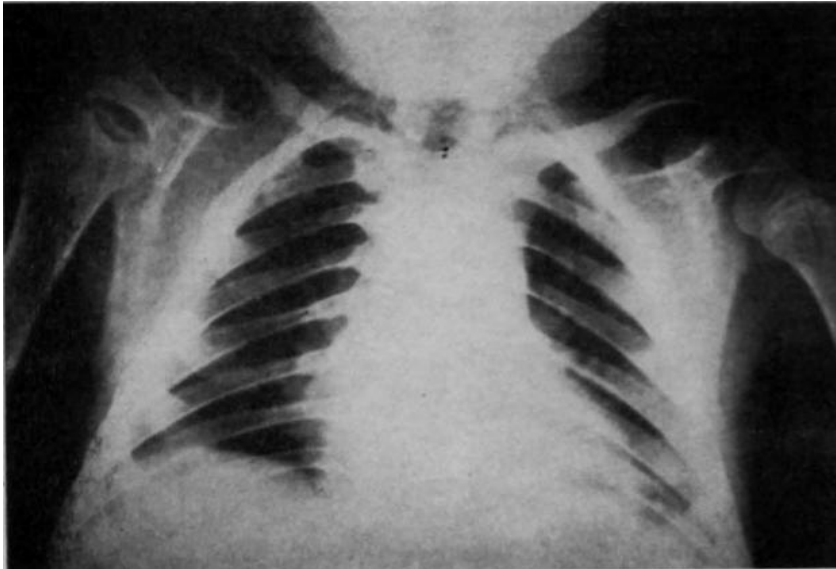


Fig. 1, c. — Radiografía anteroposterior del tórax, en el que destaca la horizontalidad de las costillas v su morfología típica en aspecto de "remo", por contrastar el aspecto | ensanchado de sus dos tercios anteriores con la estrechez de su tercio yuxtavertebral.

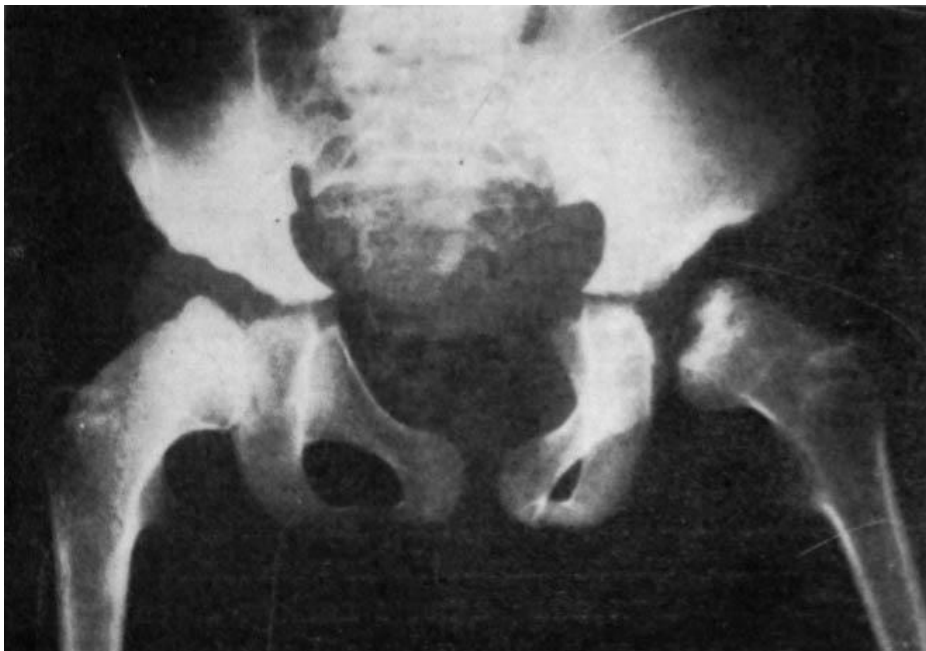


Fig. 1, d. — Caderas con acentuadas alteraciones en la epífisis femoral y en la conformación del acetábulo.

En el estudio radiográfico del esqueleto no es posible encontrar ningún dato hasta cerca del segundo o tercer año de edad. La aparición de los núcleos de osificación epifisarios de los huesos largos es tardía, y su desarrollo y maduración, irregular, con la aparición de varios núcleos o aparente desintegración. La osificación metafisaria puede ser normal; así, el cuello femoral es ancho, y algunas metafisis presentan en su vertiente fisaria irregularidades pseudorraquílicas. Las fisis más activas muestran una orientación oblicua como consecuencia de la deformidad epifisaria. La diáfisis tiene generalmente un desarrollo normal en longitud, si bien el grosor de su cortical es menor, posiblemente por el menor uso del miembro por su pobre potencia muscular. Los huesos alargados, metacarpianos y metatarsianos se presentan con sus extremidades proximales, cónicas, y las diáfisis, acortadas y engrosadas; aspecto análogo ofrecen las falanges, acortadas y con sus epífisis irregulares. Las costillas, de orientación horizontal, aparecen engrosadas y ensanchadas en sus tres cuartos anteriores, y

gráciles, en su extremidad vertebral; en conjunto,

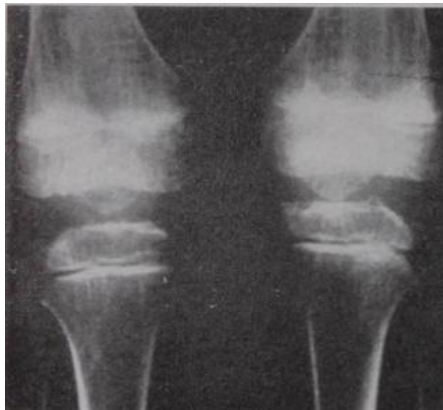


Fig. 1, c. — Afectación a nivel del cartilago articular de las rodillas.

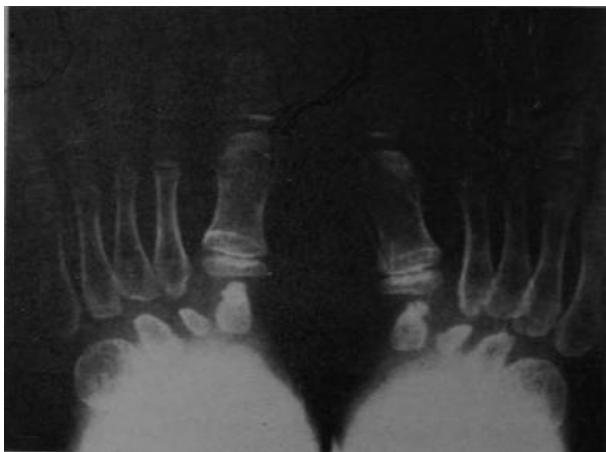


Fig. 1, f. — El esqueleto del pie está menos afectado en sus metatarsianos.

la caja torácica aparece corta y abombada (“en tonel”), con predominio de su diámetro anteroposterior, debido a las alteraciones raquídeas, que constituyen la manifestación más típica de esta afección (displasia vertebral epifisaria).

Los somas vertebrales, en general, son de contornos irregulares y también aplanados (vértebra plana o “platiespondílica”), destacando en los somas dorsales y primeros lumbares una prominencia central en su borde anterior, que destaca por la falta de desarrollo del soma en sus ángulos superior e inferior; el disco, generalmente, tiene una menor altura de la correspondiente a la edad. El raquis cervico-torácico, colapsado por la platiespondilia de sus somas, explica la cortedad del cuello, que, unido a la cifosis dorsal y a la prominencia del esternón, justifica la típica silueta del tórax de esta displasia (figuras 1, a, b, c, d, e, f, y g).



Fig. 1, g — Radigrafía de la mano que muestra el acortamiento de los metacarpianos, su ensanchamiento y su acuminación proximal, junto con una braquidactilia

Constituyendo esta displasia epifisaria una displasia condral, principalmente del cartilago articular, ha de ser a nivel de las articulaciones, donde las

alteraciones son más acusadas. Así, a nivel de la cadera, se observa ya precozmente el acetábulo irregularmente excavado, lo que, unido a la falta de desarrollo del cartílago articular femoral, amplía considerablemente el espacio articular; en los casos muy hipoplásicos, el aspecto radiográfico es tal que parece como si el cuello femoral contactara directamente con la cara externa del íliaco. En la rodilla, igualmente, el espacio articular es irregular en su anchura y perfil; las articulaciones radiocarpiana, tibioastragalina, al igual que la del codo, muestran además una oblicuidad en la orientación de las superficies articulares. Las articulaciones intrínsecas de la mano y el pie, a pesar de sus irregularidades, permiten una exagerada laxitud articular.

Interpretación patogénica.

Apenas existe algún estudio necrópsico sistematizado para reafirmar la interpretación patogénica de la alteración de la condrogénesis articular como la causa de esta displasia genotípica; principalmente, ha sido el estudio clínico-radiográfico, y la evolución de los casos conocidos lo que ha permitido a Rubín 17 (1964) interpretar la enfermedad de Morquio como una displasia hipoplásica de la vertiente articular de la epífisis, que explicaría las manifestaciones esqueléticas características de las superficies articulares de los huesos largos y del desarrollo de los somas vertebrales.

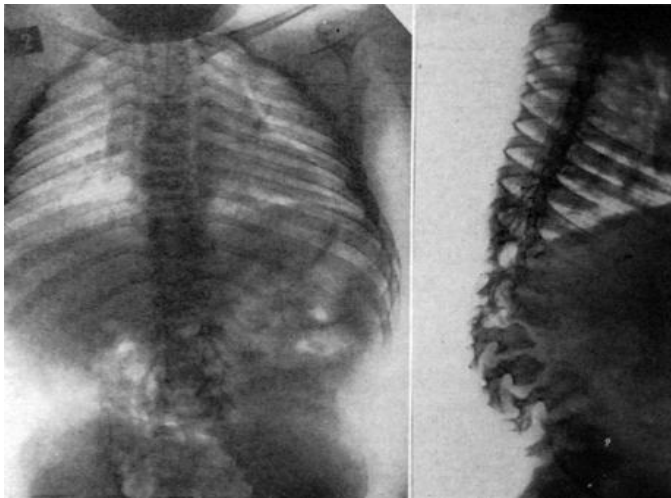


Fig. 2, a y b. — Varón, doce años. M. C. O. Enfermedad de Morquio. Típica platyspondilia generalizada y malformación característica en el pasaje lumbo-sacro.



Fig. 2, c y d— M. C. O. Alteraciones de los metacarpianos, extremidad inferior de ambos antebrazos y superior de los húmeros

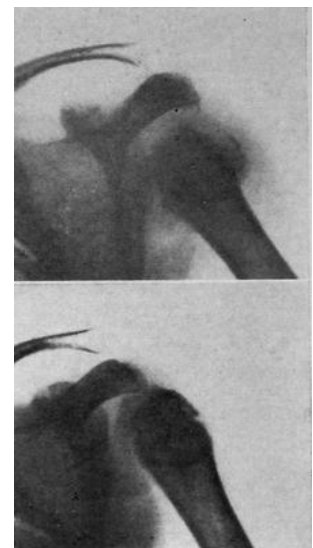




Fig. 2, e. —M. C. O. Notable irregularidad de los núcleos epifisarios femorales. Ensanchamiento de los cotilos.



Fig. 2, f. —M. C. O. Genu valgum bilateral con alteraciones de los núcleos epifisarios de tibia y peroné, acentuado valgum



Fig. 3, a. — T. G. G. Varón, treinta años. Síndrome de Morquio. Enanismo (1,35 cm), cráneo voluminoso. Miembros superiores de longitud normal. Actitud en flexión de ambas caderas.

En el curso de la maduración esquelética en esta displasia, el proceso de osificación y desarrollo de las epífisis se hace con retraso y de forma irregular, particularmente el proceso de modelación hemiesférica de las mismas. A nivel de la epífisis superior del fémur, ya al final del primer año de la vida pueden observarse estas alteraciones, y por la misma razón de "polaridad" en el crecimiento longitudinal son las epífisis de la rodilla, de los hombros y de la muñeca donde se manifiestan con preferencia. El desarrollo metafisario parece normal, aunque los huesos largos son más cortos en relación con los de los niños normales de la misma edad, pero ello es debido a la hipotrofia general de esta displasia. El proceso de modelación metafisodiafisaria se lleva a cabo normalmente, y si la diáfisis es más delgada es debido al menor estímulo que sobre la misma supone la debilidad muscular, y en cuanto a sus deformidades e incurvaciones son siempre secundarias, debidas a desviaciones en la dirección de la línea de carga axial por la oblicuidad de las superficies articulares correspondientes.

En las vértebras, donde los somas tienen el cartílago articular y el fisario identificados en una estructura única (el llamado “cartílago epifisario vertebral”), la afectación lleva consigo un menor desarrollo en el crecimiento en altura del cuerpo vertebral (“platiespondilia”), pero como la osificación de aposición perióstica prosigue normalmente, el cuerpo vertebral aparece normal, en sus diámetros anteroposterior y lateral; así se comprende el aspecto radiográfico patognomónico de los cuerpos vertebrales de esta displasia: aplanados e irregulares en sus superficies superior e inferior y con una acusada prominencia en “lengua de tapir” de su borde anterior (fig. 2, b). En los años ulteriores, este típico aspecto radiográfico tiende a corregirse, sobre todo en las vértebras lumbares.

Las alteraciones de las superficies articulares llevan a la artrosis precoz en una edad juvenil.

La laxitud articular, la flaccidez y atrofia muscular suelen ir unidas a una hiperreflexia tendinosa que se acentúa con los años, y en algún caso llega a un estado de franca paraparesia o tetraparesia progresiva, que encuentra su explicación en una compresión medular a nivel de la conjunción occipitocervical, con impresión basilar,

debido a la hipoplasia del apófisis odontoides (cuya formación corre a cargo del cartílago articular), y en algún caso nos ha obligado a practicar una intervención descompresiva de la fosa posterior y atlas.

La causa íntima de esta displasia parece ser debida a un defecto congénito y enzimático en la condrogénesis de la línea A de Mankin, al parecer de origen genético, dado el carácter hereditario y familiar de algunos casos. La alteración del cartílago supondría una disminución de su normal resistencia durante todo el período de crecimiento, lo que explica su progresividad y la aparición precoz en la edad adulta de artrosis e igualmente el fracaso de las osteotomías yuxtarticulares, que en algún caso se han practicado como tratamiento quirúrgico dirigido a corregir la anormal orientación de las superficies articulares.

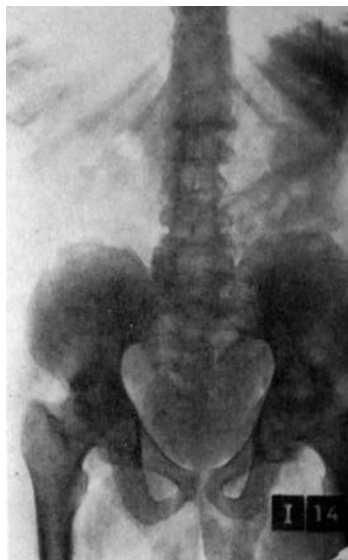
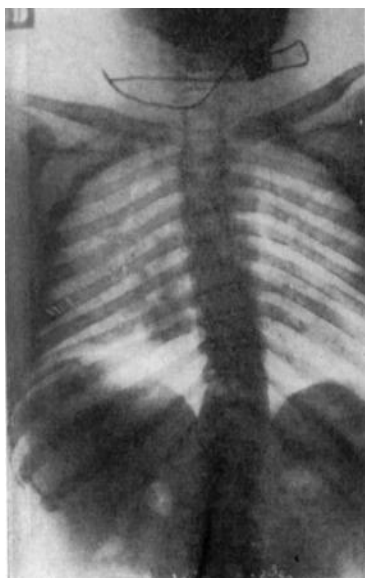


Fig. 3, b. — T. G. G. Típicas alteraciones platiespóndilicas en la columna dorsal. Actitud escoliótica.

Fig. 3, c. — T. G. G. Artrosis bilateral sobreañadida en ambas caderas sobre los trastornos osteocondrodistróficos primitivos.

La presencia de una eliminación aumentada de mucopolisacáridos en la orina (Zellweger²⁶ y cols., 1961), predominantemente de queratosulfatos (Robins¹⁶ y cols., 1963), la aparición de opacidades corneales cuando se alcanzan edades vecinas a los diez años, y el hallazgo de corpúsculos de Reille en los leucocitos neutrófilos y en los cultivos de fibroblastos obtenidos de la piel de estos niños lleva a incluir esta displasia dentro de las mucopolisacaridosis, con una afectación en la síntesis, almacenamiento o metabolismo de los queratosulfatos; en este sentido cabría, al igual que en otras alteraciones esqueléticas mucopolisacaridosas, incluir la enfermedad de Morquio más bien dentro de las distrofias epifisarias que de las displasias.

Hoy, como todas las mucopolisacaridosis, se interpreta como una alteración enzimática del mucopolisacárido correspondiente. Normalmente, el fibroblasto y las células que de él pueden derivar, segregan el 75 por 100 del mucopolisacárido que sintetizan, tan sólo el 25 por 100 constituye un "pool" de almacenamiento, el cual, normalmente, se desintegra por la acción de una glucosidasa, que convierte el mucopolisacárido en glucosa. En las mucopolisacaridosis hay una insuficiente formación lisosomal de la enzima hidrolásica ácida correspondiente, con la consiguiente acumulación de queratosulfato, que es propia de la enfermedad de Morquio, por lo que es útil en su diagnóstico la determinación de queratinuria y el test turbidimétrico de Dorfmann, en cambio, la técnica de McDonald del spot azul Alcian y el estudio de la inmigración cromatográfica no son de utilidad para la identificación del queratosulfato.

Es todavía poco conocida la degradación enzimática del queratosulfato, parece ser debida a la acción de la betagalactosidasa, la cual requeriría para su acción la presencia de (β -N-acetilhexoaminidasa, aunque posiblemente actúan también otras enzimas, como la betaglucoridasa, sulfatasa, xilosidasa, etc., en eslabones bioquímicos todavía hipotéticos (Stambure, 1973).

DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TARDÍA .

Lamy y Maroteaux (1961) la englobaron en un cuadro genérico, junto con la enfermedad de Morquio, que sería la forma infantil de espondilodisplasia epifisaria, al lado de la cual habría que separar una forma tardía de aparición en el adulto, causa de artrosis múltiples coincidentes con las alteraciones típicas en la configuración de los somas vertebrales propias de esta displasia.

Más rara que la forma infantil se manifiesta por dolores en caderas y rodillas, que se inician ya en la edad juvenil, a la par que destaca en su morfología general la cortedad del tronco ("en tonel") y el tórax, con protuberancia del esternón y cifosis dorsal (tórax "en polichinela"), que determinan gruesos pliegues cutáneos a nivel de la cintura como consecuencia de la pérdida de la altura del tronco. Las manifestaciones clínicas y radiográficas aparecen con precocidad a nivel de las caderas con una imagen de artrosis, y en el raquis por sus somas platiespondílicos, particularmente los dorsales, e irregularidades en su superficie superior e inferior, junto a una reducción en su altura del disco intervertebral. La radiografía lateral del raquis muestra los somas acuñaos en su tercio anterior y expandidos en su tercio posterior, abombando en su superficie y disminuyendo el espesor del espacio discal; en la cara anterior del soma aparece una prominencia central, determinada por la irregular desaparición de los ángulos superior e inferior del soma. Los miembros, por su parte, presentan una longitud y conformación normales, e igualmente el cráneo y la pelvis, aunque de dimensiones reducidas (fig. 4, a, b y c).



Fig. 4, a. — Niño de ocho años. Displasia epifisaria múltiple tardía. Comienza con dolores referidos a ambas caderas. La exploración de las mismas muestra alteraciones de la epífisis femoral superior bilateral, que inclinó el diagnóstico hacia una enfermedad de Perthes bilateral.



Fig. 4, b. — Radiografía del raquis de perfil, que muestra artrosis de los somas dorsales bajos, con normalidad en la forma de los cuerpos.

Aunque hay que admitir que esta displasia es consecuencia de una afectación sistematizada del cartílago articular, las manifestaciones artrósicas asientan con preferencia y hasta con exclusividad a nivel de la cadera y del raquis dorsolumbar, donde por la posición erecta, la carga es mayor y mantenida.

FORMA PSEUDOACONDROPLÁSICA DE LA ESPONDILODISPLASIA EPIFISARIA

Constituye una forma “mixta” infantil, donde el enanismo es más acentuado por existir un acortamiento “acondroplásico” de los miembros. Radiográficamente presenta las manifestaciones platiespondílicas típicas de la enfermedad de Morquio y la pelvis es normal, sin el típico aspecto acondroplásico de la escotadura ciática ni la horizontalidad del acetábulo (véase acondroplasia).

La diáfisis de los huesos largos tiene características acondroplásicas, aunque las metáfisis no están hipertróficas, y en cambio, las epífisis son irregulares; es este aspecto “pseudoacondroplásico” de los huesos de las extremidades lo que particulariza esta forma infantil de espondilodisplasia epifisaria y encuentra su explicación en una afectación secundaria de la fisis y metáfisis debida a una compresión excesiva e irregular recibida por las acentuadas deformaciones en el desarrollo y morfología de las epífisis.

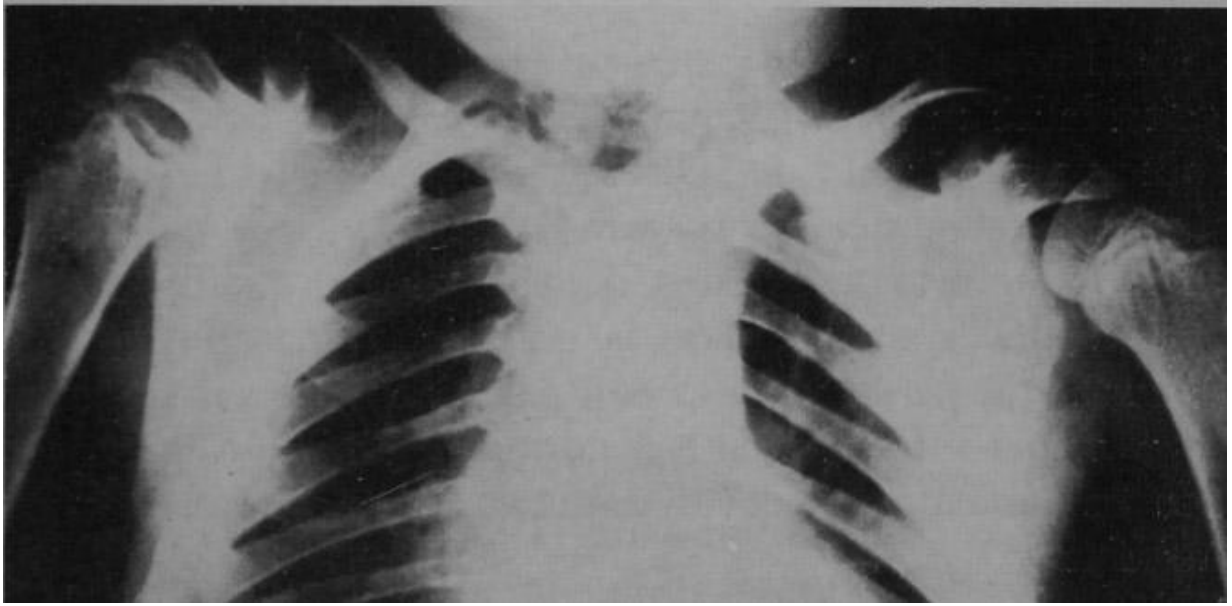


Fig. 4, c. — Radiografía de ambos hombros, con evidentes alteraciones epifisarias.

Hipoplasias en el desarrollo del núcleo de osificación epifisario.

DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE.

(Forma infantil, enfermedad de Conradi,⁴ 1914. Displasia epifisaria punctata. Condrodistrofia calcificans congénita.)

Se descubre ya en los primeros meses de la vida por la cortedad desigual de los miembros, contractura en flexión de las caderas, rodilla y codo; manos y pies de dedos cortos y rechonchos, y muñecas y tobillos abultados por un mayor espesor a este nivel de las partes blandas. Más de la mitad de los casos fallecen antes de cumplir el año por infecciones intercurrentes. La afectación de los cartílagos traqueales, las cataratas congénitas y el desarrollo mental deficiente completan el cuadro clínico.

El hallazgo radiográfico patognomónico de esta displasia consiste en una “salpicadura puntiforme” en el seno de la epífisis, cuyo núcleo puede ser normalmente desarrollado o hipoplásico; este punteado llega a desbordar el perfil epifisario y presentarse en la vecindad periarticular como múltiples y finos depósitos cálcicos. El fémur, en particular, y con menos frecuencia la tibia y el radio, aparecen acortados desigualmente y con las metáfisis ensanchadas. Este punteado típico alcanza también al pubis, isquión, tercio anterior de las costillas y en la escápula a nivel de la glenoides y coracoides. En el raquis puede encontrarse a nivel de los distintos puntos de osificación vertebral (junto con escoliosis), aunque donde es más ostensible es en el sacro.

En los huesos del carpo y tarso el punteado, junto con un retardo e irregularidades en la osificación de los mismos, es constante, aunque no se observe en el resto de las epífisis esqueléticas. Las mandíbulas y la clavícula están siempre respetadas.

Las contracturas articulares de las caderas, rodillas, tobillos y muñecas tienden a mejorar con la edad, pues parecen ser debidas a engrosamientos periarticulares con calcificaciones en su seno.

La calcemia y fosforemia son normales; en algún caso se ha encontrado un aumento de las fosfatasas alcalinas o un cierto grado de hipotiroidismo.

Interpretación patogénica.

Se admite que, en el proceso normal de la osificación epifisaria, la epífisis cartilaginosa es invadida por vasos, para llevar a cabo así su osificación endondral; este proceso se inicia por múltiples focos excéntricos, aunque el núcleo de osificación suele ser generalmente único y centrado, si bien no es infrecuente ni valorable que en algunas epífisis hagan su osificación completamente normal a partir de varios núcleos en número variable.

El acortamiento longitudinal pseudocondroplásico de los huesos largos que presentan los lactantes afectados de esta displasia suele corregirse con la edad, sin que se presente un enanismo acusado; sin embargo, si el proceso hay que atribuirlo a una alteración íntima de la vascularización de la epífisis, hay que recordar, para los casos que cursan con enanismo, que los vasos que nutren el cartílago germinal de la fisis (vasos E) son ramúsculos epifisarios. La displasia parece asentar esencialmente en el proceso de invasión vascular de la osificación endondral, por lo que en los casos graves hay también alteraciones en el desarrollo diafisario endondral junto a unas epífisis tan hipoplásicas donde únicamente se encuentra un “punteado”, sin aparición alguna de un verdadero núcleo de osificación.

La causa de esta displasia podría ser una alteración íntima y desconocida del cartílago hialino para inducir el proceso de invasión vascular para su osificación. Por “polaridad”, la displasia es más manifiesta a nivel de los huesos cortos y epífisis, en los que la osificación es más activa. Esta alteración sistematizada del cartílago explicaría las alteraciones en los cartílagos traqueales o hioideos y de otros tejidos conectivos (cataratas).

La evolución de esta displasia en los casos que no fallecen en el primer año de la vida es hacia la mejoría espontánea; las epífisis llegan a desarrollarse completamente, aunque con cierta deformación, desapareciendo por completo el “punteado”, y al llegar a la edad adulta se hace inconfundible con la “displasia epifisaria múltiple tardía”.

DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE TARDÍA.

Constituye una displasia de presentación familiar en la que hay una talla reducida por ser los miembros inferiores cortos, junto a unas manos y pies braquidactílicos. En la edad juvenil comienza ya con sintomatología de dolores y limitación de la movilidad de las caderas, rodillas y tobillo, por alteraciones degenerativas precoces en estas articulaciones.

Radiográficamente se muestra la afectación epifisaria como bilateral y simétrica, con aparición tardía de los núcleos de osificación e irregularidades en su desarrollo y “moteado” de los mismos, con retraso de la fusión epifisiodiafisaria. Son siempre las epífisis femorales superiores las más afectadas, apareciendo radiográficamente fragmentadas y con cuello femoral corto y varo; las alteraciones en el desarrollo de la epífisis femoral distal, por su parte, dejan al término del crecimiento unos cóndilos irregulares; la rótula suele desarrollarse a

partir de un núcleo disgregado. Constituye un hallazgo radiográfico típico y frecuente (Fairbank 8, 1946) la orientación oblicua de la epífisis distal de la tibia y la alteración secundaria de la polea astragalina.

Las diáfisis, en general, tienen un desarrollo normal, las metáfisis están ensanchadas y su perfil fisario irregular hasta que se alcanza la fusión epifisometafisaria. Los metacarpianos y menos acusadamente los metatarsianos, aparecen cortos y con epífisis irregulares. El raquis es de configuración radiográfica normal, lo que tiene un valor diagnóstico trascendental para diferenciarla con la espondilodisplasia epifisaria, si bien se aprecia un ligero acuñamiento anterior que recuerda la “cifosis dorsal del adolescente”. Se ha citado la coexistencia de hemivértebras con la escoliosis consiguiente y retardo en la aparición de los núcleos de

osificación del arco neural y apofisarios.

La afectación epifisaria conduce a un cuadro clínico de artrosis múltiples precoces en las que destaca su carácter familiar, particularmente a nivel de las articulaciones coxofemorales, rodillas, tobillos o codo, destacando que el aspecto radiográfico es siempre más acusado que la sintomatología clínica, pues en esta displasia se afecta más el proceso de hemiesferización y conformación de la epífisis que que las características íntimas del cartílago articular, a diferencia de la displasia espondiloepifisaria.

FORMA PSEUDOACONDROPLÁSICA DE LA DISPLASIA EPIFISARIA MÚLTIPLE.

Se distingue por la talla reducida del niño, debida a la menor longitud de los miembros inferiores, junto a una marcha basculante, con un genu varo o valgo bilateral. Radiográficamente se encuentra irregularidad y fragmentación de los núcleos epifisarios, pero sin alteraciones del perfil articular. Las diáfisis son cortas y gruesas y sus metáfisis ensanchadas e irregulares en su perfil fisario. Los somas vertebrales, aunque con irregularidades en su superficie, son de morfología normal, a diferencia de lo que es típico en la displasia espondiloepifisaria; por otra parte, la conformación normal del cráneo y de la pelvis permite también distinguir esta forma como “pseudoacndroplásica”. En la interpretación de esta forma de displasia epifisaria hay que pensar en posibles alteraciones en el crecimiento fisario, por alteración de los vasos E, que han de ser más acentuadas cuanto más acusada sea la alteración displásica fisaria.

HIPERPLASIAS EPIFISARIAS

DISPLASIA EPIFISARIA HEMIMÉLICA.

Cabe incluir como representante de este grupo a la llamada “displasia epifisaria hemimélica” (Fairbank⁹, 1956) o “aclasia epifisaria del tarso”, verdadera displasia epifisaria hiperplásica, aunque tan solo afecte a una porción o vertiente epifisaria; su localización habitual y típica es el astrágalo, aunque puede presentarse en otros huesos del tarso, escafoides o primera cuña y en las epífisis distales de la tibia o del fémur.

En su localización astragalina o en la epífisis distal de la tibia, clínicamente se manifiesta por un abultamiento progresivo del tobillo, con limitación de su movilidad, que aparece en los primeros años de la vida, llevándolo a una deformación en varo o en valgo. El hallazgo radiográfico patognómico (Trevor²¹ 1950) lo constituye una alteración en la configuración del astrágalo o de la epífisis afecta por un exagerado desarrollo de su porción anterior o posterior, lateral o medial, con un “pinzamiento” a este nivel de la línea articular; el resto del hueso o de la epífisis es de análogo tamaño y morfología que la del lado no afecto (fig. 5, a y b).

Este crecimiento asimétrico con protuberancia del perfil epifisario simula en su morfología radiológica, y aun en su histología, a un osteocondroma de ancha base de implantación, con el que cabe confundirlo el no conocedor de esta displasia; sin embargo, puede diferenciarse, ya que en su desarrollo ulterior esta protuberancia epifisaria no tiende, como los osteocondromas, a emigrar hacia la diáfisis en el curso del crecimiento longitudinal del hueso.

Cabe interpretar patogénicamente esta displasia epifisaria hemimélica como una alteración hipertrófica y asimétrica en el curso del proceso normal de hemiesferización epifisaria, debido a una alteración en la dirección del crecimiento polar de la misma por exceso de cartílago epifisario osificable en un lado de la epífisis cartilaginosa de los huesos largos o del núcleo de

osificación del hueso corto afecto (astrágalo, escafoides, cuña, etc.).

La intervención quirúrgica para regularizar el tamaño y morfología de la epífisis resecando la prominencia correspondiente puede ser similar a la resección de un osteocondroma muy sesil.



Fig. 5 Niña de 2 años de edad, diagnosticada de displasia epifisaria hemimélica en pie izquierdo, localizada en el astrágalo con prominencia posteroexterna del mismo y con una morfología de los pies en valgo del retropie. a) Radigrafía de perfil, en la que se observa el gran desarrollo global del astrágalo y de la deformación osteocondral posterior. b) Radigrafía dorsoplantar que comprueba el desarrollo desproporcionado del astrágalo. (caso publicado por Dr. Balen)

b)

DISTROFIAS EPIFISARIAS

DISGENESIA EPIFISARIA DEL HIPOTIROIDISMO.

En el curso del desarrollo esquelético, la insuficiencia de hormona tiroidea (hipotiroidismos primitivos congénitos o adquiridos e hipotiroidismos secundarios hipopituitarios) origina una “digenesia epifisaria”, manifestada radiográficamente por una ausencia o retardo en la aparición normal de los núcleos de osificación, los cuales, en los casos más intensos, llegan a originarse por coalescencia, a partir de múltiples focos puntiformes, para formar finalmente un núcleo único central, aunque irregular en sus contornos y homogeneidad radiográfica.

Las epífisis más afectadas son la proximal del fémur (donde la fragmentación epifisaria y la deformidad del cuello en varo es muy evidente) (fig. 6) y la del húmero; también lo son las distales de la tibia, peroné y del radio, las de los metacarpianos y las falanges. Los núcleos de osificación correspondientes a los huesos cortos aparecen con notable retardo, y especialmente están afectados los correspondientes a los huesos más sometidos a la carga (escafoides y cuñas del pie, hueso grande del carpo); por análogas razones mecánicas se encuentra con cierta frecuencia deformado el soma de la duodécima dorsal y primera vértebra lumbar, provocando una cifosis. El cuadro radiográfico se completa con un engrosamiento relativo de la cortical diafisaria con reducción de la amplitud de la cavidad medular, e igualmente el mayor espesor de las tablas de los huesos de la bóveda lleva a una desaparición casi completa del diploe; los senos faciales están poco neumatizados, y en cambio, la fosa pituitaria está agrandada.

Interpretación patogénica.

Al margen de los datos analíticos y manifestaciones clínicas extraesqueléticas, propios de los estados de hipotiroidismo infantil, hay que diferenciar desde el punto de vista óseo, tanto en la experimentación animal (Walkek 24, 1957) como en la clínica pediátrica, las manifestaciones propias de los estados de hipotiroidismo primitivo de las manifestaciones radiográficas que pueden encontrarse en los hipotiroidismos hipofisarios.



Fig. 6. — V. M. V. Varón, siete años. Antecedentes claros de mixedema. Imagen radiográfica con afectación bilateral de ambas caderas, superponible a un Perthes si no fuera por el antecedente bocioso.



Fig. 7. — M. M. M. Varón, veintiocho años. Enfermo de pequeña talla con antecedentes bociosos familiares (tía y abuelo, pequeña talla). Evidente hipotiroidismo (metabolismo basal — 2 por 100). Radiografía de caderas que muestra imágenes superponibles a la necrosis cefálica o a la osteocondritis disecante de cadera.

En esquema hay que recordar que la hormona somatropa hipofisaria regula el crecimiento óseo porque estimula la condrogénesis, particularmente la actividad mitótica de los condrocitos del área de crecimiento de la fisis de los huesos largos, por lo que su hiperfunción lleva al gigantismo y su hipofunción al enanismo, principalmente. La hormona tiroidea, en cambio, rige la osteogénesis; o sea, la maduración ósea; es decir, el proceso general de osificación endocrinal y también membranosa; su acción parece asentar ya en el estadio postmitótico de los condrocitos, modificando la calciofilia de su sustancia intercelular (Dziewatkowski⁶, 1957) necesaria para que se dé la invasión vascular osteógena. A nivel de la epífisis de los huesos largos habrá, por tanto, un retardo en la aparición radiográfica de los núcleos de osificación correspondientes, así como en su progresivo desarrollo hasta la final fusión epifisometafisaria. La radiografía de los huesos del carpo es, por su parte, una exploración muy ilustrativa para el control evolutivo de los hipotiroidismos infantiles. A nivel de la fisis hay un retraso en la

evolución del área de transformación, por lo que con frecuencia se producen líneas de detención de crecimiento. Ambas alteraciones epifisarias y metafisarias son la causa ósea del enanismo hipotiroideo.

El engrosamiento relativo de las corticales diafisarias y de las tablas de la bóveda craneal así como la escasa neumatización de los senos frontales se atribuye a una menor actividad de los osteodastos; el retraso en el cierre de la fontanela y desaparición de las suturas en los niños expresa también una alteración en la osificación membranosa. Es admisible que la acción íntima de la insuficiencia de la hormona tiroidea en el tejido óseo sea debida a que afecte la síntesis del RNA en conjunto en todas las células osteógenas (osteoblasto, osteocito y osteoclasto).

En los hipotiroidismos acentuados, el aspecto radiográfico a nivel de las epífisis es idéntico al descrito en la forma infantil o “punctata” de la displasia epifisaria múltiple, con la que puede confundirse; pero si bien ambas tienden en su evolución espontánea hacia el normal desarrollo epifisario por coalescencia de los múltiples focos puntiformes, la rapidez con que esto se lleva a cabo bajo la acción de la hormona tiroidea permite distinguir cuándo una epífisis punctata es debida a un cretinismo hipotiroideo y no a una enfermedad de Conradi.

DISOSTOSIS EPIFISARIAS

ENANISMO DIASTRÓFICO.

Fue descrito y denominado así por Lamy y Maroteaux¹¹ (1960) porque, al lado de la cortedad de la talla, presentan sus principales deformidades unas particularidades características (del griego *dyastrophio* = retorcido), cabe incluirlo como una disostosis epifisaria (Rubín¹⁷, 1966), pues aunque están muy afectadas las epífisis, las alteraciones alcanzan en conjunto a todos los huesos largos, alargados y cortos.

Cuadro clínico.

En el recién nacido destaca la cortedad de su talla, debida al menor desarrollo en longitud de las extremidades inferiores (enanismo micromélico), junto a deformidades en pies y manos.

Los pies están deformados en equino varo, muy estructurados del tarso (pie zambo rígido); los dedos son cortos y retorcidos, y en conjunto, como desviados en ráfaga en sentido medial, particularmente el dedo gordo.

En las manos destaca el pulgar, típico por su menor desarrollo y posición en abducción y oposición acusada (pulgar “de autostopista”), dejando así una comisura amplia con el dedo inmediato que, como los restantes, está también incurvado (fig. 8, a, b y c).

La marcha se hace difícil no sólo por las deformidades de los pies, sino por la afectación acentuada de ambas caderas y rodillas, dada la deformidad epifisaria y las subluxaciones producidas por la carga y la laxitud. Los hombros y codo aparecen igualmente deformados, y el raquis con una escoliosis dorsolumbar, junto a una cifosis dorsal.

Todo ello le da un aspecto morfológico inconfundible, a lo que se une como rasgo típico y patognomónico la deformidad del pabellón auricular, muy engrosado a nivel del lóbulo y plicado en el surco del hélix.

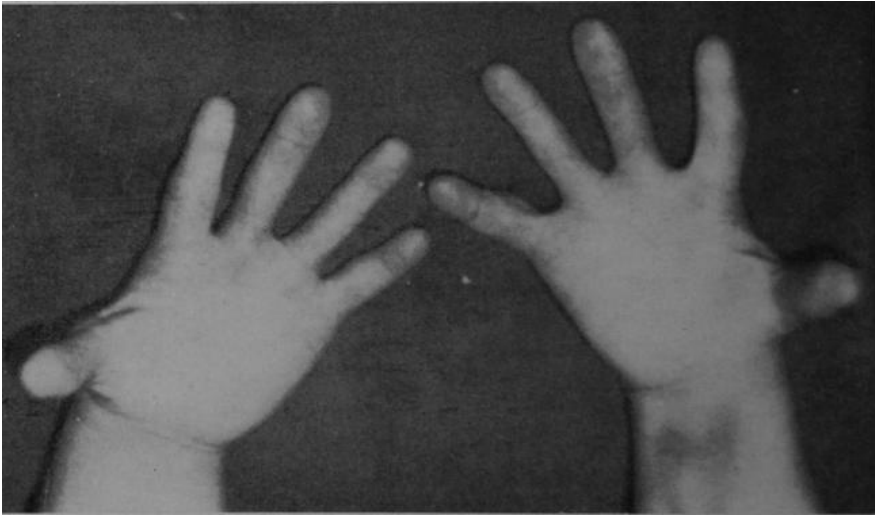


Fig. 8, a. — Niña, nueve años. Enanismo distrófico. Morfología típica de la mano: pulgar corto con hiperabducción y oposición, segundo dedo ligeramente incurvado, así como los restantes.

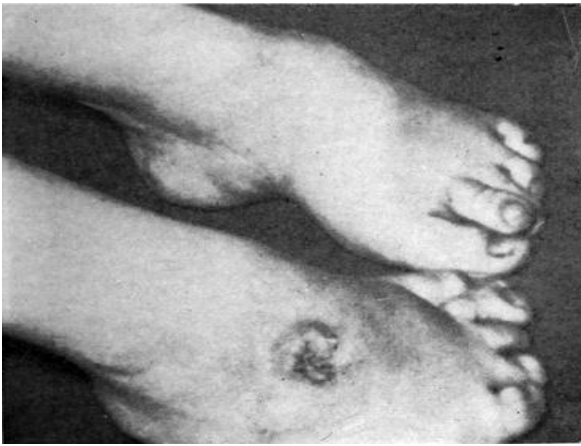


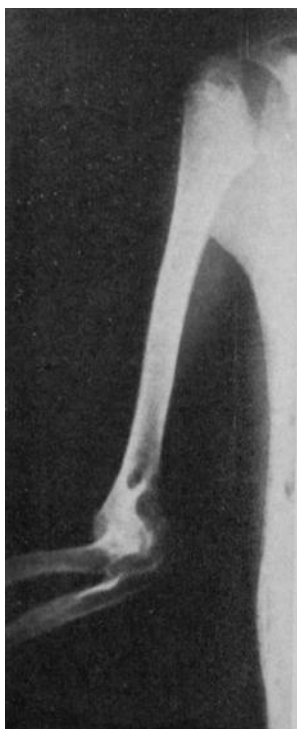
Fig. 8, b. — Aspecto de los pies, en acentuado equino varo desviación de ráfaga delos dedos retraidos



Fig. 8, c. — Morfología típica de la oreja: lóbulo engrosado, plicatura del hélix con el surco del mismo muy acentuado y aspecto acuminado de su borde libre.

En una exploración radiográfica sistematizada se encuentran, en general, las diáfisis de los huesos largos cortas y hasta incurvadas (particularmente el fémur), y sus metáfisis ensanchadas. Los núcleos de osificación epifisaria aparecen con retraso y alteraciones en el proceso de hemiesferización, por lo que las epífisis desarrolladas son irregulares; las líneas radiotranslúcidas que corresponden a la fisis proximal del húmero y distal del fémur y a las proximal y distal de la tibia presentan un trazo típico en “acento circunflejo”.

La epifisis femoral proximal, así como el acetábulo, están tan intensamente afectados que recuerdan, radiográficamente, a la enfermedad de Morquio. La rodilla suele estar en varo por la deformidad epifisaria, unida a la laxitud articular; en el codo, la deformidad se acentúa por una subluxación posterior del cúbito.



◀Fig. 8, d. — Radiografía de la extremidad superior derecha, que muestra la irregularidad epifisaria, el acortamiento diafisario, la oblicuidad de la línea fisaria y, a nivel del codo, ligera luxación posterior.

▶Fig. 8, e. — Escoliosis dorsolumbar D5-D12, sin gran alteración de la morfología vertebral



En la mano, los metacarpianos y falanges son cortos y ensanchados y de bizarra morfología, destacando el primer metacarpiano por su aspecto triangular. En el pie, la deformidad afecta a todos los huesos del tarso por el acusado equino varo del pie.

En el raquis, a pesar de la escoliosis o de la cifosis dorsal, la normal morfología de los somas vertebrales está conservada sin platiespondilia alguna; en el raquis cervical puede encontrarse cierto grado de subluxación a nivel de las vértebras cervicales medias, con un aspecto que no debe confundirse con una impresión basilar del cráneo, el cual, en esta disostosis, no suele presentar ninguna deformidad (figura 8, d, e, f y g).

Interpretación patogénica.

Dadas las diversas alteraciones que presenta el enanismo diastrófico cabe incluirlo como una

disostosis, debida a una afectación del proceso general de condricación esquelética, aunque también extendida a otras estructuras neuromesodérmicas, como lo demuestra la presencia de escoliosis, laxitud ligamentosa, pies zambos, alteraciones electromiográficas en ciertos casos estudiados, lo que demuestra una alteración mesodérmica más amplia que una simple alteración general del proceso de condricación del esqueleto.



Fig. 8, f. — Radiografía del pie: metatarsianos y falanges muy cortos y deformados en su diáfisis y epífisis, con desviación en ráfaga medial de todos los dedos.



Fig. 8, g. — Radiografía de la mano: metacarpianos cortos y anchos particularmente del primero, de morfología bizarra y triangular.

Bibliografía

1. Allensmith, M., y Senz, E.: "Chondrodystrophia congenita punctata (Conradis disease): Review of literature and report of case with unusual features". *A. M. A. J. Dis. Child.*, 100, 109, 1960.
2. Balen Bejarano, E.: "Displasia epifisaria hemimelica". *Rev. Esp. de Cirugia Osteoart.*, 6, 32, 1971.
3. Bralsford, S. F.: "Condro osteodystrophy". *J. Bone Joint Sure.*, 34 B 53 1952.

4. Conhadi, E.: "Vorzeitiges Auftreten von Knochen und eigenartigen Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia fetales hypoplastics: Histologische und Röntgenuntersuchungen". *Jahrb. Kinderh.*, 80, 86, 1914.
5. Coughlin, E. J., Jr.; Guare, H. T., y Moskovitz, A. J.-. "Chondrodystrophia calcificans congenita". *J. Bone Joint Surg.*, 32 A, 938, 1950. '
6. Dziewatkowski, D. L.: "Sulphomucopolysacharides in tyroidectomized mice". *J. Exp. Med.*, 105, 69, 1957.
7. Fairbank, H. A. T.: "Condro osteodystrophy Morquio-Brailsford type". *J. Bone Joint Surg.*, 31 B, 291, 1949.
8. Fairbank, H. A. T.: "Dysplasia epiphysalis multiple". *Proc. Roy. Soc. Med.*, 39, 315, 1946
9. Fairbank, H. A. T.: "Displasia epiphysialis hemimelica (tardoepiphysialis aclasis)". *J. Bone Joint Surg.*, 38 B, 237, 1956.
10. Lamy, M., y Ma hot eaux, P.: "Les Chondrodystrophies genotypiques". *L'Expansion Scientifique Française, Paris, 1961.*
11. Lamy, M., y Maroteaux, P.: "Le Nanisme diastrophique". *Presse Med.*, 52, 1977, 1960.
12. Leeds, N. E.: "Epiphyseal displasia multiplex". *Am. J. Roentgenol.*, 84, 506, 1960.
13. Martens, Tanche y Mulier: "Dysplasia epiphysealis hemimelica". *Acta Orthop. Belg.*, 34, 625, 1968.
14. Morquio, L.: "Sur une Forme de dystrophie osseuse familiale". *Bull. Soc. Pediat.*, 27, 145, 1929.
15. Navarro, A., y Comar, F.: "El enanismo diastrófico". *Rev. Esp. de Cir. Osteoart.*, 28, 267, 1 970.
16. Rorins, M. M.; Stevens, H. F., y Linker, A.: "Morquio's Disease: An Abnormality of Mucopolusacharide Metabolism". *J. Pediat.*, 62, 881, 1963.
17. Rubin: *vDynamic Classification of Bone Dvsplasias*". *Year Book Med. Publ. Chicago, 1969.*
18. Selakovich, W. G., v White, J. W.: "Chondrodystrophia calcificans congenita". *J. Bone Joint Surg.*, 37 A, 1271. 1955. 122
19. Silverman, F. N.: "Displasies epiphisaires. Entite ' proteiforme". *Ann. Radiol.*, 4, 833, 1961.
20. Stawbure: "Mucopoly sacharidosis". 1973
21. Tata, J. R.: "The formation and distribution of ribosomes during hormoneinduced growth and development". *Biochem. /.*, 104, 1, 1967.
22. Theodorou y Lanilis: "Dysplasia epiphysialis hemimelica (Epiphyseal Osteochondromata). Report of two cases and reviews of the literature". *Helv. Paediat. Acta*, 2, 195, 1968.
23. Trevor, D.: "Tarso epiphysial aclasis". "A congenital error of epiphysial development". *J. Bone Joint Surg.*, 32 B, 204, 1950.
24. Walker, D. G.: "An essay of the. skeletogenic effect of 1 tri-iodothyronine and its acetic acid analogue in immature rats". *Bull. Johns Hopk., Hosp.* 101, 101, 1957.

25. *W(2 (k:, L.: "Epiphyseal dysgeneses associated with hipotyroidism". Am. J. Dis. Child., 61, 13, 1941*
26. *Zellweger, H.; Ponseti, J. V.; Pedrini, V.; Stamler, F. S., y Noorberg, K.: "Morquio-Ulrichs Disease.. Report of 2 cases". J. Pedial., 59, 549, 1961.*

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES DEL CARTILAGO FISARIO

DISPLASIAS FISARIAS

Displasias fisarias por hipoplasia del área proliferativa

ACONDROPLASIA CONGÉNITA (Parrot, 1878) (Condrodysplasia fetalis, Kaufmann, 1898.)

La displasia alcanza, en conjunto, a todo el proceso de osificación endocranal del esqueleto, pues consiste en una inhibición parcial o total del proceso de crecimiento intersticial condrocítico; sin embargo, no parece alterarse la formación del cartílago articular y escasamente el proceso de osificación endocranal epifisario; por otra parte, la osteogénesis membranosa y perióstica se lleva a cabo normalmente.

Cuadro clínico.

La acondroplasia, como causa de enanismo, es conocida desde antiguo y descrita su morfología como típica e inconfundible en todos los tratados clásicos, recogida en obras maestras de la pintura universal, ya que sin duda es la condrodysplasia más frecuente, y por otra parte, la resistencia física de los afectos les permite alcanzar edades avanzadas, y con su mentalidad despierta conviven como miembros activos de la sociedad desempeñando trabajos en los que aprovechan sus condiciones (acróbatas enanos).

Su reducida talla es debida, más que a la cortedad del tronco a la menor longitud de las extremidades inferiores, por lo que el centro del cuerpo queda situado por arriba del nivel del ombligo. Contribuye a su menor estatura la acentuada lordosis de su raquis lumbosacro, con acentuada ensilladura lumbar y prominencia de las nalgas y del abdomen, así como que sus miembros inferiores no sólo son cortos, sino también incurvados, en un acentuado genu varo fémoro-tibial. La cabeza destaca por su volumen y prominencia frontal (hidrocefalia acondroplásica), contrastando con una cara en general pequeña, en que la mandíbula sobresale con cierto prognatismo, que contrasta en el perfil con una nariz ancha y achatada en silla de montar; la boca suele quedar semiabierta, pues aloja una gruesa lengua.

El tórax es ancho en el diámetro transversal de los hombros, estrecho en el diámetro anteroposterior por su esternón aplanado. Los miembros superiores cortos, más el brazo que el antebrazo, permiten a la mano que alcance tan sólo la región trocantérea del muslo en la posición erecta (fig. 1, a).

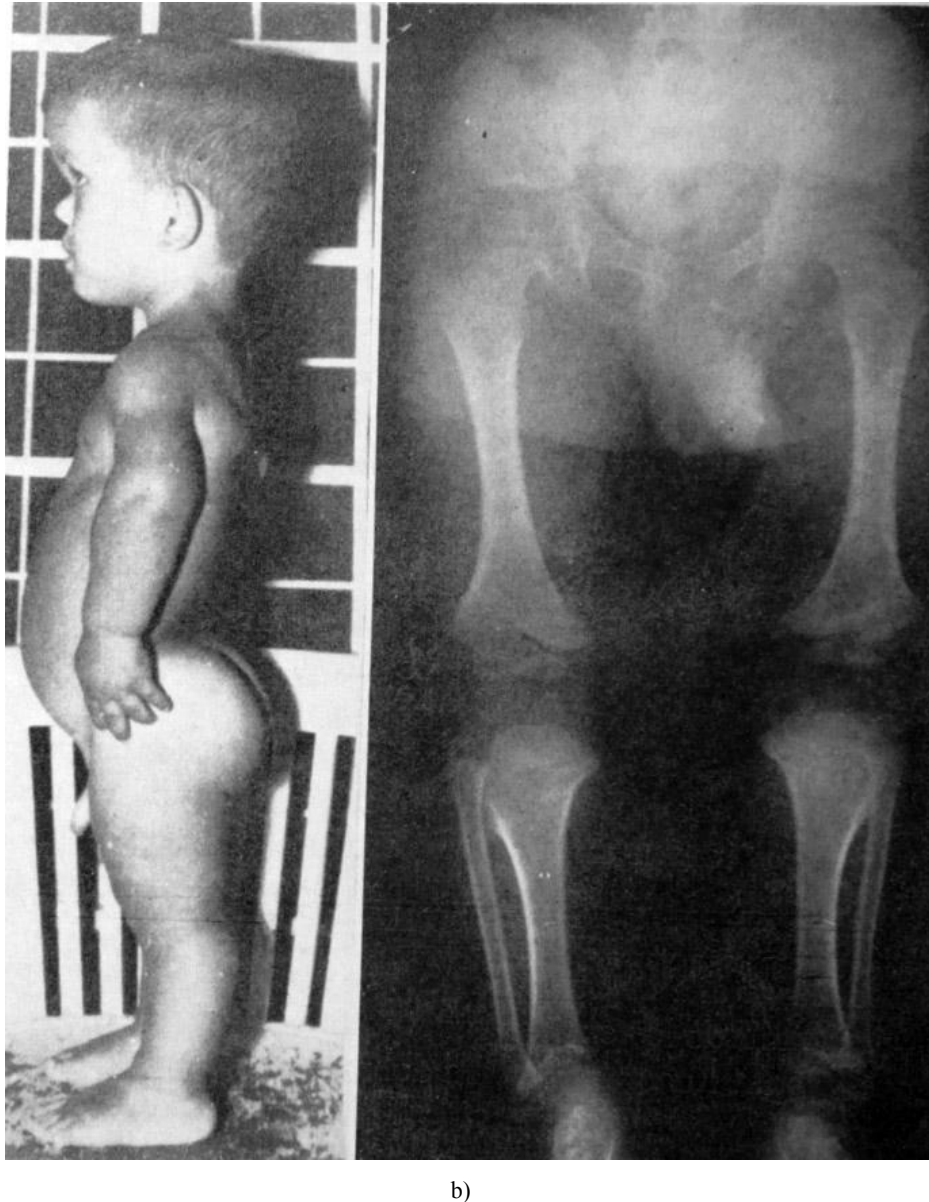


Fig. 1, a. — Niño de cuatro años de edad. Acondroplasia. Aspecto morfológico típico.

Fig. 1, b. — Radiografía extremidades inferiores, que muestran el acortamiento de los huesos largos, metafisis ensanchadas que desbordan a un lado y a otro de la epífisis, de desarrollo de aspecto normal.

Los dedos de la mano, como los de los pies, son cortos y anchos; en la mano destaca la análoga longitud de los huesos de los cuatro dedos largos (“manos en tridente” o mejor “en tenedor”), a su vez ensanchados en su base e incurvados (“dedos en espátula”), particularmente el tercero, que queda más desviado del cuarto, dejando entre los dos una abierta comisura en V.

Su nivel intelectual es despierto o deficitario, sin relación con la intensidad de su hidrocefalia. Una musculatura desarrollada, junto con su corta talla, les da el aspecto de pequeños Hércules, capaces de realizar ejercicios y movimientos con una acrobacia cómica.

Aunque cierto número de acondroplásicos mueren en los primeros meses de la vida, probablemente por conflictos neurológicos de su hidrocefalia, la mayoría suelen desarrollarse con un buen estado de nutrición, con una actividad sexual y fertilidad notable; en su descendencia se evidencia el carácter hereditario dominante de esta displasia. En el 80 por 100, la acondroplasia aparece esporádicamente, sin antecedentes familiares; tan sólo parece

señalarse que, con frecuencia, son hijos de madres añosas; cabe, genéticamente, considerar estos casos esporádicos, producidos por una mutación con transmisión autosómica dominante y regular.

Exploración radiográfica.

Es típica y patognomónica. Así se encuentra una cortedad de todos los huesos largos, más acusada en los proximales húmero y fémur (micromelia rizomélica); sus diáfisis están aparentemente ensanchadas, si bien la cortical, en su grosor absoluto y relativo, guarda normal proporción con la cavidad medular, pues es el acortamiento y silueta rectangular de la diáfisis lo que proporciona la impresión de ser desproporcionadamente anchas. Las metáfisis están evidentemente ensanchadas y su perfil fisario es escotado, incurvado o en acento circunflejo. Los huesos alargados; metacarpianos, metatarsianos y falanges, son también cortos y aparentemente más anchos (figs. 1, a, b, c y d).

La pelvis del acondroplásico presenta un aspecto radiográfico típico y de gran valor diagnóstico (Cafey 5, 1958); por sus diámetros transversos y oblicuos cortos y un sacro estrecho que parece articularse con el ilíaco a un nivel más bajo, la excavación pélvica es más ancha en su estrecho superior que en el inferior, por lo que la silueta de su contorno recuerda a una copa de champaña. El ilíaco, acortado longitudinalmente, presenta un aspecto cuadrangular y con una escotadura ciática muy angosta que queda casi al mismo nivel radiográfico del techo del acetábulo, que destaca por su horizontalidad (fig. 1, e).

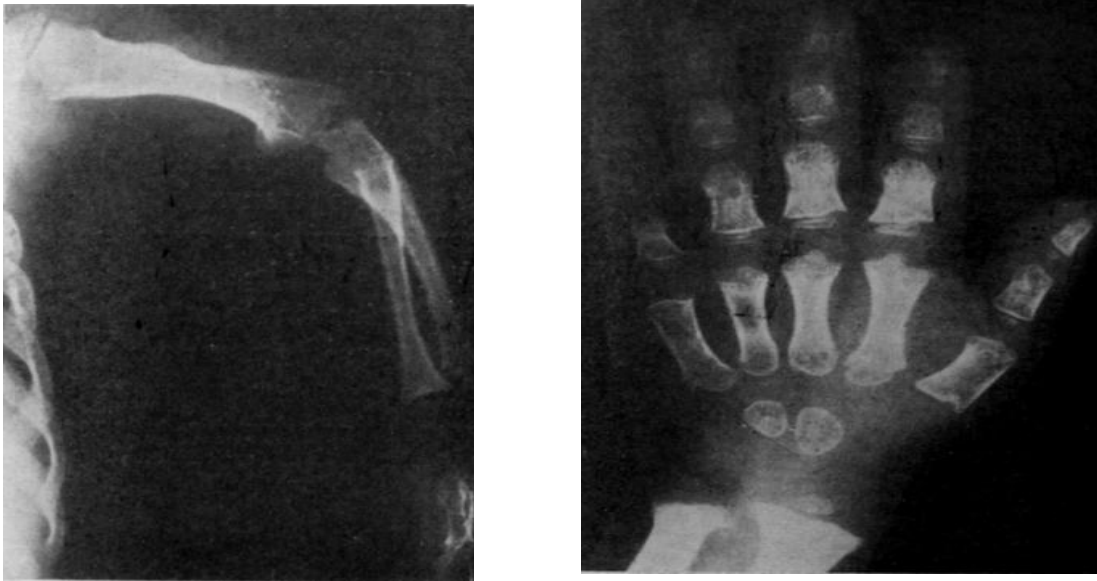


Fig. 1, c.— Acentuada alteración acondroplásica del húmero en relación con los huesos del antebrazo.

Fig. 1, d. — Radiografía de la mano, que muestra la alteración acondroplásica de los metacarpianos y falanges con parecida longitud de los dedos largos, “mano en tridente”.

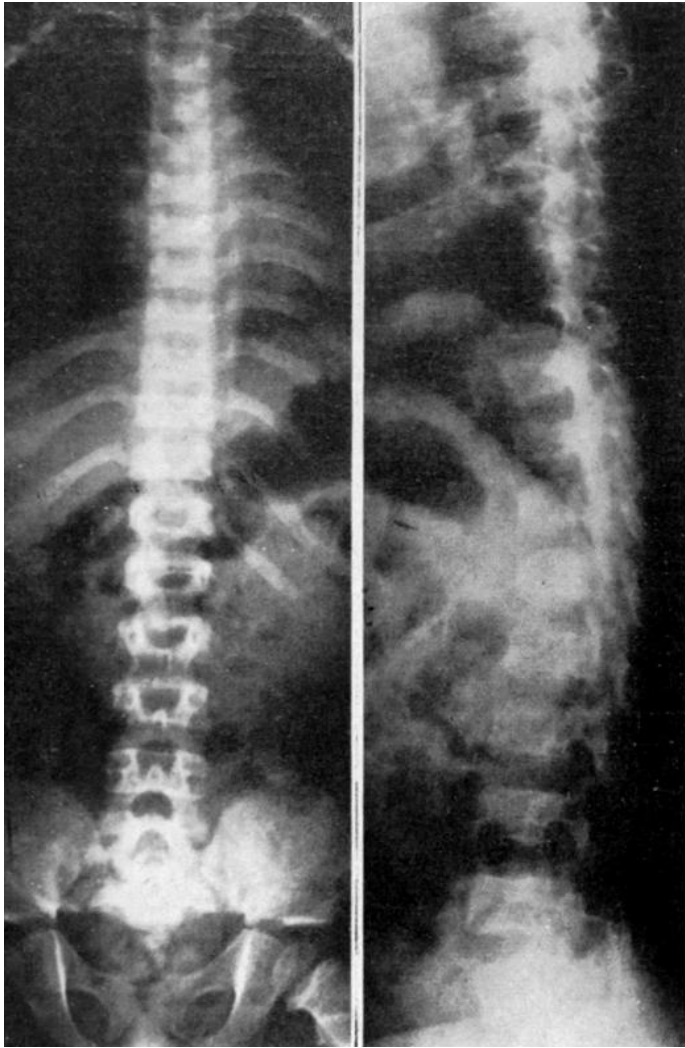


Fig. 1, e. — Radiografía anteroposterior de todo el raquis, incluyendo pelvis. En ésta destaca la cortedad y aspecto cuadrangular del iliaco, con una escotadura ciática muy angosta situada al mismo nivel que el techo acetabular, que es, por su parte, completamente horizontal. Se muestra la menor distancia interpedicular de las últimas vértebras lumbares en relación con las vértebras dorsales, correspondiendo a un menor desarrollo del conducto raquídeo.

Fig. 1, f. — Radiografía de perfil que muestra irregularidades de los somas de las primeras lumbares, relativamente poco desarrollados, así como los pedículos más estrechos.

El raquis acondroplásico presenta como típico el que, a diferencia del raquis normal, en el que la distancia interpedicular en la radiografía anteroposterior se va ensanchando progresivamente desde el raquis cervical a la quinta lumbar, donde el canal vertebral alcanza su mayor anchura en el raquis acondroplásico; por el contrario, la distancia interpedicular a nivel de la quinta vértebra lumbar es más estrecha, a partir de la cual se van ensanchando progresivamente en las vértebras superiores. En la radiografía lateral, los somas de la región dorsolumbar

aparecen ligeramente cuneiformes y más pequeños, los pedículos más estrechos y la cara posterior de los somas lumbares cóncava, mostrando el menor desarrollo que tiene la luz del canal raquídeo lumbar y el riesgo que presentan a lo largo de la vida los acondroplásicos de sufrir, como consecuencia de hernias o protrusiones de sus gruesos discos lumbares, compresiones radiculares masivas (paraplejías) (fig. 1, f).

El cráneo acondroplásico muestra en la radiografía lateral el aumento desproporcionado del desmocráneo con respecto a la cara y particularmente a la base del cráneo, dado el escaso desarrollo del condrocáneo; la silla turca es pequeña, y el foramen magno, estrecho. El ángulo formado por una línea tangente al plano etmoidal y otra al clivus, que normalmente alcanza valores de 120° , en la acondroplasia es mucho menor (85 a 90°). La mandíbula destaca del resto de los huesos faciales, de proporciones y dimensiones normales.

La marcha es típica y basculante, aunque los movimientos son seguros y coordinados. La cadera, a pesar de su morfología, no parece particularmente sujeta a sufrir artrosis precoces; los pies cortos y los peronés relativamente largos son causa de cierta inestabilidad en la sustentación (fig. 2).



Fig. 2. — Mujer de veintiocho años, con acondroplasia congénita. Genu varo típico del acondroplásico en la edad adulta, con manifestaciones artrósicas precoces.

Las complicaciones neurológicas son debidas a la estrechez del canal raquídeo, con la aparición de síndromes parapléjicos, desencadenados por hernias discales mínimas. La hidrocefalia puede originar, tanto en la edad infantil como en la adulta, cuadros de hipertensión intracraneal por conflictos del tránsito del líquido cefalorraquídeo a nivel de la fosa posterior, dado el escaso desarrollo de la misma y del foramen magno.

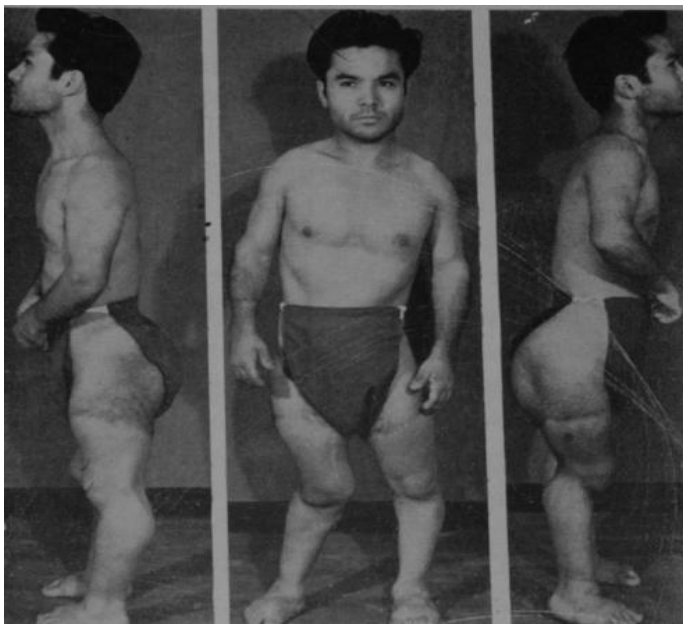


Fig. 3.— H. G. Varón, veintidós años. Acondroplasia. Marcado “genu valgo” derecho.

Interpretación patogénica.

Los estudios histológicos han confirmado que la alteración básica propia de la acondroplasia asienta a nivel del área de proliferación de la fisis, donde el crecimiento intersticial es escaso, así como el proceso de columnación condrocítica, por lo que el crecimiento en longitud de los huesos queda considerablemente afectado; en contraste, la osificación periosteal se lleva a cabo normalmente. En los huesos largos lleva consigo que aparezcan acortados, de aspecto rectangular y con un aparente mayor grosor diafisario, particularmente el húmero y el fémur (micromelia rizomélica), dada la mayor proporción que corresponde a estos huesos proximales en la longitud del miembro correspondiente. Si bien el diámetro de la fisis es normal, pues el proceso de cilindrización no está afectado; las metafisis, sin embargo, aparecen ensanchadas y acampanadas como consecuencia de la alteración en el crecimiento fisario. Hay que recordar a este respecto que en el crecimiento de la diáfisis hay que distinguir, por un lado, el crecimiento en altura de la misma como consecuencia del crecimiento intersticial condrocítico en su área de proliferación (inhibido en la acondroplasia), y el crecimiento en anchura de la fisis debido a la aposición periférica condrocítica a cargo del anillo pericondrial, afectado tan sólo y excepcionalmente en algunas acondroplasias muy severas (acondroplasias hipoplásicas). Como el desarrollo epifisario es normal y la fisis no crece por el centro, la metafisis, al ensancharse, desborda y hasta parece alojar en el seno de su concavidad al núcleo epifisario en desarrollo.

A lo largo del normal desarrollo postnatal del raquis, las vértebras lumbares crecen proporcionalmente en todos sus diámetros más que las vértebras dorsales, pero en el raquis del acondroplásico, la inhibición general en el crecimiento intersticial condrocítico se acusa más en los cartílagos de crecimiento de los pedúnculos de las vértebras lumbares, donde potencialmente es más activo el crecimiento; así, el canal de su raquis lumbar, medido por la distancia interpedicular en la radiografía anteroposterior, muestra ser más estrecho en los niveles bajos que en los niveles altos. Esta estrechez del canal raquídeo lumbar distal, unido a la hiperlordosis con el sacro horizontal, hacen fácil la ruptura y protrusiones de los dos últimos discos intervertebrales, con el riesgo de graves compresiones radiculares parapléjicas; al llegar a la edad adulta tiende a recuperarse la normal proporción del canal raquídeo lumbar y el canal dorsal.

Como el crecimiento de la pelvis se realiza principalmente a nivel de la cresta y de la base del hueso ilíaco, este hueso, en el acondroplásico, aparece más corto y su escotadura ciática muy angosta. El tórax del acondroplásico es aplanado en sentido anteroposterior, porque es sabido que el crecimiento en longitud de las costillas es más activo en su tercio anterior condral que en su porción yuxtavertebral.

En el cráneo, a nivel de la base, los cuatro puntos de osificación del condrocáneo se unen precozmente, con lo que el desarrollo del foramen magno es menor, la base del cráneo está menos desarrollada y, en general, hay una braquicefalia. Las hidrocefalias que aparecen en el acondroplásico suelen ser de tipo comunicante, y por conflicto de tránsito del líquido cefalorraquídeo, a nivel de la fosa posterior y charnela occipitoatlantoidea, era la causa habitual de las muertes precoces de los acondroplásicos.

La protuberancia mandibular se explica porque, a pesar de estar inhibido el crecimiento condral condíleo, se sigue desarrollando la mandíbula, merced al proceso de osificación aposicional membranosa.

La forma tardía de la acondroplasia se la denomina “hipoacondroplasia”, y su diagnóstico, en la edad adulta, se hace por “evidentes” rasgos acondroplásicos en el cráneo y en la cara, pero particularmente en los huesos largos rizomélicos y en la pelvis (causa de partos distócicos); en cambio, el raquis dorsolumbar suele presentar su distancia interpedicular dentro de las proporciones normales, si bien morfológicamente presenta una hiperlordosis lumbar acentuada

y un sacro horizontal.

Displasias por hipoplasia del área de cartilago hipertrófico

CONDRODISPLASIA METAFISARIA (DISOSTOSIS METAFISARIA DE JANSEN, 1934)

Constituye una displasia muy rara que se puede considerar como debida a una incapacidad del cartilago hipertrófico para sufrir el proceso normal de desintegración vacuolar como estadio previo para su calcificación intersticial, por una posible inhibición de las fosforilasas del ciclo de la glucólisis.

Cuadro clínico.

Los escasos casos publicados apenas permiten perfilarlo de forma genérica. En líneas generales hay una hipoplasia muscular generalizada, junto a un retraso mental y un enanismo muy acentuado no sólo por la cortedad de las extremidades inferiores, sino por la acentuada contractura en flexión de las caderas y rodillas, que hace que las extremidades superiores alcancen con sus manos por debajo del nivel de las rodillas y lleguen casi hasta la vecindad del suelo en una ambulación semierecta y simiesca. La cara es hipoplásica, con hipertelorismo y exoftalmos, contrastando con un cráneo grande y braquicéfalo; el tórax ensanchado “en campana” hacen prominencia “en rosario” las conjunciones condrocostales.

Exploración radiográfica.

La imagen radiográfica es la consecuencia de la acumulación, en la metafisis yuxtáfisaria, de masas o conglomerados cartilaginosos de tamaño y configuración irregular que se presentan radiográficamente como áreas radiotraslúcidas de contorno irregular, que no abomban el perfil de la cortical de las metafisis, y aparecen muy ensanchadas; estos acúmulos cartilaginosos son de homogeneidad irregular, por encontrarse en su seno espículas o tractos irregulares de cartilago calcificado.

Se encuentran con preferencia en las metafisis correspondientes a las fisis más activas: distal del fémur y proximal de la tibia, proximal del húmero y distal del cúbito y del radio. Las epífisis, en contraste, mantienen su conformación, tamaño y configuración articular con cierta normalidad; las diáfisis, igualmente en su calibre y espesor cortical, aunque, en conjunto el hueso aparezca muy acortado y deformado.

La pelvis, en general, es hipoplásica en la vecindad de las crestas o base del ilíaco, donde es más activo el crecimiento de este hueso; se alojan también masas cartilaginosas, que en la radiografía se muestran como imágenes pseudoquísticas que disgregan la textura ósea; de forma análoga se pueden encontrar en la rama horizontal del pubis y en el isquion. Los huesos cortos (somos vertebrales, carpo y tarso), al igual que las epífisis, no están afectados, porque tal vez la alteración enzimática causal no alcance a ser suficiente para perturbar su más lenta osificación.

Como condrodistrophia adólescenteum ha sido discutida por Lenk²⁶ (1958) una forma tardía de esta displasia que se descubriría por alteraciones de la osificación metafisaria en la segunda y tercera infancia, aunque más bien podrían tratarse de raquitismos avitaminósicos D o renales, dada su regresión espontánea y ulterior normalización radiográfica.

Displasias por hiperplasia del área proliferativa

ARACNODACTILIA (ENFERMEDAD DE MARFAN, 1896)

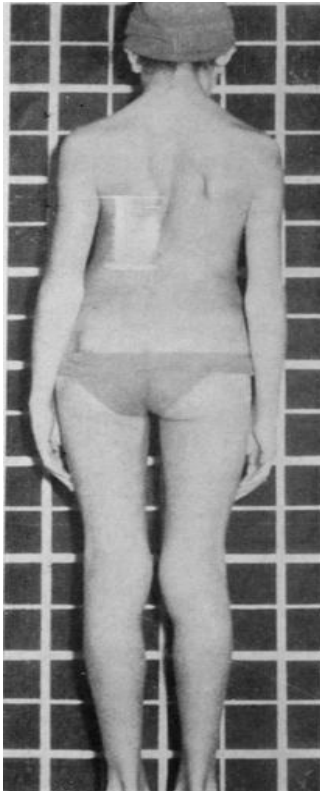
Aunque nos interesan esencialmente las manifestaciones osteo-articulares de la aracnodactilia, el cuadro clínico de esta genopatía dominante y autosómica se complementa con síntomas oftalmológicos y cardiovasculares característicos, al parecer, como expresión de una alteración generalizada y no bien esclarecida de las fibras elásticas del tejido conjuntivo.

Por la interpretación de sus manifestaciones esqueléticas constituye la aracnodactilia la antítesis de la acondroplasia, por lo que se le ha denominado también “hiper-acondroplasia” (Rubin, 1964).

Cuadro clínico.

Su aspecto morfológico típico, aunque se inicia en la primera infancia, no alcanza un aspecto evidente hasta los años de la adolescencia, cuando destaca la desproporcionada longitud y gracilidad de los miembros; este crecimiento desproporcionado de las extremidades inferiores en relación con el tronco lleva a que la distancia del pubis al suelo sea superior a la del pubis al vértex. Aunque las extremidades superiores son igualmente de mayor longitud, la desproporción se hace más acusada en sentido distal; así, el antebrazo parece más elongado que el brazo, y a nivel de las manos, como en los pies, los dedos son muy elongados y puntiagudos (en “pata de araña”). Cuando cierran el puño, el pulpejo del pulgar alcanza el lado medial de la mano. Esta longitud exagerada de todos los huesos largos (dolicoestenomelia de Achard, 1902), junto a una laxitud generalizada de todas estas articulaciones, explica la marcha cimbreante de estos jóvenes (fig. 4, a).

El escaso desarrollo del panículo adiposo y muscular a nivel del tronco hace que se acusen los relieves costales y pélvicos, y el *petus excavatum*, o más raramente un *petus en carina*, y la *cifoescoliosis dorsal*, que se asocian con frecuencia.



◀ Fig. 4, a.—Niña de doce años. Aracnodactilia. Fotografía de espaldas, que muestra la talla aumentada por el crecimiento desproporcionado de las extremidades inferiores; las extremidades superiores son, a su vez, largas y gráciles, en particular el antebrazo y las manos.

▶ Fig. 4, b. — Radiografía que muestra escoliosis dorsolumbar izquierda, así como el aumento de la distancia in-terpedicular a nivel del raquis lumbar, con el aumento consiguiente en la amplitud del canal raquídeo.



La fisonomía facial es bastante característica: aparentan tener más edad y destacan en su perfil una frente vertical y poblada, unas orejas grandes y delgadas con pliegues anormales.

A la inspección de la boca, se encuentran unos dientes largos y apretados y un paladar ojival. Abraham Lincoln fue, tal vez, el paciente de dimensión histórica más importante con un síndrome de Marfan; para personalizarle en un filme basado en su biografía, el actor elegido estaba afecto también de este síndrome.

Los síntomas oftalmológicos son característicos y frecuentes; los presentan más del 50 por 100 de los casos, y son debidos principalmente a una laxitud de los ligamentos suspensorios del cristalino, que llevan a la luxación anterior o posterior del mismo, el cual, además, es pequeño y esférico; hay por ello una gran miopía, que si bien puede corregirse con lentes adecuados puede complicarse con otras manifestaciones oculares : opacidades corneales, desprendimiento de retina, coloboma, glaucoma, etc. Unas escleróticas azuladas son un hallazgo frecuente, aun en la edad adulta.

La debilidad por necrosis de la capa media de los grandes vasos (aorta y arteria pulmonar) lleva consigo el desarrollo de una dilatación aórtica, particularmente de un aneurisma disecante de la aorta ascendente, que es la que recibe el impacto eyector sistòlico, a lo que se une una insuficiencia aórtica y, finalmente, una insuficiencia ventricular izquierda, que, junto con una debilidad general, explica las dificultades que tienen para alcanzar edades superiores a los cuarenta y cinco años.

Se han descrito como manifestaciones asociadas: hernias inguinales, crurales y diafragmáticas, poliquistosis pulmonar o hepática, sordera, elastosis cutánea, etc.

Exploración radiográfica.

Todos los huesos largos, en general, aparecen de acentuada longitud (dolicomorfismo óseo), aunque, por lo demás, morfológicamente normales: diámetro diafisario, espesor cortical, conformación de las metáfisis, epífisis y superficies articulares. Los huesos alargados (metacarpianos y metatarsianos) son los que muestran una gracilidad y aparente delgadez más acusadas, que dan a las manos y a los pies su típica morfología en “patas de araña”. El dedo gordo del pie alcanza en este sentido un particular desarrollo; en la mano, algunos dedos pueden deformarse, incurvándose, particularmente el quinto dedo (clinodactilia) (fig. 4, c).

La pelvis, en contraste con la pelvis acondroplásica, presenta una morfología normal, con unos huesos ilíacos muy desarrollados en sus crestas y con una escotadura ciática amplia; los acetábulos son profundos, con techo de oblicuidad redondeada normal.

El estudio radiográfico, por medición del raquis; demuestra los somas vertebrales bien desarrollados, y el diametro del canal raquídeo, medido por su distancia interpedicular, es, a nivel del raquis normal, de mayor anchura en sus últimas vértebras lumbares. La prepresencia de escoliosis o cifosis que acompañan con frecuencia los cuadros de aracnodactilia bien desarrollados son consecuencia de la laxitud ligamentosa a nivel del raquis, y no a deformidades vertebrales del esqueleto (fig. 10).

El cráneo, como consecuencia de un crecimiento desproporcionado de la base en relación, con la bóveda, aparece, ya a partir del primer año de la vida, grande y dolicocefalo, sin que los huesos de la bóveda lleguen a alcanzar su normal grosor.

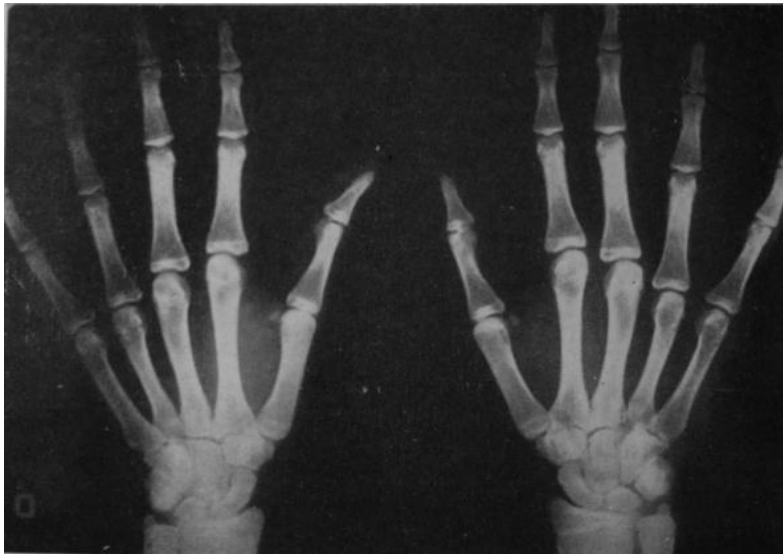


Fig. 4, c. — Radiografía anteroposterior de ambas manos, que muestra la gracilidad y longitud de los metacarpianos y todas las falanges.

La laxitud exagerada de todas las articulaciones explica la marcha desgarbada, el genu recurvatum, los pies planos, etc., así como las frecuentes subluxaciones y luxaciones espontáneas (acromioclaviculares, glenohumerales, etc.), que presentan los cuadros de aracnodactilia, la cual, en sus manifestaciones clínicas, recuerda a la del latirismo experimental en la rata (intoxicación por aminonitrilos o por el *lathirus odoratus*), en la que se reproduce cifoescoliosis, aneurismas saculares o disecantes, hernia, etc., aunque no el gigantismo propio de la aracnodactilia, que parece ser debido a una alteración propiamente fisaria.

Interpretación patogénica.

El aumento en crecimiento en longitud parece ser debido a la mayor actividad proliferativa del crecimiento intersticial del cartílago fisario, si bien su causa íntima nos es desconocida. Las otras manifestaciones no esqueléticas de esta displasia son debidas a la laxitud ligamentosa y a la necrosis de la capa media arterial, a interpretar por una alteración en la síntesis de los mucopolisacáridos y de las fibras elásticas (en este sentido se ha encontrado hiperhidroxiprolinuria); este mismo hecho, a nivel de la fisis, podría estimular de alguna manera el crecimiento proliferativo condrocítico.

Interpretando la aracnodactilia esencialmente como una hiperplasia fisaria, sin afectación de los otros procesos osteogénicos: modelación metafisodiafisaria, tubulización diafisaria, osificación membranosa periostial, desarrollo y hemiesferización diafisaria, se explica que los huesos largos aparezcan de mayor longitud, pero con una morfología epifisaria, metafisaria y diafisaria normal; la gracilidad de su aspecto es tan sólo debida a este crecimiento desproporcionado en longitud, y su menor grosor diafisario es tan sólo aparente o como consecuencia del menor estímulo que supone su escaso desarrollo muscular.

El gigantismo longitudinal de los miembros es más aparente en las porciones distales, manos y pies (dolicomorfismo distal), en contrapunto del acortamiento acondroplásico que asienta en los huesos proximales (micromelia rizomélica). Asimismo, el raquis, con sus vértebras bien desarrolladas y sus pedículos largos y canal raquídeo ancho, constituyen también la antítesis del raquis acondroplásico, como la pelvis, con su ilíaco de contorno y desarrollo con una morfología normal ampliada, en contraste con el ilíaco corto, cuadrangular, y la escotadura

ciática angosta de la pelvis acondroplásica.

HOMOCISTINURIA

La homocistinuria es una alteración congénita de herencia autosómica y recesiva en la que se afecta el metabolismo aminoácido por insuficiencia de una enzima hepática, la cistationina sistetasa, la cual actúa en el paso del aminoácido esencial metionina a cisteína, en el que la vitamina B6 actúa, además, como catalizador (Mudd y colaboradores, 1964). La homocistina y la metionina se acumulan en el suero, líquido cefalorraquídeo y con un consiguiente aumento en la eliminación urinaria. En los afectos de homocistinuria no se encuentra cistionina en el encéfalo, que es normalmente el aminoácido libre que se halla en mayor proporción.

La homocistinuria es una afección metabólica congénita conocida desde 1962 (Carson y Neil). La presencia de homocistina en la orina se identifica con la prueba de Gerritsen, 1962; se añade a unos centímetros de orina otros de cianamida sódica y unas gotas de nitroprusiato sódico, obteniéndose en los casos positivos una coloración roja. Esta acción positiva no permite, sin embargo, distinguir una homocistinuria de una cistinuria, para lo que se requiere una diferenciación electroforética.

Las manifestaciones clínicas de la homocistinuria son muy similares a las de la enfermedad de Marfan, con análogas alteraciones en el crecimiento y desarrollo y manifestaciones en el sistema nervioso, aparato cardiovascular y en el esqueleto. De aquí su interés desde el punto de vista osteoarticular, a pesar de que, por su rareza y reciente conocimiento, apenas hay un centenar de casos publicados.

Los afectados ofrecen un aspecto normal al nacimiento y hasta en los primeros meses de la vida; las primeras manifestaciones son un retraso en la aparición de la marcha, la cual se hace insegura por la acentuada laxitud articular y genu valgo. Con el crecimiento destaca la desproporcionada longitud de las extremidades gráciles y poco musculadas, con el aspecto dolicoestomegálico o aracnodactílico del Marfan. Aparece igualmente escoliosis, bien dorsales o lumbares, deformidades torácicas como "petus excavatum o carino", codo con cúbito valgo y los pies planos-valgos o cavos. Es el genu valgo por la laxitud de rodilla y el pie evertido a la marcha los rasgos de laxitud articular más acusados, pues las manos pueden presentar por el contrario una movilidad restringida, lo que puede servir para hacer el diagnóstico clínico diferencial con la enfermedad de Marfan. El otro hecho diferencial lo constituye la osteoporosis, que, radiográficamente, presenta los efectos de homocistinuria, con vértebras bicóncavas, coxa valga y diáfisis gráciles e incurvadas, con predisposición a fracturas, lo cual, por otra parte, puede llevar a la confusión de la homocistinuria en la edad infantil con la osteogénesis imperfecta.

Las facies es bastante característica, inexpresiva y demacrada, con rosetas malares, prognatismo mandibular y mal oclusión dentaria. Es frecuente la miopía por luxación del cristalino; en algún caso se complica, además, con cataratas o glaucoma congénito.

Todos los aspectos presentan un cierto grado de oligofrenia, que ya en las primeras edades se exagera con la alteración disártrica del lenguaje y el retraso en el aprendizaje de la marcha, dificultad además debida muchas veces a un estado de espasticidad, a esta edad, de las extremidades interiores. En algún caso hay accesos epilépticos con un EEG típico.

El riesgo vital de los afectos de homocistinuria está en la frecuencia con que presentan trombosis venosas y arteriales, con cuadros de hemiplejía, embolia pulmonar, trombosis mesentéricas e infarto miocárdico, etc., en edades juveniles. La aparición de la trombosis

puede estar desencadenada por una intervención quirúrgica; de aquí el particular riesgo quirúrgico de los afectos de homocistinuria. Esta predisposición trombótica está en relación, al parecer, con una anormal adhesividad plaquetaria, junto a una alteración en la capa elástica de la pared vascular.

El tratamiento medicamentoso puede tener una intención etiopatogénica; en este sentido, pueden actuar las dietas alimenticias con algún contenido de metionina, la administración de vitamina B6 y de ácido fólico, ya que este último estimula el paso de la homocistina a metionina.

Displasias por hiperplasia del área de cartílago hipertrófico

ENCONDROMATOSIS MÚLTIPLE. (ENFERMEDAD DE OLLIER, 1899.)

Se puede considerar la encondromatosis como una displasia fisaria consecuencia de una hiperplasia a nivel del área de cartílago hipertrófico; su carácter asimétrico y preferencia distal permite deslindarla de otras condromatosis por proliferación cartilaginosa en el tejido óseo. Con frecuencia se incurre en la confusión de designar como enfermedad de Ollier la osteocondromatosis múltiple o enfermedad exostótica hereditaria, la cual hay que estudiar dentro de las displasias metafisarias.

Cuadro clínico.

Comúnmente no suele diagnosticarse hasta la segunda infancia ante el acortamiento y deformidad evidente de un miembro inferior o más raramente de un miembro superior, en el cual es típico encontrar, además, deformidades por tumefacción a nivel de los dedos de la mano, que aumentan durante el período de crecimiento y aun terminado éste. Excepcionalmente, una fractura a nivel del área encondromatosa puede ser el primer síntoma clínico.

Dado el carácter, muchas veces localizado, de esta displasia, con ausencia de otras manifestaciones esqueléticas o viscerales, suele diagnosticarse como un tumor óseo condromatoso.

Imagen radiográfica.

Como, en esencia, se trata de un condroma de asiento metafisario yuxtadiafisario, se presenta como una imagen radiotranslúcida, triangular u ovoidea, de base paralela y yuxtadiafisaria, con el eje mayor paralelo al propio eje del hueso, con aspecto pseudoquístico de trabéculas paralelas al eje mayor de la imagen; en la metafisis, ocupa una posición excéntrica y hasta subcortical. Con el crecimiento del hueso tiende a emigrar hacia la diáfisis, y con la edad, a desaparecer por osificación, dejando una deformidad residual en la conformación del hueso a su nivel. Esta regresión y osificación espontánea permite, también, distinguir la enfermedad de Ollier del encondroma tumor.

Aunque puede presentarse la encondromatosis de Ollier a partir de cualquier fisis de los huesos largos, son sus localizaciones más frecuentes y de más rápido crecimiento las correspondientes a la metafisis distal del fémur y proximal de la tibia, si bien pueden coincidir estas localizaciones típicas con otras en los otros extremos de éstos u otros huesos largos.

En su asiento típico en las manos o en los pies, los encondromas asientan en la proximidad de la única fisis de los huesos alargados correspondientes (metacarpianos, metatarsianos y

falanges); cuando alcanzan su mayor tamaño llegan a insuflar por entero al hueso, al que deforman y acortan. El carácter asimétrico de esta displasia se confirma también en estas localizaciones disítales, pues con frecuencia puede una mano estar afectada en múltiples huesos de la misma y la otra presentar tan solo alguna lesión aislada.

Así como las vértebras, base del cráneo y huesos cortos del carpo y tarso suelen estar respetados, en cambio pueden encontrarse lesiones encondromatosas en los huesos planos, que radiográficamente se manifiestan por defectos o escotaduras de su perfil: a nivel de la cresta ilíaca, en la sincondrosis isquiopúbica, en la conjunción costocondral, en la escápula en su borde vertebral.

Como consecuencia de las deformidades metafisarias en los huesos largos se producen alteraciones de la orientación de las superficies articulares; en coxa vara o valga, genu varo o valgo, deformidades en la articulación de los dedos de la mano o de los pies.

Interpretación patogénica.

El estudio histológico, practicado en los casos que se extirpe la formación encondral por sospechar su condición tumoral y riesgo de posible malignización, ha demostrado estar constituida por cartílago hialino formado por condrocitos hipertróficos y vacuolados, algunos con degeneración mucoide pero sin ninguna orientación arquitectónica. Como los casos estudiados corresponden ya a encondromas situados en el propio tejido metafisario, no ha podido demostrarse su continuidad con la fisis, lo cual sería sumamente ilustrativo para confirmar esta interpretación patogénica de islotes de condroblastos incapaces de madurar e involucionar, pero que en cambio mantienen su capacidad proliferativa intersticial y desarrollo hipertrófico, quedando así aislados del resto de la fisis, que sigue su normal proceso de evolución hacia la osificación; esta área condral así aislada supone una detención del crecimiento longitudinal fisario a su nivel; sin embargo, el proceso de modelación y osificación metafisaria se lleva a cabo normalmente, e igualmente el proceso de cillindrización diafisaria. Sus localizaciones preferentes están determinadas por la mayor capacidad potencial de crecimiento de las fisis, más activas en los huesos largos, en los huesos anchos, a las áreas de crecimiento más activo de los mismos.

El carácter no hereditario, unilateral, localizado y periférico de la mayoría de los casos de esta displasia, inclinaría a interpretarla como una disostosis; sin embargo, la existencia de formas generalizadas, análogas a las formas unilaterales, monomélicas o acras, hace que se considere como una displasia generalizada, tal vez a la forma hemilateral sería a la que debería reservarse la denominación de enfermedad de Ollier.

Maffucci³¹ (1881) describió la asociación de angiomatosis y condromatosis de la mano, de aparición preferente en varones, constituyendo un síndrome en el que la hiperplasia angiomatosa de las partes blandas con presencia de flebolitos no siempre guarda relación topográfica con las lesiones condromatósicas; otro argumento para pensar en el posible carácter disostósico, al menos, de este síndrome.

Han habido distintos intentos de producir experimentalmente esta displasia para explicar su patogenia. Bentzon² (1924) creyó reproducirlas por resección de la inervación simpática de la arteria nutricia del hueso en el conejo; más recientemente, Langenskiöld y Edgren²⁵ (1950), con irradiación selectiva del centro de la diáfisis; en realidad, con esta técnica no se consigue más que una degeneración vacuolar de un área condrocítica y su incapacidad para sufrir su ulterior transformación calcificante, pero no una verdadera proliferación condrocítica, que es lo fundamental para interpretar esta displasia fisaria.

DISTROFIAS FISARIAS

La fisis, como cualquier otra estructura de activo crecimiento, es sumamente sensible a todos los estados de déficit nutritivo (hipoproteinemia, enfermedades infecciosas, déficits carenciales, avitaminosis, intoxicaciones, hipervitaminosis, etc.); como consecuencia, la condrogénesis intersticial del área proliferativa se inhibe y la invasión vascular en el área de osificación se detiene, con lo que se forma una lámina de tejido óseo duro que radiográficamente señala esta detención de crecimiento condral con las conocidas “líneas de Harris”.

Múltiples ejemplos experimentales señalan cómo distintos factores de forma inespecífica afectan el crecimiento fisario; así, la avitaminosis A detiene la condrogénesis fisaria y desorganiza las columnas de condrocitos; por el contrario, la administración excesiva de vitamina A detiene la osteogénesis metafisaria; los estados de avitaminosis C llevan consigo una formación defectuosa de la sustancia intercelular condral que le hace perder su normal calciofilia, la colágena se forma defectuosamente, por lo que la invasión vascular osteogénica encuentra un substratum no apto, con lo que se realiza deficitariamente, a lo que se unen también las alteraciones que en la pared de los capilares lleva consigo la avitaminosis C (hemorragias). Las hormonas gonadales, como la hormona tiroidea, estimulan el cierre epifiso-metafisario, con desaparición de la fisis, pero su acción no es directa, sino merced a una inhibición que ejercen sobre la secreción de la hormona somatotropa hipofisaria.

Como distrofias fisarias primitivas y representativas hay que incluir el gargolismo como expresión de una alteración enzimática metabólica específica, y las displasias por alteración de la secreción de la hormona somatotropa, dada su acción específica sobre el crecimiento condral fisario.

GARGOLISMO (ELLIS Y COLS., 1936)

SÍNDROME DE HUNTER-HURLER, 1917-19

Desde 1953, con Brante⁴, se identifica una alteración enzimática genética autosómica y recesiva de la célula conjuntiva en el metabolismo de los mucopolisacáridos o en su unión proteica (mucopolisacaridosis), que se detecta por la eliminación urinaria aumentada de sulfato de condroitin B y sulfato de heparina (Meyer, 1958) y el almacenamiento celular protoplasmático de un complejo mucopolisacárido y un glicolípido. Las manifestaciones clínicas no sólo son óseas y articulares, sino principalmente extraesqueléticas: hepatoesplenomegalia, oligofrenia, opacidades corneales y esclerodermia como las más características.

Cuadro clínico.

Constituye una genopatía poco frecuente, de aspecto morfológico característico, que comienza a perfilarse a partir del primer año de la vida; destaca, junto a una talla corta, un tórax con protrusión esternal y, sobre todo, ensanchado en su base, sobre el cual parece que la cabeza asienta directamente sobre el tronco, dada la cortedad del cuello; una cifosis dorsodumbar, y un abdomen globuloso, complicado frecuentemente con hernias umbilicales o inguinales.

Lo más típico es la facies: “facies en gárgola”; en una cabeza grande y escafocefálica, surcada por ostensibles venas epicraneales y revestida de cabellos finos y sedosos, destaca en el perfil la cara con su frente abombada, rebordes orbitarios prominentes, labios abultados, contrastando

con una mandíbula hipoplásica de la que el labio inferior está separado por un surco acusado; la distancia entre los dos ojos está aumentada (hipertelorismo), separados por una nariz achatada y de raíz ancha, con unos orificios nasales agrandados por los que destila una persistente rinorrea, las cejas espesas e irregulares, la boca entreabierta, mostrando las encías hipertróficas y una lengua gruesa que contrasta con unos dientes cortos, irregulares y separados, las mejillas en mofletes redondeados y prominentes, las orejas carnosas, grandes y adosadas; en el 70 por 100 hay opacidades corneales que pueden apreciarse a la inspección simple o utilizando la lámpara de hendidura; otras posibles complicaciones oculares asociadas pueden ser el estrabismo, nistagmus, renitis pigmentaria, etc. (Scheie⁴⁷, 1962) (figs. 5, a y b).

Los miembros inferiores están acortados; las caderas, en flexión ligera y de movilidad limitada; las rodillas, en valgo, con más frecuencia que en varo, todo lo cual dificulta una marcha normal. Los brazos están, con cierta abducción, a nivel de los hombros, y en flexión, a nivel de los codos; las manos son anchas y cortas, y su cuarto y quinto dedos, con frecuencia incurvados.

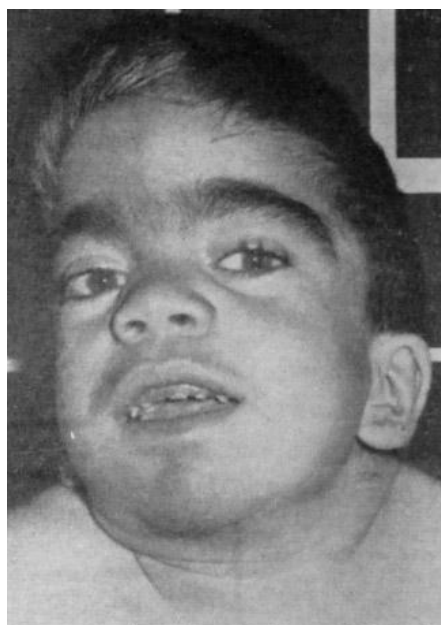


Fig. 5, a. — Niño de cuatro años. Gargolismo. Fotografía que muestra morfología típica: cuello corto, tórax con esternón prominente, cifosis dorsolumbar, hernia inguinal, pies planos.

Fig. 5, b.i— Facies gárgolica. Frente abombada, cejas pobladas, nariz aplastada. Hipertelorismo. Gruesos labios, boca entreabierta, dientes irregulares hipoplásicos y muy separados.

Todo ello configura este aspecto simiesco propio del niño afecto con un síndrome de Hunter-Hurler, a lo que se añade, frecuentemente, una oligofrenia más o menos acentuada y ciertos hallazgos cutáneos, como son la presencia de nódulos típicos en la región escapular y deltoidea, preferentemente (Hambrick y Scheie⁴⁷, 1962).

Exploración radiográfica.

Los huesos largos, en general, más acusados los de los miembros inferiores, están acortados y sus diáfisis son de cortical gruesa; es típico el acentuado varo del húmero, así como el cúbito y el radio presentan sus extremidades distales irregularmente afiladas y sus fisis oblicuas. Los huesos alargados de la mano y del pie son cortos y gruesos (“en pilón de azúcar”), las

clavículas están engrosadas; las costillas, ensanchadas “en remo” en sus dos tercios anteriores. En los huesos de los miembros inferiores, lo más típico es la estrechez y acusado valgo del cuello femoral.

En la radiografía lateral del raquis se observan los somas vertebrales hipoplásicos, ovoideos y biconvexos, particularmente los de la región dorsolumbar, y, con cierta preferencia, el soma de L2 adapta una silueta, en su porción anterior, “en pico”, por la aplasia del ángulo superior y la prominencia en espolón del ángulo inferior, causa de una cifosis a este nivel. La pelvis, en el gargolismo, ofrece ciertas particularidades no específicas; en los primeros años recuerda a la pelvis acondroplásica; ulteriormente, las alteraciones coxofemorales son tan acusadas que parecen más bien corresponder a la enfermedad del Morquio; lo típico es una estrechez o “talle” a nivel de la base del ilíaco, a un nivel inmediatamente por encima del acetábulo.

El cráneo es, en general, en “quilla” (escafocefalia), por sinostosis precoz de las suturas sagital y metópica de los huesos frontal y parietales de la bóveda. La silla turca aparece agrandada y aumentada su capacidad por una prolongación diverticular anterior que le da una silueta típica “en zapato”, debida al escaso desarrollo de los senos esfenoidales, que, al igual que los maxilares y la mastoides, están poco neumatizados. El aplanamiento de la articulación temporomandibular se ha citado como dato patognomónico (Horrigan y Baker, 1961).

Interpretación patogénica.

El gargolismo lleva consigo el depósito en el protoplasma de todas las células conjuntivas de un complejo polisacárido (fracción P de Uzman) y de un glicolípido (fracción S). Su diferenciación histoquímica es muy difícil (Curran 9, 1961). Este almacenamiento protoplasmático no sólo se lleva a cabo en las llamadas “células claras o gargólicas” de estirpe fibroblástica, sino también en los condrocitos, neuronas (oligofrenia), células de Kupffer del hígado y reticulocitos del bazo (hepatoesplenomegalia), espesor de las válvulas cardíacas y en la córnea (opacidades corneales); si carácter de mucopolisacárido se identifica por su tinción metacromática con azul de toluidina y similares; asimismo, en las neuronas, células de Kupffer y en la vecindad ósea, donde el almacenamiento parece ser glucolipídico. Además se asocian alteraciones en la síntesis de la colágena y en el curso de su normal fibrilación. En los leucocitos neutrófilos y en los linfocitos (Mittwoch 38, 1961), en los histocitos (Griffiths y Finlay 18, 1958) de la médula ósea y aun en los circulantes, se encuentran también inclusiones vacuolares metacromáticas, los llamados corpúsculos de Adler, que fueron descritos primeramente por Reilly (1941).

Las alteraciones óseas del gargolismo (osteocondrodistrofia mucopolisacárida) no están todavía bien explicadas por falta de estudios histopatológicos concluyentes. Se admite ser debidas a depósitos de mucopolisacáridos o glucolípidos en las células cartilaginosas o conjuntivas vecinas al hueso (fisis, periostio, ligamentos, médula ósea, etc.), causa del “entallamiento” de la base del ilíaco, la estrechez del cuello femoral, el afilamiento distal del cúbito y el radio, los defectos de los somas vertebrales dorsolumbares, que no serían más que consecuencia del depósito yuxta-óseo de un glucolípido.

La menor longitud de los huesos largos sería debida a una alteración en la fisis, tanto en su actividad condroblástica como en su normal capacidad de síntesis por estas células de la sustancia fundamental calcificable y de las fibras de colágena, con el consiguiente menor crecimiento longitudinal. La cifosis dorsolumbar no sólo sería debida únicamente a la hipoplasia “en pico” de los somas lumbares, sino también a una hernia anterior del disco L1-L2, como han demostrado las autopsias, junto a una insuficiencia ligamentosa que hace difícil la actitud erecta mantenida del tronco que origina también el genu valgo o los pies

planos que suelen presentarse (fig. 5, c, d, e y f).



Fig. 5, c. — Radiografía que muestra húmero varo, clavícula de cartilago engrosado y costillas “en remo” por aplastamiento de su porción anterior.

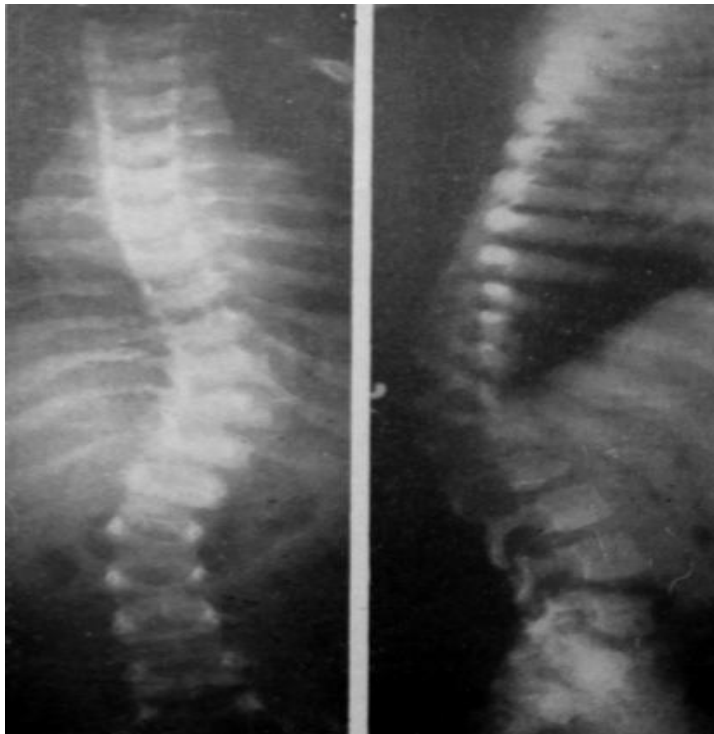


Fig. 5, d. — Radiografía lateral de raquis, que muestra la deformidad “en pico” de los somas lumbares, particularmente de L1 y L2.

Fig 5, e. — Radiografía anteroposterior de raquis, que muestra escoliosis dorsolumbar.

La valoración de la eliminación de los mucopolisacáridos, estudiada por las técnicas de Dorfman y Lorinez, en orina, ha permitido a McKusick³⁴ (1960), junto a las características hereditarias y particularidades clínicas, una clasificación de las mucopolisacaridosis. Normalmente, la eliminación urinaria de los mucopolisacáridos oscila de 3 a 25 mg diarios, en la proporción de 80 por 100 de sulfato de condroitina A, 10 por 100 de sulfato de condroitina B y 10 por 100 de sulfato de heparina. McKusick hace la siguiente clasificación:

—Mucopolisacaridosis tipo I: Clínicamente corresponde al síndrome de Hurler clásico, con fallecimiento antes de cumplir los diez años de edad. Su transmisión es autosómica y recesiva, y en su eliminación urinaria hay un aumento de sulfato de condroitina B y sulfato de heparina.

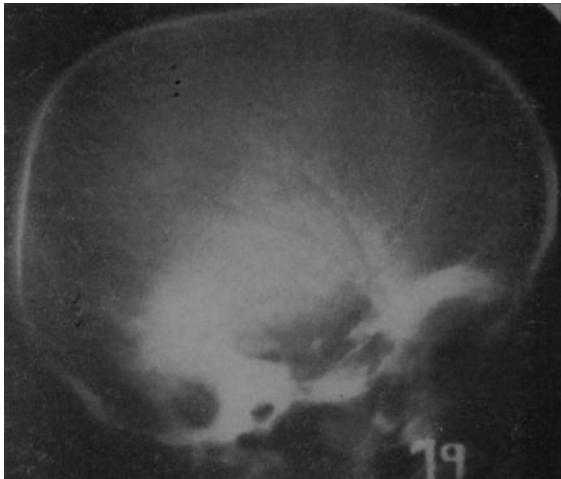


Fig. 5, f. — Radiografía de perfil de cráneo, que destaca la configuración escafocefálica y la particular silueta “en zapato” de la silla turca.

—Mucopolisacaridosis tipo II: Corresponde al síndrome de Hunter, con manifestaciones clínicas análogas al anterior, pero menos acusadas. Son más raras las opacidades corneales y hay posibilidades de supervivencia hasta la edad adulta. Su transmisión es recesiva y ligada al sexo, afectando a los varones. En su eliminación urinaria, los mucopolisacáridos están en proporción análoga al tipo anterior.

___ Mucopolisacaridosis tipo III (síndrome de San Filippo, polidistrofia oligofrénica de Lamy-Maroteaux): Clínicamente domina una profunda oligofrenia junto a sordera, pero sin opacidades corneales y con escasas manifestaciones esqueléticas. Su transmisión es autosómica y recesiva, y en la orina domina la eliminación de sulfato de heparina (que guarda relación con la intensidad de la oligofrenia).

—Mucopolisacaridosis tipo IV: Corresponde a la displasia epifisaria articular, estudiada como enfermedad de Morquio, en la cual, en la orina, es característico el aumento de la excreción de queratosulfatos. En la enfermedad exotosante se encuentra un aumento de la eliminación de sulfato de condroitina A (Lorinez 30, 1961).

—Mucopolisacaridosis tipo V (síndrome de Scheie): Es muy rara; en su clínica dominan las rigideces articulares, dedos en garra, junto a opacidades corneales, sin una oligofrenia acusada. Su transmisión es autosómica y recesiva, y en la orina domina la eliminación de sulfato de condroitina B. El enanismo polidistrófico de Lamy y Maroteaux no difiere más en que el enanismo y la hepatoesplenomegalia son más acusados.

El gargolismo se ha descrito también en el buey (snorter dwarf calf) con rasgos morfológicos que recuerdan al gargolismo humano: corta talla, cráneo y facies gargólicas, respiración nasal ruidosa y aumento de la eliminación urinaria de sulfato de condroitina A y B.

ENANISMO, GIGANTISMO HIPOFISARIO Y ACROMEGALIA

La hormona hipofisaria del crecimiento o somatotropina no ha podido ser aislada hasta estos últimos años; su composición química varía según la especie animal, lo que le hace ser una hormona específica (y aun dentro de la misma especie en distintas razas, como los pigmeos dentro de la raza humana); su acción no se concreta en un determinado tejido, sino que se extiende a todos los del organismo (exceptuándose el sistema nervioso central y el ojo), por lo que, cuando se analiza su acción sobre el esqueleto, es difícil deslindar lo que es primitivamente óseo o secundario.

Se admite que los estados de insuficiencia de somatotropina llevan al enanismo hipofisario, que, a diferencia de los enanismos displásicos, conserva la normalidad de las proporciones

corpóreas. El exceso de somatotropina durante la infancia y período de crecimiento conduce al gigantismo; pasada la pubertad, esta misma acción lleva al cuadro clínico de la acromegalia.

Fisiológicamente se sabe que la somatotropina alcanza sus niveles en plasma más altos en el recién nacido, y aún más si es prematuro, para descender hacia el año de edad a un nivel constante (0,5 mg/cc), que se mantiene durante toda la vida hasta la vejez más avanzada. En el gigantismo y la acromegalia, los niveles son más altos (10-20 mg por cc). En circunstancias normales parece aumentar su nivel plasmático, la acción de la insulina o de las hipoglucemias en general, los estrógenos y los aminoácidos, especialmente la arginina; por el contrario disminuye su nivel plasmático la hiperglicemia y los glucocorticoides. La respuesta con un aumento de la somatotropina plasmática, por la acción de una hipoglucemia provocada con insulina, constituye el test para indicar el tratamiento con somatotropina en los enanismos hipofisarios.

La administración de somatotropina estimula la transformación de prolina en hidroxiprolina (hiperhidroxiprolinuria), la incorporación del ion S al cartílago, la absorción intestinal del calcio, por lo que disminuye el calcio fecal y aumenta la calciuria, si bien la calcemia se mantiene en sus límites normales; hay una hiperfosforemia por aumento de la reabsorción tubular del fósforo; el ion citrato aumenta su concentración en el plasma y su eliminación urinaria. Es discutible que todas estas últimas acciones se realicen indirectamente a través de las paratiroides o por la acción directa de la somatotropina por el hueso, pues aunque todas en conjunto tienen un signo “somatotropo”, su existencia no se confirma en la acromegalia clínica.

El mecanismo de la acción íntima de la somatotropina a nivel celular no parece completamente esclarecido; evidentemente, su acción hace disminuir el nivel de aminoácidos en sangre y parece estimular su penetración celular, para llevarse a cabo así la síntesis proteica; en este sentido, la somatotropina estimula la síntesis del RNA mensajero y ribosómico. En relación con el crecimiento esquelético interesa resaltar que activa la síntesis del DNA no solo a nivel de la fisis cartilaginosa, sino a todos los cartílagos osificables en general, al estimular su actividad mitótica condroblástica (la administración de somatotropina aumenta la captación del H3-timidina en el tejido cartilaginoso de las ratas hipofisectomizadas).

El cuadro clínico esquelético y radiográfico del enanismo hipofisario se manifiesta por una disminución proporcionada de la talla y de todos los huesos largos en longitud; las epífisis permanecen sin soldar hasta la edad adulta; su desarrollo y hemiesferización es normal, aunque haya un retraso en la aparición de los núcleos de osificación, pero sin alteración o fragmentación de los mismos, como ocurre en el hipotiroidismo o enanismos cretínoideos; la conformación de los huesos es también normal, ya que la modelación metafisaria y cilindrización diafisaria se llevan a cabo normalmente.

En el gigantismo no sólo hay un mayor desarrollo esquelético, sino también visceral. Durante el período de crecimiento, la actividad fisaria está aumentada y las epífisis no se sueldan hasta llegar a la edad adulta, y, por otra parte, el desarrollo esquelético es proporcionado en los distintos huesos.

En la acromegalia, que aparece por un aumento de la somatotropina, cuando las epífisis ya se han soldado y las fisis han desaparecido, es tan sólo posible que desarrolle su acción estimulante del crecimiento donde todavía persista un cartílago hialino o persista una osificación membranosa: cartílago articular (artrosis acromegálica), mandíbula (prognatismo), periostio (engrosamiento diafisario), porción distal de las falanges terminales (dedos “en palillo de tambor”), porción anterior de los somas vertebrales (megaloesipondilia) y alteraciones craneales y faciales (aumento de los senos faciales). Asimismo, la silla turca está ensanchada cuando hay adenomas hipofisarios causales de la hiperfunción somatotrópica.

DISOSTOSIS FISARIAS

DISPLASIA CONDROECTODÉRMICA. (Enfermedad de Ellis-Van Crevel, 1940.)

Constituye una disostosis, ya que al lado de alteraciones óseas hay también otras alteraciones displásicas mesodérmicas (cardíacas) y sobre todo ectodérmicas (pelo, uñas, dientes).

Cuadro clínico.

La afección puede ser diagnosticada ya al nacimiento y a edades muy tempranas por sus manifestaciones ectodérmicas. Los dientes, de aparición tardía, en su conformación son pequeños, cónicos e irregulares en su disposición, con la consiguiente mal oclusión. Las uñas pueden no desarrollarse completamente, resultando pequeñas, deformadas, engrosadas en su porción distal y surcadas por pliegues longitudinales. El cabello es escaso, con áreas alopecías, aunque están conservadas las glándulas sudoríparas y sebáceas. Es frecuente la coexistencia con una cardiopatía congénita de tipo septal más que valvular, que contribuye a abreviar sus posibilidades de vida. Las manifestaciones esqueléticas, que son las que nos interesan, se pueden sintetizar como de tipo acondroplásico, pero con la particularidad de ser preferentemente distales; así, hay generalmente acortamiento del cúbito y radio, de la tibia y el peroné, y es a nivel del carpo y del tarso donde las alteraciones se hacen más acusadas, y todavía más en los huesos más distales (metacarpianos, metatarsianos y falanges). La polidactilia se presenta asociada como un dato característico y típico de esta disostosis.

Exploración radiográfica.

El radio y el cúbito, la tibia y el peroné, aparecen acortados en sus diáfisis y con alteraciones acusadas en sus epífisis y fisis. Así, la cabeza del radio no sólo aparece ensanchada, sino con frecuencia también luxada; la extremidad distal del cubito, hipoplásica; la epífisis proximal de la tibia, deformada o hundida en su vertiente articular lateral. Así, se presentan las consiguientes alteraciones de la movilidad en las articulaciones de los codos, muñecas y rodillas. En la mano y el pie hay un acortamiento general de todos los huesos, que se acentúa más en los más distales; las últimas falanges, sumamente hipoplásicas por un retraso considerable en la aparición y el desarrollo de la epífisis correspondiente. La polidactilia es tan sólo digital, pues el metacarpiano 6.º o supernumerario está fusionado con el 5.º, así como el hueso grande y el hueso ganchudo del carpo.

El raquis, pelvis y cráneo no presentan hallazgos valorables, tan sólo la mandíbula es hipoplásica, contribuyendo así a la mal oclusión dentaria.

Interpretación patogénica.

Los escasos estudios histológicos parecen demostrar que la alteración fisaria asienta a nivel del cartílago hipertrófico con alteraciones en la ordenación “en pilas” de sus condrocitos, las cuales parecen tan sólo estar constituidas por 4 ó 5 células de núcleo de escasa actividad tincional.

Esta disostosis es, en esencia, una displasia ectodérmica. En el desarrollo de los esbozos embrionarios de los miembros, el ectodermo de revestimiento parece comportarse como un “inductor” para el normal desarrollo de las formaciones mesodérmicas, y, por tanto, también óseas, periféricas (lo demostraron los trabajos experimentales de Saunders⁴⁶ (1948) en las alas

del embrión de pollo).

En la clínica se han descrito en estos últimos veinte años múltiples formas clínicas hereditarias y familiares de alteraciones conjuntas hipoplásicas de las uñas con lesiones óseas (hipoplasia de rótula, luxación de la cabeza de radio, alteraciones fisarias de los metacarpianos y falanges incurvadas con fisis en acento circunflejo, etc.), lo que demuestra los distintos grados de penetración de la alteración inductora del ectodermo sobre el desarrollo del esqueleto distal de los miembros.

DISCONDROSTEOSIS. (Lemi y Weill., 1929.)

Así como en la acondroplasia el acortamiento deformante asienta principalmente en los huesos proximales de las extremidades (acortamiento rizomélico), y la displasia condroectodérmica, en los distales (acortamiento periférico), en la discondrosteosis son los huesos intermedios: radio y cubito, tibia y peroné, los más acortado (acortamiento mesomélico).

Se destaca ya en la primera infancia o en la pubertad por la ostensible deformidad del antebrazo, con subluxación espontánea o recidivante del cubito, recordando, en su aspecto externo a la deformidad de Madelung. La radiografía demuestra un alimento del espacio interóseo radiocubital, con acortamiento longitudinal del cubito y oblicuidad acentuada en sentido cubital de la superficie articular del radio, lo que unido a la hipoplasia de la extremidad distal del cúbito, permite al semilunar que se encuentre alojado en su seno y más proximalmente, por tanto, en relación con los otros huesos de la primera hilera del carpo.

La ausencia de otras manifestaciones en el resto del esqueleto y las alteraciones localizadas a un segmento del miembro abonan a favor de la interpretación disostósica de esta afección; algunas deformidades estudiadas en estos últimos años, producidas por la administración materna de talidomida, recuerdan, por su carácter mesomélico, a la discondrosteosis.

Bibliografía

1. Achard. M.: "Aracnodactylie". *Bull, et mém. Soc. Méd. Hop.*. 19. 834. 1902.
2. Bentzon. P. G. K.: "Roentgenological and experimental studies on the pathogenesis of dyschondroplasia". *Acta Radiol.*. 3. 89. 1924.
3. Bleyer. A.: "Role of advancing maternal age in causing achondroplasia". *Am. J. Dis. Child.*. 58. 994. 1939.
4. Brante. G.: "Gargolysm. A mucopolysaccharidosis". *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.*. 4. 43. 1953.
5. Caffey, S.: "Achondroplasia of the pelvis and lumbosacral spine". *Am. J. Roentgenol.* 80. 449. 1958.
6. Caffey, J.: "Chondroectodermal dysplasia". *Am. J. Roentgenol.*, 68, 875, 1952.
7. Caffey, J.: "Gargolysm (Prenatal y neonatal bone lesions and their early postnatal evolution)". *Am. J. Roentgenol.*, 67, 715, 1952.
8. Cleveland y Fielding, J. W.: "Chondrodysplasia (Ollier's disease): Report of a case

- with a thirty eight year follow-up". *Journal Bone and Joint Surg.*, 41 A, 1341, 1959.
9. Curran, R.C.: "The histologic demonstration of connective-tissue mucopolysaccharides". *Bioch. Soc. Symposium*, 20, 24, Cambridge Press, 1961.
 10. Daughaday, W. H., y Mariz, I. K.: "Conversion of proline- $U^{14}C$ to labelled hydroxyproline by rat cartilage in vitro: effects of hypophysectomy, growth hormone and cortisol". *J. Lab. clin. Med.*, 59, 741-52, 1962.
 11. Daughaday, W. H., y Reeder, C.: "Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilage by growth hormone". *J. Lab. clin. Med.*, 68, 357-68, 1966.
 12. Debre, R.; Lamy, M.; Minkowsky, A., y Grumbach, R.: "Syndrome d'Ellis Van Creveld chez un nouveau-né décédé le premier jour". *Arch. frac. Pediat.*, 9, 1055, 1952.
 13. Dorfman, A., y Lorinez, A.: "Occurrence of urinary and mucopolysaccharides in the Hunter Syndrome". *Proc. Nat. Acad. Soc.*, 43, 443, 1957.
 14. Ellis, R.; Sheldon, W., y Capow, M.: "Gargolysm (condro-osteo-dystrophy, corneal opacities, hepato-splenomegaly and mental deficiency)". *Quart. J. Med.*, 5, 119, 1936.
 15. Ellis, R. W. B., y Van Creveld, S.: "A syndrome characterized by ectodermal dysplasia, polydactyly, chondrodysplasia and congenital morbus cordis". *Arch. Dis. Childhoo*, 15, 65, 1940.
 16. Epstein, S. A., y Malis, L. S.: "Compression of spinal cord and cauda equina in achondroplastic dwarfs". *Neurol.*, 5, 875, 1955.
 17. Gram, P. B.; Fleming, S. L.; Frame, B., y Fine, G.: "Metaphyseal chondrodysplasia of Jansen". *J. Bone and Joint Surg.*, 41 A, 951, 1959.
 18. Griffiths, J. B., y Findlay, M.: "Gargolysm: clinical, radiological and hematological features in two siblings". *Arch. Dis. Child.*, 33, 229, 1958.
 19. Hambrick, G. W., y Scheie, H. G.: "Studies of the Skin in Hurler's syndrome". *Arch. Dermat.*, 85, 1962. .
 20. Horrigan, W. D., y Baker, D.: "Gargolysm: A review of the roentgen skull changes with a description of new findings". *Am. J. Roentgenol.*, 86, 473, 1961.
 21. Hunter, G.: "A rare disease in two brothers". *Proc. Roy. Soc. Med* 10 104, 1917.
 22. Hurler, G.: "Über einen typ Multiper Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem". *Ztschr. Kinderh.*, 24, 220, 1919.
 23. Jansen, M.: "Über atypische Chondrodystrophie (Achondroplasia) und über eine noch nicht beschriebene angeborene Wachstumsstörung des Kno-chensystems: Metaphysäre Dysostosis". *Ztschr. Orthop. Chir.*, 61, 255, 1934.
 24. Lamy, M.; Frezal, J., y Maroteaux, P.: "La forme récessive de l'achondroplasia". *Ann. Pediat.*, 187, 245, 1956.
 25. Langenskiöld, A., y Edgren, W.: "Imitation of chondrodysplasia by localized Roentgen ray injury: An experimental study of bone growth". *Acta Chir. Scandinav.*, 99, 353, 1950.
 26. Lenk, R.: "Hereditary metaphyseal Disostosis". *Am. J. Roentgenol.*, 76, 569, 1956.
 27. Leri, A., y Weill, J.: "Une affection congénitale et symétrique du développement

- osseoux: *La Dyschondrosteose*". *Bull. et mems. Soc. Med. Hop.*, 53, 1941, 1929.
28. Levy, A., y Linossier, M.: "Hypochondroplasia héréditaire". *Bull. Soc. Med. Hôp., Paris*, 48, 1780, 1924.
 29. LI, C. H.; Liu, W. K. y Dixon, J. S.: "Human pituitary growth hormone. XII. The amino acid sequence of the hormone". *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2050-1, 1966.
 30. Lorinez, A.: "Hurler's Syndrome in Man and Snorter Dwarfism in Cattle". *Clinic. Orthosp.*, 33, 106, 1964.
 31. Maffucci, A.: "Di un caso di encondroma ed angioma multiple". *Mov. Med. Chir., Napoli*, 25, 399, 1881.
 32. Marfan, A. B.: "Un cas de déformation congénitable des quatre membres plus prononcées aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amineissement". *Bull. et mm. Soc. Méd. Hôp.*, 13, 220, 1896.
 33. Maroteaux, P., y Lamy, M.: "Achondroplasia in Man and Animals". *Clin. Orthosp.*, 33, 91, 1964.
 34. McKusick, V.: "Heritable disorders of Connective Tissue". Ed. Bosby Comp., St. Louis, 1960.
 35. McLeod, M., y Williams, A.: "The cardiovascular lesions in Marfan's syndrome". *Arch. Path.*, 61, 143, 1956.
 36. Meyer, K.; Grumbach, M.; Linker, A., y Hoffman, P.: "Excretion of sulfated mucopolysaccharidosis in gargolysm". *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 97, 275, 1958.
 37. Mitchell, F. N., y Wanddel, W. W., Jr.: "Ellis-Van Creveld Syndrome". *Acta Pediat.*, 47, 142, 1958.
 38. Mittwoch, V.: "Inclusions of mucopolysaccharide in the lymphocytes of patients with gargolysm". *Nature*, 191, 1315, 1961.
 39. Najjar, S., y Blizzard, R. M.: "Current concepts regardin human growth hormone (somatotropin)". *Pediat. Clins. N. Amer.*, 13, 437-57, 1966.
 40. Nelson, S. L.: "The Marfan syndrome with special reference to congenital enlargement of the spinal canal". *Brit. J. Radiol.*, 31, 567 1958.
 41. Ollier, M.: "De la dyschondroplasia". *Bull. Soc. Chir., Lyon*, 3, 22, 1899.
 42. Rigal, W. M.: "The use of tritiated thymidine in studies of chondrogenesis. Radiosotopes and bone". Editors F. C. McLean, P. Lacroix and A. M. Budy, págs. 197-219, Blackwell, Oxford, 1962.
 43. Rigal, W. N.: "Sites of action of growth hormone in cartilage". *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 117, 794-96, 1964.
 44. Rimoin, D. L.; Merimee, T. J.; Rabinowitz, D.; Cavalli-Sforza, L. L., y McKusick, V. A.: "Genetic aspects os isolated growth hormone deficiency". In *Proc. First international symposium on growth hormone*. Editors A. Pecile and E. E. Muller, págs. 418-32. *Excerpta Medica Foundation International Congress. Series No. 158, Amsterdam, 1968.*
 45. Roth, H.; Glick, S. M.; Yalow, R. S., y Bersen, S. A.: "Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification". *Metabolism*, 12, 577-79, 1963.
 46. Saunders, J. W.: "The proximo-distal sequence of origin of the parts of the chick wing and the role of the ectoderm". *J. Exper. Zool.*, 108, 363, 1948.

47. Scheie, H. G.; Hambrick, G. W., y Barnes, L.: "A newly recognized Forme Fruste of Hurler's disease". *Am. J. Opht.*, 53, 753, 1962.
48. Steinberg, "Dilatation of the aortic sinuses in the Marfan syndrome. Roentgen Findings in five new cases". *Am. J. Roentgenol.*, 83, 302, 1960.
49. Steinberg, J.: "A simple screening tests for the Marfan syndrome". *Am. J. Roentgenol.*, 97, 118, 1966.
50. Stiekler, G. B.; Maher, F. T.; Hunt, S. C.; Burke, E. C., y Rosevear, J. W.: "Familial bone disease resembling rickets (hereditary metaphyseal dysostosis)". *Pediatrics*, 29, 926, 1962.
51. Uzman, L. L.: "Chemical nature of the storage substance in gargolysm". *A. M. A. Arch. Path.*, 60, 308, 1955.

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LA METAFISIS

En la metáfisis no sólo se lleva a cabo un continuo crecimiento óseo por la actividad osteogénica de la fisis, sino también un proceso de reabsorción ósea para mantener la metáfisis en su normal conformación y proporción: proceso de modelación metafisaria, "embudización" que lleva a la reducción progresiva de sus diámetros transversales hasta confundirlos con los de la diáfisis. Este proceso de modelación es el resultado de dos acciones de signo distinto: una interna, que tiende a expandir la metáfisis, debida a la actividad osteoblástica que lleva consigo la invasión de los capilares; y otra externa y reductora del diámetro metafisario, a cargo de la actividad osteoclástica del anillo peridondrial.

Las alteraciones en este proceso de modelación metafisaria se manifiestan clínicamente en múltiples afecciones esqueléticas en el curso del crecimiento, que, a diferencia de las alteraciones epifisarias o fisarias, no llevan consigo un enanismo acusado.

DISPLASIAS METAFISARIAS

Para que se realice normalmente la formación del tejido óseo esponjoso primitivo metafisario se ha de llevar a cabo, de una forma armónica en la llamada "área osteocondroide", la reabsorción de los restos condrales fisarios a la par que aparece el tejido óseo recién formado, quien a su vez ha de sufrir un proceso de reabsorción para su reestructuración interna. La formación defectuosa o excesiva de este tejido óseo primitivo es causa de displasias metafisarias, como asimismo lo es la ausencia en la normal reabsorción del tejido óseo metafisario, pues todas ellas llevan consigo una alteración en el proceso de modelación de la metáfisis y la alteración morfológica esquelética consiguiente.

Hipoplasias por formación insuficiente de tejido esponjoso metafisario

HIPOFOSFATASIA.

(Rathbun, 1948.)

Esta hipodisplasia metafisaria se interpreta como una alteración enzimática congénita de los osteoblastos en su capacidad de síntesis de la fosfatasa alcalina, y, como consecuencia, una formación deficiente del tejido osteoide y óseo primitivo. La cifra de fosfatasas alcalinas en sangre está reducida a valores muy bajos, y, por otra parte, se encuentra en la orina (por cromatografía) una eliminación de fosforoetanolamina (Fraser y Lucas⁴⁸) como expresión de una insuficiencia de fosfatasa alcalina para su hidrolización.

Cuadro clínico.

En los casos graves, de aparición ya en el recién nacido (“hipofosfatasa congénita”), la afectación es tal, que el reblandecimiento óseo general, junto a deformidades acentuadas de las extremidades, y una insuficiencia respiratoria, lleva a la muerte en las primeras horas. En los casos menos acentuados (“hipofosfatasa infantil”), es paradójico que, clínicamente, tan sólo se encuentre una detención simple del desarrollo ponderal y estatural del lactante, la cual suele atribuirse a los frecuentes y reiterados episodios febriles y gastrointestinales a que están afectos (por déficit de fosfatasa alcalina yeyuno-ileal), destacando tan sólo en su morfología un cráneo globuloso y abombado con venas epicraneales prominentes, fontanelas ensanchadas y suturas separadas; el diagnóstico se hace por la hipofosfatesmia, junto a una hipercalcemia con hipercalciuria, que pueden interpretarse como expresión de un metabolismo positivo del calcio con una absorción intestinal normal del mismo, pero excesiva para las necesidades de mineralización esquelética. En la segunda y tercera infancia (“hipofosfatasa tarda”), el cuadro clínico es, en su morfología, en todo similar al del raquitismo avitaminósico D.

Aspecto radiográfico.

Se puede resumir en una escasa mineralización de todo el esqueleto en los casos de hipofosfatasa congénita e infantil, que dan tan solo imágenes metafisarias acusadas cuando alcanzan la segunda y tercera infancia, hasta dejar de observarse la línea de calcificación en la fisis y llegar a estar la metáfisis sustituida por una imagen radiotranslúcida que separa la epífisis de la diáfisis. En las formas menos graves, el defecto de la osificación metafisaria está limitado, en su zona central, a una imagen de defecto en “sacabocados”. La epífisis, aunque con retraso, se desarrolla normalmente; y en cuanto a la diáfisis, su crecimiento aposicional periférico no llega a mineralizarse por completo. Los huesos planos y huesos cortos, la mandíbula y la clavícula presentan tan sólo un retraso general en su desarrollo y osificación.

En el cráneo, y a nivel de los huesos de osificación membranosa, es donde la alteración osteogénica es muy acusada, pues la osificación, a partir de los centros correspondientes, se desarrolla muy lentamente, por lo que la bóveda es predominantemente membranosa, de fontanelas anchas y suturas muy separadas. En algunos casos, por el contrario, hay una precoz fusión de las suturas, con la consiguiente craneostenosis e hipertensión intracraneal.

Interpretación patogénica.

La alteración fundamental es enzimática, por una incapacidad celular para la síntesis de la fosfatasa alcalina (experimentalmente se reproduce por la administración oral de berilium a ratas en crecimiento). Esta alteración enzimática congénita no sólo alcanza en el esqueleto a los osteoblastos, sino también a las células condrales hipertróficas de la zona de transformación de la fisis, por lo que el área de cartilago calcificado está poco desarrollada. La escasa mineralización alcanza también a la osificación membranosa, igualmente por incapacidad enzimática de los osteoblastos correspondientes, con las alteraciones consiguientes, tanto en la

osificación de los huesos de la bóveda craneal como en el proceso de crecimiento aposicional periférico de las diáfisis. Hay, pues, en general, la formación de un tejido osteoide con dificultades para su mineralización, por lo que las trabéculas óseas formadas son escasas y delgadas, estando ribeteadas por una ancha zona de tejido osteoide. La formación normal de tejido haversiano, formado por remodelamiento del tejido trabecular metafisario y del laminar periférico diafisario (crecimiento en grosor de las diáfisis), se hace con gran retraso. A nivel de las metáfisis correspondientes a las fisis más activas, la hipofosfatasa recuerda en todo al raquitismo avitaminósico D.

La mayoría de las alteraciones esqueléticas tienden a desaparecer con la edad, sin que ello lleve consigo una normalización de la cifra de fosfatasas alcalinas en sangre, pues la aparente remisión clínica de la displasia no es más que una consecuencia de las menores exigencias de mineralización que supone el término del período de crecimiento; análoga explicación tienen las mejorías obtenidas con la administración de cortisona al frenar el proceso de crecimiento. En el adolescente o en el adulto, la formación del callo fracturado o la consolidación de las osteotomías correctoras practicadas quirúrgicamente para corregir las deformidades, se lleva a cabo con normalidad aunque con cierto retraso.

Hiperplasias metafisarias por formación excesiva de tejido esponjoso

EXÓSTOSIS U OSTEOCONDROMAS. (Virchow, 1891). (Aclasia diafisaria, Keith, 1919. Discondroplasia deformante hereditaria, Ehrenfreid, 1915. Exóstosis múltiple hereditaria, Cannon, 1953.)

La exóstosis aislada, al igual que la enfermedad exostosante, puede encasillarse como una hiperdisplasia por formación excesiva de tejido esponjoso metafisario. Como formación aislada, la exóstosis u osteocondroma solidario se incluye dentro de los tumores benignos del hueso; como formaciones múltiples, la “enfermedad exostosante” se interpreta como una displasia metafisaria.

Cuadro clínico.

A pesar de ser una displasia congénita y hereditaria, la exóstosis múltiple no suele diagnosticarse hasta la 2.a o 3.a infancia, cuando han alcanzado un cierto tamaño que les hace destacar como una prominencia en el perfil del miembro en la proximidad de una articulación. En general, parecen aumentar su tamaño durante toda la época de crecimiento activo del esqueleto, en la adolescencia el crecimiento de la tumoración se hace más lento y en la edad adulta parece estacionado; son raras las exóstosis aparecidas terminado el período de crecimiento.

Por su localización y aparición, las tumoraciones tienden a ser simétricas, asentando con preferencia en la vecindad de las metáfisis vecinas a las rodillas, tobillos, hombros y muñecas (metáfisis de crecimiento más activo); pueden también encontrarse a la palpación cuidadosa en las escápulas y costillas, y como hallazgo radiográfico, en el ilíaco y en las vértebras.

La presencia de las exóstosis pueden originar complicaciones secundarias; así, la presencia de múltiples exóstosis lleva consigo una disminución en el crecimiento en longitud del hueso correspondiente, y, en conjunto, cierto grado de enanismo del esqueleto en las formas muy diseminadas.

En el antebrazo, el acortamiento relativo del cúbito con respecto al radio le impide articularse

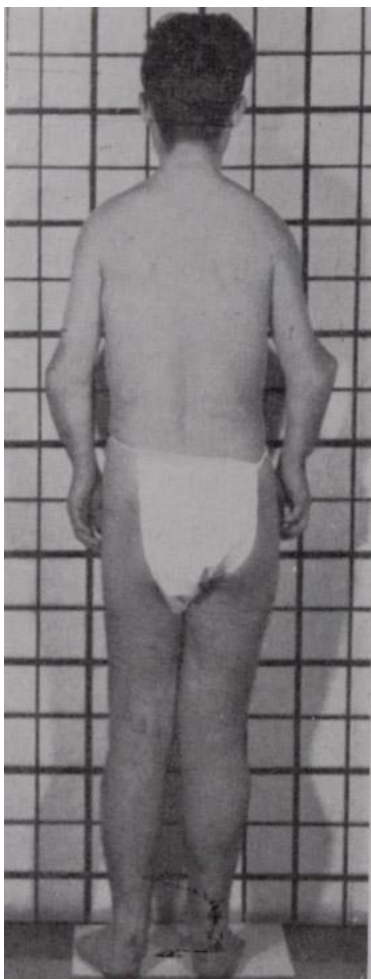
con el carpo, haciéndolo tan sólo con la carilla articular del radio orientada oblicuamente en dirección cubital, desviando la mano en “balloneta” (mano zamba cubital o deformidad de Madelung), junto a una subluxación de la cabeza del radio en la articulación radiocubital proximal.

La degeneración osteosarcomatosa se presenta en una proporción del 5 al 11 por 100 de los casos (Jaffe⁶⁰, 1943), por lo que todo aumento de tamaño en una formación exostósica de un adulto afecto de enfermedad exostósica debe ser sospechosa de malignización sarcomatosa.

Las compresiones de troncos nerviosos en la vecindad de la exóstosis se presenta en el 1 por 100 de los casos; en nuestra experiencia, lo hemos encontrado ejerciéndola sobre el nervio ciático, tibial anterior, así como sobre la propia médula, creando síndromes dolorosos y paralíticos. Asimismo, pueden darse compresiones vasculares a nivel de la axila o del hueso poplíteo, por exóstosis de la vecindad.

Imagen radiográfica.

Viene determinada por la imagen producida por el crecimiento óseo exofítico, localizado en la metafisis de los huesos largos, junto a un aumento del diámetro metafisario (figs. 1, a, b, c, d y e; 2, a, b y c; 3, a y b).



En los huesos largos, las metafisis donde asientan las exóstosis aparecen ensanchadas a nivel de la base de asiento de la exóstosis, que parece prolongarse por la formación excesiva de tejido esponjoso, quien se orienta y se ya afilando en dirección de la epífisis. Con el crecimiento ulterior del hueso largo, la base de implantación de la exóstosis se va alejando del nivel metafisario, para quedar incorporado en un asiento ya diafisario. Sobre la morfología de las exóstosis influyen los planos musculares y tendinosos vecinos, que delimitan su expansión y orientan la dirección de su crecimiento; por ejemplo, en la extremidad inferior del fémur, el tendón del cuádriceps y las expansiones de los vastos detienen el crecimiento de la exóstosis femoral y orientan su crecimiento hacia arriba. Las exóstosis, en los huesos alargados (metacarpianos, metatarsianos y falanges), son muy pequeñas, y no llevan a la deformidad que producen, por ejemplo, la encondro-matosis de los mismos.

Fig. 1, a—Varón de treinta y dos años. Enfermedad exostósica con localizaciones múltiples en la metafisis distal de ambos húmeros con ostensible deformidad del codo. Movilidad de las caderas conservada y deformidad aparente. Deformidades acusadas a nivel de ambas rodillas. Fotografía visión posterior, que muestra las deformidades en varo de los codos y subluxación posterior con un hábito pseudocondroplásico, con acortamiento desproporcionado de las extremidades superiores e inferiores.

Como ejemplos de localización en los huesos planos, destacan: la exóstosis de la escápula, donde asienta, con preferencia en su borde espinal, las costillas, en la vecindad de su unión condrocostal, y en la pelvis, a nivel de la cresta o en la

sincondrosis isquiopúbica.

Las exóstosis localizadas en las vértebras pueden producir compresiones neurológicas radiculares o medulares; las que asientan en las apófisis espinosas deforman el relieve subcutáneo de la punta de las mismas.

Son otras localizaciones posibles, aunque excepcionales, las que asientan en la clavícula, esternón y mandíbula, o en los huesos del condrocráneo. Son, por otra parte, inexistentes en los huesos de la bóveda y en los del carpo y tarso, con excepción del calcáneo.

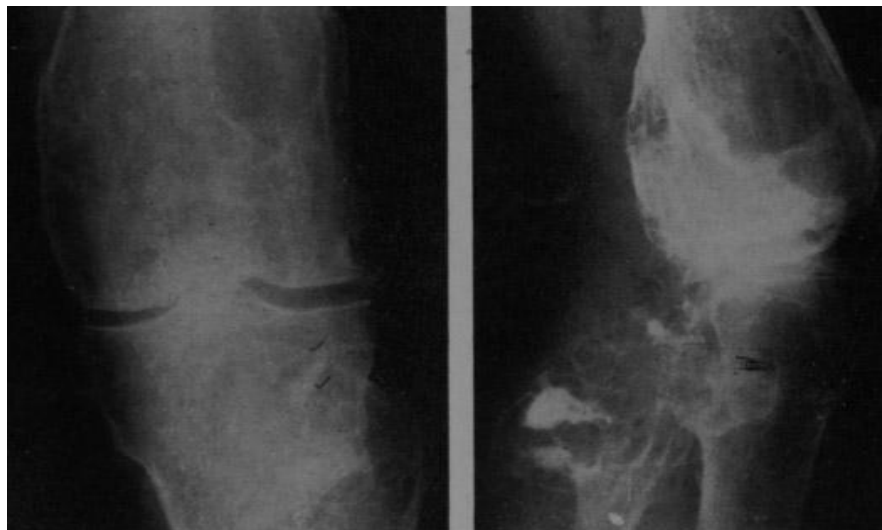


Fig. 1, b. — Radiografía anteroposterior de rodilla derecha, que muestra la deformidad de las metafisis por defecto de modelación.

Fig. 1, c. — Radiografía de rodilla izquierda, que muestra grueso osteocondroma sesil en la cabeza del peroné y osteocondromas pediculados en la extremidad distal del fémur.

Es de interés, desde el punto de vista del diagnóstico radiográfico, recordar que una exóstosis vista de frente ofrece una imagen quística similar a la de un encondroma, por lo que para evitar esta confusión se debe recurrir a distintas incidencias radiográficas.

Las limitaciones de la movilidad articular son debidas a las alteraciones en la orientación de las superficies articulares, como consecuencia de la deformidad metafisaria, o a las propias exóstosis que se enclavan en las partes blandas e intersticios musculares, o hasta llegan a contactar con otra del hueso vecino (las del cúbito con el radio, las del fémur con las de la tibia, las del peroné con la tibia) (figura 2, b).

Interpretación patogénica.

Se ha orientado por dos caminos distintos:

—Como una alteración del crecimiento condral fisario, hipótesis que ya fue sugerida por Virchow (1891), según el cual, un cierto número de células cartilaginosas fisarias podrían desbordarse en sentido lateral, para originar, en proceso de osificación encondral, la formación de hueso esponjoso excéntrico ectópico.

—Como una alteración del periostio en su papel de delimitar el crecimiento lateral del tejido óseo formado por la actividad osteogénica de la fisis; en esta interpretación, Keith (1919) acuñó para esta displasia el término de “aclasia diafisaria”. Las ideas sobre el papel del periostio (Muller, 1913), o del pericondrio (Policard, 1941), en el crecimiento longitudinal de los huesos no tienen ya vigencia alguna, pues lo que se admite hoy es que al

anillo pericondrial de Lacroix es al que le corresponde la formación de células condrales en la periferia del área proliferativa de la fisis.



Fig. 1, d. — Radiografía anteroposterior y lateral de codo y antebrazo derecho, mostrando acortamiento del cúbito que termina en su extremo distal por una masa osteocondromatosa. El acortamiento del cúbito lleva a una luxación posterior del radio. e) Análoga deformidad del antebrazo izquierdo.

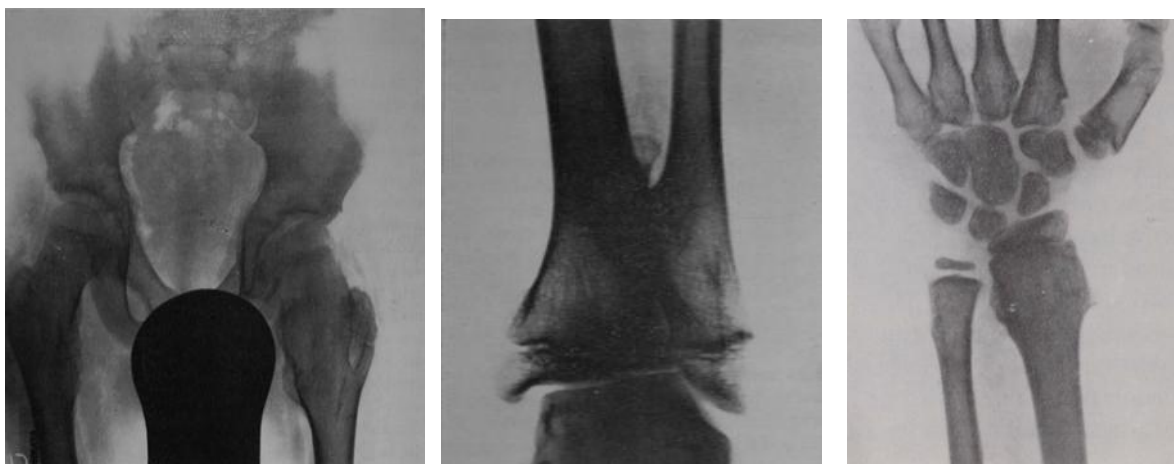


Fig. 2. — Fabio A. Varón, diez años. Antecedentes de exóstosis múltiples en una abuela (materna), madre y un hermano más pequeño. Exóstosis osteogénicas múltiples, a) radiografía de ambas caderas; afectación clara de la izquierda, b) exóstosis de peroné izquierdo deformando la tibia, c) exóstosis en radio izquierdo.

El crecimiento condral exofítico que da lugar a las exóstosis u osteocondromas podría explicarse como la consecuencia de un cambio de sentido o "polaridad" (Rubín, 1964) en el crecimiento proliferativo condrocítico fisario, el cual, en vez de llevarse a cabo en todas las

células, como normalmente ocurre, en sentido longitudinal, habría un cierto número de células fisarias que orientarían su crecimiento con una “polaridad” en sentido lateral y centrífugo. Esto podría ser debido a un fenómeno de mutación celular (se explicarían así las exóstosis que aparecen en diversos huesos después de la radioterapia sobre una hiperplasia tímica) o por factores genéticos, dado el carácter hereditario y familiar de las exóstosis múltiples (Clavel²⁶). Estas células alcanzan así a constituir un cartílago fisario independiente del resto de la fisis, con un crecimiento de orientación lateral y centrífugo, originando en su osificación encondral un tejido esponjoso tras de sí, quedando este cartílago fisario exostósico como un casquete terminal de la exóstosis durante todo el período de crecimiento. Cuando la exóstosis u osteocondroma alcanza cierta longitud se estrecha por su base, mientras que su ápex aparece, por contraste, ensanchado, tomando la exóstosis un aspecto pediculado, como si sufriese también un proceso de modelación, semejante al de las metáfisis de los huesos largos.

Esta pérdida de células condrales fisarias, para el crecimiento longitudinal del hueso, suele llevar a una menor longitud del mismo (ley de Bassel-Hagel), aunque los huesos más acortados no suelen ser los que más exóstosis presentan, ni viceversa, por lo que para Lamy y Maroteaux la enfermedad exostósica habría que incluirla dentro del grupo de las condrodistrofias. En una sugestiva interpretación basada en ciertos hechos experimentales, Langenskiöld⁶⁶ (1947) consideró que los condrocitos que originan el crecimiento condral exofítico se originarían a partir de ciertas células centrales de la fisis, que emigrarían periféricamente; si estas células son capaces de proliferar en sentido condroblástico persistente, pero se mantienen, por el contrario, en el centro de la fisis, originarían un encondroma. Esto llevaría a admitir un origen común para la exóstosis y los encondromas, cuya coexistencia, por otra parte, no suele encontrarse en la clínica.

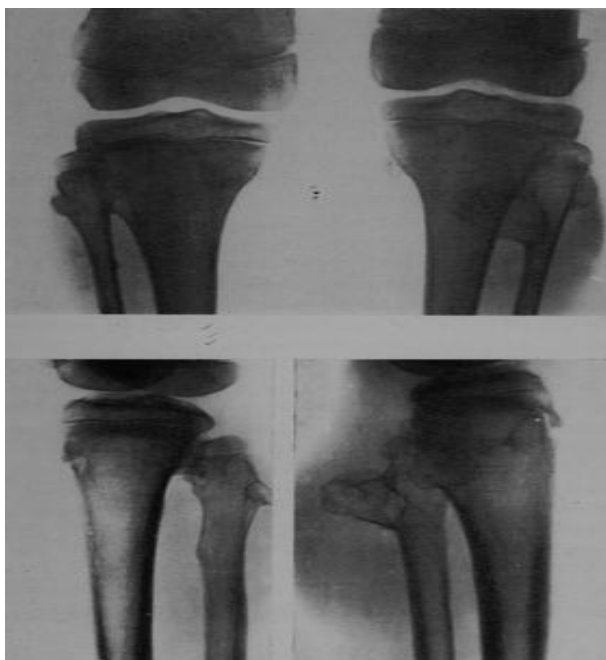


Fig. 3, a y b. — Socorro S. Mujer, trece años. Viene aquejando múltiples bultos en todo el esqueleto, más evidentes en las piernas. Radiografía de rodillas mostrando exóstosis múltiples en tibia y peroné en su extremidad superior.

El hecho de que esta displasia, cuando se localiza en la extremidad distal del cúbito, lleva al afilamiento hipoplásico de la misma, encuentra su explicación en que el crecimiento condral de la fisis distal del cúbito es fundamentalmente intersticial, pues apenas existe anillo pericondrial, por lo que cuando las células fisarias, en cierta

proporción, orientan su polaridad en sentido lateral se agota por completo la posibilidad de células para un crecimiento longitudinal. La rareza de las exóstosis en los huesos cortos (carpo o tarso) se comprende fácilmente recordando el crecimiento aposicional y concéntrico de la osificación de éstos huesos, al igual que el de las epífisis, donde tampoco asientan exóstosis. Tan sólo en las apófisis, en las cuales el crecimiento en longitud se hace también merced al

crecimiento intersticial de un cartílago laminar (el cartílago de crecimiento apofisario), pueden presentarse exóstosis, al igual que sucede a partir de la fisis de los huesos largos. Por otra parte, siendo la exóstosis una alteración de la osificación endondral, no ha de encontrarse nunca en los huesos de osificación membranosa.

La adquisición de este anormal crecimiento condrocítico con polaridad lateral requiere un cierto tiempo en hacerse ostensible como una protrusión osteocondral evidente; por ello, la exóstosis no se observa clínicamente hasta edades avanzadas del crecimiento. Cuando en el curso del crecimiento en longitud de los huesos las exóstosis van emigrando desde la metafisis hacia la diáfisis, pueden alcanzar a ser incluidas por el proceso de crecimiento en espesor de la diáfisis o cilindrización de las mismas, por lo que la exóstosis aparecida en edades muy tempranas puede quedar remodelada a la altura diafisaria al término del crecimiento.

Displasias por alteración en la reabsorción del tejido óseo primitivo

OSTEOPETROSIS (Karsnher, 1926). (Enfermedad de Albers-Schonberg, 1904.
Osteoesclerosis fragilis. Afección marmórea de los huesos. Huesos de yeso, Pirie, 1930.)

La osteopetrosis constituye, dentro de su rareza, el tipo más frecuente y representativo de las llamadas osteopatías condensantes. Se trata de una displasia en el curso de la osificación endondral en la que la proliferación e hipertrofia condrocítica fisaria se lleva a cabo con toda normalidad, así como la formación del tejido osteoide y su mineralización; en cambio, el tejido óseo primario formado es anormalmente denso y compacto, por no llevarse a cabo simultáneamente el normal proceso de reabsorción del mismo para su estructuración trabecular, lo cual ocurre tanto en el curso de la osificación endondral metafisaria como en el del desarrollo epifisario y diafisario, aunque se incluya dentro de las displasias metafisarias. El tejido óseo así formado ofrece una gran densidad radiográfica que hace indistinguible la cortical de la esponjosa (“huesos de mármol”), siendo, sin embargo, frágil a la inflexión (“huesos de tiza”) o a la penetración por taladramiento.

Un recuento bibliográfico (Clavel Sainz²⁵, 1968) contabilizó 332 casos publicados, tres de los cuales habían sido estudiados por nosotros. La afección, como otras displasias hereditarias, es de herencia autosómica dominante en las formas leves, y autosómica recesiva en las formas graves, o de aparición precoz, posiblemente producidas por un gen de gran penetración; con frecuencia, por consanguinidad de los progenitores.

Formas clínicas.

Por su momento de aparición clínica, intensidad de sus manifestaciones y gravedad de su pronóstico, cabe distinguir las siguientes formas clínicas:

a) Forma congénita. — Con graves alteraciones y pronóstico infausto. Ha podido ser demostrada su existencia ya en el feto por radiografía de la madre durante el embarazo (Chawla³⁴, 1963); con frecuencia el feto nace muerto o muere en las primeras horas; si llega a sobrevivir unos meses, destaca su gran alteración nutritiva y ponderal, con una intensa anemia, ictericia y gran hepatoesplenomegalia.

b) Forma, infantil.— Constituye la más frecuente, siendo posible su desarrollo en la segunda y tercera infancia, con acentuado retraso ponderal, estatural y de maduración (dentición secundaria retrasada, escasa adquisición de caracteres sexuales), el nivel intelectual es normal, a pesar de la frecuencia con que se asocia con un cierto grado de hidrocefalia. Las

manifestaciones radiográficas esqueléticas y las complicaciones que llevan consigo guardan relación con las manifestaciones clínicas generales.

c) Forma adulta o benigna. — La mayoría de los casos se diagnostican en la vecindad de la edad adulta; la descripción original de Albers-Schonberg fue en un adulto de veintiséis años destacando las fracturas frecuentes y espontáneas que va apareciendo en la época infantil, junto a caries dentarias múltiples complicadas con osteomielitis maxilar, con cierto grado de anemia y las manifestaciones radiográficas típicas.

Sintomatología clínica y radiográfica.

Aunque la alteración se inicia ya con la osificación del embrión, y aunque pueda ser detectable en el recién nacido (aun in útero), la displasia se diagnostica generalmente en los años de la adolescencia por las fracturas, sordera, anemia o por una radiografía fortuita. Como todas las displasias, son más graves y de peor pronóstico las formas de aparición precoz o congénitas, y las fetales no suelen ser compatibles con la vida o fallecen en los primeros meses; si sobreviven, en las primeras semanas se aprecia un cuadro de acentuada hipotrofia, palidez de piel y mucosas, con algunas equimosis o sugilaciones; los globos oculares muestran movimientos asinérgicos y no siguen el estímulo de un punto luminoso; hay hepatomegalia y una acentuada deformidad torácica; el examen del fondo de ojo muestra atrofia óptica, y el examen hemático, una acentuada anemia eritropénica e hipoplaquetosis, expresión de una aplasia medular global.



Fig. 4. — Metáfisis “en botella” de la extremidad inferior de ambos fémures y proximal de ambas tibias.

La intensidad de las manifestaciones radiográficas va desde algún islote o área de condensación ósea (posible confusión diagnóstica con otras afecciones óseas condensantes), hasta la casi total afectación del esqueleto, con tendencia a localizaciones simétricas. La trabeculación ósea desaparece por completo, sustituida por una opacidad homogénea de contraste metálico, en la que no es posible distinguir la cortical de la esponjosa, y, a nivel de la metáfisis, entre la línea del cartílago calcificado y el tejido óseo vecino. Las metáfisis aparecen ensanchadas y de mayor longitud (metáfisis “en botella” o en “palo de golf”), particularmente las más activas (extremidad superior del húmero o de la tibia, distal del fémur y del radio) (fig.

4); el canal medular está completamente obliterado y la superficie del hueso, en algún caso, ofrece un perfil borroso.

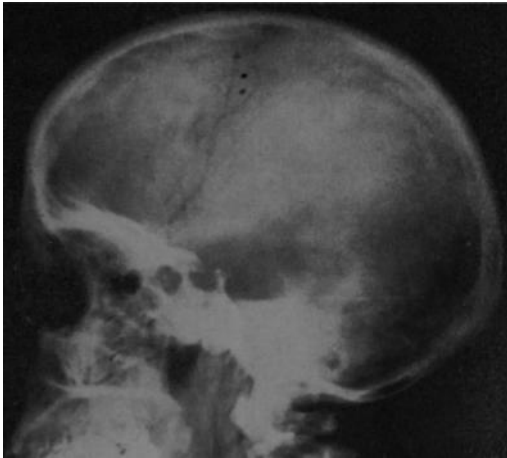


Fig. 5. — Hembra de cincuenta y seis años. Afecta de osteopetrosis generalizada. Esclerosis con afectación de la base. Hipertrofia y horizontalización de la apófisis clinoides. Relativa conservación de la neumatización de los senos faciales.

Las fracturas son frecuentes en la adolescencia, pues como en todas las displasias con fragilidad ósea ésta disminuye con la edad adulta. Las fracturas, con las características de fracturas patológicas, son de trazo transverso y generalmente diafisarias, dada la menor resistencia que a la inflexión supone una diáfisis convertida en un tallo macizo sin cavidad medular ni sistemas haversianos, localizadas en el tercio medio y proximal del húmero o del fémur y en el tercio distal del antebrazo; han sido descritas también en el cuello del fémur. La fragilidad del hueso osteopetrósico (osteoesclerosis fragili), a pesar de su condensación ósea y aparente dureza, es debida a la falta de organización trabecular orientada en las líneas de carga, debida al tejido osteocondroide persistente y al tejido óseo embrionario. En cuanto a las posibilidades de consolidación de estas fracturas, son análogas a las de igual localización en el esqueleto normal, a veces con callo exuberante, pero siempre de tejido osteopetrósico.

La afectación del cráneo en la osteopetrosis es casi constante, con la posibilidad de consecuencias neurológicas. Los huesos de la bóveda aparecen muy condensados, sin distinción posible entre el diploe y las tablas, y engrosados hasta el punto de disminuir el espesor del espacio subaracnoideo hemisférico, con riesgo de hidrocefalia e hipertensión intracraneal. En la osificación de la base del cráneo (condrocráneo), la falta de una adecuada reabsorción modelante impide la formación de las fosas normales en la base (platibasia); la fosa pituitaria es de menor profundidad y anchura y su abertura disminuida por unas apófisis clinoides hipertróficas y horizontalizadas, con posible repercusión en el funcionalismo de la hipófisis. Los senos frontales, esfenoidales y etmoidales están completamente obliterados; asimismo, en el peñasco del temporal osteopetrósico no se observa la neumatización del antro y de las celdillas mastoideas (fig. 5). La aposición ósea progresiva, a nivel de los orificios de salida craneal, angosta su luz, produciéndose déficits neurológicos progresivos e irreversibles de los pares craneales (nistagmus, parálisis oculares, disminución de la visión y ceguera por atrofia del nervio óptico en las formas infantiles, sordera por compresión del octavo par y parálisis faciales).

La erupción dentaria es tardía y las caries frecuentes y precoces, con fácil infección osteomielítica de la mandíbula, dada la mala vascularización osteopetrósica, aunque la mandíbula puede ser el único hueso respetado por la displasia (Fairbank⁴³, 1948).

En el raquis, y con más evidencia en las radiografías muy duras, se observan las vertebras delimitadas en su soma por unas bandas condensadas a nivel de cada plataforma vertebral, dejando entre sí una zona intermedia ligeramente triangular de base anterior, de un contraste radiológico casi normal (vértebras en “sandwich”) (figuras 6 y 7). La sección macroscópica

demuestra que el área condensada corresponde a la formación blanco-grisácea osteocondroide y la zona intermedia rojiza a tejido óseo mal estructurado; esto sugiere que la afectación del soma vertebral se produce en el curso y dirección de la osificación del mismo.

Las costillas aparecen anchas y radiográficamente condensadas, sin distinción de la cortical y la esponjosa; el ilíaco, al igual que otros huesos planos, muestra la condensación en amplias zonas, particularmente en el área sacra y acetabular; el estrecho pélvico está deformado transversalmente y ligeramente asimétrico (figs. 8 y 9). Los huesos cortos pueden aparecer radiográficamente de aspecto normal, masivamente condensados o con condensaciones anulares concéntricas.



Fig. 6. — Imagen típica de condensación en “sanwich” de los somas vertebrales. Radiografía de tórax anteroposterior.

Fig. 7. — Radiografía lateral del raquis.

En los huesos alargados de la mano y del pie, el engrosamiento aposicional cortical, con obliteración del canal medular, altera la gracilidad diafisaria de anchura similar a las epífisis.

Interpretación patogénica.

La aparente dureza y gran densidad radiográfica hace sugerir una excesiva mineralización como causa del hueso osteopetrósico (Kramer⁶² y cols., 1939), pero el análisis histológico de las trabéculas aisladas y químico de las cenizas, llevado a cabo en algunos casos clínicos y en los estudios de las osteopetrosis veterinarias (“osteopetrosis viriásica de las aves”, Blitz¹⁸, 1965), permite afirmar que la proporción de sales de calcio en relación con la sustancia fundamental y el índice de mineralización es análogo al hueso normal, y que la estructura de los cristales de apatita no está alterada, como sucede en las intoxicaciones óseas (flúor, aluminio, fósforo: trabajadores con criolita), que ofrecen cierto parecido radiográfico con la osteopetrosis; sin embargo, la disposición de las fibras colágenas es anormal, lo que explicaría la fragilidad ósea.

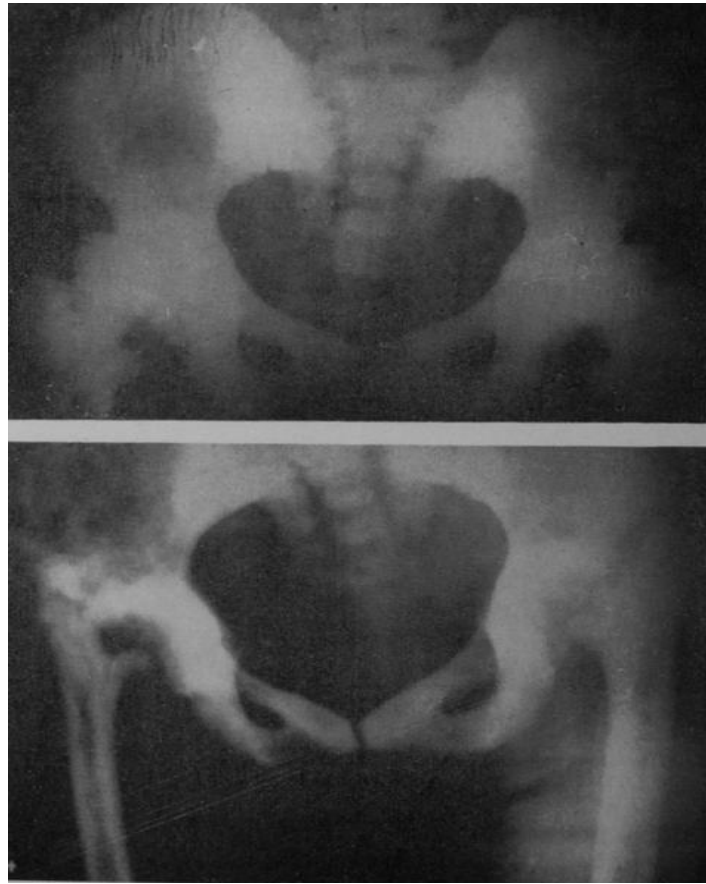


Fig. 8, a. — Afectación osteopetrósica de ambos ilíacos, preferentemente en la vecindad de las alas sacras y del acetábulo, con gran afectación de ambas articulaciones coxofemorales y completo bloqueo de la movilidad, b) Dos años después de practicarle una artroplastia-resección de Gilderstone en ambas caderas, con satisfactoria recuperación de la movilidad.

La alteración osteogénica se muestra tanto en la osificación enconral epifisaria y metafisaria como en la osificación laminar cortical. Aunque el mecanismo exacto del trastorno se desconoce, se interpreta como una alteración genética del mesénquima osteogénico (Zawisth¹⁰³, 1947) en su capacidad reabsortiva del cartílago calcificado (Engfeldt⁴² y cols., 1960), con incapacidad de llevarse a cabo la invasión capilar y, por tanto, su reabsorción en el curso de la osteogénesis (Aherne³, 1960), con un déficit de células osteoclásticas y condroclásticas, todo ello al lado de una mala ordenación columnaria del cartílago con la formación de un tejido osteoide de trabeculación apelmazada y desordenada; los osteoblastos originados son, al parecer, no sólo aplanados, sino también afectados en su capacidad de mineralización (Zawisth¹⁰³, 1947); en resumen, el hecho primitivo lo constituiría la reducción en sus posibilidades de la invasión vascular del cartílago calcificado enconral, para llevar a cabo su reabsorción y sucesivamente la formación exagerada de células osteoblásticas con capacidad osteoide y mineralización normal, aunque desordenada, sin sufrir el proceso de normal reabsorción para su reestructuración en un tejido trabecular secundario.

El estudio histológico de la osificación enconral metafisaria demuestra que, a nivel de la fisis, aunque la proliferación y maduración condroblástica se realizan normalmente (por lo que no hay acortamiento longitudinal ni enanismo), el proceso de columnización es defectuoso e irregular y mal delimitado con el área de cartílago calcificado, por lo que se encuentra entremezclado y aislado, como islotes encondroides mineralizados rodeados por el tejido osteoide que se va formando progresivamente distal y alrededor de los mismos. Este conglomerado de cartílago calcificado rodeado de tejido osteoide (osteocondroide de Aegerter

², 1968), persiste sin ser alcanzado por la invasión capilar, impidiendo sea sustituido normalmente por un tejido óseo trabecular orientado y maduro. La metáfisis así formada va aumentando en su longitud, sin que aparezca su remodelamiento osteoclástico metafisodifusario; aparece radiográficamente de análoga anchura que la extremidad epifisaria y de una mayor longitud, lo que le ha valido denominarlas “metáfisis en botella”, “en matraz”, “en maza” (Karshner ⁶¹, 1926). Las epífisis, sin embargo, se desarrollan normalmente en su morfología y maduración. El proceso de cilindrización o crecimiento en espesor de la diáfisis se lleva a cabo normalmente, aunque radiográficamente es imposible distinguir la cortical del tejido esponjoso.

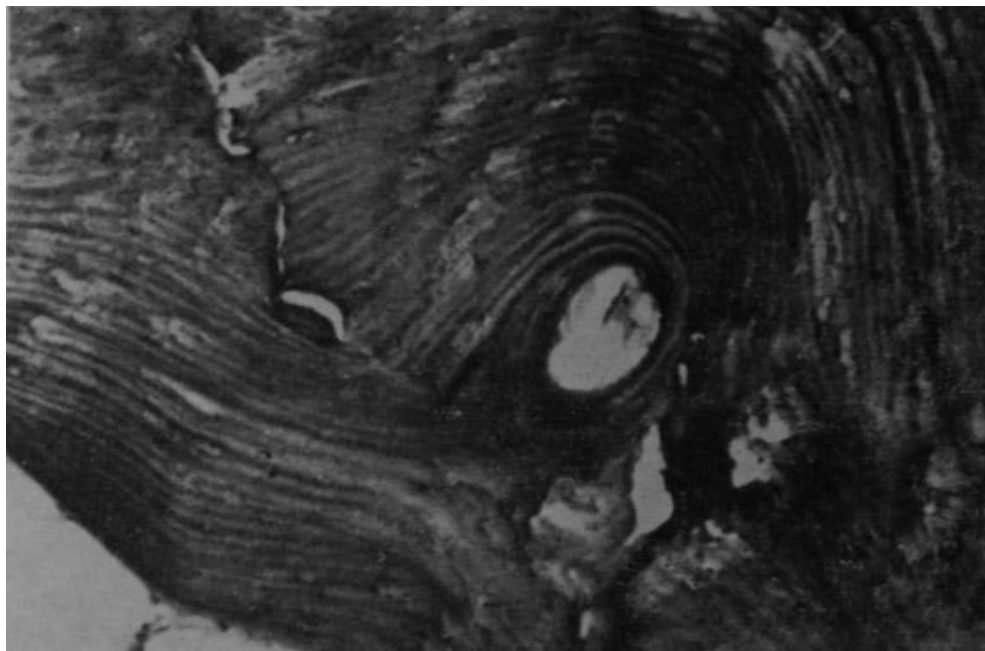


Fig. 9. — Canal haversiano de luz reducida y paredes formadas por numerosas laminillas muy bien dibujadas, dando a la imagen aspecto compacto.

En las radiografías duras del esqueleto osteopetrósico destaca la presencia de bandas más condensadas alternando con áreas o bandas de contraste radiográfico normal; estas bandas condensadas tienen una disposición horizontal en las metáfisis de los huesos largos “en piel de cebra” y en los somas vertebrales (“cuerpos vertebrales en sandwich”) o verticales a lo largo del centro de la diáfisis, o concéntricas y anulares en las epífisis y huesos cortos. Se interpretan constituidas por tejido osteocondroide muy compacto y calcificado, y las bandas o áreas más translúcidas (representan como una normalización del proceso de osificación; la alternancia de unas y otras habla en favor de una evolución a brotes o fases consecutivas y alternativas del trastorno osteopetrósico (Zawisth¹⁰³, 1947). La persistencia de estas áreas o bandas de tejido osteocondroide recuerdan a lo que sucede normalmente en el esqueleto fetal, donde el tejido osteocondroide formado persiste, y en este sentido el hueso osteopetrósico retendría como presente todos los estadios de la osificación endocranal.

El examen biópsico del tejido condensado osteopetrósico muestra la ausencia completa de normal organización ósea en el hueso trabecular maduro, encontrándose por el contrario islotes de cartílago calcificado de escasos condrocitos englobados por tejido primitivo que recuerda, por la disposición en mosaico, la enfermedad de Paget, pero con “piezas de mosaico” mayores e irregulares, pues su forma depende de los islotes de cartílago que engloban, la línea de cemento que las delimita es ancha y ostensible, los espacios medulares escasos, albergando una

médula fibrosa con algún islote hematopoyético aislado. La biopsia de las áreas más radiotranslúcidas muestra estar constituida por tejido óseo embrionario, junto con áreas de tejido óseo adulto, pero sin ningún islote de cartílago calcificado (fig. 9).

La anemia en la osteopetrosis.

La esclerosis condensante del tejido óseo osteopetrósico impide el alojamiento y desarrollo de los espacios medulares, ocupados tan sólo por algún islote hematopoyético y, en su mayoría, por una fibrosis medular, que en las formas infantiles o muy difundidas lleva consigo una anemia hipocrómica con reticulocitosis, hepatoesplenomegalia y adenomegalias reactivas. Aparte de este agobio medular, la anemia de las formas graves en la osteopetrosis se ha explicado porque falta el proceso de reabsorción ósea en el hueso normal que supone un estímulo para el desarrollo hematopoyético (Zawisth¹⁰³, 1947). Si la osteopetrosis supusiese una alteración genética de la célula mesodérmica, cabría pensar que estaría afectada tanto en la dirección de su diferenciación osteoblástica como en la diferenciación mielopoyética en las formas graves infantiles, donde la anemia es muy acusada.

Las fosfatasas alcalinas en sangre son normales, excepto en los períodos de consolidación de las fracturas, durante las cuales la anemia también se agudiza. Las fosfatasas alcalinas leucocitarias, así como el cariotipo, ha sido normal en todos los casos por nosotros estudiados. Una hipercalcemia, con fosfatúria baja se encuentra con cierta frecuencia unida a una hiperfosfúria que recuerda una hiperfunción paratiroidea.

Pronóstico y tratamiento.

El pronóstico depende de la intensidad del cuadro anémico (muy grave y progresivo en las formas infantiles) y de las complicaciones neurológicas (ceguera e hipertensión intracraneal), donde apenas cabe plantear intervenciones descompresivas.

No hay un tratamiento general para esta afección. Se ha ensayado la administración prolongada de paratohormona (Creveld y Heybrock³², 1939) o de vitamina A (Cohén, 1951), buscando estimular la reabsorción osteoclástica y remodelamiento, sin resultado.

Recientemente se ha aconsejado por similitud con la enfermedad de Paget el tratamiento con calcitonina, pero no existen publicaciones con resultados concluyentes.

La anemia requiere el empleo de transfusiones sintomáticas, especialmente cuando se ha de practicar una intervención en estos enfermos, por otra parte bien toleradas.

Las fracturas más frecuentes en la adolescencia se tratan con los medios ortopédicos de inmovilización adecuados. Se ha practicado en algún caso el enclavijamiento de las fracturas diafisarias (Brek²⁰, 1957), requiriendo cuidados en el fresado de la cavidad medular para evitar estallidos, dada la gracilidad ósea, y la utilización de clavos gruesos para evitar las fracturas ulteriores en los niños. Nosotros, en un caso con grave impotencia de caderas por coxartrosis bilateral, practicamos una artroplastia de resección en ambos lados (fig. 8, a y b).

Displasias por alteración en la reabsorción del tejido óseo secundario

DISPLASIA METAFISARIA. (Pyle, 1931) (Displasia metafisaria familiar, Bakwin y Krida, 1937; Displasia craneometafisaria, Jackson, 1954.)

Constituye una displasia de características hereditarias no precisadas, dado el escaso número de casos conocidos. Se la interpreta como un defecto congénito en el proceso de reabsorción

periférica del tejido esponjoso estructurado para el remodelamiento tubular de la metáfisis en su conjunción con la diáfisis, con lo que los extremos diafisarios aparecen ensanchados en la confluencia con las metáfisis, metáfisis en “botella” o en “matraz” análogas a las descritas en la osteopetrosis, pero que se diferencian en que en esta displasia la cortical metafisaria es muy delgada; ello es debido a que la cortical metafisaria se forma consecutivamente al proceso de reabsorción osteoclástica a cargo del anillo pericondrial en el curso de la embudización metafisaria, que es lo que fundamentalmente está afectado en esta displasia. Esta delgadez de la cortical es la que explica el aspecto osteoporótico de las metáfisis y la fragilidad ósea a este nivel, ya que, por otra parte, como consecuencia del defecto del proceso de reabsorción, el tejido óseo secundario es de tal abundancia que alcanza a reducir la cavidad medular diafisaria.

La alteración en el proceso de reabsorción ósea metafisaria se manifiesta, además de en los huesos largos y alargados, en los huesos planos; así, en la pelvis, el agujero obturador aparece de una luz disminuida y la escotadura ciática menos acusada; en cambio, en los huesos cortos, donde el proceso de reabsorción ósea en el curso de su crecimiento es mínimo, apenas hay alteración alguna.

Las manifestaciones clínicas y radiográficas del cráneo aparecen unos años después (displasia craneometafisaria), destacando una cabeza grande con facies de rasgos toscos, hipertelorismo acusado, mandíbula engrosada con un ángulo mentoniano agudo y gran afectación de la dentición. Radiográficamente se encuentra un engrosamiento y aumento de densidad radiográfica de la base y menos acentuada en la bóveda; en los casos muy acusados hay una verdadera leontiasis ósea por engrosamiento y densificación, que se extiende a los huesos faciales, con ausencia de neumatización de los senos paranasales y mastoideos, engrasamiento de los rebordes orbitarios y petrosos y angostamiento de los orificios craneales, con el riesgo de compresión de los nervios correspondientes a la salida de los mismos (ceguera.)

OSTEOPOIQUILIA. (Albers-Schonberg, 1915.)

Se trata de una displasia difícil de clasificar y constituida tan sólo por el hallazgo radiográfico de numerosos nodulos lentiformes de condensación ósea distribuidos en la esponjosa, no sólo en la metáfisis de los huesos largos, sino también en la epífisis, en los huesos cortos del carpo y tarso, en los alargados (metacarpianos, metatarsianos y falanges) (figs. 10,11 y 12) y en los huesos planos, como el ilíaco, en la vecindad del acetábulo. El cráneo y la clavícula, sin embargo, suelen estar respetados.

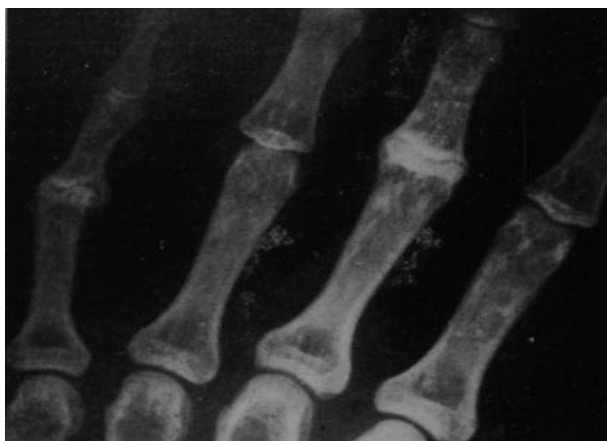


Fig. 10. — Osteopoiquilia localizada en las diáfisis de primera y segunda falange, como hallazgo radiográfico en una mano afecta de artrosis interfalángica.

Los nódulos son siempre muy numerosos, presentándose en varios huesos del esqueleto o tan solo en alguno, con particular preferencia en los de la mano o del pie. Por su multiplicidad y presencia en otros miembros de la familia, permite que no sea confundido con el hallazgo,

frecuente en las radiografías de la pelvis, del pie o de la mano, de nódulos aislados o solitarios de condensación ósea.



Fig. 11. — Osteopoiquilia generalizada en todo el esqueleto. Afectación en tibia y tarso.



Fig. 12. — Osteopoiquilia generalizada en húmero y escápula, respetando la clavícula.

Los estudios histológicos conocidos muestran que están constituidos por islotes de tejido óseo compacto, muy denso, anclado en la esponjosa circundante, de la que pueden disecarse con facilidad. La vigilancia radiográfica, en algunos casos, ha mostrado tanto su crecimiento progresivo, en número y tamaño, como su espontánea regresión o desaparición, como si siguiesen el turnover del hueso; su localización parece guardar relación con las líneas de distribución de la carga y a veces, preferentemente, con la vecindad cortical. La afección parece congénita y hereditaria, pues se ha encontrado en fetos y recién nacidos, en algunos casos con aparición familiar. La coexistencia con dermatofibrositis lenticular diseminada (Curth 34, 1934) parece sugerir que se trata de una afección mesodérmica sistematizada; en este sentido, más que una displasia sería una disostosis.

OSTEOPATÍA ESTRIATA. (Voorhoeve, 1924.)

Constituye, como la anterior, tan solo un raro hallazgo radiográfico. Está constituida por la presencia de estriaciones múltiples de condensación en el tejido esponjoso de los huesos largos, que se extiende desde la metafisis, en la vecindad con la epífisis (la cual puede, en algunos casos, estar afecta también de análoga estriación o más irregular), para seguir a lo largo del espesor de la diáfisis; en los huesos planos, por ejemplo en el iliaco, la estriación se abre en abanico a partir del fondo acetabular; en otros huesos cortos, la rótula, calcáneo, vértebras y costillas, han aparecido afectados en algunos de los casos publicados; sin embargo, el cráneo y las clavículas parecen quedar respetados, aun en los casos más diseminados.

Un menor espesor de la cortical metafisaria o la presencia de exóstosis no se ha encontrado más que en los tres casos de la descripción original de (Voorhoeve⁹⁹, 1924), así como tampoco se ha confirmado una particular preferencia hemilateral (Fairbank⁴³, 1950).

Algún examen histopatológico (Curth⁴², 1933) parece indicar que las estriaciones están constituidas por un tejido osteopetrósico. A ratones a los que se administró estrógenos (McLear

y Urist, 1961) se les reprodujo un cuadro análogo por inhibición de la reabsorción del tejido óseo metafisario.

Posible unidad nosológica de las distintas displasias condensantes.

La osteopetrosis, osteopoiquilia y osteopatía estriada, así como la melorreostosis (que se estudia en las displasias diafisarias), forman un grupo de displasias que tienen de común la aparición radiográfica de un tejido óseo muy condensado y mal organizado; ha sido su distinta distribución y disposición lo que sirvió para individualizarlas radiográficamente en sus descripciones originales. Sin embargo, son bastantes los casos publicados ulteriormente en que las características propias y diferenciales de cada displasia no aparecen tan recortadas. Así se ha descrito (Lindbom⁷², 1924) la coexistencia de osteopoiquilia con osteopatía estriata; en algún caso de osteopoiquilia los nódulos parecen alinearse y hasta buscar una confluencia longitudinal recordando a las estrias de la osteopatía estriata. Muchos de los nódulos de la osteopoiquilia muestran una íntima relación cortical y, por otra parte, también se conoce algún caso de coexistencia de melorreostosis y osteopoiquilia (Caffey²², 1961).

Es de recordar también que la osteopetrosis a nivel de las diáfisis puede presentarse como bandas condensadas o estrias longitudinales diafisarias de tejido osteopetrósico, y también en la osteopatía estriata las estrias, a veces, son gruesas, alternando con bandas finas que, en algún caso (Hurt⁵⁷, 1953), se han demostrado histológicamente constituidas por tejido osteopetrósico.

Finalmente, se ha publicado la coexistencia en un mismo paciente, de osteopatía estriata, osteopoiquilia y melorreostosis (Trevethick⁹⁵, 1953; Walker¹⁰⁰, 1963); todo lo cual lleva a presumir que todas estas displasias puedan no ser más que aspectos radiográficos distintos de una afección genética ósea condensante, que tendría distintas particularidades en su disposición y perpetuación hereditaria.

DISTROFIAS METAFISARIAS

Raquitismos.

Como todas las distrofias óseas, están producidas por alteraciones metabólicas de origen extraóseo, y aunque existe una alteración general en todo el proceso de osificación, es a nivel de las metafisis, por razón de su activo crecimiento y modelación, donde las alteraciones se hacen más evidentes.

Las distrofias metafisarias constituyen un grupo de afecciones que, aunque de distinta etiología, tienen de común y primordial una perturbación de la mineralización ósea en el proceso de osificación, como consecuencia de alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo; clínica y radiográficamente se manifiestan con un cuadro típico y clásico: el “síndrome raquítico”.

Las alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo a nivel de los distintos cartílagos de crecimiento (fisarios, epifisarios y apofisarios) llevan consigo, en primer lugar, una escasa formación de cartílago calcificado, y, como consecuencia, una afectación en el proceso de reabsorción condroclástica y en la normal ordenación de la invasión vascular del mismo, con lo que el tejido osteoide formado es escasamente mineralizado y abundante, delimitado irregularmente con el área de cartílago hipertrófico no calcificado.

Por su etiología, las afecciones distróficas metafisarias raquíticas se clasifican en dos grandes

grupos:

a) Distrofias metafisarias por avitaminosis D, primitivas o secundarias: raquitismos avitaminósicos D.

b) Distrofias metafisarias por insuficiencia renal: raquitismos renales (“osteodistrofias renales”, “raquitismos vitamino D-resistentes”).

Función de la vitamina D en el metabolismo del calcio y del fósforo.

Son tres las formas químicas conocidas más importantes de la vitamina D, que se distinguen por pequeñas variaciones moleculares y hacen su actividad diferente. En el hombre y otros animales, el más importante es el colecalciferol o vitamina D₃ que se produce por irradiación del 7-dihidrocolesterol cutáneo; constituye también el principio activo principal del aceite de hígado de bacalao y otros aceites de pescados. La vitamina D₂ o calciferol se produce por irradiación del ergosterol, que se encuentra en la levadura y en el cornezuelo del centeno. El AT-10 dihidrotaquistenol es otro producto derivado del ergosterol, de gran actividad en el tratamiento de la hipocalcemia.

Los estudios con vitamina D₃ marcada con H³ demuestran que, inyectada endovenosamente, circula por la sangre unida a la globulina Alfa-2, para alcanzar así al hígado, donde una enzima la hidroliza en 25-hidroxicolecalciferol, que es la forma activa, la cual, vertida al torrente circulatorio, alcanza al tejido óseo, pared intestinal y túbulo renal, los tres lugares a nivel de los cuales la vitamina D ejerce su papel en la regulación fisiológica del metabolismo del calcio y del fósforo, manteniendo la calcemia y fosforemia en sus límites normales.

La vitamina D, o mejor, su principio activo 25-hidroxicolecalciferol, actúa sobre la pared intestinal, facilitando la absorción del calcio, por aumentar la permeabilidad de la misma y la difusión a su través, tanto del calcio como de otros iones (Mg, Sr, Cm, Cd, etc.), pero posiblemente también por un mecanismo de transporte activo y específico, merced a la formación de una proteína que, ligada al calcio, facilitaría su tránsito por la pared intestinal (Wasserman y Taylor⁹³, 1968). La síntesis de esta proteína estaría determinada por un DNA codificador específico (De Luca³⁸, 1969).

Si la acción de la vitamina D sobre el tejido óseo se ejerce de forma “directa” o “indirecta” a través de la hormona paratiroidea ha sido siempre cuestión muy debatida. Hay que distinguir, a este efecto, la acción de la vitamina D cuando se administra a dosis de 2.000/4.000 U. I. diarias, como en el caso del tratamiento de los raquitismos avitaminósicos D, de la acción de la vitamina a dosis superiores a 150.000 U. I. diarias, como se usa en el tratamiento de los raquitismos renales, llamados “vitamino-resistentes” por la exigencia terapéutica de estas altas dosis. A dosis de 2.000 a 4.000 U. I., la vitamina D se manifiesta aumentando la absorción intestinal del calcio, y secundariamente la del fósforo, hasta que en los líquidos tisulares se alcance el límite de su solubilidad biológica, para que se lleve a cabo la calcificación del cartílago. Los estudios con vitamina D marcada (Kodicek⁶³, 1965) han demostrado que ésta es captada particularmente por el área de los condrocitos indiferenciados de la fisis (cuya función primordial es la síntesis de la sustancia intercelular) y, en cambio, no parece ser captada por los condrocitos hipertróficos ni por los osteoblastos, de lo que parece deducirse que la vitamina D estaría en relación con la formación de la sustancia orgánica que se considera necesaria para inducir el proceso de la nucleización cristalina. A dosis altas o superiores a 150.000 U. I. diarias, la vitamina D apenas influye en la absorción intestinal del calcio; pero, sobre todo, lo que muestra es una acción movilizadora del calcio del tejido óseo, con la hipercalcemia consiguiente (Dent³⁷ y cols., 1961), de análogo sentido que la hiperfunción paratiroidea. Esta acción osteoclástica de la vitamina D a altas dosis se ha pretendido explicar (Neuman y

Neuman, 1958) a través del metabolismo del ion citrato en el hueso, ya que sus niveles en sangre guardan relación con la intensidad de la reabsorción ósea; en este sentido, la vitamina D, a altas dosis, podría tener una acción osteoclástica por movilización del ion citrato de los cristales de hidroxapatita, estimulando su solubilidad desintegradora; pero esta acción de la vitamina D sobre el metabolismo del ion citrato parece ser secundaria, ya que puede inhibirse por administración de cortisona, la cual no interfiere la acción de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio.

La acción de la vitamina D sobre el tejido óseo sería directa y a través de su principio activo, el 25-hidroxicolecalciferol, por determinar la síntesis de una proteína específica, en este caso necesaria para el transporte del calcio desde los tejidos tisulares a las células vivas (De Luca 38, 1969) y viceversa, dependiendo de las dosis administradas. La paratohormona que aumenta la permeabilidad de la membrana celular para el tránsito del calcio, su acción es complementaria a la de la vitamina D.

La acción de la vitamina D a través de los túbulos renales proximales parece aumentar la reabsorción de los fosfatos. Pero como todo estado de avitaminosis D obliga a una hiperfunción paratiroidea compensadora para que, merced a su acción movilizadora osteoclástica del calcio esquelético, mantenga la calcemia en sus límites normales, ello lleva consigo simultáneamente una movilización del fósforo esquelético, con la consiguiente hiperfosfaturia, característica de todos los estados de hiperparatiroidismo. Cuando se administra vitamina D, al normalizar la absorción del calcio, se frena esta respuesta hiperparatiroidea, por lo que regresa la hiperfosfaturia; esto lleva a deducir que la acción de la vitamina D sobre el riñón sería “indirecta”, por hacer regresar el hiperparatiroidismo reactivo. Los estudios con vitamina D marcada muestran que ésta es fijada por los tubos renales proximales, lo que demuestra que constituyen un lugar de acción de la misma, al igual que lo es la membrana intestinal y el tejido óseo (Haussler y Norman, 1967).

RAQUITISMO AVITAMINÓSICO D.

El raquitismo, en su forma más frecuente (“raquitismo infantil”), aparece entre los seis y los dieciocho meses, pues es excepcional por encima de los tres años, y las formas más precoces (“raquitismos fetales”), son muy raras, dadas las condiciones de amplia nutrición del feto in utero, por lo que son tan sólo posibles teóricamente en niños nacidos de madres osteomalácicas; si los prematuros son más susceptibles a los cuadros raquítics, es debido a sus escasas reservas fosfatocálcicas y a su rápido crecimiento. Las formas de aparición en la tercera infancia o hasta la adolescencia (“raquitismos tardíos”), cuando no están determinados por graves alteraciones nutritivas, suelen ser más bien de osteodistrofias renales o raquitismos vitamino D-resistentes, de origen genético, con o sin alteración tubular renal (Dent y Harris³⁶, 1956).

En el raquitismo avitaminósico D hay una perturbación general, tanto de la osificación endocranal como de la osificación membranosa, durante los períodos y en los lugares de crecimiento más activos del esqueleto, cual son: las metáfisis, por la perturbación de la osificación condral fisaria de las mismas en el curso del crecimiento de los huesos largos; en las conjunciones condrocostales, donde se desarrolla particularmente el esqueleto torácico costal, y en los huesos de osificación membranosa de la bóveda en los primeros meses de la vida, en los que el crecimiento del encéfalo es muy rápido. Así, el raquitismo se presenta clínicamente por una “triada de alteraciones óseas” típicas:

—Engrosamiento, particularmente de las metáfisis de crecimiento más activo (muñeca, rodillas).

—Prominencias condrocostales (“rosario raquítrico”).

—Cabeza grande, con particular desarrollo de las prominencias frontales (“frente olímpica”) y parietales (“braquicefalia”), destacando de la prominencia de la sutura sagital (“cráneo natiforme”); los huesos de la bóveda presentan, en general, un reblandecimiento que llega en algunas zonas a tener una consistencia apergamizada (“cráneo tabes”); a todo ello se une un retraso en el cierre evolutivo de todas las fontanelas.

En la clínica actual es muy raro encontrar cuadros como los clásicos descritos por Trousseau y Marfan, correspondientes a formas acusadas y “floridas” del raquitismo avitaminósico D con acentuadas deformidades, dadas las más racionales condiciones nutritivas de los lactantes, aunque todavía es posible encontrar cuadros graves de raquitismo avitaminósico D en medios de muy bajo nivel social y en individuos de piel pigmentada emigrados a países poco soleados (en los gettos negros de Nueva York, en los pakistaníes emigrados a Inglaterra, etc.).

Cuando las alteraciones raquítricas persisten durante el crecimiento, éste no se interrumpe; pero el hueso formado, escasamente mineralizado, es blando y deformable bajo la acción de la carga; los huesos largos se incurvan en el límite de las diáfisis, relativamente bien mineralizadas, con sus metáfisis ensanchadas y osteoporóticas (tibia raquítrica, fémur raquítrico), con la diáfisis incurvada hacia afuera y adelante, con disminución del ángulo cérvico-diafisario (coxa vara raquítrica). En la jaula torácica y a nivel de la inserción costal diafragmática se marca un surco (surco de Harrison) que marca la retracción que sobre las costillas reblandecidas ejerce la contracción muscular diafragmática; en conjunto, el tórax se aplana lateralmente, con protrusión anteroposterior esternal (“tórax en pichón”), que contribuye a disminuir la capacidad respiratoria del raquítrico. Las deformidades pueden ser debidas al simple decúbito sobre áreas óseas reblandecidas; así, en el cráneo se da un aplanamiento asimétrico lateral, o “plagiocefalia”; cuando se adopta con preferencia un decúbito lateral en la cama, o el aplanamiento es en la región occipital (caput quadratum), por el decúbito supino mantenido; en la pelvis, la impronta que ejerce la carga a través de la cabeza femoral sobre el acetábulo, reduce el diámetro biacetabular de la cavidad pelviana (“pelvis en corazón de naipe”). La aparición de fracturas subperiósticas e incompletas provocadas por traumas mínimos y muchas veces descubiertas en las radiografías ya consolidadas, son también consecuencias de la menor resistencia ósea.

Otras deformidades son más bien posturales o estáticas, debidas a la hipotonía muscular que acompaña al raquitismo: abdomen prominente con diástasis de los músculos rectos, genu valgo, genu recurvatum, pie valgo, etc., constituyendo muchas veces los únicos estigmas de un raquitismo subclínico, que se confirma con una radiografía de muñeca, la cual nos muestra imágenes de raquitismo en regresión (aparición de cartílago calcificado, metáfisis de perfil fisario regular, pero todavía ensanchadas “en trompeta”). La cifosis dorsolumbar postural y de amplio radio y fácilmente reductible en decúbito prono es la consecuencia también de la hipotonía muscular y ligamentosa, y no de una afectación esquelética propiamente, aunque la denominación del raquitismo provenga del término rakis que crearon Glisson y los clínicos del siglo XVII para llamar la atención sobre la importancia que creían tenía la afectación raquídea.

Siendo las alteraciones raquítricas óseas consecuencia de la avitaminosis D durante la actividad osteogénica propia del crecimiento, el tejido óseo y los huesos formados antes de instaurarse el cuadro avitaminósico son normales, así como lo son también los formados tras la regresión de ésta; de hecho, en la edad adulta, el hueso ha adquirido su normal estructura microscópica y resistencia.

Las alteraciones de la dentición, retraso en la aparición de los dientes e irregularidad en los mismos, catarros mucosos frecuentes (rinitis, bronquitis, diarrea, etc.), estreñimiento,

hepatoesplenomegalia, micropoliadenopatías e hipertrofia linfoideoamigdalina, palidez de piel y mucosas con anemia hipocrómica, leucocitosis y mononucleosis, crisis de espasmofilia (laringoespasma, convulsiones, etc.) completan el aspecto clínico pediátrico del raquitismo avitaminósico D infantil.

Interpretación patogénica.

Del estudio de la osificación. encondral a nivel de los lugares más expresivos, como son las fisid metafisarias, núcleos epifisarios, conjunción condrocostal o en las áreas de osificación membranosa de los huesos de la calvaria en el curso activo del raquitismo clínico o del raquitismo experimental en diferentes animales, se pueden deducir como característicos los siguientes hallazgos:

A) Un aumento en grosor del área de proliferación condrocítica por su ininterrumpida actividad, pero la disposición columnaria de los condrocitos se hace irregular y desordenada en la vecindad del área del cartílago calcificado, cuya formación es, por su parte, muy escasa, dadas las dificultades metabólicas para la calcificación de la sustancia fundamental; estudios del raquitismo experimental (Engfeldt y Zetterstrom⁴¹, 1955) demostraron una anormal orientación de los escasos cristales de apatita y de las fibras de colágena, lo que parece perpetuarse en el tejido osteoide formado.

B) Una desordenada invasión vascular del cartílago fisario, desde la vertiente metafisaria, que deja islotes del mismo aislados, sin vascularización, como consecuencia de la falta de la orientación, debida a la ausencia de una ordenación columnaria condrocítica y de la calcificación de la sustancia intercelular; sin embargo, los osteoblastos aparecen y mantienen una actividad constante, con lo que se forma y acumula un tejido osteoide cuya mineralización es tan escasa que apenas es detectable con la tinción de Von Kossa, y tan solo por microrradiografía.

C) En la periferia de la fisis, el anillo pericondrial y el periostio mantienen igualmente su actividad proliferativa, condrocítica y

osteoblástica, respectivamente, lo que contribuye al engrosamiento clínico de las metáfisis.

D) Hay una escasa actividad osteoclástica para la reabsorción de este tejido osteoide acumulado, dado que los osteoclastos, en el raquitismo, muestran una escasa actividad, ya que la aparición de estas células la determina siempre la presencia de un tejido mineralizado, bien cartílago calcificado o tejido óseo. La presencia de tejido osteoide no mineralizado y sin reabsorber explica los hallazgos clínicos del raquitismo: metáfisis engrosadas, abultamientos condrocostales, prominencias de las bolsas frontal y parietales de los huesos membranosos de la bóveda, etc.

E) El tejido óseo esponjoso de las metáfisis formadas presentan sus trabéculas irregulares, delgadas y ribeteadas por un tejido osteoide no mineralizado, bien visible, por su tinción rosa con hematoxilina eosina; este mismo ribete es también ostensible subperiósti-camente en las diáfisis, particularmente en la vecindad de las metáfisis. Los espacios medulares intertrabeculares y los haversianos, que están agrandados en relación al total espesor de la osteona, albergan una médula fibrosa y poco vascularizada.

La causa íntima del raquitismo avitaminósico D se interpreta como debida a que la ausencia de la vitamina D, o mejor, de su principio activo, el 25-hidroxicolecalciferol, hace que no pueda llevarse a cabo la síntesis de una proteína específica necesaria para el transporte del calcio desde los líquidos tisulares a las células cónchales (De Luca³⁸, 1969) para formar el cartílago calcificado y para que los osteoblastos se mineralicen en el tejido osteoide. En

cuanto al cartílago raquíptico per se era ya conocido (Robinson y Soames, 1930) que es calcificable in vitro cuando se le sumerge en una solución de calcio y fósforo en las debidas proporciones.

La remisión histológica y radiográfica (más evidente siempre en las fisis más afectadas y activas) del raquitismo avitaminósico tras la administración de la vitamina D, se señala por esta secuencia:

a) Una precipitación de las sales de calcio en la sustancia fundamental del cartílago fisario, con la consiguiente formación del área de cartílago calcificado. Consecutivamente, se ordenan las columnas de condrocitos y se delimita con precisión esta área con la del cartílago calcificado formado, regresando a su normal actividad la proliferación mitótica del área de cartílago proliferante.

b) Penetración ordenada del cartílago calcificado y de las columnas condrocíticas por las asas capilares, con formación de tejido osteoide, que rápidamente se mineraliza en un tejido óseo primitivo. Con todo ello, la fisis disminuye de grosor, y en la radiografía, su ensanchada imagen radiotranslúcida se estrecha por la aparición también de la banda de cartílago calcificado.

c) La actividad osteocástica se pone en marcha; los osteoclastos del anillo pericondrial reanudan la modelación externa metafisaria (desaparición de la imagen “en trompeta” o “en copa de champaña” de la silueta metafisaria raquíptica), y los osteoclastos, en el tejido óseo, llevan a cabo la modelación interna, reabsorbiendo los restos osteocondrales primitivos (área osteocondroide), haciendo posible la reestructuración en un tejido trabecular secundario y bien mineralizado. Radiográficamente, desaparece la osteoporosis metafisaria, aparecen evidentes trabéculas transversas y la cortical alcanza su normal grosor, pues es sabido que el proceso de aposición ósea cortical es siempre ulterior a la normal formación del tejido óseo trabecular metafisario. Así, no sólo las metafisis recuperan su normal resistencia, sino que también van corrigiendo, por enderezamiento progresivo, las incurvaciones raquípticas a este nivel (tibias y fémures varos raquípticos). Los núcleos epifisarios, normalizados en su osificación encondral, radiológicamente se observa recuperan su normal perfil y densidad, prosiguiendo su hemiesferización hasta alcanzar el tamaño correspondiente a la edad.

Datos analíticos en el raquitismo.

La fosfatemia está disminuida como consecuencia de la menor reabsorción intestinal de los fosfatos y el aumento de su eliminación urinaria. Las fosfatasas alcalinas están aumentadas en el plasma como expresión de la actividad de los osteoblastos en la producción de tejido osteoide. La calcemia alcanza a mantenerse dentro de las cifras normales, a pesar de la menor absorción intestinal del calcio, dada la movilización del calcio esquelético por hiperparatiroidismo compensador. Si este mecanismo es insuficiente, aparece una hipocalcemia, que, clínicamente, puede manifestarse por hiperexcitabilidad neuromuscular y que lleva hasta a cuadros de tetania.

Tratamiento.

El estudio de las medidas alimenticias y medicamentosas en la profilaxis de la avitaminosis D

corresponde más bien a los tratados de Pediatría, así como el tratamiento médico en el raquitismo. En el tratamiento de las deformidades, desde el punto de vista ortopédico y quirúrgico, hay que distinguir:

A) Las deformidades (genu valgo, genu varo, pies valgo plano, cifosis dorsolumbar) que suelen remitir con el tratamiento del cuadro raquítrico, del que constituyen a veces tan sólo los únicos signos clínicos, que no llegan a requerir la aplicación correctora de férulas, plantillas, etc., sino simples consejos y medidas posturales hasta que se corrigen espontáneamente con el tratamiento vitamínico, si bien requieren varios meses para ello. Cuando no alcancen a corregirse con el tratamiento vitamínico, debe sospecharse, más que un tratamiento insuficiente, un raquitismo de los llamados vitamino D resistentes.

B) Las osteotomías correctoras están excepcionalmente indicadas para la corrección de algunas deformidades que no hayan regresado con el tratamiento médico, y deben practicarse cuando el raquitismo esté completamente superado, o, mejor, al término del crecimiento. Los métodos de “osteoclasia” o infracción de los huesos deformados por manipulación, apoyándose en cuñas o ayudándose con llaves como la de Thomas, seguida de un peso, pertenecen a las técnicas de la ortopedia primitiva, hoy desaparecidas de la práctica clínica.

HIPERVITAMINOSIS D.

La administración de vitamina D a altas y mantenidas dosis en ratas jóvenes demuestran cierto aumento de la absorción del calcio y fósforo alimenticio; pero, sobre todo, una exagerada hipercalcemia e hiperfosfuria, y en el esqueleto una intensa mineralización del tejido óseo esponjoso metafisario, junto a una cierta reabsorción osteoclástica de la cortical y la presencia de calcificaciones metastásicas (Harris y Stugar, 1929) (*). El uso en la clínica de la vitamina D en altas y reiteradas dosis para el tratamiento del lupus, sabañones, o preventivo o curativo del raquitismo, lleva consigo manifestaciones tóxicas por la hipercalcemia desencadenada (poliuria, sed, náuseas, somnolencia) y calcinosis renal (calcificación que comienza en la base de los tubos colectores y distales hasta alcanzar a su obstrucción cálcica, siguiendo la calcificación de los glomérulos y del tejido intersticial). Radiográficamente, se encuentra en el esqueleto una densificación de las metafisis, con alguna área de reabsorción ósea en el tercio medial diafisario (Holman⁵⁵, 1952).

(*) Las necesidades diarias de vitamina D se calculan en 500 U. I. para el lactante y la mitad, aproximadamente, para edades superiores o el adulto. Con frecuencia, se administran preparados dietéticos, enriquecidos excesivamente, con lo que puede ingerirse hasta 4.000 U. diarias, que se acumulan en el hígado.

Histológicamente, y de forma paradójica, se encuentra una proporción anormal de tejido osteoide que recuerda a lo que sucede en el raquitismo avitaminósico D. Puede entenderse pensando que la hiperdosificación de vitamina D lleva consigo una compleja secuencia de hechos: aumento de la absorción intestinal cálcica y, a la par, movilización osteoclástica del calcio esquelético, con lo cual, a pesar del mayor flujo renal y de la hipercalcemia compensadora, se alcanza una acentuada hipercalcemia; todo esto supone un rápido turnover cálcico sin reposo, para que este ion sea fijado por los osteoblastos para la debida mineralización del tejido osteoide formado.

Las manifestaciones clínicas de la hipervitaminosis D se agudizan cuando además hay una abundante ingesta de calcio (leche de vaca en grandes cantidades, administración medicamentosa de calcio), con la aparición de un evidente retardo del desarrollo (Lightwood⁶⁹, 1952) en un cuadro de “hipercalcemia infantil grave” acompañado de déficit intelectual, alteraciones faciales, uremia, calcinosis renal, etc., y manifestaciones radiográficas esqueléticas de densificación de los huesos de la base del cráneo, aparición de gruesas líneas de Harris

transversales en las metafisis de los huesos largos y en anillos concéntricos alrededor de los núcleos epifisarios. En algunos casos, la supresión de la vitamina D no consigue retroceder esta sintomatología, por lo que se piensa en una sensibilidad idiopática para la misma (Forgar⁴⁶ y cols., 1956); la administración de cortisona, que tiene una acción antivitaminas D, contribuye a la regresión del cuadro óseo por hipervitaminosis.

RAQUITISMOS RENALES: OSTEODISTROFIAS RENALES. RAQUITISMOS VITAMINO D-RESISTENTES. RAQUITISMOS METABÓLICOS..

En las alteraciones esqueléticas consecutivas a perturbaciones de la función renal, glomerular o tubular (osteodistrofias renales), se encuentran alteraciones óseas similares a las del raquitismo avitaminósico D, pero, además, manifestaciones esqueléticas de osteítis fibrosa producidas por un hiperparatiroidismo reactivo y hasta diseminados focos de esclerosis ósea de más difícil explicación. Estos tres tipos de lesiones: raquíticas, osteítis fibrosa y osteoesclerosis, pueden encontrarse en distintas partes del esqueleto y hasta coincidir en el mismo hueso, por lo que las osteodistrofias renales han de ser clasificadas, más que por sus lesiones óseas, por la condición de la alteración renal causal.

A) Osteodistrofias por alteración de la excreción renal: “Osteodistrofias urémicas e hiperfosfatémicas”.

a) Enanismo o raquitismo renal glomerular.

B) Osteodistrofias por alteración de la reabsorción tubular:

“Osteodistrofias hipofosfatémicas”:

a) Raquitismo tubular hiperfosfatúrico congénito.

b) Raquitismo tubular acidósico.

c) Raquitismo tubular aminoacidúrico.

ENANISMO RENAL O RAQUITISMO GLOMERULAR.

Aparece en la primera o segunda infancia, como consecuencia de malformaciones renoureterales: agenesia renal (con alteraciones faciales: síndrome de Potter⁸⁰, 1946), riñón displásico de las mielodisplasias, hipoplasia renal, poliquistosis renal, megauréter congénito, etc.; o infecciones adquiridas en los primeros meses o años de la vida, con éstasis urinario e infección: pielonefritis, obstrucciones del cuello vesical, válvula ureteral, reflujos vesicoureterales, etc.

El síndrome renal hemático es del tipo de retención glomerular: elevada uremia, acompañada de retención de creatinina, ácido úrico, sulfatos, potasio, con acidosis e hiperfosfatemia acentuada (superior a los 6 mg por 100), contrastando con una ligera hipocalcemia que nunca lleva a la tetania, dada la acidosis; es constante una cierta hiperplasia paratiroidea y frecuentes las calcificaciones metastásicas en arterias, duramadre, pulmón, tejido celular subcutáneo, etcétera. El síndrome urinario corresponde a una insuficiencia glomerular: poliuria con hipostenuria, albuminuria ligera a intermitente, sedimento con piocitos y gérmenes o urocultivo positivo.

Clínicamente, hay un retraso global y proporcionado del crecimiento estatural (“enanismo” de Strange, 1918), por detención tóxica en la proliferación condral fisaria; los episodios de detención se manifiestan por la presencia de gruesas líneas de Harris metafisarias; dentro de este cuadro de enanismo se encuentran alteraciones similares a las del raquitismo

avitaminósico D, producidas por acumulación de tejido osteoide escasamente mineralizado, con el aspecto radiográfico de metafisis “en trompeta” o “cupuliformes”, con un borde fisario irregular, cortical metafisaria adelgazada y retardo en la aparición o desarrollo de los núcleos de osificación epifisaria. A ello se unen imágenes de focos de osteítis fibrosa, como microgeodas radiotranslucentes en las metafisis o en la bóveda craneana. En general, las lesiones de tipo raquíico son más evidentes en los lactantes y en los niños pequeños; en los años ulteriores comienzan a hacerse más ostensibles las lesiones de osteítis fibrosa. Al llegar a la edad adulta aparecen lesiones de osteoesclerosis en la base del cráneo, y de forma típica en los somas vertebrales, en la vecindad de sus superficies yuxtadiscales, apareciendo vértebras “en sandwich” de la osteopetrosis o hasta completamente densificadas (vértebras “de mármol”); las lesiones osteoescleróticas de la osteodistrofia renal se distinguen siempre de las de la enfermedad de Paget por ser más regulares y uniformes.

En la interpretación patogénica de la osteodistrofia renal glomerular hay que considerar dos factores: una hipovitaminosis D relativa y un hiperparatiroidismo reactivo, aunque ambos responden terapéuticamente a la administración de altas dosis de vitamina D (Dent ³⁷ y cols., 1961).

La causa íntima de las alteraciones raquíicas sería debida, más que a la acidosis renal, a la incapacidad para transformar la vitamina D en su principio activo, el 25-hidroxicolecalciferol (Avioli y colaboradores, 1968), como consecuencia de la insuficiencia renal tóxica; esto lleva a una avitaminosis D, con la consiguiente menor absorción del calcio a través de la pared intestinal, e hipercalcemia, con la respuesta hiperparatiroidea compensadora. En este sentido, es conocida la constancia con que en las necropsias de los fallecidos por pielonefritis crónica se encuentra una hiperplasia de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo renal), que es causa de las manifestaciones de osteítis fibrosa. La movilización osteoclástica del calcio va acompañada de una movilización sincrónica de fosfatos que lleva a una hiperfosfatemia, dada la insuficiencia glomerular para su eliminación. Las lesiones osteoescleróticas que aparecen en la edad adulta son más difíciles de explicar, pero cabe pensar que el constante hiperparatiroidismo mantiene una hipercalcemia que, ante un aumento de tejido osteoide e hiperfosfatemia, puede llevar a su masiva mineralización, lo cual parece ocurrir en estos estados de hiperparatiroidismo secundario y no en los hiperparatiroidismos primitivos (adenomas hiperparatiroides, enfermedad de Recklinghausen), aunque la razón puede estar en que en estos estados de insuficiencia renal haya un aumento en la formación de calcitonina.

El tratamiento se funda en la administración de preparados de vitamina D₃ a altas dosis; la razón de su efecto beneficioso sobre el cuadro óseo estriba en que todos los preparados de vitamina D₃ contienen siempre, aunque sean pequeñas, cantidades de 25-colecalciferol, que pueden actuar directamente sobre el tejido óseo. Son, además, medidas terapéuticas eficaces en cuanto a la totalidad de la alteración metabólica: el tratamiento, en lo posible, de la nefropatía glomerular causal, tratando el componente infeccioso, el estasis o reflujo vesicoureteral con las técnicas quirúrgicas urológicas adecuadas, junto a un tratamiento general del síndrome corrigiendo la acidosis, disminuyendo el aporte de fosfatos en la dieta alimenticia y aumentando su eliminación con la administración oral de hidróxido de aluminio, que, en la luz intestinal, forma fosfato alumínico insoluble y, como tal, se elimina en las heces.

RAQUITISMO TUBULAR HIPERFOSFATÚRICO CONGÉNITO. (DIABETES FOSFA-TÚRICA. RAQUITISMO VITAMINO D-RESISTENTE.)

Este raquitismo renal tubular constituye una afección familiar, de herencia dominante, ligada al cromosoma X (Dent y Harris³⁶, 1956); las hembras pueden estar afectas con formas ostensibles o tan sólo subclínicas (hipofosfatemia), y tener hijos varones o hembras afectados o

completamente sanos; en cambio, los varones afectados transmiten la afección sólo a sus hijas.

En esencia, parece consistir en una insuficiencia enzimática tubular congénita para la reabsorción de los fosfatos, que lleva a una hipofosfatemia y a una hiperfosfatemia; se le atribuye también la existencia de una menor absorción intestinal del calcio, que justificaría la ligera hipocalcemia e hiperparatiroidismo compensador que presentan algunos casos; en este sentido, habría también una incapacidad para transformar la vitamina D en su principio activo.

Las lesiones óseas son idénticas a las del raquitismo avitaminósico D, así como sus manifestaciones clínicas y radiográficas, sin que se encuentren manifestaciones óseas de hiperparatiroidismo reactivo acusado. Posiblemente, muchos raquitismos que son considerados como avitaminósicos D en la clínica, pues resisten a las dosis habituales de vitamina D, son más bien raquitismos renales tubulares. Han de servir como datos orientadores para su diagnóstico: los antecedentes en los familiares, la existencia de una hipofosfatemia y, desde el punto de vista clínico, la aparición, relativamente tardía, de la sintomatología clínica y radiográfica, pues no suelen diagnosticarse antes de los cuatro años.

El tratamiento consiste en la administración de vitamina D en dosis de 100.000 a 500.000 U. diarias por vía oral, con lo que las lesiones óseas mejoran y hasta desaparecen, pero no así la hipofosfatemia, que persiste. La interrupción de la medicación lleva a recaídas, pero por otra parte, la administración prolongada de estas altas dosis de vitamina D tiene el riesgo de la intoxicación hipercalcémica y de la esclerosis renal, lo que obliga a controlar la calcemia, manteniéndola por debajo de 120 mg por 100, y la calciuria, inferior a 400 mg diarios. En los casos frecuentes de las deformidades, requieren, para su corrección, practicar osteotomía quirúrgica; debe suspenderse el tratamiento con vitamina D varias semanas antes de la intervención y volver a reanudar cuando, ya retirado el enyesado, recupere la vida activa, ya que durante el período de inmovilización, la osteoporosis por inactividad corrige la hipofosfatemia e hipocalcemia, y, por tanto, puede llevar a una hipercalcemia tóxica la administración de vitamina D.

RAQUITISMO TUBULAR ACIDÓDICO. (Síndrome de Albright, 1940.)

Se trata de una osteodistrofia con nefrocalcinosis y acidosis de origen tubular, con una insuficiencia no sólo para la reabsorción tubular de los fosfatos, sino también del calcio y potasio, con la consiguiente hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperpotasemia, y, en sangre, hipofosfatemia e hipopotasemia (con posibles manifestaciones miasténicas y electrocardiográficas), manteniéndose, en cambio, la calcemia conservada en sus cifras normales. Hay una acidosis plasmática, con disminución de la reserva alcalina y aumento del cloro plasmático. Es la hipercalcemia y la acidosis plasmática (pues la orina es alcalina) lo que permite diferenciar esta osteodistrofia del cuadro anterior de raquitismo tubular fosfatúrico.

La lesión primitiva renal parece asentar a nivel de los túbulos contorneados proximales, donde asientan las nefropatías con hiperpotasemia; el riñón, a pesar de esta insuficiencia tubular, es capaz de concentrar la orina, lo que demuestra no estar afectada el asa de Henle; la alteración funcional principal consiste en una insuficiencia de la formación de amoníaco por los túbulos, que obliga al uso de bases sanguíneas para combinarse con los ácidos, con lo que la reserva alcalina en sangre disminuye, así como la calcemia; la orina puede llegar a ser alcalina, pero con hipercalcemia e hiperpotasemia. Si se administra experimentalmente acetolamida, que es un inhibidor de la carbohidrasa, se reproduce un cuadro metabólico análogo con calcinosis renal, lo que hace pensar en que la afectación tubular consistiría en un déficit de formación de la misma. La hipercalcemia, dada la capacidad de concentración urinaria que se mantiene en esta tubulopatía y la alcalinidad de la orina, permite la fácil

formación de litiasis fosfatocálcicas, así como de nefrocalcinosis que, complicadas de pielonefritis, agravan el cuadro con una insuficiencia renal completa.

Las lesiones óseas corresponden a formas de raquitismo tardío u osteomalácico (síndrome de Milkman); requiere, para su tratamiento, no sólo altas dosis de vitamina D, sino también corregir la acidosis con la administración de sales de ácidos orgánicos que actúen como bases (citrato sódico, lactato sódico, gluconato sódico), y de citrato potásico para corregir, cuando existe, una hipopotasemia. La administración de vitamina D, al mejorar la absorción del calcio intestinal, contrasta los efectos depleccionantes de la hipercalcemia, la cual puede ser, además, frenada por la administración de bases, con lo que la situación puede equilibrarse, a la par que mejoran las lesiones óseas. La administración de vitamina D a dosis masivas puede llegar hasta a producir hipercalcemias tóxicas cuando se administran con bases suficientes para frenar la hipercalcemia; la nefrocalcinosis, con la insuficiencia renal progresiva, lleva a una insuficiencia renal urémica a pesar de los buenos resultados que pueden obtenerse transitoriamente.

RAQUITISMO TUBULAR AMINOACIDÚRICO. (Síndrome de Fanconi, 1936.)

Está determinado por una insuficiencia tubular, con frecuencia familiar y de aparición en la primera infancia, en la que, además de una insuficiencia tubular para la reabsorción del agua (poliuria) y de los fosfatos (hipofosfatemia e hiperfosfatemia), hay una proteinuria variable (principalmente de alfa 2 y beta-globulina) y, sobre todo, una hiperaminoaciduria, que permite encontrar en la orina, por electroforesis, casi todos los aminoácidos conocidos que integran la síntesis proteica: hiperaminoaciduria general, independiente de cuál sea el aporte nitrogenado.

PLASMA	16-5-69	31-3-70	2-4-71
Ca (mg %)	9,7	9,9	8,3
Prot. totales	7,0	6,4	6,02
P (mg %)	1,3	1,8	1,4
F. alcalina (UB)	38	51	52
Urea (mg %)	36	27	32
Creatinina (mg %)	—	0,31	0,49
Na (mEq/l)	135	132	138
K (mEq/l)	5,2	3,8	4
pH	7,13	7,40	7,30
pCO ₂ (mm Hg)	38	39	32
EB (mEq/l)	-13	-0,3	-6
B. Actual (mEq/l)	12	23	18
RTP	—	44 %	62 %
ORINA			
Ca (mg/k/d)	1,2	0,8	2,0
P (mg/d)	212	325	330
Creatinina (mg/d)	—	120	340
pH	6,7	6,7	6,5
A. Titulable (mEq/k/d)	—	0,4	0,2
NH ₃ (mEq/k/d)	—	0,1	0,1
Glucosuria	+++	+++	+++
Proteinuria	ϕ	ϕ	ϕ
Cromatograma	Anorm	Anorm	Anorm

Fig. 13 —Síndrome de Fanconi. Niño de once años. Diagnosticado a los 10 años (1969). Tratado con vitamina D₃ 40.000 U. diarias durante 1970 y 1971. datos analíticos en sangre y orina correspondientes a losm diez, once y doce años, que muestran una ligera mejoría, sin completa normalización.

A la hiperaminoaciduria suele acompañar una glucosuria (diabetes glucoamínicas de la infancia); sin embargo, la glucemia está a su nivel normal o ligeramente disminuida, pero sus cifras son inestables, lo que muestra una lábil regulación que hace siempre peligrosas las pruebas exploratorias de sobrecarga (curva de glucemia) o el ayuno, y lo ratifica la frecuencia

con que se encuentra en orina ácido beta-oxibutírico como expresión de situaciones hipoglucémicas.

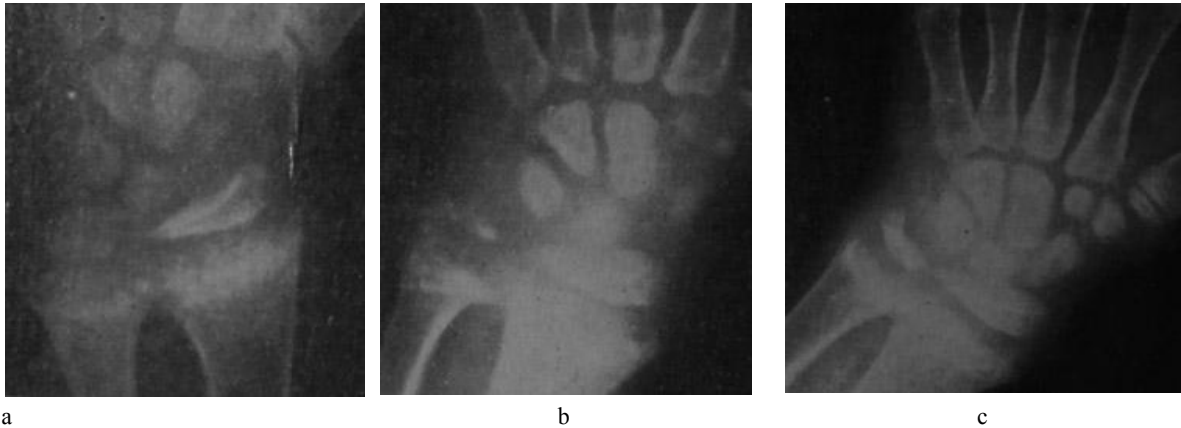


Fig. 14, a. — Radiografía de muñeca correspondiente a 1969 (diez años de edad) al inicio del tratamiento, que muestra imágenes de raquitismo florido muy acusadas. B) Radiografía de muñeca, 1970 (once años de edad), que muestra mejoría ostensible de las lesiones raquílicas, c) Radiografía en 1971 (doce años) que muestra persiste la mejoría, destaca el retraso de maduración esquelética junto con persistencia de lesiones metafisarias.



Dado que la absorción intestinal del calcio está disminuida, como en todos los raquitismos renales, la hipocalcemia resultante es bien tolerada por la acidosis sanguínea (disminución de la reserva alcalina, aumento del Cl y K plasmático, Ph bajo), aunque las orinas son alcalinas (por encontrarse aminas que neutralizan la acidez de la hiperaminoaciduria), como no hay hipercalciuria, la nefrocalcinosis es excepcional.

Las lesiones propias del síndrome de Fanconi parecen encontrarse, en los estudios por microdissección, a nivel del tubo contorneado proximal, el cual es más corto y está unido al glomérulo por un segmento elongado y fino en cuello de cisne (Clay 27 y cols., 1953).

Fig. 14, d. — Radiografía de tibia derecha correspondiente al caso anterior, síndrome de Fanconi, que muestra incurvación diáfisaria, línea de Harris y fractura por sobrecarga en la porción central de la diáfisis.

El cuadro clínico corresponde al de un enanismo raquílico renal: retraso en el desarrollo estatural: lesiones óseas, predominantemente raquílicas más que hiperparatiroides; deformidades óseas, acentuadas en los huesos largos; hepatoesplenomegalia; anemia hiper crónica, etc. (figs. 13; 14, a, b, c y d).

Su tratamiento, aparte de la administración de vitamina D a altas dosis, que mejora la absorción intestinal del calcio y la reabsorción de fosfatos por los túbulos, hay que llevar a

cabo un tratamiento dirigido a corregir la grave alteración metabólica, la acidosis y la hipopotasemia. El tratamiento quirúrgico de las deformidades lleva consigo cierto riesgo anestésico, dado su estado de acidosis; en algunos casos nuestros, hemos practicado enclavamientos con segmentación diafisaria (operación de Sofield para la corrección de las graves incurvaciones diafisarias del fémur (fig. 15, a y b).

El síndrome de Fanconi-Lignac (Bicke 16 y cols., 1952) constituye una afección genética de herencia recesiva que parece presentarse en el 1 por 40.000 de los recién nacidos; en él coexisten, además, depósitos de cristales de cisteína (cistinosis) en las células reticuloendoteliales de los distintos órganos, pero sin una cistinuria acusada. pues la eliminación de este aminoácido azufrado es proporcional a la de los otros veinte aminoácidos que se encuentran en la hiperaminoaciduria del síndrome de Fanconi, por lo que no hay litiasis cisteínica. Los depósitos de cisteína (thesaurismosis cisteínica) se acusan clínicamente por hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, fotofobia por la infiltración de la córnea por cristales de cisteína, bien visibles a la exploración corneal con lámpara de hendidura. Los cristales hexagonales de cisteína se descubren en los órganos afectos (por punción biopsia, hepática, renal o de médula ósea) al examen con luz polarizada, pero como son solubles en todos los fijadores acuosos, hay que utilizar alcohol para la fijación de las muestras o cortes. La evolución de este síndrome es desfavorable, pues la infiltración cisteínica renal lleva a una insuficiencia glomerular sobreañadida con un cuadro de uremia terminal.

El síndrome de Lowe (1952) es también una tubulopatía raquíctica, pero muy rara y de herencia genética dominante, que se presenta tan solo en varones, en la que destaca del síndrome de Fanconi en que la calcemia, aunque normal, coexiste con una ligera hipercalciuria; clínicamente destaca la palidez rubia de los niños, su retraso estaturó-ponderal acusado y una gran hipotonía muscular, que lleva a una extrema laxitud e hiperreflexia; pero, sobre todo, lo que destaca son sus graves síntomas oculares: cataratas bilaterales, complicadas con frecuencia con glaucoma, que llevan a la ceguera, lo que le da a este cuadro una importancia oftalmológica capital.

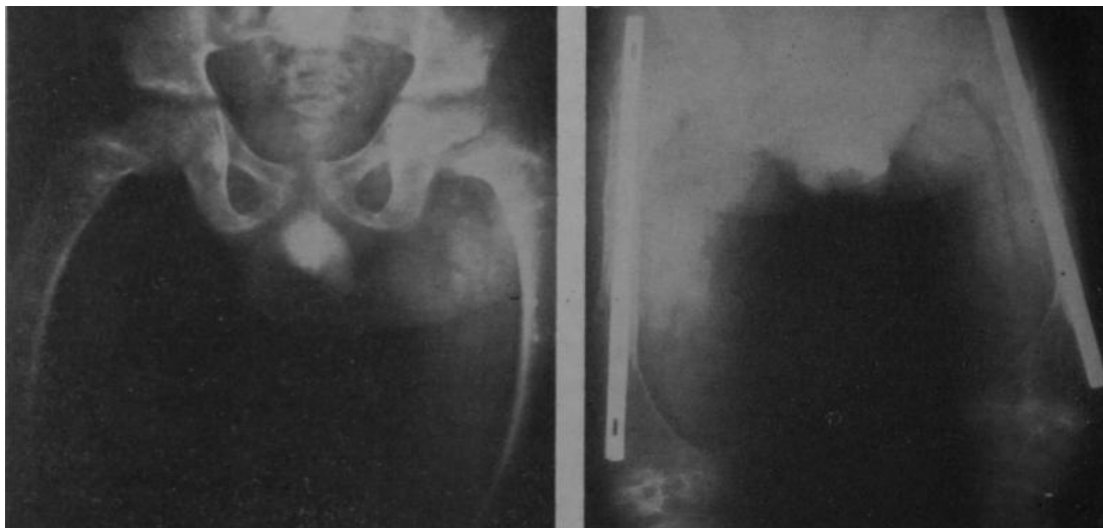


Fig 15, a. — Radiografía de pelvis y ambos fémures que muestra pelvis raquíctica, coxa vara e incurvación diafisaria femoral, b) Radiografía anteroposterior de ambos fémures, un año después de haberse practicado una operación de Sofield para conseguir su enderezamiento.

DISOSTOSIS METAFISARIAS

DISPLASIA FIBROSA (Lichenstein, 1938). (Osteodistrofia fibrosa, McCune y Bruch, 1937. Osteítis fibrosa disseminata, Albright, 1937.)

En el curso de la formación del tejido metafisario hay una sustitución progresiva del tejido óseo por tejido fibroso, pero como la osificación perióstica no se afecta, la metáfisis más o menos fibrosa queda siempre delimitada por una cortical ósea que, aunque delgada, es ostensible.

Albright⁵ (1937) y, con anterioridad, Weil¹⁰² (1922), al lado de la displasia fibrosa añadían con particular énfasis la existencia de pigmentaciones cutáneas en “manchas de café con leche” y la aparición de una pubertad precoz en las niñas que, por no presentarse en la mayoría de los casos de displasia fibrosa esquelética, debe quedar la denominación de “síndrome de Albright” solamente para los casos que la presenten.

La displasia fibrosa puede presentarse como lesión solitaria (monotópica) o múltiple (politópica), asentando tan sólo en un hueso (formas monostóticas) o en los distintos huesos de un miembro (forma monomélica), o en el miembro superior e inferior del mismo lado (formas hemilaterales), o en casi todo el esqueleto, particularmente los miembros inferiores y base del cráneo (formas poliostóticas).

Las manifestaciones clínicas aparecen, según la intensidad de la displasia, bien en la infancia o, con más frecuencia, en la vecindad de la adolescencia; las formas solitarias suelen ser diagnosticadas en la edad adulta. La displasia asienta con preferencia en los huesos largos de las extremidades, iniciándose en la metáfisis y extendiéndose progresivamente en la diáfisis, sustituyéndose el tejido esponjoso a medida que se reabsorbe en su fisiologismo por un tejido fibroso que se va acumulando y expansiona la metafisodiáfisis, adelgazando la cortical y abollonando el perfil del hueso. Tanto esta metaplasia fibrosa del tejido óseo como el adelgazamiento cortical, disminuyen la resistencia para la carga del hueso y aumenta su fragilidad, produciéndose deformidades y fracturas patológicas que, junto con las típicas imágenes radiográficas, llevan al diagnóstico en las localizaciones en los huesos largos.



Fig. 16, a. — Niña de doce años. Displasia fibrosa, localizada en senos frontales y techo orbitario. Fotografía que muestra el exoftalmos bilateral y asimétrico y ensanchamiento de la base de la nariz, con hipertelorismo secundario.

A nivel del cráneo la proliferación displásica alcanza a obliterar los senos, así como a

disminuir irregularmente la capacidad orbitaria con la aparición de un exoftalmos asimétrico, y a nivel del occipital, maxilar y mandíbula ostensibles protuberancias deformantes (figura 16, a, b y c).

A la inspección, el hueso displásico aparece irregular y abollonado en su superficie, con una cortical muy delgada, bajo la cual se encuentra un hueso rojo grisáceo que se deja cortar por el bisturí, y al tacto ofrece un aspecto granujiento, arenoso, que recuerda al del papel de lija fino. Su examen con pequeño aumento muestra que los granos arenosos corresponden a espículas irregulares de tejido óseo ancladas en un ambiente de tejido fibroso. Las características histológicas de ambos dependen del estado evolutivo de la displasia y en relación con la edad del paciente. En las lesiones muy evolucionadas, el tejido fibroso es denso, con fibroblastos de núcleo alargado y densa cromatina y una gran riqueza de colágena intercelular, como corresponde a un tejido fibroso adulto; aunque los vasos son escasos, se observan acúmulos hemorrágicos o de hemosiderina, alrededor de los cuales puede verse alguna célula gigante, así como típicas células xantomatosas.

Las espículas óseas, con su bizarra silueta en “pata de cangrejo”, sólo presentan un aspecto de tejido óseo estructurado en las lesiones muy evolucionadas, pues habitualmente están más bien constituidas por tejido óseo primitivo, cuyas fibras colágenas de orientación irregular parecen prolongarse en continuidad con el tejido fibroso vecino y los osteocitos distribuidos sin ninguna orientación. La superficie convexa de las espículas aparece ribeteada de una hilera de escasos osteoblastos y un amplio ribete osteoide; en las áreas ya mineralizadas pueden observarse osteoclastos alojados en lagunas, alternando así en las espículas óseas reabsorción osteoclástica junto con áreas de tejido óseo embrionario recién formado, sin que llegue nunca a formarse una sistematización laminar con orientación estructurada, sino que parecen tan solo trabéculas que se anastomosan entre sí en forma reticular, dejando cavidades donde se alojan células juveniles; las líneas de cemento separan ostensiblemente las áreas de tejido óseo que corresponden a las distintas generaciones formativas.



Fig. 16, b. — Radiografía de perfil del cráneo, que muestra la silueta de la masa de osteítis fibrosa destruyendo el techo de la órbita y penetrando en la cavidad orbitaria

En las áreas displásicas más inmaduras el tejido fibroso está formado por fibroblastos, con su aspecto de células más redondeadas y de núcleo mayor, y con una sustancia intercelular menos

rica en colágena; las espículas óseas en algunos sitios no son más que simple condensación fibrosa, con transición al tejido fibroso vecino más laxo, el cual, a veces, alcanza un aspecto mixoideo muy vascularizado, en que las tinciones de Río Hortega y Cajal demuestran su naturaleza reticular y no nervioso-fibrilar (Valls⁹⁸ y cols., 1950).

Aunque se desconoce la razón íntima de la displasia fibrosa, se interpreta como una alteración o fracaso en la osificación endocrinal, porque las células mesodérmicas que aparecen en la vecindad del área de cartílago calcificado, en vez de mostrar una capacidad osteogénica se orientan en sentido fibroblástico.

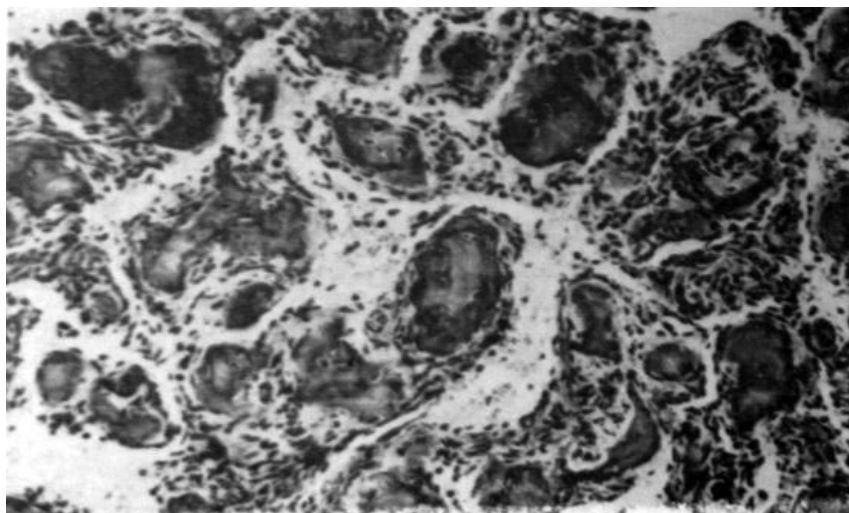


Fig. 16, c — Histología de la pieza extirpada en la intervención, que muestra un tejido fibroso relativamente juvenil, con escasa colágena, con espículas óseas granulares del tejido óseo primitivo.

Para Aegerter¹ (1961) el tejido fibroso y el tejido óseo, en conjunto, parecen dispuestos formando una unidad ligeramente redondeada con un vaso en el centro, alrededor del cual se disponen las células fibrocíticas y las fibras de colágena paralelamente, y en la periferia, las espículas óseas que, aunque irregularmente, parecen estar dispuestas formando como segmentos de una circunferencia.

Aunque el tejido fibroso se extiende en los canales haversianos y espacios intertrabeculares, llevando a cabo su reabsorción osteoclástica y sustitución fibrosa progresiva, se conserva siempre indemne en la periferia una capa delgada de cortical por estar conservada la osificación de aposición perióstica.

Los islotes de cartílago que aparecen en el tejido displásico, compuestos de conglomerados de condrocitos maduros en típicas cápsulas bien formadas y con una sustancia intercelular de tinción normal, parecen estar relacionados con la formación de callos de antiguas fracturas (Hanes y cols., 1962); asimismo, los quistes constituidos por focos de necrosis de células xantomatosas. La presencia de islotes cartilaginosos ha constituido durante mucho tiempo un dato histológico para diferenciar la osteítis fibrosa de las lesiones óseas del hiperparatiroidismo (Valls⁹⁸ y cols., 1950).

Sintomatología clínica.

El caso típico de la forma poliostótica lo constituye un niño de cinco a quince años (edad promedio, ocho años), que comienza con dolores insidiosos, o a brotes, referidos bien al fémur o la tibia, que se agudizan progresivamente a la par que se deforma la extremidad; otras veces

es un dolor agudo, seguido de impotencia, tras un traumatismo banal, y la radiografía descubre una fractura patológica a este nivel. Las formas monostóticas suelen diagnosticarse radiográficamente en la edad adulta, bien por la fractura patológica o por la progresiva incurvación del fémur o de la pierna. Como consecuencia de la deformidad se instaura una disimetría por acortamiento del lado en que el fémur aparece particularmente incurvado a nivel subtrocantéreo (fémur en “cayado de pastor”) (fig. 17, a, b y c), dada la menor resistencia a la carga del tejido óseo fibroso; por la misma razón, aparece un surco de Harrison en el tórax por afectación costal, las alteraciones torácicas son la causa de las muertes tempranas en las formas infantiles por las complicaciones de la insuficiencia respiratoria. En las formas muy extensas de los adultos las deformidades son causa de invalidez u obligan a una vida sedentaria.



En la cara, la aposición de tejido fibroso hace prominencia en la región occipital o produce asimetría facial con exoftalmos. Su presencia se descubre a la palpación en otros huesos superficiales, como son la mandíbula o la clavícula.

Fig. 17, a.—Hembra de sesenta y dos años. Forma monostótica de displasia fibrosa del adulto, con fractura, patológica subtrocantérea incompleta. Radiografía que muestra imágenes pseudoquistísticas con la infracción de la cortical externa.

Las fracturas patológicas dependen de la extensión de la displacia y su frecuencia, a diferencia con otras afecciones con fragilidad ósea no parece disminuir tras la pubertad, aparecen a nivel de tejido fibroso, son poco desplazadas y consolidan sin aparente retardo.

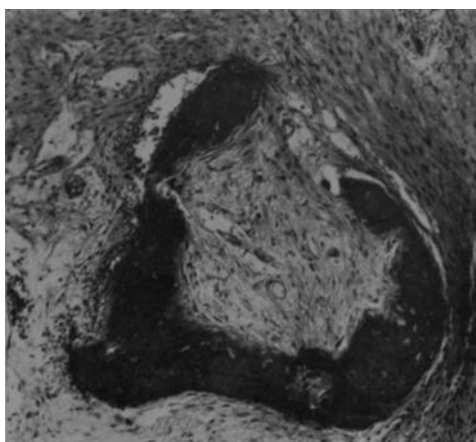


Fig. 17, b. — Histopatología del foco, mostrando una espícula ósea en forma bizarra, rodeada de un tejido fibroso maduro rico en colágena.

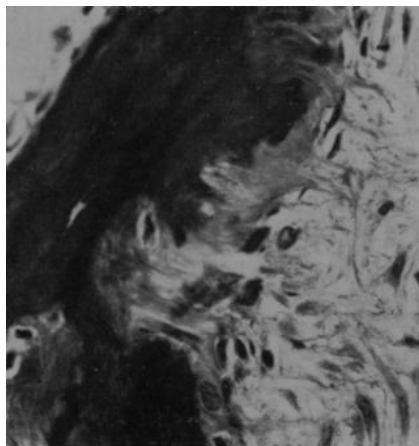


Fig. 17, c. —Detalle de una espícula mostrando la disposición de los osteoblastos en la concavidad, en completa independencia del tejido fibroso, muy colagenizado.

Se conoce la malignización osteosarcomatosa de algunas lesiones de displasia fibrosa tratadas

muchos años antes con radioterapia (Harris⁵² y cols., 1962)

La displasia fibrosa progresa clínicamente a lo largo de la vida, bien por la aparición de nuevos focos o por la extensión o progresiva deformidad en los huesos afectos; parece, sin embargo, estacionarse a partir de la adolescencia, y hasta en algunas localizaciones, cierta regresión espontánea parcial.

En el síndrome de Albright, al lado de una displasia fibrosa poliostótica o hemilateral, con la existencia de deformidades, fracturas y manifestaciones radiográficas típicas, existe una melanocromía cutánea de aparición congénita o en los primeros meses de la vida, constituida por manchas irregulares de tonalidad de café con leche, localizadas preferentemente en nalgas, región lumbar y muslo. Las manchas pigmentadas tienen un contorno sinuoso e irregular, con asiento preferente en un lado del cuerpo, respetando el lado contrario o hasta detenerse limpiamente la mancha en la línea media corporal. La disposición hemilateral de las pigmentaciones cutáneas suele coexistir o no con la disposición preferente homolateral o contralateral de las lesiones óseas. Se ha encontrado hiporreflexia cutánea en el lado afecto de las formas hemilaterales; ello nos lleva a incluir la displasia fibrosa como representación de una disostosis metafisaria.

En el síndrome de Albright, más frecuente en las niñas, aparece pubertad precoz, con la aparición de menstruaciones regladas en edades muy tempranas, alrededor o antes de los siete años, junto con un gran desarrollo y maduración sexual, tanto en los genitales externos como internos, y con caracteres secundarios muy acusados, hipertrofia mamaria virginal y aumento global del desarrollo ponderal y estatural con relación a la edad; sin embargo, como el crecimiento se detiene antes, al llegar a la edad adulta, su talla es corta por la precoz soldadura epifisometafisaria. En las formas raras del síndrome de Albright, en el varón suele observarse en algún caso ginecomastia, hipertiroidismo o rasgos acromegálicos, lo que parece indicar que en el síndrome de Albright el factor endocrino lo constituye principalmente un trastorno hipotalámico con secreción precoz y exagerada de foliculoestimulina (prolan A), con el aumento consiguiente de la producción de estrógenos, lo que no tiene expresión en el varón, en el que la formación de andrógenos depende del prolan B, no aumentado, al parecer, en el síndrome de Albright.

Sintomatología radiográfica.

La imagen típica la constituye el llamado “quiste radiográfico”, o sea, una imagen radiotranslúcida redondeada o policíclica que aparece insuflando la metafisis, que mantiene su cortical adelgazada y abollonada, alterándose groseramente la morfología de la extremidad ósea o de los huesos planos en los que pueda asentar. En su seno, la imagen quística aparece como una cavidad trabeculada, lo que tan solo es una apariencia radiográfica por la superposición de los perfiles ondulantes del proceso de sustitución fibrosa del tejido óseo, produciendo la impresión radiográfica de tabiques completos e irregulares que discurrirían de pared a pared de la “imagen quística”, la cual, por otra parte, es superponible en su aspecto a la del quiste solitario, quistes aneurismáticos, fibroma no osificante, etc.

La otra imagen radiográfica es debida a la estructura fibrosa, la cual sustituye al dibujo trabecular óseo normal por una sombra borrosa y uniforme en “cristal esmerilado” producida por el tejido fibroso, sembrado de múltiples espículas óseas. La existencia, aun en las formas más poliostóticas, de áreas esqueléticas con su estructura normal, permite siempre la diferenciación radiográfica de la displasia fibrosa con las lesiones óseas del hiperparatiroidismo.

Las deformidades en los huesos con displasia fibrosa llevan al ensanchamiento de la diáfisis

hasta igualarla a la metáfisis, tomando globalmente el hueso una forma cilíndrica; en otros casos, es tan solo la metáfisis la que aparece alargada con respecto a la diáfisis, reproduciendo el aspecto de “metáfisis en botella”. En el adulto, el proceso displásico fibroso desde la metáfisis llega a extenderse a la epífisis.

La localización en el cráneo es típica, aunque inconstante, con aparición de densificación radiográfica a nivel de la base, ala del esfenoides, silla turca, techo de la órbita con obliteración de los senos frontal y esfenoidal; la cavidad orbitaria, reducida, se desplaza hacia abajo y hacia afuera. El occipital aparece engrosado por una masa que hace prominencia sobre el perfil del mismo, de un contraste radiográfico más o menos uniformemente denso o moteado. En el frontal o en el parietal, por el contrario, aparecen áreas de radiotranslucencia.

Tratamiento.

El tratamiento de la displasia es únicamente quirúrgico y está indicado ante:

- a) Persistencia del dolor en la zona ósea afectada.
- b) Fracturas patológicas.
- c) Incurvación acentuada primitiva o residual a una fractura.

Si la lesión radiográfica es asintomática, no constituye indicación quirúrgica alguna, ya que suele corresponder a lesiones poco progresivas. Es la presencia del dolor persistente lo que obliga a la exéresis de la lesión fibrosa, legrado y relleno con fragmentos de esponjosa, con lo que el dolor desaparece, aunque ulteriormente el injerto óseo pueda, a su vez, sufrir una invasión fibrosa ulterior. Las lesiones a nivel del cuello del fémur pueden tratarse con vaciamiento y relleno, complementadas con un clavo-placa que preserve de una fractura patológica ulterior.

Las fracturas patológicas suelen ser poco desplazadas y consolidan con inmovilización, aunque puede persistir dolor a nivel del foco patológico fracturado y consolidado, por lo que parece preferible practicar una escisión del mismo seguida de un montaje con injertos u osteosíntesis metálica.

La incurvación subtrocantérea “en cayado” se trata por osteotomía correctora y osteosíntesis con clavo-placa; si el nivel de la incurvación es más bajo, por enclavijamiento intramedular.

NEUROFIBROMATOSIS (Recklinghausen, 1882).

La neurofibromatosis constituye una afección displásica hereditaria, dominante y, con frecuencia, congénita, caracterizada por la formación de neurofibromas, únicos o múltiples, de localización subcutánea, y a veces hasta submucosa, meníngea, a lo largo de los troncos nerviosos. A pesar del aparente carácter neuroectodérmico de esta displasia, el esqueleto aparece afectado en cerca del 50 por 100 de los pacientes con neurofibromatosis (Hunt y Pugh⁵⁶, 1961); más bien que una formación tumoral (neurofibroma intraóseo) es una alteración displásica fibrosa del tejido óseo, que puede originar deformaciones esqueléticas secundarias (Aegerter¹, 1950), por lo que cabe incluirla como una disostosis.

Las alteraciones esqueléticas de la neurofibromatosis suelen coexistir con las manifestaciones clínicas extraesqueléticas propias de esta displasia: tumores cutáneos múltiples (neurofibroma subcutáneo), sésiles o pediculados; tumores submucosos (neurofibromas gastrointestinales), pigmentaciones en mancha de color café con leche (lenticulares, en placas geográficas, en ráfagas); tumores tronculares (neurinomas del acústico, intercostales, del simpático catenar),

radiculares (neurofibromas en reloj de arena, de crecimiento extra o intrarraquídeo), difusos o plexiformes, con gigantismos localizados pseudoelefantiásicos y hemangiomas; hipertrofia de las glándulas sebáceas (síndrome de Pringle), junto con otros estigmas del llamado “status disráfico” (raquisquisis y otras dismorfias vertebrales, sindactilias, hipospadias y cierto grado de oligofrenia).

Las diversas manifestaciones esqueléticas de la neurofibromatosis no parecen tener una fácil explicación; sí únicamente se admite que son debidas a la localización ósea de un neurofibroma, aun admitiendo su extirpe mesodérmica, originados por las células de Schwann embrionarias (“lennoblastos” de Río Ortega). Pero si bien en alguna localización ósea ha podido demostrarse estructura nerviosa, como sucede en algunas formas tumorales, radiográficamente pseudoquísticas, en la mayoría de los casos esta estructura es discutible o completamente fibrosa, por lo que las manifestaciones esqueléticas de la neurofibromatosis serían más bien propias de una disostosis de amplia difusión mesodérmica.

En las posibles manifestaciones esqueléticas de la neurofibromatosis hay que distinguir:

—Lesiones osteolíticas, pseudoquísticas intraóseas o subperiósticas, constituidas por verdaderos neurofibromas de asiento óseo localizados en las metáfisis o diáfisis de los huesos largos, que aparecen con cierto gigantismo asociado (fémur, tibia, húmero, cúbito, radio), o en los huesos planos (costillas, huesos de la bóveda), con la posibilidad de fracturas patológicas a este nivel.

—Lesiones osteolíticas de usura por vecindad de neurofibromas nerviosos tronculares: neurofibromas del nervio auditivo, provocando osteólisis del porum acusticum; neurofibromas radiculares o de la cadena simpática, con afectación erosiva del agujero de conjunción intervertebral; escotaduras osteolíticas costales, por neurofibromas de los nervios intercostales.

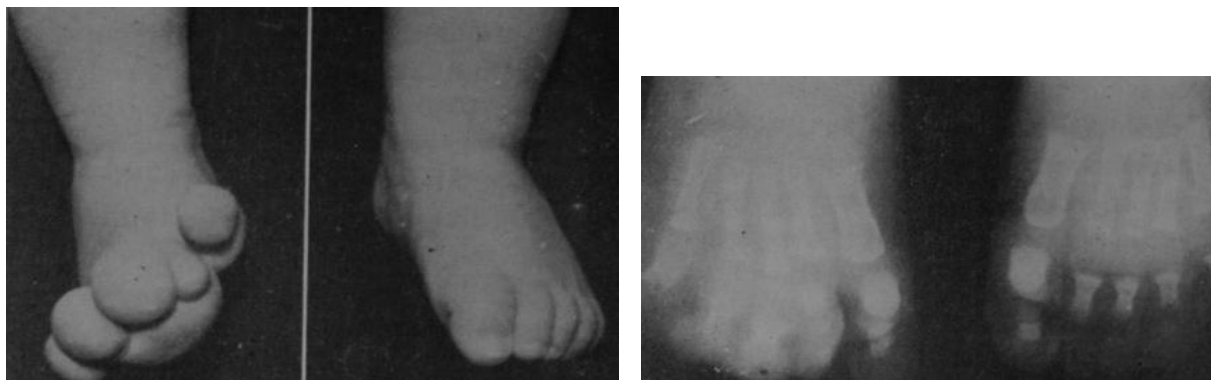


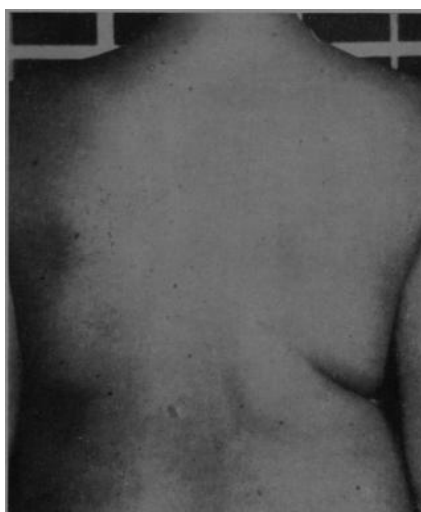
Fig. 18, a. —Niña de dos años. Neurofibromatosis difusa, afectando las partes blandas del antipié derecho, con gigantismo megalodactílico de los cuatro dedos. Fotografía comparativa del pie afecto.

Fig. 18, b. — Radiografía dorsoplantar del mismo.

—Gigantismos óseos, junto con neurofibromatosis difusa de las partes blandas del segmento correspondiente del miembro y alteraciones cutáneas en el mismo (pigmentación, hiperplasia verrucosa, paquidermia vorticelada); la explicación del gigantismo óseo se encuentra, más que en una alteración hiperémica que modificase el crecimiento óseo, en una disostosis global de todo el miembro o de una porción distal del mismo; con frecuencia, tan sólo de uno o varios dedos del pie o de la mano (megalodactilia) (fig. 18, a y b).

—Deformidades esqueléticas, sin que pueda demostrarse ninguna infiltración neurofibromatosa esquelética o de partes blandas.

La más típica la constituye una cifoescoliosis dorsal o dorsolumbar, con una curva que puede ser de convexidad tanto derecha como izquierda (Scott 89, 1965). Su patología no encuentra, en la mayoría de los casos, su explicación en una infiltración neurofibromatosa ósea, causa de deformidad de los somas vertebrales, ni en una destrucción erosiva de los mismos, habiéndose aducido otras explicaciones: reblandecimiento del raquis por osteomalacia, que se ha visto asociada en la evolución de la fibromatosis (Saville⁸⁷, 1955), insuficiencia muscular, escoliosis idiopática asociada; su difícil explicación quizá pudiera encontrarse en una alteración en el crecimiento longitudinal de la médula o ascenso de la misma con respecto al raquis, como se han pretendido explicar (Roth⁸⁵, 1966) las escoliosis idiopáticas, buscando que en el seno de la concavidad de la curva escoliótica las raíces quedasen así en una situación de menor tirantez álgica (figura 19, a, b y c).



—Focos de displasia fibrosa simple, en los que el estudio histopatológico y necrópsico cuidadoso de estos últimos años ha podido demostrar la ausencia de toda formación neurofibromatosa, y tan solo un tejido fibroso desordenado con gran riqueza colágena.



Fig. 19, b. — Radiografía anteroposterior de la escoliosis D5/L2 con imagen de osteolisis fibrosa en el pedículo derecho de D9.

Fig. 19, c. — Radiografía comparativa de ambas manos que muestra discreto gigantismo relativo de la mano derecha.

En este sentido, se interpretan las imágenes de osteólisis descritas en el raquis neurofibromatoso y localizadas en la cara anterior o posterior del soma vertebral, o en ambos, dando entonces una imagen radiográfica en la incidencia lateral del soma, que se ha comparado, por su silueta, a un noray o prois (amarras en tierra para asegurar la embarcación), o en dos somas continuos con erosión de los pedículos (Laws y Pallis 67, 1963). La asociación con pequeños meningoceles es un hallazgo típico en las mielografías del raqui neurofibromatoso, como hallazgos independientes y sin expresividad clínica.

—Interrupción aplástica de la continuidad ósea de los huesos largos, con fractura y pseudoartrosis secundaria. Su asiento más típico lo constituye la conjunción del tercio medial con el distal de la tibia, la cual, al nacer, presenta una incurvación de convexidad anterolateral (cifoesciosis congénita de la tibia); la fractura se produce dentro de los dos primeros años de la vida (Moore⁷⁶, 1957), con completa inmovilidad del foco y absoluta incapacidad para la consolidación (pseudoartritis congénita de la tibia). Otras localizaciones mucho más raras las constituyen el peroné, cúbito, fémur o clavícula.

Thannhauser⁹⁴ (1944) admitía una patogenia común para la displasia fibrosa y la neurofibromatosis; sin embargo, pueden señalarse signos clínicos suficientes para su diferenciación nosológica; así, la neurofibromatosis es una afección hereditaria, sus lesiones histológicas son tan sólo fibrosas, sin presencia de espículas óseas alguna, tan solo con escasos islotes condroides, y sus manifestaciones clínicas son muy amplias, pues hay afectación del raquis (escoliosis) y, en cambio, no hay manifestaciones craneales.

El dato diferencial de las pigmentaciones cutáneas ha sido estudiado en estos últimos años analizando sus posibles rasgos diferenciales (Beneditt¹⁴ y cols., 1968).

Las pigmentaciones en la displasia fibrosa son escasas, hemilaterales y de bordes festoneados; su coloración es de café con leche, más oscuras las del cuero cabelludo y de un tamaño variable que oscila desde lenticulares hasta manchas extensas.

Por el contrario, en las neurofibromatosis, las manifestaciones pigmentadas cutáneas, siempre de tonalidad "en café con leche", son abundantes, generalizadas, irregulares de tamaño y de bordes regulares; junto a ellas están las típicas pecas de localización axilar. Es de valor el dato histológico de que el pigmento melánico, en la neurofibromatosis, se encuentra formando gruesos gránulos en las células malpighianas y, sobre todo, en los melanocitos activos de las células de la zona pigmentada, aunque también es posible encontrarlo en el resto de la piel de la vecindad.

Bibliografía

1. Aegerter, E.: "The possible relationship of Neurofibromatosis congenital pseudoarthrosis and Fibrous Dysplasia". *J. Bone Jt. Surg.*, 32 A, 618, 1950.
2. Aegerter, E., y Kirkpatrick, J.: "Orthopaedic Diseases". Ed. Saunder, 3^a ed., Philadelphia, 1968.
3. Aherne, W.: "A case of osteopetrosis with intercurrent pneumocystic pneumonitis". *Arch. Dis. Child.*, 35, 495, 1960.
4. Albers-Schonberg, H.: "Soltenen Knochenerkrankung". *Muenchener Medizinische Wochenschrift*, 51, 365, 1904.
5. Albright, Fuller, Butler, A. M., Hampton, A. O., y Smith, P.: "Syndrome Characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata. Areas of pigmentation and Endocrine Dysfunction with Precocious Puberty in Females". *New England, J. M.*, 216, 727, 1937.

6. Albright, Fuller, Scville, Beecher y Sulkovitch, H. W.: "Syndrome characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and a Gonadal Dysfunction". *Endocrinology*, 22, 411, 1938.
7. Albright, F.; Consolazio, W. V.; Coombs, F. S.; Sulkowitch, H. W., y Talbott, S. H.: "Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism". *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 667, 1940.
8. Au W. Y. W., y Bartter, F. C.: "Effect of vitamin D on in vitro bone calcium metabolism". *Endocrinology*, 78, 1100-04, 1966.
9. Bain, A. D., y Scott, J. S.: "Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia". *Brit. Med. J.*, 1, 841, 1960.
10. Barbeb, C.: "Congenital Bowing and Pseudoarthrosis of the Lower Leg". *Surg. Gynec. and Obst.*, 69, 618, 1937.
11. Baker, L. D., y Jones, H. A.: "Osteopathia condensans Disseminata". *J. Bone Jt. Sur.*, 23, 164, 1941.
12. Bakwin, H., y Krida, A.: "Familear metaphyseal dysplasia". *Am. J. Dis. Child*, 53, 1521, 1937.
13. Beisel, W.; Austen, K. F.; Rosen, H., y Herndon, E. G.: "Metabolic observations adult hypophosphatasia". *Am. J. Med.*, 29, 369, 1960.
14. Benedict, P.; Szabog, Fitzpatrick, T., y Sinesi, S.: "Melanomic Macules in Albright's Syndrome and in Neurofibromatosis". *J.A.M.A.*, 205, 72, 1968.
15. Bickel, H., Smellie, J. M.: "Cystine storage disease with aminoaciduria". *Lancet*, i, 1093, 1952.
16. Bickel, H., y Harris, H.: "The genetics of Lignac-Fanconi disease". *Acta paediat*, 42, Suppl., 90, 22, 1952.
17. Bickel, H.; Amallwood, W. C.; Smellie, J. M.; Baar, H. S., y Hicjmans, E. M.: "Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism. Part. I. Introduction". *Acta paediat*, 42, Suppl., 90, 9, 1952.
18. Biltz, R., y Pellegrino, E.: "Avian Osteopetrotic Bone". *J. Bone Jt. Surg.*, 47 A, 1965.
19. Braid, F.: "Osseous Dystrophy Following Icterus Gravis Neonatorum: Generalized Osteitis Fibrosa with Areas of Pigmentation of the Skin and Precocious Puberty in the Female". *Arch. Dis. Child.*, 14, 181, 1939.
20. Breck, L. W.; Cornell, R. C., y E. S. A.: "Intramedullary Fixation of Fractures of the Femur in a case of Osteopetrosis". *J. Bone Jt. Surg.*, 39 A, 1389, 1957.
21. Brooks, Barney y Lehman: "The Bow Changes in Recklinghausen's Neurofibromatosis". *Surg. Gynaec. and Obs.*, 38, 587, 1929.
22. Caffey, S.: En "Pediatric X-Ray Diagnosis", pág. 925, 4ª edic. Year Book, Chicago.
23. Cannon, J. F.: "Hereditary multiple exostoses". *Am. Human Genet.*, 5, 419, 1953-54.
24. Castaigne, P., y Bardier, A.: "Le rachitisme rénal". *Nourrison*, 43, 185, 1955.
25. Clavel Sáinz, M.: "Genética de la osteoporosis". *Rev. Cir. Osteo.*, 17, 459, 1968.
26. Clavel Sáinz, M.: "Genética de la enfermedad exostosante". *Rev. Cir. Osteo.*, tomo

IV, 177, 1969.

27. Clay, R. D.; Darmady, E. M., Hawkins, M.: "The nature of the renal lesion in the Fanconi Syndrome". *J. Path. Bact.*, 65, 551, 1953.
28. Clemens, R.: "Syndrome de Lowe. Retard psychomoteur cataracte et glaucome". *Presse méd.*, 70, 726, 1962.
29. Cohen, J.: "Osteopetrosis. Autopsy findings and Pathological Interpretation". *J. Bone Jt. Surg.*, 33 A, 923, 1951.
30. Coley, B. L., y Stewart, F. W.: "Bone Sarcoma in Polyostotic Fibrous Displasia". *Ann. Surg.*, 121, 872, 1945.
31. Creery, R. D. G., y Neill, D. W.: "Idiopathic hypercalcaemia in infants with failure to thrive". *Lancet*, ii, 110, 1954.
32. Creveds y Heybrock, N.: "On Albers-Schonberg Disease". *Acta Pediat.*, 27, 462, 1939.
33. Chawala, S.: "Intra-uterina osteopetrosis with hydrocephalus". *British J. Radiol*, 36, 765, 1963.
34. Curth, H. O.: "Dermatofibrosis Lenticularis Disseminata and Osteopoikolosis". *Archives of Dermatology and Syphilology*, 30, 552, 1934.
35. Dawson, I. M. P.; Craig, W. S., y Perrera, F. J. C.: "Idiopathic hypercalcaemia in an infant". *Arch. Dis. Child.*, 29, 475, 1954.
36. Dent, C., y Harris, H.: "Hereditary Forms of rickets and osteomalacia". *J. Bone Jt. Surg.*, 38 B, 204, 1956.
37. Dent, G.; Harper, C., y Philpot. G.: "The treatment of renal glomerular osteodystrophic". *Quart. J. Méd*, 30, 1, 1961.
38. De Luca, H. F.: "Mechanism of action and metabolic fate of vitamin D". *Vitams Horm.*, 25, 315-67, 1967.
39. Ducroquet, E.: "A propos du pseudoarthroses et inflexions congénitales du tubia". *Mem. Acad, de Chir.*, 63, 863, 1939.
40. Ehrenfried, A.: "Multiple cartilaginous exostoses: Hereditary deforming Chondrodysplasia". *J. A. M. A.*, 64, 1624, 1915.
41. Engfeldt, B., Zetterstrom, R.: "Biophysical studies of the bone tissue of dogs with experimental rickets". *Arch. Pat.*, 59, 321; 1955.
42. Engfeldt, D.; Fasars, C.; Lodin, H., y Pearson, M.: "Studies on Osteopetrosis". *Acta Pediat.*, 49, 391, 1960.
43. Fairbak, H. A.: "Osteopathia Striata". *J. Bone Jt. Surg.*, 32 B, 117, 1950.
44. Fairbank, H. A. T.: "Osteopetrosis". *J. Bone Jt. Surg.*, 30 B, 339, 1948.
45. Fanconi, G.: "Variations in sensitivity to vitamin D: From vitamin D resistant rickets, vitamin D avitaminosis rickets and hipervitaminosis D to idiopathic hypercalcaemia". "Bone structure and metabolism". *Ciba Foundation Symposium*. Churchill Ed., London, 1956.
46. Forgar, J. O.; Balf, C. L.; Maxwell, G. N., y Trompsett, S. L.: "Idiopathic hypercalcaemia of infancy. Clinical and metabolic studies with special reference to the etiological role of vitamin D". *Lancet*, i, 981, 1956.

47. Foss, C. L.; Perry, C. B., y Wood, F. J. Y.: "Renal tubular acidosis". *Quart. J. Med.*, 25, 185, 1956.
48. Fraser, D., y Lucas, J. C.: "The identification of a ninhydrinpositive urinary component recently reported in hypophosphatasia". *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1123, 1957.
49. Freund, E., y Meffert, C. B.: "On he Different Forms of Non-Generalized Fibrous Osteodystrophy". *Surg. Gynec. and Obstet.*, 62, 541, 1936.
50. Grant, R. A.; Horne, R. W., y Cox, R. W.: "New model for the tropocollagen macromolecule and its mode of aggregation". *Nature, London*, 207, 822-26, 1965.
51. Guroff, S.; De Luca, H. F., y Steenboch, H.: "Citrate and action of vitamin D on calcium and phosphorus metabolism". *Am. J. Physiol.*, 204, 833-36, 1963.
52. Harris, W. H.; Dudley, H. R., jr., y Barry, R. J.: "The Natural History of fibrous Dysplasia. An Orthopaedic, Pathological and Roentgenographic study". "Long-term follow-up study of fifty patients". *Bone Jt. Surg.*, 44 A, 207, 1962.
53. Harrison, H. E., y Harrison, H. C.: "Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium". *Am. J. Physiol.*, 208, 370-4, 1965.
54. Heard, G. E., y Payne, E. E.: "Scalloping of the vertebral bodies in von Recklinghausen's Disease of the Nervous System". *J. of Neurology, Neurosurgery and Psiquiatry*, 25, 345, 1962.
55. Holman, C. B.: "Roentgenologic manifestations of vitamin D intoxication". *Radiology*, 59, 805, 1952.
56. Hunt, J. C., y Pugh, E. E.: "Skeletal Lesions in Neurofibromatosis". *Radiology*, 76, 1, 1961.
57. Hurt, R. L.: "Osteopathia Striata". *J. Bone Jt. Surg.*, 35 B, 89, 1953.
58. Iborra, J.: "Incurvaciones congenitas de la tibia". *Rev. Cir. Osteo.*, Ill, 517, 1968.
59. Jackson, W. P. U.; Albrigh, F.; Drewry, H.; Hanelin, J., y Rubin, M.: "Metaphyseal dysplasia, epiphyseal dysplasia and related conditions". *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 94, 871, 1954.
60. Jaffe, H. L.: "Hereditary multiple exostosis". *Arch. Pathol.*, 36, 335, 1943.
61. Karshner, A.: "Osteopetrosis" *Am. J. Roentg.*, 16, 405, 1926.
62. Kimp, J. P.; Shamsheer, A., y Khera, K.: "Polyostotic Fibrous Displasia Associated with Hyperthyroidism". *J. Bone Jt. Surg.*, 43 A, 897, 1961.
63. Kodicek, E.: "Autoradiographic localization in bones ($1-^3\text{H}$) of cholecalciferol". In *Structure and function of connective and skeletal tissue. (Editors: Fitton Kackson, R. D. Harkness, S. M. Partridge and G. R. Tristam, pags. 369-72, Butterworths, London, 1965.*
64. Kramer, B.; Yuska, H., y Steiner, M.: "Marble Bones. Chemical Analysis of Bone". *Am. J. Dis. Child.*, 57, 1044, 1939.
65. Lacroix, P.: "Contribution à l'étude de la maladie exostosante. Sur la migration des exostoses on cours de la croissance". *Rev. Chir. Orthop.*, 36, 20, 1950.
66. Lancenskiöld, A.: "Normal and pathological bone growth in the light of the

- development of cartilaginous Foci in Chondrodysplasia". Acta Chir. Scand., 95, 367, 1947.*
67. Laws, S. W., y Pallis, C.: "Spinal deformities in Neurofibromatosis". *J. Bone Jt. Surg., 45B, 674, 1963.*
 68. Lelong, M.; Canlorbe, P.; Paupe, J.; Colin, J., y Gentile Hennemawnez, C.: "Circonstances d'apparition du rachitisme commun". *Sem. Hôp., Paris, 37, 547, 1961.*
Dres. M. Clavel Sainz, F. Gomar Guarner y F. Vaquero González 225
 69. Lichtwood, R.: "Idiopathic hypercalcaemia in infants with failure to thrive". *Proc. Roy. Soc. Med., 45, 401, 1951-52.*
 70. Lignac, G. O. E.: "Uber Storung des Cystinstoffwechsels bei Kindern". *Dtsch. Arch. klin. Med., 145, 139, 1924.*
 71. Lignac, G. O. E.: "A syndrome consisting on affections of the kidney, stunted growth, rickets and disturbed cystine metabolism". *Amer. J. Med. Sci., 196, 542, 1938.*
 72. Lindbon, A.: "Zwei neue Falle mit Streifenförmiger Osteopikillie". *Acta Radiologica, 23, 296, 1942.*
 73. McCarroll, R.: "Clinical Manifestations of Congenital Neurofibromatosis". *J. Bone Jt. Surg., 32 A, 601, 1950.*
 74. McCune, D. J., y Bruch, H.: "Osteodystrophia Fibrosa. Report of a case in which the Condition was Combined with Precocious Puberty, Pathologic Pigmentation of the Skin and Hyperthyroidism" *Am. J. Dis. Child., 54, 806, 1937.*
 75. Manios, S. G.; Antener, L.: "A study of vitamin D metabolism in idiopathic hypercalcaemia of infancy". *Act. Pediat. Slockh., 55, 600, 1966.*
 76. Moore, J. R.: "Congenital Pseudoarthrosis of the tibia". *The American Academy of Orthopaedic Surgeons, 14, 222. Ann Arbor, S. W. Edwards, 1957.*
 77. Neville, P. F., y De Luca, H. F.: "The synthesis of (1,2-³H) vitamin D₃ and the tissue localization of 0,25 ug. (10 IU) dose per rat". *Bioche-mistry, 5, 201-07, 1966.*
 78. Ney, R. L.; Kelly, G., Bartter, F. C.: "Actions of vitamin D independent of the parathyroid glands". *Endocrinology, 82, 760-6 1968.*
 79. Norman, A. W.: "The mode of action of vitamina D". *Biol. Rev., 43, 97-137, 1968.*
 80. Potter, E.: "Facial characteristics of infants with bilateral renal agenesis". *Amer. J. Obstet. Gynaec., 51, 885, 1946.*
 81. Pyle, E.: "A case of unusual bone developmente". *J. Bone Jt. Surg., 13, 874, 1931.*
 82. Rathbun, J. C.: "Hypophosphatasia". *Am. J. Dis. Child., 75, 822, 1948.*
 83. Recklinghausen, F.: "Ueber die multipen Fibrome der Hant und ihre Beziehung zu den multipers neuomen". *Hirschwalld Ed., Berlin, 1882.*
 84. Rosier, A.: "Le rachitisme des prématures". *Sem. Hop., Paris, 35, 2514, 1959.*
 85. Roth, M.: "Idiopathic Scoliosis caused by short spinal cord". *Acta Radiologica, 7, 257, 1966.*
 86. Russel, L. W., y Chandler, F. A.: "Fibrous Displasia of Bone".
 87. Saville, P.; Nassim, S. R.; Stevenson, F.; Mulligan, C., y Carey, M.: "Osteomalacia in von Recklinghausen's Neurobifromatosis". *British Medical Journal, 1, 311, 1955.*

88. Schachter, D.: "Vitamin D and the intestinal transport of calcium and phosphate". In *L'Osteomalacie (Tours, 1965; editor: D. J. Hioco)*, pags. 199-211, Mason, Paris, 1967.
89. Scott, S. C.: "Scoliosis and Neurofibromatosis". *J. Bone Jt. Surg.*, 47 A, 240, 1960.
90. Stauffer, H. M.; Arbuckle, R. K., y Aegerter, E. E.: "Polyostotic Fibrous and Congenital Arteriovenous Aneurysms". *J. Bone Jt. Surg.*, 23, 323, 1941.
91. Stranbury, S. W.: "Azotaemic renal osteodystrophy". *Brit. Med. Bull.*, 13, 57, 1957.
92. Tapia, K.; Sterns, G., y Ponsett, I. V.: "Vitamin D resistant rickets". *J. Bone Jt. Surg.*, 46 A, 935, 1964.
93. Taylor, A. N., y Wasserman, R. H.: "A vitamin D₃ dependent factor influencing calcium binding by homogenates of chick intestinal mucocosa". *Nature, London*, 205, 248-50, 1965.
94. Thannhauser, S. J.: "Neurofibromatosis and Osteitis Fibrosa Cystica Localizata and Disseminata: A Study of a Common Pathogenesis of both Diseases". *Medicina*, 23, 105, 1944.
95. Trevethick, R. A.: "Melotheostosis". *Lancet*, 1, 25, 1953.
96. Trousseau, A.: "Clinical médicale de Hotel Dieu de Paris". *Rachitisme*, 783, 1862.
97. Trueta, J., y Amato, V.: "The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimentally induced ischaemia". *J. Bone Jt. Surg.*, 42 B, 571, 1960.
98. Valls, J.; Polak, M., y Schajowicz, F.: "Fibrous Dysplasia of Bone". *J. Bone Jt. Surg.*, 32 A, 311, 1950.
99. Voorhoeve, N.: "L'image radiologique non encore décrite d'une anomalie du squelette". *Act. Radiologica*, 3, 407, 1924.
100. Walker, G.: "Mixed Sclerosing Bone Dystrophies". *J. Bone Jt. Surg.*, 46 B, 546, 1964.
101. Wallis, L. A., y Engle, R. L.: "The adult Fancony syndrome. II. Review of 18 cases". *Amer. J. Med.*, 22, 13, 1957.
102. Weil: "Pubertas praecox und Knochenbruehigkeit". *Med. Section der Schlesischen Gesellschaft fur vaterlandische Kultur zu Breslau. In Klin. Wchnschr.*, 1, 2114, 1922.
103. Zawisth, C.: "Marble Bone Disease. A study of Osteogenesis". *Arch. Pathol.*, 43, 55, 1947.

AFECCIONES ESQUELETICAS POR ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LAS DIAFISIS

El crecimiento en grosor de la diáfisis, o proceso de “cilindrización”, es debido a la actividad osteogénica del periostio, que origina el crecimiento óseo aposicional (osificación membranosa), y, por otra parte, a la transformación de este tejido laminar periférico en tejido haversiano, simultáneamente, con una expansión de la cavidad medular.

DISPLASIAS DIAFISARIAS

Displasias diafisarias por hipoplasias

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (VRÖLICH, 1849).

Fragilitas osseum hereditaria, Eckmann, 1788. Osteopsatirosis idiopática, Lobstein, 1835
Displasia perióstica, Porak y Durante, 1894.

Enfermedad de los huesos de vidrio, Apert, 1828.

Constituye una displasia que aparece por mutación, se perpetúa con herencia dominante o recesiva, y que, en esencia, parece consistir en una incapacidad mesodérmica para la producción de osteoblastos y fibroblastos que realizan normalmente la síntesis y maduración de la colágena.

Clínicamente se caracteriza por fragilidad ósea (fracturas múltiples y reiteradas), distensibilidad ligamentosa (laxitud articular), escleróticas translúcidas (escleróticas azules), piel fina, sordera de transmisión, alteraciones dentarias (dentogénesis imperfecta), pete-quias hemorrágicas, etc., con tendencia, en general, a mejorar con la edad.

Se distinguen, por su intensidad, edad de aparición y características genéticas, cuatro formas clínicas:

- a) Forma fetal o prenatal (Vrölich), muy grave, ya que el feto nace muerto o fallece pocos días después. Su herencia es de carácter recesivo, y el gen se considera como letal o con un gran poder de penetración y expresividad clínica (fig 1, a, b y c).
- b) Forma infantil (osteopsatirosis de Lobstein), con sintomatología evidente al nacer (fragilidad ósea, escleróticas azules, cráneo de Apert), si el niño sobrevive, las manifestaciones clínicas se atenúan al llegar a la adolescencia. La herencia es dominante (fig. 2, a, b, c y d).
- c) Forma del adolescente o tardía. Se manifiesta tan sólo por una tendencia a sufrir fracturas y esguinces por traumatismos mínimos, que desaparece en la edad adulta. Su herencia es dominante y la asociación con escleróticas azules es más frecuente que con la sordera (figs. 8, 9, 10 y 11).
- d) Forma adulta (Caniggia⁷ y cols., 1958), que se manifiesta sólo por osteoporosis, con fragilidad ósea y fracturas, que desde la adolescencia se prolonga hasta la edad adulta.

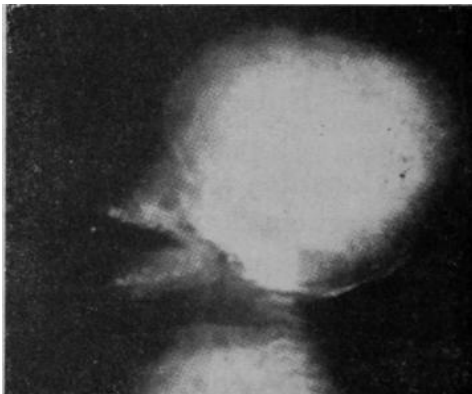
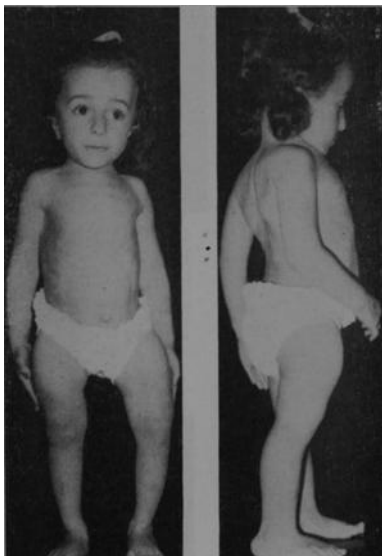


Fig. 1, a.—Forma fetal, varón. Forma fetal de osteopetrosis idiopática. Aspecto de la cara: escleróticas azules, cráneo en reborde, prominencia de arcos cigomáticos.

Fig. 1, b.— Vista panorámica del esqueleto. Múltiples fracturas.

Fig. 1, c.—Incidencia lateral del cráneo, que muestra el carácter membranoso del mismo.



Niña de seis años. Forma infantil. Incurvación de ambas diáfisis; tratamiento por osteotomías y enclavijamiento. Aspecto general de la niña, de frente y perfil.

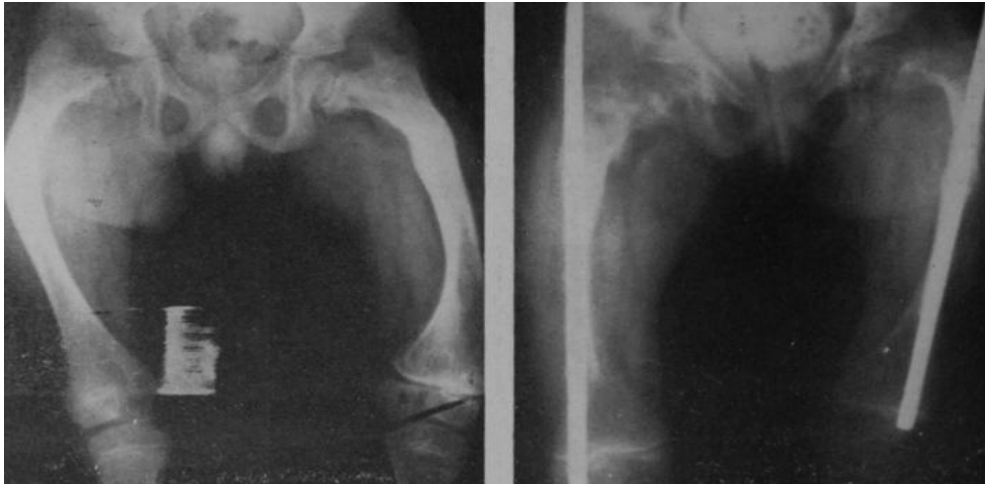


Fig. 2, c. — Radiografía anteroposterior de ambos fémures, preoperatoria. Intervención correctora de Sofield.

Fig. 2, d. — Radiografía al año de haber practicado la intervención en el lado derecho e inmediatamente después de practicada en el fémur izquierdo.



Fig. 3, a. —Niña de doce años con gran enanismo y obesidad. Radiografía anteroposterior, que muestra deformidad de ambos fémures.

Fig. 3, b. — Tibia con extraordinaria gracilidad diafisaria, con extremidades ensanchadas.

La aparición de casos esporádicos hace pensar en la existencia de formas autosómicas recesivas o de mutaciones dominantes.

La afección se ha descrito en gatos (Scott⁶⁷ y cols., 1963), perros y leones, aunque las osteogénesis veterinarias son más bien debidas a alteraciones nutritivas (se provocan con dietas exclusivamente cárnicas y desaparecen con la adición de yodo).

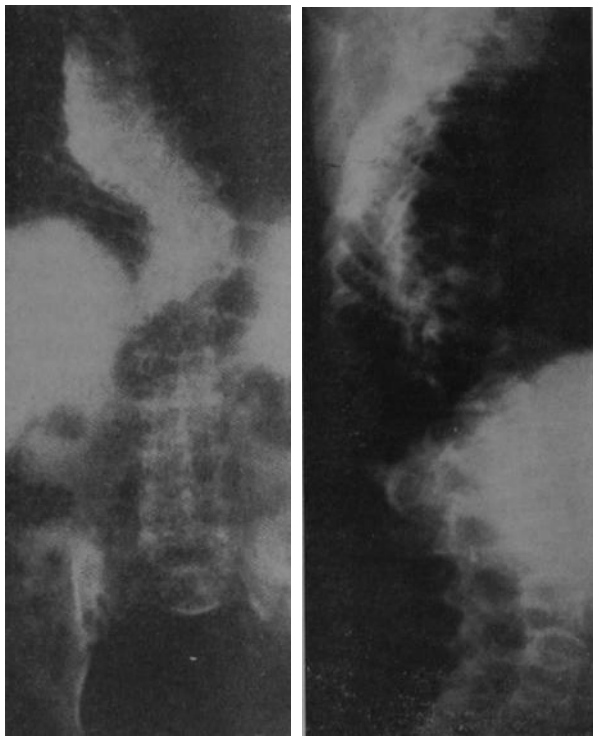


Fig. 3, c. — Raquis con escoliosis dorsolumbar izquierda de curva corta.

Fig. 3, d. — Incidencia de perfil, mostrando la silueta de las vértebras osteoporóticas.

Síntomas clínicos y radiográficos.

Fragilidad ósea y fracturas.

La fragilidad ósea constituye el hecho clínico más llamativo, con la aparición de múltiples fracturas por los más ligeros traumatismos de compresión o torsión, generalmente resistidos por el hueso normal. En las formas fetales, las fracturas son ya intrauterinas, y así ha podido demostrarse, en algunos casos, por radiografía practicada a la madre durante el embarazo (Greenberg y Faegenburgh³², 1964). Otras se producen en el momento del parto y en los días inmediatos. En las formas infantiles, las fracturas aparecen reiteradamente a lo largo de la primera y segunda infancia; con gran frecuencia, muchas quedan sin diagnosticar por ser subperiósticas y escasamente dolorosas (a veces, su aparición y consolidación se anuncian por un proceso febril); las fracturas completas desplazadas consolidan normalmente con un callo, a veces muy exuberante (pseudotumoral). El tejido óseo de consolidación tiene las características propias de la afección. La incurvación de los huesos largos es debida a la menor resistencia de los mismos a la carga y a la acción muscular, lo que, unido a la consolidación de las fracturas con acortamiento, contribuye a la deformidad y menor talla de estos niños.

El esqueleto, radiográficamente, aparece globalmente osteoporótico. En las formas fetales, los huesos largos muy osteoporóticos son anchos y cortos, deformados por las múltiples fracturas fetales, con callos exuberantes; la cortical, débilmente contrastada, está constituida por un fino trazo.

En las formas infantiles destaca el aspecto de las diáfisis, sumamente delgadas y gráciles, como consecuencia de la afectación de la osificación perióstica; las metafisis, en contraste, aparecen ensanchadas y globulosas, con esponjosa ósea de escasas y finas trabéculas, casi únicamente verticales; esta osteoporosis metafisaria hace que destaque la línea calcificada del cartilago de conjunción. En las formas de aparición tardía tan sólo se encuentran los trazos de antiguas y diversas fracturas sin que pueda destacarse alteración de la trama esponjosa y del grosor de la

cortical.

El raquis, en la forma infantil, destaca por su osteoporosis y la configuración bicóncava de los somas por la impronta discal, junto con algunas fracturas por compresión, lo que, unido a la escoliosis que puede asociarse en el curso del desarrollo, contribuye a disminuir la talla del tronco. El tórax aparece deformado y aplanado transversalmente; las costillas, acodadas hacia abajo y verticalizadas a partir de su ángulo posterior. La pelvis, deformada, con su estrecho superior en forma de hoja de trébol asimétrica.

El cráneo es voluminoso y de aspecto pseudohidrocefálico, con retardo en el cierre de la fontanela. Los huesos de la bóveda adelgazados, con protrusión de las eminencias frontales y parietales (“cráneo en reborde” de Apert); los senos frontales y maxilares ensanchados. La cara es triangular, de facciones afiladas, con prominencia de los arcos zigomáticos. El eje transversal de la órbita y la orientación del conducto auditivo oblicuo hacia abajo, así como la implantación de las orejas, que parecen como despegadas.

En las formas fetales, los huesos de la bóveda tienen consistencia de pergamino, con múltiples centros de osificación e islotes de huesos wormianos; la consistencia escasa del cráneo explicaría algunas muertes en el curso del parto.

Escleróticas azules.

Constituye el rasgo constante en todos los árboles genealógicos de la afección, conocido desde Eddowen¹⁸ (1880), y presente en la totalidad de las formas clínicas, excepto en las del adulto. La coloración varía, en los distintos casos y en el curso del desarrollo, desde un azul claro (siempre más oscuro de lo que es normal en los ojos del recién nacido) a un azul índigo o violáceo. Esta coloración azulada es debida a la mayor transparencia de la sustancia fundamental de la esclerótica a la coroides pigmentada subyacente.

Dientes.

Tanto los temporales como los definitivos son hipoplásicos y defectuosos (dentogénesis imperfecta), sin brillo natural, grisáceos o amarillentos sucios, y aunque el esmalte parece normal, ya que su formación es ectodérmica, la dentina es defectuosa y se deja transparentar por debajo del mismo. Radiográficamente se muestran sus raíces cortas y obliterados los canales pulpares, correspondiendo a dientes descamados y erosionados, con aspecto de intensas caries. Los dientes definitivos suelen desprenderse a los treinta años.

Sordera

Una hipoacusia o cofosis completa se encuentra en el 25 por 100 de las formas infantiles o tardías, los tímpanos muestran una coloración azulada e implantación oblicua; la sordera es de transmisión, y debida a una osteoesclerosis más que a una laxitud ligamentosa de los huesecillos del oído o a fracturas laberínticas repetidas (Bartua¹², 1966).

Laxitud articular.

Particularmente, a nivel de la muñeca y de los tobillos, dando lugar a frecuentes esguinces durante la adolescencia.

Piel y hemorragias petequiales.

La piel aparece fina y plicable por defecto de la formación de colágena en el corion; con facilidad se presentan hemorragias petequiales por defecto de la protección colágena de la pared del capilar.

Interpretación patogénica

La osificación endcondral de la osteogénesis imperfecta en los estadios de proliferación condroblástica, maduración, ordenación en columnas, inhibición de glucógeno y mineralización del cartílago calcificado no está afectada. La alteración reside en la formación de osteoblastos suficientes con capacidad para formar fibras de colágena maduras y ordenadas en la génesis del tejido osteoide, cuya sustancia fundamental muestra su relativa desproporción en mucopolisacáridos por su tinción intensa. Se interpreta esta displasia como una alteración genética en el origen, a partir del endotelio y de la célula mesodérmica indiferenciada de osteoblastos y fibroblastos, incapaz de oxidar la prolina (déficit de hidroxiprolinoxidasa) en hidroxiprolina, con lo que se altera la normal secuencia de los aminoácidos, que constituyen las fibrillas de tropocolágena (Gardner³⁰, 1965), y su normal disposición helicoidal y alternante en la formación de fibras de colágena normales y maduras. Aunque la eliminación de hidroxiprolina urinaria es normal (Efron¹⁹ y cols., 1965), en algún modo debe estar alterada la síntesis de las fibras de colágena, con lo que el tejido óseo formado presenta características de tejido óseo embrionario (Engström²² y cols., 1954) sin estructuración haversiana ni de hueso compacto laminar.

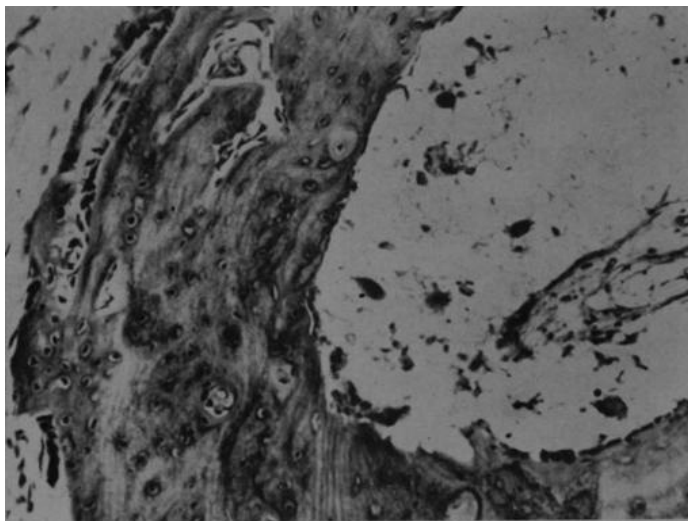
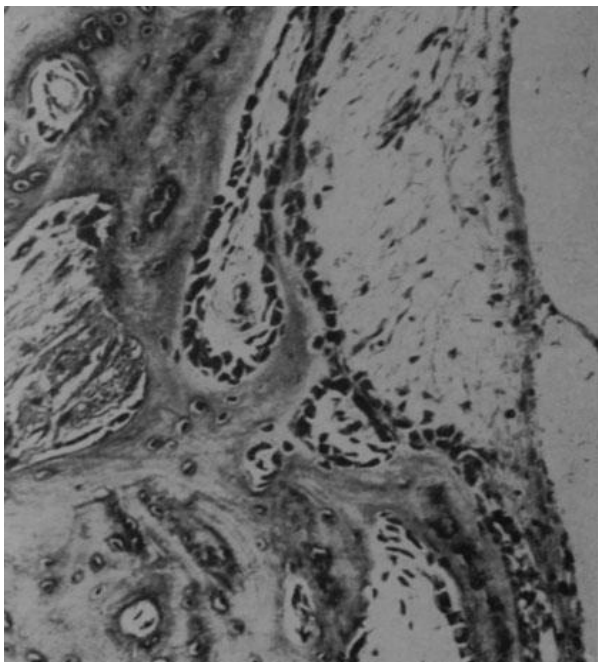


Fig. 4, a. — Fragmento óseo tomado de la diáfisis de fémur al practicar una operación de Sofield. Muestra una cortical adelgazada de arquitectura irregular laminar y haversiana. El periostio, por su parte, tiene su estrato fibroso poco desarrollado.

La osificación membranosa de aposición perióstica es muy defectuosa, pues aunque el periostio es grueso, su cambium es muy delgado y escaso en células osteoblásticas, pero con algunos condrocitos, como si se pretendiera resucitar la osificación endcondral fetal de la diáfisis.

Como la osificación cortical es de carácter membranoso y hay una escasa formación de hueso adulto laminar concéntrico y de su transformación en sistemas haversianos, la cortical es muy delgada y el diámetro total de la diáfisis muy grácil; las metáfisis están constituidas por escasas y finas trabéculas, algunas fracturadas ya apenas formadas (fig. 4, a y b).

Para algunos (Jetts³⁴, 1966), en la osteogénesis imperfecta habría más bien un aumento del “turover” óseo con predominio de la reabsorción ósea, aunque la presencia de osteoclastos en el tejido óseo de esta afectación es escasa.



Se conoce algún caso de malignización ósea con aparición de un osteosarcoma sobre tejido displásico (Klenerman³⁷ y cols., 1967), si bien no debe caerse en el posible error histopatológico de considerar como tal la histología del callo exuberante de la consolidación de las fracturas de esta afección.

Fig. 4, b. — Imagen de otra zona de cortical. A la derecha, en contacto con la medular, se observan numerosos osteoblastos sin que apenas den formación de osteoide. Los espacios vasculares son amplios y la disposición de los osteoblastos irregular, como propia de un tejido óseo primario. En este campo, como en otros, destaca la rareza de osteoclastos.

Tratamiento.

No hay ningún fundamento en el conocimiento actual de la afección ni en la experiencia clínica para justificar los distintos tratamientos que han sido preconizados:

- Dietas alimenticias especiales o enriquecidas con estroncio.
- Administración de estratos hormonales (paratohormona, tiroides, timo, etc.)
- Intervenciones como la paratiroidectomía, practicadas en algún caso (Le Fort⁴¹, 1938; Lafuente⁴⁰, 1943).

Sin embargo, el hecho observado en clínica de que la osteogénesis imperfecta mejora a partir de la pubertad y empeora con la menopausia y la castración (Albeaux-Fernet 1 y cols., 1951), y la conocida acción experimental de los estrógenos anabolizantes aumentando la oposición ósea, disminuyendo su reabsorción y frenando la eliminación urinaria de hidroxiprolina, hizo que desde 1943 (Chess¹⁵ y cols.) se vengán utilizando de forma rutinaria los andrógenos y estrógenos anabolizantes en estos niños, buscando mejorar la osteoporosis, aumentar la resistencia ósea y el estado de nutrición y desarrollo muscular. Sin embargo, el estudio objetivo histológico, radiográfico y clínico no permite objetivar ninguna mejoría evidente (Cattell y Clayton⁸, 1968), no estando, en cambio, esta medicación exenta de los conocidos efectos contralaterales (virilización, insuficiencia hepática, detención del crecimiento, posible riesgo de osteosarcoma, etcétera), así como de los efectos contraproducentes de su interrupción (aumento brusco del catabolismo óseo). En el futuro, si se llega a disponer de preparados de calcitonina tiroidea tolerados inmunológicamente, se podrá disponer de una terapéutica hormonal eficaz, dada su acción inhibitoria de la reabsorción ósea.

Tratamiento de las fracturas.

Requiere su prevención con medidas de protección en el cuidado del niño durante la primera y segunda infancia, el diagnóstico inmediato de las fracturas para proceder a su inmovilización en hipercorrección, o hasta aprovechar su aparición para corregir la deformidad con un enclavado intramedular.

Tratamiento quirúrgico de las deformidades de los huesos largos.

Sofield y Millar⁷¹ (1959) sistematizaron una técnica quirúrgica para la corrección de las deformidades en incurvación de los huesos largos, fundada en practicar múltiples osteotomías de la diáfisis y fragmentarla así en varias piezas cilíndricas, que son ensartadas por un clavo intramedular, corrigiendo la incurvación por la disposición adecuada de los fragmentos diafisarios; después de la consolidación, que se consigue con facilidad, se deja el clavo intramedular para prevenir la aparición de fracturas o de una nueva deformidad. Incluso si el hueso es demasiado delgado, se aconseja sustituirlo por hueso heterólogo o por el peroné, tomado de uno de los padres, el cual, con el tiempo, llega a ser sustituido por tejido óseo propio de la afección.

La técnica de la intervención de Sofield es, en esencia, la siguiente: la diáfisis se expone subperióticamente a través de una incisión a lo largo de la misma, desde la metáfisis proximal a la distal; la diáfisis ósea se secciona en dos, tres o cuatro trozos, que se extraen y ensartan en un clavo de Rocher o Küntscher, rotando los fragmentos diafisarios entre sí para corregir la incurvación; si hay dificultades para ensartar el clavo, porque los fragmentos están muy incurvados, pueden hendirse longitudinalmente y adaptarlos adosados al clavo. La diáfisis así reconstruida se coloca en el lecho perióstico. El cabo distal del clavo se deja inserto en la metáfisis distal hasta que su extremo llegue en la vecindad del cartílago de conjunción; el extremo proximal, en el caso de la tibia, queda enterrado en la metáfisis proximal; en el caso del fémur, sobresale por la fósilla trocantérea; en caso del cúbito, por el olécranon. Suele introducirse el clavo retrógradamente desde el cabo proximal, y luego se reintroduce para ensartar los fragmentos diafisarios, proceder habitual en el caso del húmero, cúbito y fémur. Una vez el clavo y los fragmentos diafisarios ensartados colocados en su lugar, se sutura cuidadosamente el lecho perióstico, las partes blandas, y se inmoviliza en un vendaje enyesado hasta su total consolidación. Con el crecimiento, el clavo se queda corto y sus extremos se alejan de la vecindad de la línea del cartílago de conjunción, dejando así la parte de la metáfisis sin protección, lo cual obliga a cambiar el clavo por otro más largo, para evitar fracturas a este nivel. La intervención debe practicarse tan pronto la incurvación se presenta; habitualmente, alrededor de los tres años, cuando el niño comienza a andar. Los clavos hay que renovarlos cada tres años (Williams⁷⁷, 1965).

Displasias diafisarias por hiperplasia

DISPLASIA DIAFISARIA ESCLEROSANTE. (Osteopatía infantil hiperrestosante múltiple, Engelmann²³, 1929. Enfermedad de Engelmann, Sear⁶⁸, 1948. Esclerosis diafisaria, Aegerter, 1968.)

Las revisiones bibliográficas más recientes (Lennon⁴⁴ y colabo-1961; Clawson y Loop¹¹, 1964) permiten contabilizar alrededor de sesenta de los casos conocidos desde la primera descripción que de la afección hizo Camurati⁶ (1922). La variabilidad del cuadro clínico hace difícil configurar con precisión sus características. El diagnóstico de esta displasia se ha hecho,

en la mayoría de los casos, en la segunda infancia o en la edad juvenil; el carácter hereditario y dominante parece evidente en los cuadros muy completos descritos en padre e hijo o en varios hermanos; pero en las formas subclínicas o únicamente radiográficas es más difícil de precisar.

El primer síntoma clínico lo constituye la dificultad para la marcha y su aparición tardía en la edad infantil, cansancio y torpeza para la carrera, retraso ponderal y, en general, de todo el desarrollo, destacando, sin embargo, unos miembros inferiores desproporcionadamente largos, aunque poco musculados, sobre los que se aquejan dolores vagos que se agudizan con el ejercicio y en el reposo nocturno. Se suelen asociar pies valgus e hiperlordosis lumbar; con menos frecuencia, genu valgo o una ligera escoliosis. Hay retardo en la aparición de la pubertad, hipogonadismo con caracteres secundarios poco acusados. En el 25 por 100 de los casos la piel es gruesa y seca, con escaso panículo adiposo. Hay retardo en la aparición de la dentición y pronto se instauran caries. Una oligofrenia moderada suele ser constante.

En el esqueleto se afectan los huesos largos con bilateralidad y simetría, siendo de mayor longitud y engrosados, con cierta incurvación, principalmente la tibia, seguida en frecuencia por el fémur, peroné, húmero, radio y cúbito.

La displasia se manifiesta radiográficamente por un engrasamiento de la cortical, en el tercio medio de la diáfisis, a la que aumenta en grosor a la par que le confiere su aspecto fusiforme, que va extendiéndose en sentido periférico, hasta alcanzar ambas metafisis, y aun las epífisis, que aparecen ensanchadas en los casos avanzados de los adultos.

Se interpreta esta displasia producida por una continua aposición ósea, tanto periostal como endostal diafisaria (cilindrización exagerada), sin una proporcionada reabsorción en la cavidad medular. El estudio histológico, en los casos realizados, demuestra un tejido óseo de osteonas normales, pero con pocos osteoblastos y algún osteoclasto, destacando el grosor de los capilares óseos y periósticos y la luz del orificio de entrada de la arteria nutricia; los canales haversianos y la cavidad medular diafisaria, angostos, alojan una médula fibrosa con algún islote hematopoyético, que puede explicar la anemia y hepatoesplenomegalia de algunos casos. Es de interés que Thiersch⁷⁴ (1948) produjo en los pollos manifestaciones esqueléticas análogas por inyecciones de médula leucémica humana.

El cráneo recuerda al de la osteopetrosis, grande y con sus huesos de la bóveda engrosados por aumento de la osteogénesis membranosa, destacando particularmente la prominencia frontal y la opacidad radiográfica de los mismos; en cuanto a los huesos de la base, hay un escaso desarrollo de las fosas craneales, con el riesgo consecuente de hipertensión intracraneal o de compresión de los nervios craneales por angostura de los orificios de salida del cráneo. Se conoce algún caso unido a leontiasis ósea (Farreras²⁵ y cols., 1954). El iliaco está esclerótico, particularmente en la vecindad sacra y acetabular; el isquión parece más ancho, así como la escápula y las costillas; en el raquis destaca la condensación esclerótica en los somas cervicales y estriaciones verticales en los somas lumbares. Ribbings⁶³ (1949) describió la “esclerosis hereditaria múltiple diafisaria” de asiento simétrico en dos o cuatro huesos largos, de aparición en la pubertad y sin tendencia a progresar ni a afectar el desarrollo muscular.

HIPERFOSFATASEMIA CONGÉNITA. (Hiperostosis corticalis deformans juveniles, Swoboda⁷², 1958. Osteítis deformante de los niños, Caffey, 1961. Osteoectasis familiar, Barwin, 1964. Osteochalasia desmali familiaris, Fanconi, 1964.)

La hiperfosfatasemia congénita (Eyring y Eisenberg²⁶, 1968) está caracterizada por una fragilidad ósea congénita y un aumento considerable de la cifra de fosfatasas alcalinas, con manifestaciones clínicas que recuerdan a las de la osteogénesis imperfecta, con cuyo diagnóstico posiblemente ha estado confundida hasta estos últimos años, si bien tiene

manifestaciones radiográficas muy distintas.

Esta displasia, de la que hay contadas descripciones en la literatura, parece hereditaria, autosómica y recesiva. El niño es normal al nacer y las deformidades no aparecen hasta después de las primeras semanas o meses, como consecuencia de fracturas múltiples por traumatismos mínimos. La talla es reducida, hay macrocefalia, escleróticas azules, dientes defectuosos que caen pronto, sordera, piel caliente, tórax “de pichón”, contracturas articulares o laxitud articular.

Radiográficamente, la trama ósea parece osteoporótica, pero con trabéculas groseras. Las diafisis, ensanchadas en su diámetro, hasta ser análogo al de las metafisis; la cortical diafisaria, de tal grosor que llega a angostar completamente la cavidad medular, como debida a un crecimiento aposicional masivo, tanto endóstico como perióstico; sin embargo, están incurvadas las diáfisis, particularmente, la femoral. Este engrosamiento cortical se presenta también en los huesos alargados, en las costillas y en los huesos de la bóveda, en los que hay una casi completa desaparición del diploe.

En sangre, destaca, al lado de una calcemia y fosfatemia normales, una cifra muy alta de fosfatas alcalinas que, en el primer año de la vida, alcanzan hasta las 170 U. B., para descender a partir del segundo año de la vida. Las fosfatas ácidas están tan sólo ligeramente elevadas, así como la leucoaminopepsidasa y la eliminación urinaria de hidroxiprolina.

Se ha descrito también una forma tardía de hiperfosfatemia congénita (Van Buchem⁶⁵, 1955) de aparición en la pubertad, y propia de los varones, presentando análogas manifestaciones en los huesos largos y alargados y, además, destacando un engrosamiento característico del mentón, sin prognatismo, junto a osteosclerosis de la base del cráneo, con angostura de los orificios de salida de los nervios craneales, con las posibles complicaciones de ceguera, sordera, parálisis facial y también una escasa neumatización de los senos faciales.

La hiperfosfatemia congénita se interpreta como debida a un aumento considerable del “turnover” óseo, con rápida formación osteoblástica (que explica la hiperfosfatemia exagerada), particularmente en la vertiente endóstica de la diáfisis, que da lugar a una cilindrización muy positiva por formación activa de nuevas osteonas, que se mantienen en gran proporción, a pesar de que hay una activa reabsorción osteoclástica. En los dientes se observa una reabsorción osteoclástica de la dentina y sustitución de la pulpa por osteoide.

Las cifras altas de fosfatasa alcalina, junto con las características radiográficas diafisarias, opuestas por completo a la de la osteogénesis imperfecta, permite hacer el diagnóstico diferencial de la misma, en los niños y en los adultos, con la osteopetrosis de Albers-Schonberg.

DISTROFIAS DIAFISARIAS

Son diversas las afecciones metabólicas, hormonales y avitaminósicas que, por alterar el proceso osteogénico en general, llegan a afectar de forma acusada el crecimiento aposicional diafisario o proceso de cilindrización de los huesos largos; la mayor parte son abordadas en los capítulos correspondientes a afecciones generalizadas del tejido óseo, tal como la osteoporosis esencial involutiva o las diversas osteoporosis sintomáticas y hormonales, que llevan consigo un metabolismo proteico negativo y una defectuosa síntesis de la sustancia orgánica ósea, unido, bien a un “turnover” aumentado del calcio, como ocurre en el hipertiroidismo, o enlentecido, como en el hipercorticoadrenalismo o la diabetes.

Como distrofias particularmente diafisarias, cabe considerar las manifestaciones óseas de la

avitaminosis C y las producidas por la intoxicación de la vitamina A.

DISTROFIAS ÓSEAS DE LA VITRAMINA C.

La vitamina C, o ácido ascórbico, es una vitamina hidrosoluble, de fácil absorción yeyuno-ileal y con gran capacidad de almacenamiento, particularmente en la corteza suprarrenal y en la hipófisis; el organismo humano tolera grandes y reiteradas dosis de vitamina C, por lo que, clínicamente, no existe ningún cuadro de hipervitaminosis C. Las necesidades diarias de vitamina C en el hombre se valúan alrededor de 10 mg diarios (es de destacar que análogas exigencias las tenga un animal tan pequeño como el cobaya, lo que explica que sea el elegido en todos los estudios de avitaminosis C experimental). La vitamina C se encuentra en todos los alimentos frescos, particularmente, frutas y legumbres; es destruida por temperaturas superiores a los 100°, por lo que desaparece en los elementos hervidos, desecados o en conserva; su extracción acuosa es fácil, si bien se oxida fácilmente, excepto en soluciones ácidas. Su fórmula química (Szent-Gyorgi, 1933), y su síntesis, es sencilla.

Las manifestaciones clínicas de la avitaminosis C constituyen el cuadro clínico denominado "escorbuto", de descripción clásica en los navegantes y que hoy todavía puede observarse, excepcionalmente, en viejos en condiciones de vida muy miserables, alimentados con infusiones azucaradas y pan, o la forma infantil de la avitaminosis C, conocida como "escorbuto raquítrico" o "enfermedad de Thomas Barlow (1883), tan sólo posible en nuestros días, y de forma excepcional, en lactantes de más de seis meses, que han sido alimentados exclusivamente con leche de vaca hervida sin los debidos suplementos de vitamina C. Es característico de la sintomatología escorbútica que no aparece hasta después de tres a seis meses de la privación alimenticia de la vitamina C, si bien su nivel normal (1 mg por 100) en el plasma sanguíneo desaparece ya a las tres semanas.

El papel fisiológico de la vitamina C sobre los tejidos conjuntivos, radica principalmente en la síntesis de la colágena y de las glucosaminas. En los cultivos de fibroblasto, en un medio desprovisto de vitamina C, no se forman fibras; así, en el tejido de granulación, y hasta en la piel intacta del cobaya escorbútico, no se encuentran fibras de colágena madura; cuando se trabaja con cultivos de esbozos cartilagosos de miembros del pollo, se comprueba cómo al añadir una cantidad de ácido ascórbico, alrededor de 50 µg por ml al medio de cultivo, aumenta considerablemente la síntesis de colágena, a la par que se frena la excesiva hidratación del cartílago (Reynolds⁶¹, 1967). Se admite, que al ácido ascórbico le corresponde la microsómica hidroxilación de la prolina para la formación de las fibras de colágena madura (Peterkofsky y Udenfriend⁵⁷, 1965). Las hemorragias capilares, tan características de las manifestaciones clínicas del escorbuto, son debidas a la formación defectuosa de la membrana basal del endotelio y de la sustancia intercelular del capilar, aunque el crecimiento y regeneración del propio endotelio no se influencia por la ausencia de vitamina C; la consecuente fragilidad capilar se acusa en el hueso en los lugares donde la proliferación capilar es más activa, como son las áreas de osificación de las fisis y en el proceso de crecimiento aposicional diafisarios. Otros aspectos fisiológicos de la vitamina C (procesos exudativos celulares, síntesis de hormonas adrenocorticales, etc.) no son de particular interés en la fisiopatología ósea.

Alteraciones óseas en la avitaminosis C.

En el escorbuto humano y experimental se afectan, tanto la osificación encondral como la membranosa (Follies²⁹, 1951), pues en ausencia de la vitamina C se frena toda actividad proliferativa, tanto cartilaginosa como osteoblástica, si bien persiste la actividad osteoclástica.

En el escorbuto, en general, hay una alteración de todas las células conjuntivas con función de sostén (fibroblastos, osteoblastos y odontoblastos) para la síntesis de la proteína fibrilar correspondiente a su sustancia fundamental (colágena, tejido osteoide, dentina).

A nivel de la fisis se comprueba que, aunque la proliferación condrocítica parece no interrumpirse, sí se altera la osificación encondral, pues si bien las columnas de cartilago calcificado aparecen con una calcificación muy acusada; en cambio, la formación osteoblástica de tejido osteoide es muy escasa; lo corrobora la escasa concentración de fosfatasas alcalinas a este nivel en el escorbuto experimental (Perkins y Zilva⁵³, 1950). La persistencia del cartilago calcificado determina, sin embargo, una respuesta osteoclástica para su reabsorción, que alcanza también la escasa formación de tejido óseo primitivo, trabéculas que son escasas y están sujetas fácilmente a fracturas, dada su pobreza en colágena, lo que, unido a la fragilidad capilar, produce a este nivel un área entremezclada y hemorrágica cartilaginosa-ósea o “área de detritus” (“Trummerfeld”), a nivel de la cual es fácil producirse un desplazamiento epifisiolítico, pues llega la epífisis a estar tan sólo solidarizada a la metáfisis merced a un manguito perióstico. Estas zonas de cartilago calcificado, delimitadas irregularmente por el escaso tejido óseo primitivo, casi radiotranslúcido, destacan en la radiografía como una línea radio-opaca e irregular (línea de Frankel), que delimita la fisis calcificada en su vertiente metafisaria; de forma análoga, y alrededor de los núcleos de osificación epifisarios, aparece también un halo periférico y contrastado radiográficamente de cartilago calcificado (círculo de Wiibenberg).

La presencia de esta banda radio-opaca, correspondiente al cartilago calcificado fisario, junto a la ausencia de una metáfisis en cúpula, es lo que permite distinguir fácilmente la imagen radiográfica del escorbuto infantil, a nivel de la fisis, de la del raquitismo avitaminósico D, en el cual, todo proceso de osificación del cartilago está inhibido. En el escorbuto, la hiperemia metafisaria, como respuesta a las hemorragias capilares en la fisis y a la escasa formación de tejido óseo con persistencia de la reabsorción osteoclástica, lleva a la aparición radiográfica de una imagen o banda radiotranslúcida (línea escorbútica de Kato³⁵, 1932), adyacente a la línea irregular de cartilago calcificado (línea de Frankel). A este nivel pueden producirse desplazamientos epifisarios, difíciles de interpretar como verdaderas epifisiólisis fisarias, pues más bien son fracturas metafisarias yuxtafisarias. Las hemorragias, en el tejido medular intertrabecular, llevan a la fibrosis medular, con la consiguiente anemia.

Las manifestaciones clínicas del escorbuto infantil están constituidas por anorexia, irritabilidad, palidez, febrícula, distrofia y, sobre todo, porque las extremidades se mantienen inmobilizadas, con los músculos espasmodizados, como respuesta al dolor que provoca todo intento de movilización activa o pasiva en un cuadro clínico de pseudoparálisis dolorosa. En el adulto, las manifestaciones clínicas están constituidas por hemorragias cutáneas (petequias y equimosis) o mucosas (hematuria, hematemesis), gingivitis hipertróficas y sangrantes, anemia y laxitud general y, con frecuencia, asociado todo ello a ascitis y edemas, que son más propios del déficit proteico que acompaña a las dietas hiponutritivas pobres en vitamina C. Los dientes, en el niño, aparecen irregulares, por estar alterada la formación de dentina, y se aflojan en su inserción alveolar; en el adulto son frecuentes las caries y avulsiones dentarias.

Las manifestaciones esqueléticas del escorbuto, tanto infantil como en el adulto, están constituidas, principalmente, por los típicos “hematomas subperiósticos” de los huesos largos, localizados particularmente en la extremidad inferior del fémur o en la extremidad superior de la tibia; si alcanzan a afectarse ambos miembros inferiores suele ser el cuadro tan acusado que también lo están los huesos largos de los miembros superiores. En general, la afectación suele ser simétrica, aunque su aparición suele ser sucesiva más que simultánea. El hematoma subperióstico se manifiesta clínicamente como una tumefacción profunda recubierta de piel fina, tensa, pero sin signos inflamatorios, dando la sensación de una masa dura

“pseudotumoral” en la vecindad de una extremidad diafisaria femoral o tibial, extendiéndose al resto de la diáfisis, pero sin alcanzar el extremo opuesto. Además de estas localizaciones diafisarias, típicas de los hematomas subperiósticos escorbúticos, pueden encontrarse también en los huesos planos (escápula, ilíaco, huesos de la bóveda de la cara) o hasta en los somas vertebrales, produciendo despegamientos del ligamento vertebral anterior.

En todos ellos se encuentra, por debajo del periostio despegado, un gran coágulo sanguíneo, alojado entre la superficie cortical ósea y el periostio engrosado, que forma una cáscara ósea dura y envolvente, que da al hematoma el aspecto clínico de un tumor óseo de asiento paraostal. Radiográficamente, en las fases iniciales, el hematoma subperióstico es radiotranslúcido; apenas destaca la masa coagulada sobre el perfil de las partes blandas, pero pronto queda delimitado por la imagen irregular de la cáscara perióstica (ésta, a veces, forma tan sólo una escrecencia de asiento metafisario: “espolón de Pelkan”). En conjunto se ofrece como una masa grande y oblonga de densidad radiológica heterogénea, nebulosa, en el centro de la cual destaca la silueta de la diáfisis correspondiente a la extremidad distal del fémur o a la proximal de la tibia. Con el tratamiento con vitamina C, el hematoma tiende a osificarse con rapidez, a partir de finas trabeculaciones periósticas; finalmente, con la curación completa se alcanza la reabsorción del mismo.

El déficit en la formación de la sustancia fundamental ósea lleva consigo además que en el cuadro radiográfico de la avitaminosis C haya una osteoporosis generalizada: corticales adelgazadas y trabéculas esponjosas finas y escasas, particularmente a nivel de las metáfisis. Esta osteoporosis lleva consigo una fragilidad ósea, con la posibilidad de fracturas espontáneas subperiósticas y con escaso desplazamiento, de asiento preferente en la conjunción metadiafisaria de los huesos largos; otras veces se trata de verdaderas epifisiólisis, dado el pobre anclaje de la epífisis sobre la metáfisis; con el tratamiento adecuado y el tiempo, estas epífisis desplazadas no son óbice para que se restablezca la morfología ósea normal en el curso del crecimiento ulterior. A nivel de las conjunciones costocondrales, en los escorbutos graves hay también cierto desplazamiento que lleva a que el esternón, con los cartílagos conchales, se hunda, a la par que hagan prominencia anterior los extremos de las costillas óseas, constituyendo así un “rosario escorbútico” de prominencias acuminadas, que puede diferenciarse del aspecto que ofrece el “rosario raquítrico” de prominencias redondeadas.

La administración de vitamina C en forma de jugo de naranja o de limón, o en preparados sintéticos, lleva, a las veinticuatro horas de su administración, a la desaparición del cuadro de “pseudoparálisis” del escorbuto infantil y, a las pocas semanas, a la organización de los hematomas subperiósticos, recuperándose la imagen diafisaria normal en escasos meses.

En la clínica actual hay que sospechar la existencia de formas mínimas de avitaminosis C ósea, que pueden tan sólo manifestarse, en los lactantes, por dolores metafisarios en la vecindad de la rodilla, junto a irritabilidad y anorexia; en el adulto, estas formas mínimas se acusan por dolores sobre las prominencias óseas, fracturas por traumatismos mínimos y un cierto grado de osteoporosis esquelética.

DISTROFIAS ÓSEAS POR HIPERVITAMINOSIS A

La vitamina A, al igual que la vitamina C y la vitamina D, parece imprescindible para un desarrollo esquelético normal. En perros de pocas semanas, la avitaminosis A lleva consigo no sólo un retraso en el desarrollo general del animal (Wolbach⁸⁰, 1947) sino a alteraciones en la osteogénesis, caracterizadas por una excesiva y desordenada formación de tejido óseo, que lleva al angostamiento de la luz de los orificios de la base del cráneo, por los que salen los nervios craneales, y una disminución de la cavidad medular de los huesos largos, como

consecuencia de una alteración del proceso osteoclástico de reabsorción modelante; al administrar vitamina A se restablece una osteogénesis normal, al equilibrarse la formación osteoblástica y la regulación osteoclástica. En la clínica, la vitaminosis A aparece cuando su nivel en el plasma es inferior a 80 unidades por mil, y puede producirse, bien por un déficit acusado en la ingesta de esta vitamina liposoluble o por un trastorno en su absorción intestinal (sprue, estratorrea pancreática o biliar, etc.), y se manifiesta por alteraciones en la regeneración de los epitelios cutáneos y mucosos, con queratización de los mismos y por alteraciones retinianas que disminuyen la visión nocturna.

Una acción tóxica de la vitamina A es muy difícil que se produzca en el hombre, pues se requiere para ello dosis de cerca de un millón de U. internacionales de vitamina A diaria durante un cierto tiempo; sin embargo, en niños en la segunda infancia, dosis de 250.000 U. I. de vitamina A pueden originar manifestaciones esqueléticas, tales como engrosamientos dolorosos de la cortical del cubito y de los metatarsianos, que, por ir acompañada de manifestaciones hipertróficas en los huesos de la cara, aunque se observen en lactantes, pueden ser clínicamente diferenciadas de las manifestaciones esqueléticas que integran el cuadro clínico de la “hiperostosis cortical de Caffey (1946). Sin embargo, parece discutible la existencia de manifestaciones hiperostósicas como consecuencia de una acción tóxica de la vitamina A, ya que los datos experimentales abogan a favor de acciones de signo contrario. Es sabido que en la rata, la administración de altas dosis de vitamina A produce fragilidad ósea y fracturas (Moore y Wang⁵², 1945), y que esto es debido a una estimulación osteoclástica que ya Barnicott (1948) demostró con la aplicación directa de cristales de vitamina A sobre la superficie endocraneal del hueso parietal en ratones jóvenes, produciéndose un área de reabsorción osteoclástica, con desaparición de los osteoblastos, que parecen involucionar en sentido fibroblástico. Por otra parte, es de destacar que administrando altas dosis de vitamina A a perros en crecimiento se detiene la actividad fisaria, llevando a la rápida fusión epifisome-tafisaria (Wolbach⁸⁰, 1947).

Para comprender las acciones tóxicas de las grandes dosis de vitamina A sobre el esqueleto son de máximo interés los estudios experimentales recientes, tales como los llevados a cabo utilizando el S35—O4, y con el que se demuestra que *in vitro*, la vitamina A sobre las células cartilaginosa inhibe la incorporación del ion sulfato de condroitina propio de la sustancia fundamental (Fell, Mellanby y Pelc²⁷, 1956), con lo que ésta pierde su metacromasia; su acción es análoga a la que produce la papaina sobre el cartílago (Fell y Thomas²⁸, 1960). Este efecto condrolítico de la vitamina A se ha explicado por ejercer una acción permeabilizadora sobre la membrana de los lisosomas de los condrocitos, con la consiguiente salida del interior de los mismos de hidrolasas ácidas (Dingle¹⁷, 1961). Esta acción se inhibe cuando se añade hidrocortisona al medio de cultivo tisular, posiblemente por su acción estabilizadora de la membrana lisosomal (Weissmann y Thomas⁷⁶, 1963). Esta acción directa de la vitamina A en los medios de cultivo tisular se muestra también con una disminución de la síntesis de la hidroxiprolina. Es, pues, admisible, que la acción de concentraciones excesivas de vitamina A afecten, tanto al cartílago como al tejido óseo por su acción liberadora de hidrolasas ácidas, con la consecuente inhibición en la síntesis, unido a una acusada desintegración del complejo proteína-sulfato de condroitina. En cierto sentido, su acción podría ser análoga a la que *in vivo* ejerce la paratohormona, la cual libera hidrolasas activas de las células osteogénicas; la acción de la vitamina A sería, a diferencia, *in vitro*, pero sobre los condrocitos.

La acción osteoclástica que muestra la vitamina A experimentalmente es inhibida por la adición al medio de calcitonina (Reynolds y Dingle⁶², 1968), la cual parece capaz de prevenir la desintegración de los cristales y de las fibras de colágena por los osteoclastos, pero en cambio no parece impedir la acción de la vitamina A sobre la síntesis del sulfato de condroitina de la sustancia fundamental del tejido cartilaginosa y óseo. Si bien el problema clínico de la

hipervitaminosis A sobre el esqueleto es de escasa importancia y aun discutible su existencia, es, en cambio, de gran interés y actualidad el esclarecimiento del mecanismo de las acciones tóxicas de la vitamina A in vitro sobre el tejido cartilaginoso y óseo.

HIPEROSTOSIS CORTICAL INFANTIL

Incluimos esta osteopatía, de etiología oscura y descrita por Caffey y Silverman³ (1945), dentro de las distrofias diafisarias, porque, aunque se han descrito casos de aparición familiar (Tampus⁷³ y cols., 1961), su carácter genético no está todavía bien establecido; por su aparición exclusiva en los lactantes y su regresión espontánea, junto con la ausencia de otras manifestaciones clínicas, no permite, por otra parte, incluirla dentro de las displasias óseas o de las disostosis.

La afección ha sido estudiada casi exclusivamente en la bibliografía norteamericana desde su descripción original, en la cual se han comunicado más de un centenar de casos y hasta se ha afirmado que se presenta en una incidencia del 3 por 1.000 en los lactantes hospitalizados (Cayler y Peterson⁹, 1955). En las clínicas europeas, las descripciones se refieren a casos aislados o a pequeñas series recogidas con sus antecedentes familiares (McSweeney,⁵⁰ 1964).

Es característico de esta osteopatía el ser propia del lactante, de aparición por bajo de los seis meses de edad, y tan sólo excepcionalmente en niños de más de un año. Su forma de manifestarse clínicamente sugiere una enfermedad infecciosa; en un cuadro general de anorexia, fiebre, irritabilidad, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación aparecen en pocos días múltiples tumefacciones dolorosas, asentando sobre las partes blandas supraadyacentes a distintos huesos, como el omóplato, costillas, clavícula y en las diáfisis de los huesos largos; por el contrario, los huesos cortos (vértebras, carpo, tarso) y los alargados (metacarpianos, metatarsianos y falanges) no suelen estar afectados. La localización más típica, precoz y frecuente es sobre el maxilar inferior, dando a la cara del lactante una facies redondeada característica.

Las tumefacciones son firmes, de consistencia carnosa, dolorosa a la presión, pero sin síntomas inflamatorios de rubor y calor. En un principio, en la radiografía no se descubren datos que demuestran una participación ósea en su formación; es, precisamente, cuando éstas tienden clínicamente a regresar, a la par que aumenta la cifra de fosfatasas alcalinas en sangre, cuando aparece radiográficamente una reacción osteoblástica, perióstica y de perfil irregular, bien en las mandíbulas, omóplatos, o exclusivamente diafisarias en los huesos largos. La reacción perióstica adopta características laminares que la hacen destacar sobre el perfil de la cortical subyacente, pero aumentando el grosor del hueso correspondiente; ulteriormente, esta reacción perióstica se va incluyendo en el curso del proceso de cilindrización diafisaria hasta volver a alcanzar la cortical su normal grosor y aspecto. Sin embargo, en el antebrazo, la reacción periostal puede llevar a la fusión sinostósica de las diáfisis del cúbito y del radio; algo análogo sucede cuando asienta en dos costillas vecinas; en la tibia, por su parte, puede quedar como secuela, por algún tiempo, un engrosamiento que incurva su perfil.

Cuantas veces se ha llevado a cabo un estudio bacteriológico del hueso afecto no ha podido demostrarse ningún hallazgo positivo; por otra parte, los estudios histopatológicos no muestran más que imágenes de reacción osteoblástica por actividad del cambium perióstico, con formación de espículas óseas de hueso primitivo, irregulares y orientadas perpendicularmente a la superficie cortical.

El desconocimiento de la etiología de esta osteopatía, la inespecificidad de su histopatología, hacen que su diagnóstico, exclusivamente radiográfico, tenga que ser siempre discutido con el de otras afecciones óseas, tales como la periostitis de la sífilis congénita, el raquitismo

escorbútico y, sobre todo, con las imágenes que se atribuyen a la acción tóxica de la vitamina A; sin embargo, la localización típica en el maxilar inferior en la hiperostosis cortical infantil que no se presenta en las otras afecciones puede inclinar el diagnóstico.

Por su evolución a brotes, regresión espontánea y curación definitiva en el intervalo de algunos meses hace dudosa la acción beneficiosa de cualquier tratamiento médico propuesto; tal vez los corticoesteroides ejerzan una acción efectiva acortando la evolución de los brotes y facilitando la regresión total.

DISOSTOSIS DIAFISARIAS

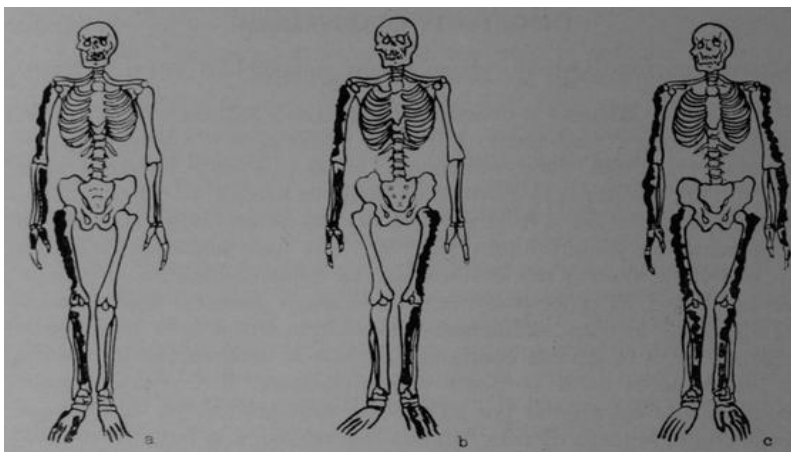
MELORHEOSTOSIS (Osteosis eburneizante monomélica, Putti 59, 1929).

Displasia descrita y denominada por Lery y Joanny⁴² (1922), de la que se han contabilizado 170 casos publicados (Campbell⁵ y colaboradores, 1968), diagnosticados en edades de entre los cinco a los sesenta años, aunque la mayoría en la época juvenil. La afección consiste en la aparición, a lo largo de la diáfisis de un hueso largo, de un engrasamiento longitudinal e irregular, que hace tanto protrusión en la superficie ósea como destaca por su condensación en el espesor de la diáfisis. El proceso se inicia en el tercio proximal diafisario, extendiéndose longitudinalmente y en sentido distal a lo largo de la diáfisis hasta la diáfisis contigua, saltando la articulación intermedia o invadiéndola en la vertiente correspondiente. Este engrasamiento, condensante e irregular por su aspecto radiográfico, ha sido comparado con el reguero de cera fundida que resbala a lo largo de un cirio ardiendo, a lo que alude la denominación dada por Lery y Joanny³⁹ (melos = miembro, rherin = fluir).

Esta disostosis se diagnostica por la radiografía practicada en un miembro que aqueja dolor impreciso e intenso referido a lo largo del mismo, que suele aparecer tumefacto o edematoso y, con frecuencia, con alteraciones esclerodérmicas.

En el 90 por 100 de los casos conocidos, la afección afecta tan sólo a un miembro (osteosis eburneizante monomélica de Putti⁵³ con frecuencia es el miembro inferior el afecto. En otros casos puede estar afecto el miembro superior e inferior, homolateral o contralateral o ambos miembros superiores e inferiores; en estos casos, casi siempre coincidiendo con otras localizaciones en cráneo, vértebras cervicales, dorsales o lumbares, costillas o hasta pelvis u omoplato del miembro afecto, de donde parece partir el reguero condensante (figura 5, a y b).

El engrasamiento hiperostósico, lineal e irregular se extiende de un hueso a otro hasta llegar al



carpo o tarso (fig. 16), y a las propias falanges en algunos casos. Cuando asienta en dos huesos paralelos, cúbito y radio, tibia y peroné, suele estar tan sólo uno de ellos afectado, o si lo están ambos, a lo largo del borde colindante.

Fig. 5, a. — Esquema de la distribución esquelética en la melorheostosis: a) plurimélica hemilateral; b) plurimélica

contralateral; c) plurimélica tetramélica.

Si la afección se inicia en la primera infancia, las epífisis del miembro pueden soldarse precozmente, con acortamiento global del miembro; en otros casos, por el contrario, hay un gigantismo; en este sentido es típico, en algún caso, la megalodactilia distal de los dedos medios de la mano. En todos, la musculatura está globalmente atrófica, unido a alteraciones de las partes blandas subcutáneas, eritemas difusos, esclerodermias lineales, linfoedema, varices y hemangioma.

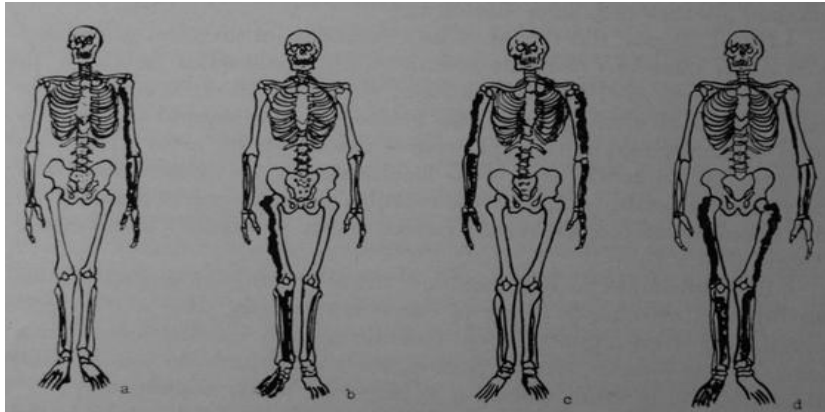


Fig. 5, b. — Esquemas de la distribución esquelética: a) monomélica superior; h) monomélica inferior; c) plurimélica superior; d) plurimélica inferior.



La hiperostosis, extendiéndose a las partes blandas periarticulares vecinas o por la aparición de masas calcificadas que llegan a confluir con engrosamiento hiperostótico, limitan la movilidad de la articulación correspondiente, constituyendo las molestias articulares, muchas veces, el primer síntoma que aqueja al paciente (brotes sinovíticos irritativos) y que orientan la radiografía que descubre el diagnóstico; otras veces hay deformaciones articulares como cadera en flexión, genu valgo, pie equino, etc.

El proceso hiperostótico cortical progresa durante los años de crecimiento y parece terminar con el mismo, a la par que desaparece o remite el dolor.

De los estudios biópsicos conocidos más recientes se deduce que este engrosamiento y eburneación longitudinal está constituido por un tejido óseo haversiano de canales angostos, casi obliterados y de orientación y distribución desordenada, alternando su forma irregular con un tejido esponjoso de gruesas y apretadas trabéculas con áreas de verdadero tejido óseo primitivo, con espacios medulares que albergan un tejido fibroso; algún islote cartilaginoso parece inducir que, al lado de una osificación laminar membranosa desordenada, es posible una cierta osificación encondral; en general, por su parte, la actividad osteoblástica es muy escasa.

Fig. 6. — Composición fotográfica de las radiografías tomadas del miembro inferior izquierdo de una hembra de cincuenta y siete años afecta de melorheostosis extendida desde el ilíaco a lo largo del fémur y tibia hasta el tarso (caso comunicado por Cabo 4, 1971).

La interpretación patogénica de esta disostosis es, con todo, todavía oscura; desde su primera descripción se han dado distintas interpretaciones hipotéticas: infecciosas (Lery⁴², 1922), neurogénica

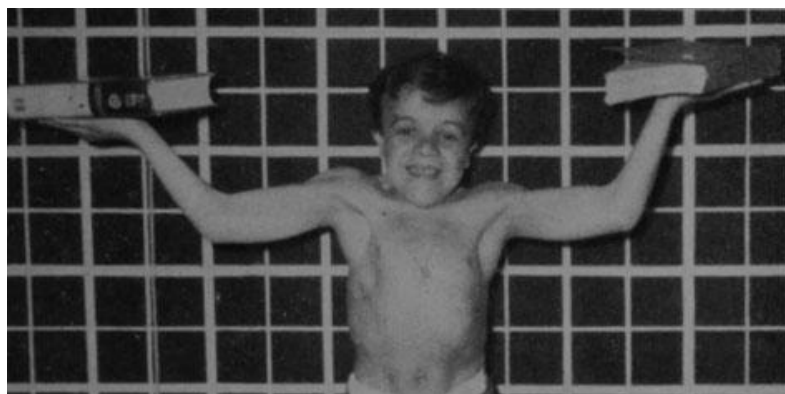
(Lewin⁴³, 1925), simpática o isquémica (Putti⁵⁹, 1927), malformación vascular subperióstica (Moore⁵², 1933), etc.; pero la asociación de una malformación global del miembro (gigantismo, linfoedema, esclerodermia, hemangioma) ha hecho pensar en una malformación global del miembro (Kirsch³⁹, 1959), por lo que la hemos incluido dentro de las disostosis diafisarias.

Las alteraciones endoarteríticas encontradas, con carácter progresivo en los estudios biópsicos de algún caso, tanto en el hueso como en las partes blandas, ha inducido pensar en una patogenia isquémica que llevase a la metaplasia cartilaginosa u ósea directa de las partes blandas yuxtaóseas (Morris⁵⁵ y cols., 1963). Cabe más bien pensar en una disgenesia en la diferenciación de las células mesodérmicas correspondientes al esbozo embrionario del miembro o miembros afectados en la época de la cuarta a la séptima semana, con una sistematización paraxial análoga a la de la hemimelia, pero de signo hiperplásico.

DISOSTOSIS CLEIDOCRANEAL (Enfermedad de Fierre - Marie y Saiton, 1897. Disostosis cleido-cráneo-pelviana, Crouzon y Boutier, 1897.)

Constituye una disostosis hereditaria, y hasta de presentación familiar, debida a una alteración hipoplásica mesenquimatosa a nivel de la conjunción de los huesos, particularmente de osificación membranosa: huesos de la bóveda, clavícula. Aunque conocida en la época pre-radiológica, es bastante rara; se han contabilizado alrededor de 567 casos publicados (Ramírez⁶⁰, 1967), desde la publicación de Gegenbauer, en 1864, que asociaba la presencia de una agenesia clavicular con malformaciones craneales.

La morfología externa de esta disostosis es típica: cráneo grande y braquiocefálico



(pseudohidrocefalia) con acusadas prominencias frontal y parietales, contrastado con una cara pequeña y triangular (cabeza piriforme), en la que destaca una mayor separación de los ojos entre sí (hipertelorismo), separados por una nariz de base ancha y achatada (en “silla de montar”) (fig 7, a).

Fig. 7, a. — Varón de quince años, con disostosis cleidocraneal. Fotografía que muestra la morfología típica de la cabeza, sus rasgos faciales y la potencia de sus hombros, a pesar de la ausencia clavicular.

La estatura está reducida en un enanismo moderado, alrededor de un metro y medio en los varones, al llegar a la edad adulta, y algunos centímetros menos en las hembras; es la presencia de una cifoescoliosis la que determina principalmente esta talla reducida por cortedad del tronco.

Debido a la hipoplasia o agenesia bilateral de las clavículas, los hombros caen hacia abajo y hacia adelante hasta alcanzar a aproximarse y contactar entre sí, activa o pasivamente, por delante del tórax; las escápulas aparecen prominentes (escápulas alatas); el tórax, en general, está aplanado transversalmente.

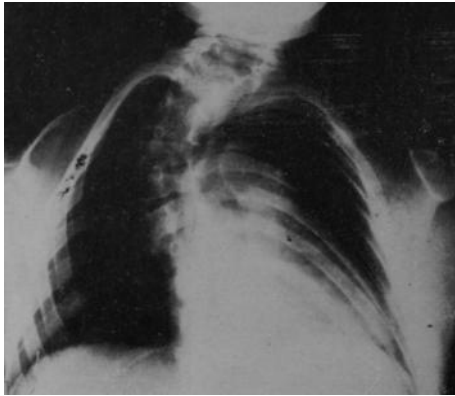


Fig. 7, b.—Radiografía anteroposterior de tórax, que muestra la agenesia completa de la clavícula derecha y parcial de la izquierda, con persistencia de un fragmento lateral.

La palpación permite comprobar la ausencia de las clavículas, que la inspección ya hace sospechar por la falta de su correspondiente relieve. Cuando la aplasia clavicular es parcial y persiste un cabo medial o lateral de la misma o existen ambos, pero unidos por un tracto fibroso, la depresión sobre éstos provoca un reborde en “tecla de piano”. Los músculos de inserción clavicular: trapecio, deltoides, pectoral mayor, etc., aparecen atróficos y, particularmente, el subclavio, reducido a una pequeña banda muscular (fig. 18).

En la pelvis, es a nivel del pubis donde aparecen las ramas pubianas hipoplásicas, afiladas y dejando entre sí un amplio espacio, en vez de la estrechez lineal propia de la sínfisis púbica (fig 19). Las articulaciones sacroilíacas pueden aparecer ensanchadas; en el raquis, una raquisquisis o espina bífida, de asiento dorsolumbar, en los arcos neurales correspondientes.



Fig. 7, c. — Radiografía de la pelvis, mostrando la aplasia de las ramas isquiopúbicas.

La palpación del cráneo permite contrastar que las fontanelas están abiertas y las suturas sin soldar, aunque la consistencia de los huesos de la bóveda es normal (fig. 20).

Las alteraciones de la dentición son frecuentes: retraso en la aparición de la dentición primaria y de su sustitución por la secundaria, llegando a coincidir ambas en una doble hilera irregular; los dientes, por su parte, sin hiperplásicos, pero deformados, con alteraciones en el esmalte y frecuentes caries.

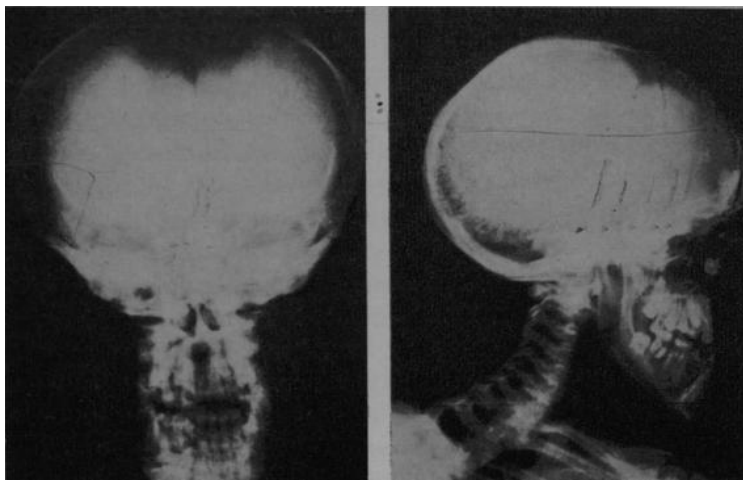


Fig. 7, d. — Radiografías anteroposterior y de perfil de cráneo, que muestra la fontanela anterior abierta en toda su longitud y las suturas frontotemporales y parietales diastásicas con múltiples huesos wormianos.

A nivel de las extremidades se encuentran alteraciones en las porciones acras: manos y pies con sus dedos acortados (acromicria), junto con alteraciones ungueales hipoplásicas.

Las manifestaciones radiográficas fundamentales están determinadas por la alteración en el desarrollo de los huesos de osificación membranosa, es decir, los huesos de la bóveda y las

clavículas, junto con alteraciones hipoplásicas a nivel del pubis. Los huesos largos son de desarrollo y aspecto normal, y tan sólo cabe destacar una coxa vara o coxa valga en las formas de aparición infantil; los metacarpianos están acortados, destacando, por su mayor longitud, el segundo; las falanges terminales son afiladas; las del pulgar y del dedo gordo del pie se desarrollan a partir de dos núcleos de osificación; con frecuencia, los huesos planos, escápula, ilíacos, costillas, nunca están afectados.

En el cráneo, las alteraciones corresponden a los huesos de la bóveda (desmocráneo) y no a los de la base (condocráneo). La fontanela anterior aparece abierta, las suturas frontoparietales y occipitoparietales están fusionadas normalmente, mientras que la interparietal, parietotemporal y metópica permanecen sin fusionar, permitiendo así el crecimiento transversal o braquicefálico del cráneo hasta la edad adulta. La base del cráneo es relativamente estrecha; los senos frontales, hipoplásicos, y la fusión, a nivel de la sínfisis mentoniana, no llega a llevarse a cabo normalmente. La falta de la normal fusión de los huesos frontales con los huesos nasales lleva al hundimiento y elongación de la base de la nariz (nariz en “silla de montar”). Los arcos cigomáticos pueden ser aplásicos, o no llegar a fusionarse con el hueso malar.

Las alteraciones agenésicas o hipoplásicas típicas de las clavículas pueden ir, desde una ausencia completa de las mismas, eventualidad la más rara, hasta la más frecuente forma, representada por la presencia de dos fragmentos claviculares con un hiato intermedio, que puede llevar a la confusión con una pseudartrosis postfracturaria; en el 40 por 100 de los casos lo que se encuentra es la persistencia de un extremo medial o lateral de la clavícula como única representación de la misma; la fragmentación en tres porciones claviculares se ha comunicado en dos ocasiones en la literatura.

Interpretación patogénica.

Aunque se ha incluido como una disostosis diafisaria, las alteraciones de la diáfisis, en realidad están reducidas a una disminución del proceso del crecimiento en grosor o cilindrización diafisaria en los huesos alargados, metacarpianos y metatarsianos, puesto que la agenesia de la clavícula no la podemos considerar como una afección diafisaria.

La disostosis parece estar determinada fundamentalmente por un fracaso del mesodermo correspondiente a las áreas de conjunción entre sí de ciertos huesos en la línea media o axial: sutura metópica, fontanela anterior, sutura interparietal, sutura internasal, sínfisis mentoniana, sínfisis pubiana, arcos neurales, para llevar a cabo la normal fusión sinostósica de estas distintas suturas sindesmosis o sínfisis, antes de alcanzar la edad adulta.

En cuanto a la clavícula, hay que recordar que, a diferencia de los huesos largos y alargados, es un hueso de osificación endocranal, pero sobre un patrón de osificación membranosa, por lo que es posible que los dos centros de osificación mediolaterales separados por tejido fibroso celular no alcancen a fusionarse, dando lugar a una agenesia medial de la región central de la clavícula o de sus dos tercios medial o lateral.

PICNODISOSTOSIS.

Maroteaux y Lamy⁴⁸ (1962) describieron, separándolo de otros enanismos y de las osteopatías osteopetrósicas, un cuadro clínico de herencia recesiva que denominaron Picnodisostosis (pyncnos = densa, dys = deficiente, ostosis = óseo), caracterizado por una condensación ósea osteopetrósica generalizada, unida a enanismo moderado con megalocefalia, retracción mandibular, clavículas displásicas y aplasia de las extremidades de las falanges terminales. Posiblemente se trata de la afección que sufrió el pintor impresionista Henry Toulouse Lautrec

(1864-1901), que sufrió fractura de fémur izquierdo a los catorce años y otra del fémur derecho al año siguiente, y en su cráneo grande, al parecer no se cerraron las fontanelas.

Se han contabilizado 55 casos conocidos (Gomar y Clavel³¹, 1971), la mayoría varones, y varios de ellos habían sido diagnosticados con anterioridad, bien como osteopetrosis o como disostosis cleidocraneal. De la osteopetrosis cabe distinguirla porque la talla queda reducida, en la edad adulta, a un metro y medio; es, pues, un enanismo moderado, pero evidente; los brazos son cortos (pseudoacondroplásico), el cráneo grande y braquicefálico, como en la disostosis cleidocraneal, pero hay protrusión ocular más que hipertelorismo y la cara es hipoplásica, pero, sobre todo, por una mandíbula retraída; hay persistencia de los dientes temporales, por lo que en el adulto aparece una doble e irregular hilera de dientes hipoplásicos con caries frecuentes; el paladar es ojival y hay aplasia del tercio externo de la clavícula, junto con alguna deformación en el raquis, más bien de tipo postural (cifosis, hiperlordosis lumbar, escoliosis) y deformaciones en el tórax: tórax escavado o prominente.

La punta de los dedos de la mano y de los pies aparece deformada en “palillo de tambor”, con la piel laxa y el pulpejo blando (“dedos en punta de goma”), debido a la hipoplasia de la extremidad de la falange terminal; las uñas son atróficas y ensanchadas en “cuchara” (koilonychia). A diferencia de la osteopetrosis, no hay anemia ni hepatoesplenomegalia.

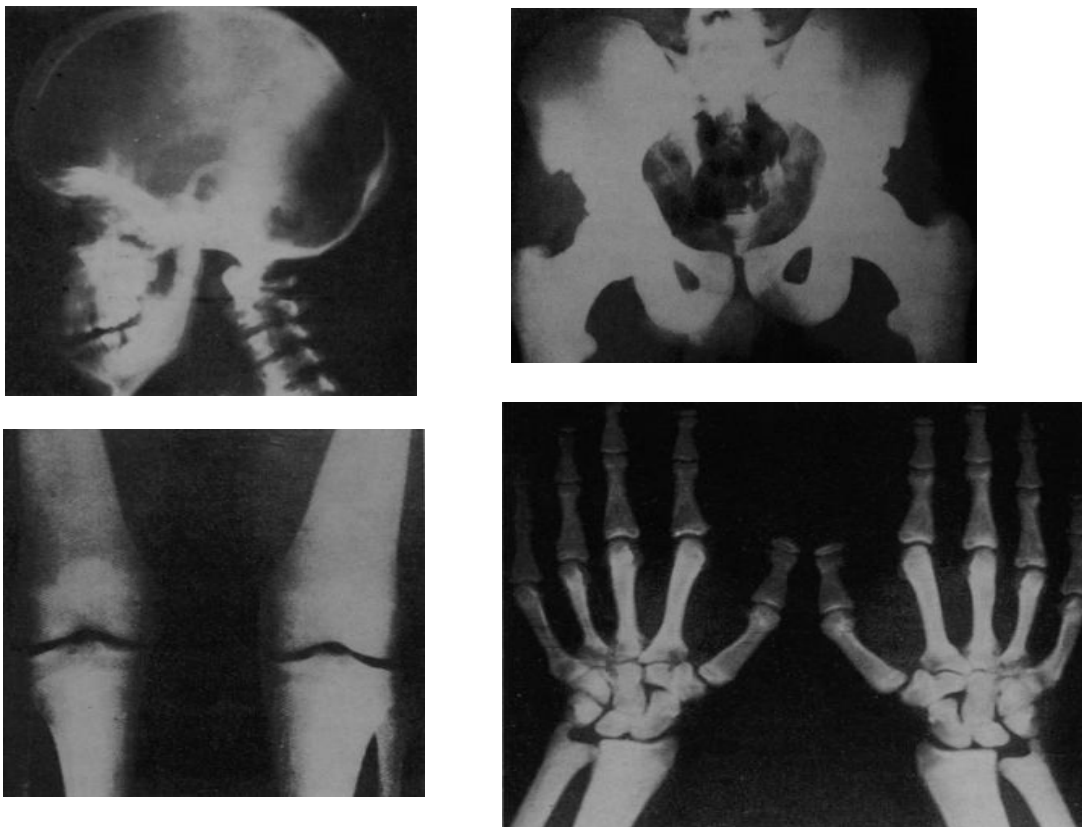


Fig. 8, a. — Varón, dieciocho años, afecto de picnodisostosis. Radiografía de perfil de cráneo, en la que destaca el engrasamiento osteopetrósico de los huesos de la bóveda, con desaparición del diploe, ocupación de los senos faciales, ligera hipertrofia de la apófisis clinoides posterior y en la mandíbula, junto a una condensación osteopetrósica, un acusado enderezamiento del ángulo mandibular.

Fig. 8, b. — Radiografía de pelvis, que muestra una masiva condensación osteopetrósica de los huesos de la pelvis y extremidad superior del fémur.

Fig. 8, c. — Metáfisis “en botella” de las extremidades inferiores de ambos fémures y superiores de ambas tibias.

Fig. 8, d. — Radiografía anteroposterior de ambas manos, que muestra la condensación osteopetrósica del cubito y del radio y del carpo y metacarpianos, y sobre todo la aplasia terminal de las falanges distales, imagen “en boina” de las mismas.

La exploración radiográfica del esqueleto muestra un aspecto condensante idéntico a la osteopetrosis (fig. 8, a, b, c y d), con la diferencia de que, en el cráneo, las fontanelas y la sutura parieto-occipital no llegan a obliterarse en el adulto y en espesor del parietal se encuentran huesos wormianos. Los huesos de la cara son hipoplásicos, y destaca en la mandíbula que su rama horizontal parece estar en prolongación de la rama ascendente, por lo que el ángulo mandibular se acerca a 180°. En el raquis, el atlas y el axis pueden estar fusionados, así como también la quinta vértebra lumbar con la primera sacra.

En los huesos largos, sus diáfisis son similares a las de los huesos osteopetrosos, con la diferencia de que nunca se alcanza una completa desaparición de la cavidad medular. El antebrazo suele aparecer con una deformidad de Madelung, con prominencia de la apófisis estiloidea cubital.

Se han descrito fracturas patológicas en la mayoría de los casos publicados, localizadas principalmente en el fémur, tibia, clavícula y en la mandíbula en el curso de una extracción dentaria.

Los escasos estudios biopsicos han demostrado una estructura osteopetrósica, pero con persistencia de un canal medular hipoplásico y con tejido hematopoyético evidente.

Bibliografía

1. *Albeaux-Ferret, M.; Deribreux, J., y Robert, J.;* “*Maladies de Lobstein á manifestations tardies: Role aggravant de l’Hyperthyroéose et de la Castration*”. *Ann. Endocrin.*, 12, 525, 1951.
2. *Bartual, R.:* “*Cromosopatías en Otorología*”. Ponencia VI Congreso Nacional de Otorrinolaringología. Barcelona, 1966.
3. *Caffey, J., y Silvehman, W. A.:* “*Infantile cortical hyperostosis: Preliminary report on a new syndrome*”. *Am. J. Roent.*, 54, 1, 1945.
4. *Cabo, Leal, García y López:* “*La Melorheostosis*”. *Rev. Esp. Cir. Osteoart.*, 33, 1971.
5. *Campbell, C.; Papademetriou, T., y Bonifiglio, M.:* “*Melorheostosis. Clinical Roentgenographic and Pathological Findings: in 14 cases*”. *J. Bone Joint Surg.*, 50 A, 1281, 1968. Dres. M. Clavel Sainz, F. Gomar Guarner y F. Vaquero Gonzalez 263
6. *Camurati, M.:* “*Di un raro caso di osteiti simmetrica ereditaria degli artri inferiori*”. *Chirur. debli Oruaai di Movimento*, 6. 662, 1922.
7. *Canicgia, A.; Stuart, C., y Gulderson, R.:* “*Fragilitas ossium hereditaria tarda*”. *Act. Med. Scan. Sup.*, 340, 1958.
8. *Cattell, H., y Clayton, B.:* “*Failure of Anabolic Steroid in the Therapy of Osteobogenesis Imperfecta*”. *J. Bone Joint Sur p.*, 50 A, 123, 1968.
9. *Cayler, G., y Peterson, C.:* “*Infantile cortical hyperostosis*”. *Am. J. Dis. Child.*, 91, 119, 1956.
10. *Clavel Sainz, M.:* “*Genética de la osteogénesis imperfecta*”. *Rev. Esp. Cirug. Osteoart.*, III, 262, 1968.
11. *Clawson, D. K., y Loop, J. W.:* “*Progressive Diaphyseal Dysplasia*”. *J. Bone Joint Surp.*, 46, 143, 1964.

12. Clavel, M.: "Melorheostosis". *Cirugía Aparat. Locomotor*, 330, 1948.
13. Clement, A. R., y Williams, J. H.: "The Familiar occurrence of infantile cortical hyperostosis". *Radioingy*, 80, 409, 1963.
14. Collado-Otero, F.: "Una forma más de distrofia ósea". *Acta Pediátrica Española*, 14, 1, 1956.
15. Chess, S. J.; Chess, D. A., y Keeton, R. W.: "Influence of Testosterone on the Metabolism of a patient with Osteogenesis Imperfecta". *Proc. Central Soc. Clin. Res.*, 16, 77, 1943.
16. Crouzon y Boutiers: "Sur une forme particulière du disostose cleido-cranienne: Forme cleido-craneopelviannes". *Bull Soc. Méd. Hop. Paris*, 14, 1897.
17. Dingle, J. T.: "Studies on the mode of action of excess of vitamin A. Release of a bound protease by the action of vitamin A". *Biochem.*, 79, 509, 1961.
18. Eddowes, A.: "Dark Sclerotics and Fragilitis Ossium". *Brit. Med. Journal*, 11, 222, 1900.
19. Efron, M. L.; Bixby, E. M., y Pryles, C. U.: "Hydroxyprolinemia. A rare Disease due to a Deficiency of the Enzyme Hidroxyproline Oxidasa". *New England J. Med.*, 272, 1299, 1965.
20. Eisen, D.: "Cleidocranial dysostosis with a report of four cases". *Radiology*, 61, 21, 1953.
21. Elmore, S.: "Pycnodyostosis. A review". *J. Bone and Joint Surg.*, 49 A, 53, 1967.
22. Encefeldt, B.; Engström, A., y Zetterstrom, R.: "Biophysical Studies of the Bone Tissue in Osteopenesis imperfecta". *J. Bone Joint Surg.*, 36 A, 654, 1954.
23. Engelmann, G.: "Ein Fall von Osteopathia hiperostotica multiplex infantilis". *Fortsbritle auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen*, 39, 101, 1929.
24. Emami-Ahari, Z.; Zarahi, M., y Javid, B.: "Pycnodyostosis". *Journ. Bone Joint Surg.*, 51 B, 307, 1969.
25. Farreras Valenti, Vilaseca, J. M., y Caralt, M.: "Osteoesclerosis diafisaria múltiple hereditaria tipo Camurati-Engelmann, con síndrome de leontiasis ósea". *Rev. Esp. de Reum.*, 354, 1954.
26. Eyring, E. J., y Eisenrerc, E.: "Congenital Hyperphosphatasia". "A Clinical, Pathological and Biochemical Study of Two Cases". *Journ. Bone Joint Surg.*, 50 A, 1099, 1968.
27. Fell, H. B.; Mellamby, E., y Pelc, S. R.: "Influence of excess of vitamin A on the sulphate metabolism of bone rudiments in vitro". *J. Physiol.*, 134, 179, 1956.
28. Fell, H. B., y Thomas, L.: "Composition of the effects of papain and vitamin A on cartilage". *J. Exp. Med.*, 111, 719, 1960.
29. Follies, R. H.: "Histochemkal studies on cartilage and bone". II. "Ascorbic acid deficiency". *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 89, 9, 1951.
30. Cardner, D. L.: "Pathology of the Connective Tissue Diseases". Ed. Edward Arnold, Londres, 1965.
31. Gomar, F., y Clavel, M.: "Picnodisostosis". *Rev. Cir. Osteoart.*, 33, 1971.
32. Creenberc, E. J., y Faegenburgh, D.: "The antepartum diagnosis of Osteogenesis

- imperfecta congenita*". *J. Mt. Sinai Hospital*, 31, 90, 1964.
33. Jeffrey, J. J., y Martin, C. R.: "The role of ascorbic acid in the biosynthesis of collagen". I. "Ascorbic acid requirements by embryonic chick tibia in tissue culture". *Biochem. Biophys. Acta*, 121, 269.
 34. Jetts, S.; Ramser, S. R.; Frost, H. M., y Villanueva, A. R.: "Bone Turnover and Osteogenesis Imperfecta". *Arch. Pathol.*, 81, 112, 1966.
 35. Kato, K.: "A critique of roentgen signs of infantile scurvy". *Radiology*, 18, 1096, 1932.
 36. Kirsch, J.: "La clavicle dans la dysostose cleido-craniene". *J. Radiol.*, 78, 684, 1951.
 37. Klenerman, L.; Ockenden, B., y Townsend, C.: "Osteosarcoma occurring in osteogenesis imperfecta". *J. Bone Joint Surg.*, 49 B, 314, 1967.
 38. Kodicek, E.: "The effect of ascorbic acid in biosynthesis of components of connective tissue". In *Structure and function of connective and skeletal tissue*. (Editors S. Fitton Jackson, R. D. Harkness, S. M. Partridge & C. R. Tristram.) Butterworth, 18, 1965.
 39. Kirsch, K.: "Die Melorheostose aus der Sicht des Orthopäden". *Arch. F. Orthop. u. Unfall. Chir.*, 51, 226, 1959.
 40. Lafuente Chaos, A.: "Enfermedad de Lobstein". *Medicina Española*, 1943.
 41. Le Fort, R.: "Osteopsatirose". *Bull. Soc. Belge Otop.*, 10, 129, 1958.
 42. Lery, A., y Joanny: "Une affection non décrite des os. Hypertose "en coulée" sur toute la longueur d'un membre ou Mélorheostose". *Bull et Mem. Soc. Hôp. Paris*, 46, 1141, 1922.
 43. Lewin, Ph., y MacLeod, S. B.: "Osteoesclerosis with Distribution Suggesting that of the Ulnar Nerve. An unclassified Bone Condition". *J. Bone Joint Surg.*, 7, 969, 1925.
 44. Lennon, E. A.; Schecteh, M., y Hohnabroock, C.: "Engelmann's Disease Report of a case with review of the Literature". *J. Bone Joint Surg.*, 43 B, 273, 1961.
 45. Lievre, J. A.; Dechaume, M.; Crepy, C., y Bismuth, V.: "Craniofacial Melorheostosis". *Rev. Rhum.* 26, 785, 1959.
 46. Little, K.: "The use electron microscope in the examination of pathological conditions affecting the connective and hard tissues". *J. Roy micr. Soc.*, 80, 35, 1961.
 47. Marie, P., y Sinton, P.: "Sur la dysostose cleido-craniene héréditaire". *Bull, et Mem. Soc. Méd. d'Hôp. de Paris*, 14, 706, 1897.
 48. Maroteaux, P., y Lamy, M.: "La Pycnodysostose". *Presse Méd.*, 70, 999, 1962.
 49. Maroteaux, P., y Lamy, M.: "The Malady of Toulouse Lautrec". *J. A. M. A.*, 191, 715, 1965.
 50. McSweeney, T.: "Caffey's syndrome". *J. Bone Joint Surg.*, 45 B 623, 1963.
 51. Moncrieff, A. A.: "A Chronic Progressive Osteopathy with Hyperphosphatasia". *Proc. Roy. Soc. Med.*, 55, 238, 1962.
 52. Moore, T., y Wanc, Y. L.: "Hipervitaminosis A". *Biochem.* 39, 222, 1945.
 53. Perkins, H. R., y Zilva, S. S.: "The influence of scurvy and fall in weight in young guinea pigs on the alkaline phosphatase content of the serum and the zones of provisional calcification". *Biochem. J.*, 47, 306, 1950.
 54. Moore, J. J., y De Lorimer, A. A.: "Melorheostosis Léri: Review of the Literatura and

- Report of a Case*". *Am. J. Roentg.*, 29, 161, 1933.
55. Morris, J. M.; Samelson, R. L., y Corley, C. L.: "Melorheostosis". *Journal Bone Joint Surg.*, 45 A, 1191, 1963.
 56. Neuhauser, E. B.; Schwachman, H.; Wittenbörg, M., y Cohens: "Progressive Diaphyseal Dysplasia". *Radiology*, 51, 11, 1948.
 57. Peterkofsky, B., y U den friend, S.: "Enzymatic hydroxylation of proline in microsomal polypeptide leading to formation of collagen". *Proc. Natn. Acad. Sci. U. S. A.*, 53, 335, 1965.
 58. Pissani, G., y Bertola: "La colorazione blu del timpano nella osteopsatirosi". *Min. Ortop.*, 7, 16, 1956.
 59. Putti, V.: "L'osteosis eburneizzante monomelica (Una nuova sindrome osteopatica)". *Chtr. Organi di Movimento*, 11, 335, 1927.
 60. Ramírez, A.: "Síndrome llamado de Pierre-Marie y Sainton". *Rev. Esp. de Cir. Osteoart.*, 11, 527, 1967.
 61. Reynolds, J. J.: "The effect of ascorbic acid in the growth of chick bone rudiments in chemically defined medium". *Expl. Cell. Res.*, 42, 178, 1966.
 62. Reynolds, S. S., y Dingle, J. T.: "Time course of action of calcitonin on resorbing mouse bone in vitro". *Nature*, 218, 1178, 1968.
 63. Ribbings, S.: "Hereditary multiple Diaphyseal sclerosis". *Acta Radiol.*, 31, 522, 1949.
 64. Rodríguez Ojeda, J. D.: "Osteogénesis imperfecta". *Cir. Ap. Loc.*, 1948.
 65. Van Buchem, F. S.; Hadders, H. N.; Hansen, J. F., y Woldring, H.: "Hyperostosis corticalis generalizata". "Report of seven cases". *Am. J. Med.*, 33, 387, 1962.
 66. Sanchís Olmos, V.: "La osteosis eburneizante monomélica". *Cir. Ap. Locomotor*. 1946.
 67. Scott, P., y McKusick, V.: "The nature of Osteogenesis Imperfecta in Cats". *Bone Joint Surg.*, 45 A, 125, 1963.
 68. Sear, H. R.: "Engelmann's Disease. Osteopathia Hyperostotica sclerotizans Multiplex Infantilis". "Report of a case". *British J. of Radiology*, 21, 236, 1948.
 69. Sigwald, J.; Leroy, C.; Bouttier, D., y Nicolas-Charles, P.: "La dysostose cleido-cranienne héréditaire de P.-Marie et Sainton: Etude cli-sostose cleido-crannienne héréditaire de P.-Marie et Sainton: Etude cli-ton". *Encéphale*, 46, 681, 1957.
 70. Stemmermann, G. N.: "An Histologic and Histochemical Study of Familial Osteoectasia (Chronic Idiopathic Hyperphosphatasia)". *Am. J. Path.*, 48, 641, 1966.
 71. Sofield, H. A., y Millar, E. A.: "Fragmentation, realignment and Intra-medulary Rod Fixation of Deformities of the Long Bones in Children". *J. Bone Joint Surg.*, 41 A, 1371, 1959.
 72. Swoboda, W.: "Hyperostosis Corticalis Deformans Juveniles". *Ungewöhnliche generalisierte Osteopathie bei zwei Geschwistern. Helvetia Pae-diat. Acta.*, 13, 292, 1958.
 73. Tampus, J.; Van Buskirk, F.; Peterson, O., y Soule: "Infantile cortical hyperostosis". *J. A. M. A.*, 175, 491, 1967.
 74. Thiersch, J. B.: "Contribution to the Radiology and Pathology of transmissible avian Osteopetrosis-Lymphomatosis". *Radiology*, 51, 100, 1948.

75. Dres. M. Clavel Sainz, /*'. Gomar Guarner y F. Vaquero González 267 Thompson, N. M.; Allen, C. E. L.; Andrews, G. S., y Gillyvald, F. N.: "Scleroderma and Melorhoestosis. Report of a case". *J. Bone Joint Surg.*, 33 B, 430, 1951.
76. Weissmann, G., y Thomas, L.: "Studies on lysosomes". II. "The effect of cortisona on the release of acid hydrolases from a large granule fracc-tion of rabbit liver induced by excess of vitamin A". *J. Clin. Invest.*, 42, 661, 1963.
77. Williams, P.: "Fragmentation and Rodding in Osteogenesis Imperfecta". *J. Bone Joint Surg.*, 47 A, 23, 1965.
78. Williams, T. H.: "Cleido craneal dysostosis: A progres report of two cases". *J. Amer. Dent. Ass.*, 64, 201, 1962.
79. Witkop-Oostenrijk: "Contribution to the study of the inheritance of dysostosis cleido-cranialis". *Acta Genet.*, 7, 223, 1957.
80. Wolbach, S. B.: "Vitamin A deficiency and excess ein relation to skeletal growth". *J. Bone Joint Surg.*, 29, 171, 1947.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Estudiar la evolución de un grupo tan complejo como el de las Displasias Oseas y establecer el pronóstico en función de la gravedad de las diversas formas, es realmente una tarea de imponentes proporciones, muy poco estudiada en las anteriores monografías que se han ocupado de estos problemas. Quizá el estudio más sistemático, por lo que a las condro-osteodisplasias se refiere, es el trabajo de Vigliani³ y cols, en la ponencia al Congreso de la SIOT (1970).

Intentaremos, en un breve capítulo, exponer de forma lo más sistemática posible cuál es la evolución y el pronóstico de estos diversos cuadros.

Evolución.

En general, la mayor parte de las displasias esqueléticas que hemos anteriormente expuesto afectan fundamentalmente el crecimiento longitudinal del individuo y la congruencia articular de un número más o menos importante de articulaciones. Quiere ello decir, que los dos factores capitales a estudiar, en la evolución de estos procesos, son las alteraciones de la talla, el enanismo y las repercusiones articulares artrósicas de la incongruencia morfológica.

Por lo que se refiere al enanismo, que depende, como ya hemos señalado anteriormente, del trastorno fisario en las epífisis fértiles y los platillos vertebrales, es más o menos acusado, según la importancia de la displasia y la forma congénita, precoz o tardía de que se trate. Por ejemplo, el enanismo es ya evidente en el momento del nacimiento en el caso de la acondroplasia, mientras que en otras displasias, las mucopolisacaridosis, por ejemplo, es sólo con el transcurso de los años, y en la primera infancia, en la que este dato puede detectarse. Como todo trastorno ligado al crecimiento, su agravación concluye con el crecimiento mismo,

por lo que pasados los catorce-dieciséis años la talla no tiene tendencia a disminuir, salvo en los casos de deformidades vertebrales cifo-escolióticas evolutivas.

Las alteraciones epifisarias, por el contrario, van a representar en un primer momento la aparición de deformaciones de los extremos articulares, las cuales, además de representar un daño evidente estético y estático, acabarán por comprometer el delicado dispositivo de las articulaciones correspondientes (Vigliani³).

En otras palabras, a la alteración morfológica primitiva se van a asociar artrosis precoces e incluso precocísimas, que van a representar, por un lado, una rápida agravación de las condiciones funcionales de la articulación, y de otro, un enmascaramiento del cuadro displásico primitivo, especialmente en aquellos síndromes de no mucha expresividad morfogénica.

Esto es importante, porque la artrosis va a representar una verdadera cortina de humo que enmascarará el origen displásico primitivo, hasta tal punto, que hará totalmente irreconocible el diagnóstico primitivo. Por ejemplo, en la enfermedad de Morquio varios autores han señalado que la mucopolisacariduria va atenuándose hasta desaparecer, por lo que, en muchos casos, llegada la adolescencia “puede faltar el elemento que hasta entonces representaba la clave del diagnóstico” (Martinelli, Campailla, Brovelli²).

La cadera, que con tanta frecuencia, por su función de carga, se ve afectada de artrosis “primitivas” o idiopáticas, es posiblemente la localización displásica en la cual es más frecuente esta evolución, por lo que indudablemente en el fondo de muchas de estas artrosis idiopáticas de la cadera existe un cuadro de displasia espándilo-epifisaria o displasia epifisaria múltiple, poco perfilada, que acaba por ocultarse tras la cortina artrósica.

Pronóstico.

El pronóstico de las displasias óseas hay que enfocarlo, como en todos los casos de patología osteoarticular, desde el punto de vista vital y de repercusión funcional.

El pronóstico vital de las displasias óseas presenta dos aspectos extremos. De un lado existen un número de displasias óseas mortales de necesidad, entre las cuales hay que incluir la acondrogénesis, el enanismo tanotóforo y la displasia torácica asfixiante, las cuales son incompatibles con la vida extra-uterina, y raramente el enfermo llega a sobrevivir algunas horas o algunos días. Igual pronóstico letal tiene la forma fetal de Vrolik en la osteogénesis imperfecta. En todos estos casos, el feto nace muerto o la supervivencia es de breves horas, al máximo, algunos días. Solamente algunas formas “frustras” de displasia torácica asfixiante han llegado a la edad infantil en las lógicas condiciones de gran insuficiencia respiratoria que presupone un grave pronóstico vital (Maroteaux y Savart¹).

Existe, por otra parte, un grupo de osteodisplasias aparentemente benignas, en las cuales no suele admitirse un pronóstico infausto habitualmente. Sin embargo, el compromiso renal o cardíaco concomitante comporta para algunos de estos cuadros un pronóstico vital desfavorable, y así sucede en algunas formas de displasia condroectodérmica y condrodysplasia punteada, cuadro este último que, junto a formas que son prácticamente indistinguibles por la desaparición o “lisis” de las calcificaciones características después del primer año de vida, existen otras con sintomatología completa, en la que resalta la acentuada micromelia, que llevan al óbito en el 50 por 100 de los casos antes de cumplirse el primer año de vida.

En el caso de la osteopetrosis, el pronóstico vital infausto viene dado, en las formas infantiles, por la anemia, grave y progresiva, que acaba con estos enfermitos en los cuatro o cinco primeros años de su existencia.

En los raquitismos renales y especialmente en el tubular aminoacídrico el pronóstico infausto viene dado por la rápida presencia de una insuficiencia glomerular sobreañadida con un cuadro de uremia terminal.

En las mucopolisacaridosis, la mayor gravedad vital está representado lógicamente por las lesiones viscerales tesaurismósicas asociadas, que afectan de un modo especial el corazón y que son la causa del fallecimiento dentro del primer año de un considerable número de enfermos afectos del síndrome de Hurler.

Por último, señalemos como de pronóstico vital desfavorable, aunque no precoz, los casos de enfermos afectos de exostosis múltiples, en los cuales una degeneración sarcomatosa representa la brusca agravación de un pronóstico que lógicamente no revestía tan desfavorables características.

El pronóstico “quod functionem” de las displasias óseas es igualmente muy diverso en relación con los diferentes cuadros clínicos.

En general, el pronóstico funcional está agravado por la aparición, como señalábamos en la evolución, de una artrosis precoz y acentuada que representa para la mayor parte de estos enfermos diversos grados de limitación funcional, que si son compatibles en muchas ocasiones con una vida de discreta actividad que no represente considerable esfuerzo (profesiones sedentarias, etc.), en otros lleva a los afectados una grave y precoz invalidez.

Por otra parte, son también especialmente invalidantes las repercusiones que las deformidades cifoesciolóticas de la columna vertebral originan sobre los órganos internos, corazón y pulmón principalmente, en los estados evolutivos avanzados de algunas displasias, como son el síndrome de Morquio, la acondroplasia, etc.

Es conveniente señalar en este momento el diferente pronóstico que conllevan algunas displasias reputadas tradicionalmente como bien soportadas. En este caso, se encuentra la acondroplasia, identificada con el simpático y robusto “enano de circo”, sin tener en cuenta que en estos enfermos la desproporción entre el diámetro del canal vertebral y el estuche medular los lleva, en un considerable porcentaje de casos, a paraplejías precoces e irreparables, acentuadas en muchas ocasiones por la instauración de una grave y precoz cifosis dorsolumbar. Es este mismo problema de compresión medular, en este caso a nivel cervical, el que comporta un serio pronóstico funcional para algunos casos de síndrome de Morquio, en el que la ausencia o hipoplasia de la apófisis odontoides provoca una compresión medular alta con tetraparesia precoz progresiva.

En definitiva, las alteraciones epifisarias que se detienen con el crecimiento en la evolución de la displasia, han puesto en marcha el mecanismo de la artrosis, y ésta no se parará, como el trastorno primitivo, con la detención del desarrollo somático, sino que continuará evolucionando aunque no seamos capaces de prever con exactitud, la evolución definitiva de estos trastornos, si bien hemos de admitir por la experiencia que habrá de conferírseles peor pronóstico funcional a aquellas alteraciones epifisarias que afecten a la columna vertebral y a las articulaciones de rodillas y caderas, que al estar sometidas por la carga a un mayor esfuerzo sufrirán con éstas mayores sollicitaciones mecánicas, un más acentuado deterioro en la evolución del proceso durante la vida del sujeto.

Bibliografía

1. *Maroteaux, P., y Savart, P.: “La dystrophie thoracique asphyxiante. Etude radiologique*

- et rapports avec le syndrome d'Ellis et Van Creveld". Ann. Radiol., 7, 332, 1964.*
2. *Martinelli, B.; Campailla, E., y Brovelli, A.: "Malattia di Morquio: modificazioni della mucopolisaccariduria col progredire dell'età". Boll. Soc. Ital. Biol Sperimen., 45, 1144, 1969.*
 3. *Vigliani, F.; Martinelli, B., y Campailla, E.: "Le condro-osteodisplasie genotipiche". II. "Evoluzione a prognosi". Relazione al LV Congresso de la SIOT. Napoli, 1970. A. Gaggi Ed. Bologna.*

POSIBILIDADES QUIRURGICAS

Hablar del tratamiento quirúrgico de las displasias cuando en el origen de las mismas está el fino y ultraestructural trastorno bioquímico de la alteración enzimática que condiciona la mutación génica, puede resultar en un primer momento como poco adecuado.

El tratamiento ideal, como el de todo cuadro nosográfico, debería ser sin duda el etiológico, y, por tanto, sería a la bioquímica a la que correspondería la compensación del déficit enzimático que es causa de la formación de la proteína anormal. Pensar hasta qué punto esto va ser posible en un futuro más o menos lejano, es realmente casi utópico, teniendo en cuenta que nuestros conocimientos de la ultraestructura bioquímica del cartílago y el hueso son de adquisición muy reciente. Sin embargo, será en este sentido por el que algún día hallaremos el camino para controlar el defecto enzimático o estructural que está, sin duda, en el origen de todas las displasias.

Pero mientras esa solución ideal llega, el clínico, el cirujano ortopédico ha de esforzarse por mitigar el cuadro, corregir y alinear los miembros y las articulaciones destruidas y deformadas por la displasia y no sería lógico, concluir el estudio de esta Ponencia, dedicada, como ya señalamos, a los cirujanos del Aparato Locomotor sin apuntar, si bien sea brevemente, cuáles son las posibilidades que nuestra técnica y nuestra especialidad nos ofrecen en el tratamiento operatorio de estas displasias.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La finalidad terapéutica del tratamiento quirúrgico no puede ser, por las limitaciones anteriormente expuestas, excesivamente ambicioso. Ha de limitarse en la mayoría de los casos al tratamiento profiláctico de las posibles fracturas patológicas, a la corrección de las desviaciones metafisarias yuxtaarticulares o diafisarias y a la estabilización o movilización de las articulaciones muy destruidas por la displasia o, lo que es más frecuente, gravemente afectadas por la artrosis sobreañadida.

Solamente en raros casos, por lo menos localmente, el tratamiento quirúrgico tiene finalidad propiamente curativa, no sólo paliativa, y nos referimos, por ejemplo, a las intervenciones de relleno por defectos óseos metafisodiafisarios de la displasia fibrosa localizada.

Osteotomías correctoras.

Son el caso más frecuente de indicaciones quirúrgicas en las displasias para alinear una diáfisis deformada o para corregir una desviación metafisaria.

En el primer caso, como la deformación angular diafisaria suele estar asociada a un componente de torsión las simples osteotomías cuneiformes, e incluso las plano-oblicuas, no suelen corregir suficientemente la deformidad, por lo que están especialmente indicadas las osteotomías múltiples, montadas sobre clavo intramedular, según sistematizó Sofield. En las páginas anteriores hemos tenido ocasión de mostrar algunas de estas osteotomías montadas sobre clavo, las cuales, aparte de su finalidad correctora, cubren la profiláctica, al evitar nuevas refracturas. En este sentido, con finalidad profiláctica, puede estar indicado el enclavado intramedular del fémur en la osteogénesis imperfecta, como profiláctico de las fracturas iterativas.

Las osteotomías metafisarias tienen unas indicaciones más frecuentes y más amplias que las diafisarias. A nivel del miembro inferior, donde la estática del sujeto se resiente considerablemente del defecto de alineación, sus indicaciones han de ser mucho más amplias y frecuentes que a nivel del miembro superior, en el que tampoco son excepcionales. Por ejemplo, a nivel del radio, son bastante frecuentes las incurvaciones en los casos de discondroplasia, y la mano “zamba” cubital que se origina ha de ser corregida por la oportuna osteotomía, montada siempre con una osteosíntesis mecánicamente estable, que evite, si es posible, la colocación de un vendaje de yeso (fig. 1, a, b, c y d).

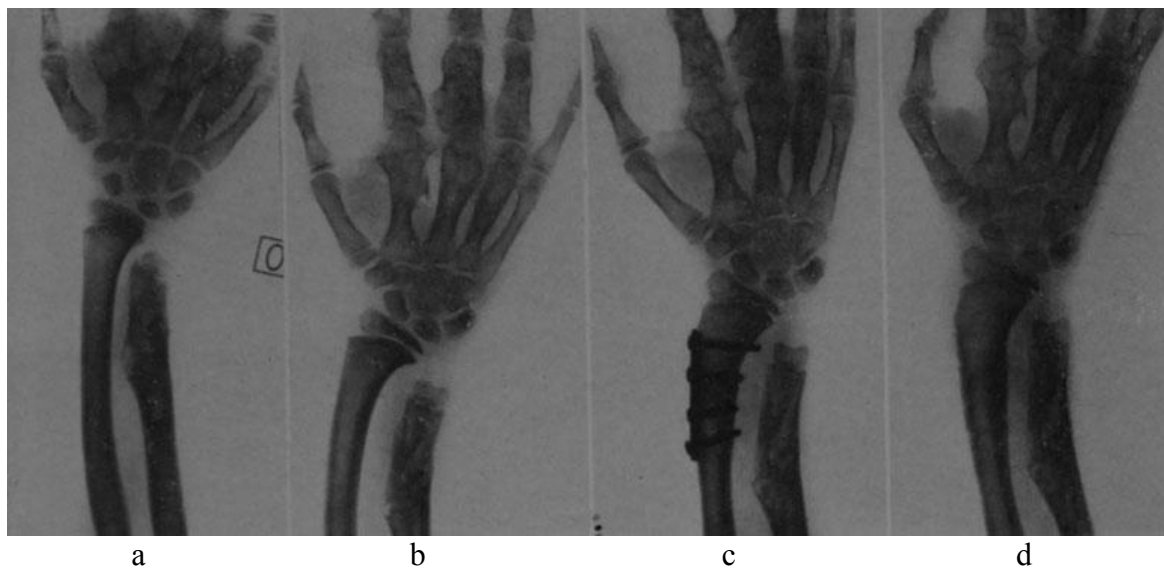
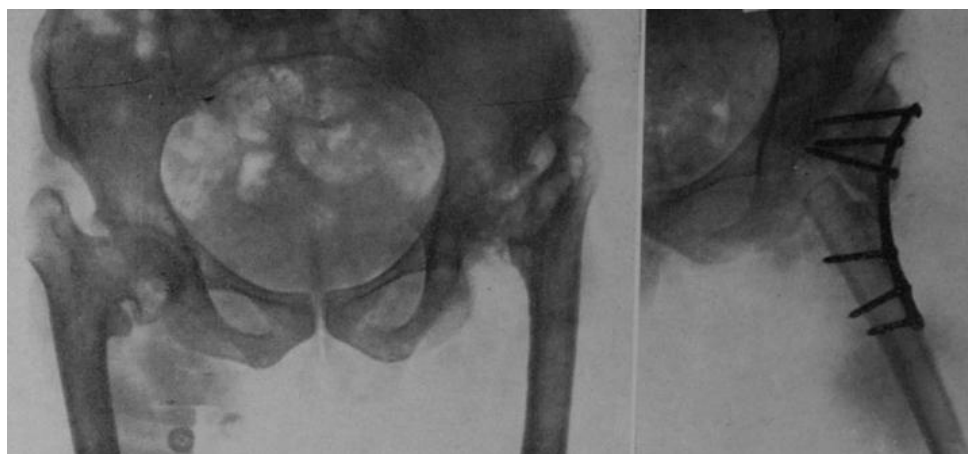


Fig. 1. — E. E. D. Varón, trece años, a) Encondromatosis múltiple con lesiones discondroplásicas en la extremidad inferior del cubito, b) Después de la resección de los encondromas, la incurvación del radio se ha acentuado, c) Osteotomía fijada con placa a compresión, d) resultado radiográfico a los dos años.

En el miembro inferior, las osteotomías, a nivel de la cadera, son de indicación frecuente en la displasia epifisaria múltiple, en los diversos tipos de mucopolisacaridosis, etc. En general, como en el caso del miembro superior, deben ser osteotomías con osteosíntesis para evitar la utilización de vendaje enyesado complementario (figura 2, a, b, c y d).

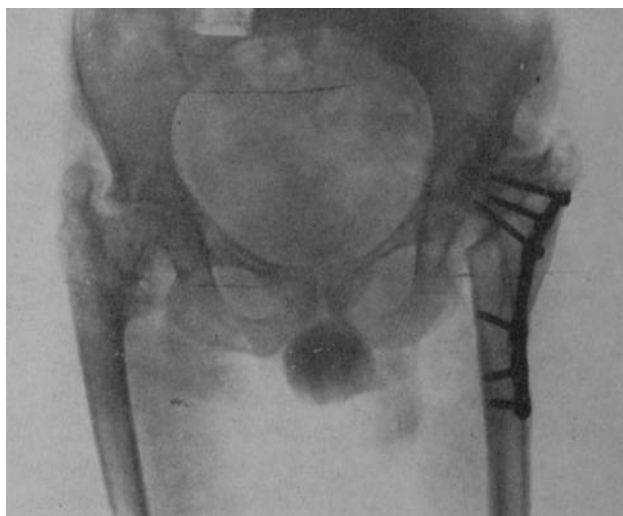
La rodilla es la localización, sin duda, más frecuente de las osteotomías correctoras, ya que la desviación en varo y aun mucho más habitualmente en valgo, es sintomatología característica de un grupo muy numeroso de displasias óseas, en general, todas las osteocondrodisplasias y, especialmente, las mucopolisacaridosis. El genu valgo característico ha de corregirse precozmente para evitar las graves repercusiones estáticas y dinámicas de la alteración del eje de carga. Las osteotomías metafisarias tibiales y femorales supracondíleas

son, sin duda, las más frecuentes, pero en ocasiones, y sobre rodillas con lesiones artrósicas evidentes, puede corregir algunas deformaciones la realización de una osteotomía oblicua unicondílea, lo que ayuda de un modo notable a horizontalizar la línea articular de la rodilla (figs. 3, a, b, c, d, e, f y g, y 4, a, b y c).



a

b



c

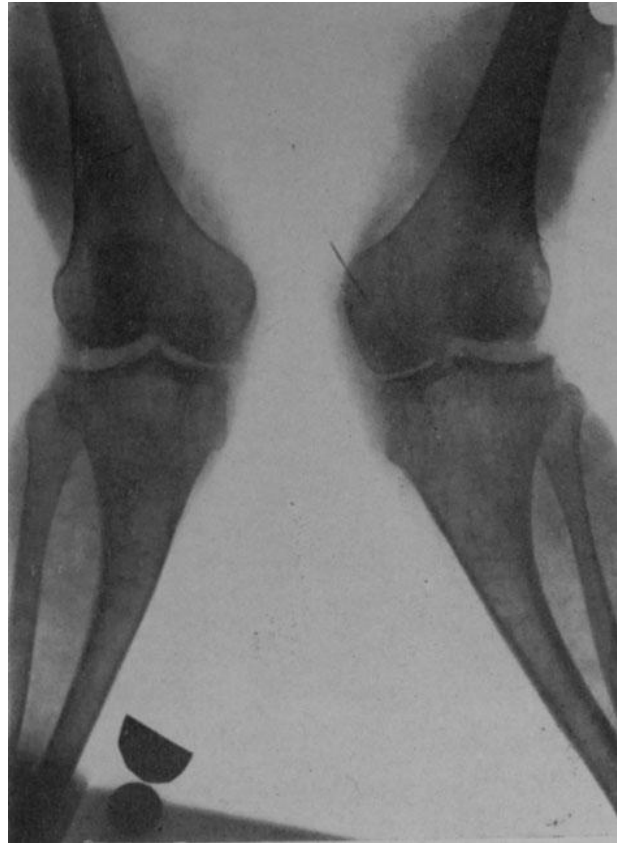


d

Fig. 2. — E. O. T. Varón, treinta y cinco años, a) Mucopolisacaridosis I (Hurler). Evidente coxa vara con gran deformidad izquierda, b) Osteotomía de valguización montada con placa. c) Resultado radiográfico a los tres años. d) Telerradiografía a los trece años de la intervención que muestra la correcta alineación del miembro osteotomizado.



a



b



c

Fig. 3. — H. N. D. Mujer, cuarenta y tres años. Mucopolisacaridosis. Posiblemente forma pseudocondroplásica de la displasia epifisariu (Morquio), a) Radiografía anteroposterior de ambas caderas. Pelvis en copa de champán. Coxartrosis bilateral asociada. b) acentuado valgo en ambas rodillas, c) Corrección por doble osteotomía metafisaria tibial y osteotomía oblicua de cóndilo interno.



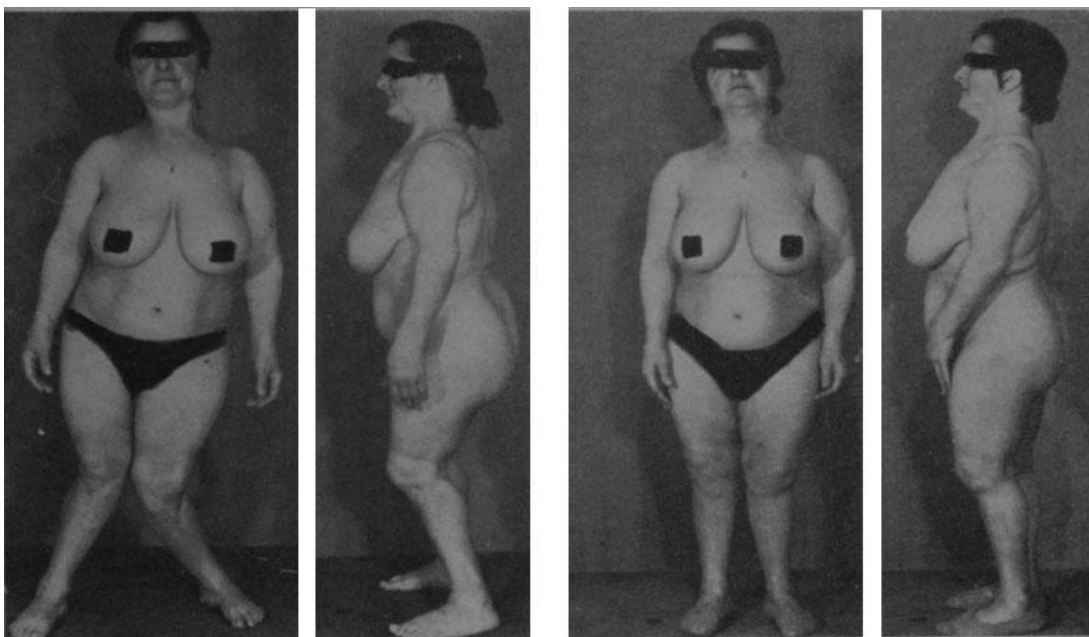
D



E

Fig. 3, d y e. — H. N. D. Telerradiografías previas y postoperatorias después de la corrección quirúrgica. Obsérvese el correcto

alineado de ambos miembros inferiores.



g

Fig. 3, f y g. — H. N. D. Fotografías previa y postoperatoria correspondiente a la enferma. Movilidad de 50 a 180°. Ningún dolor.

Artrodesis estabilizadoras.

La artrodesis tiene muy pocas indicaciones en el tratamiento de las displasias, ya que al ser enfermedades generalizadas que afectan frecuentemente muchas articulaciones, y especialmente las simétricas, la artrodesis no es practicable más que en indicaciones excepcionales, complementando, por ejemplo, una osteotomía correctora realizada en el lado opuesto (fig. 4, c).

Resecciones.

Las resecciones quirúrgicas plantean diversas indicaciones en las displasias, según se trate de resecciones articulares, caso el más frecuente en las caderas artrósicas, o las resecciones de tumoraciones en las displasias cartilaginosa.

Las resecciones locales de los tumores clásicos de la osteocondromatosis múltiple tiene una evidente justificación cuando alguna de estas exóstosis origina trastornos por su volumen, o lo que es más frecuente, por su localización. En este sentido, es clásica la indicación de la resección de las exóstosis de la cabeza del peroné, por compresión o amenaza del ciático-poplíteo externo. Si la intervención se realiza precozmente, la lesión nerviosa, al máximo axonotmética, retrograda rápidamente. Si la compresión nerviosa es de antigua fecha, es muy posible que no se obtenga una recuperación nerviosa suficiente.

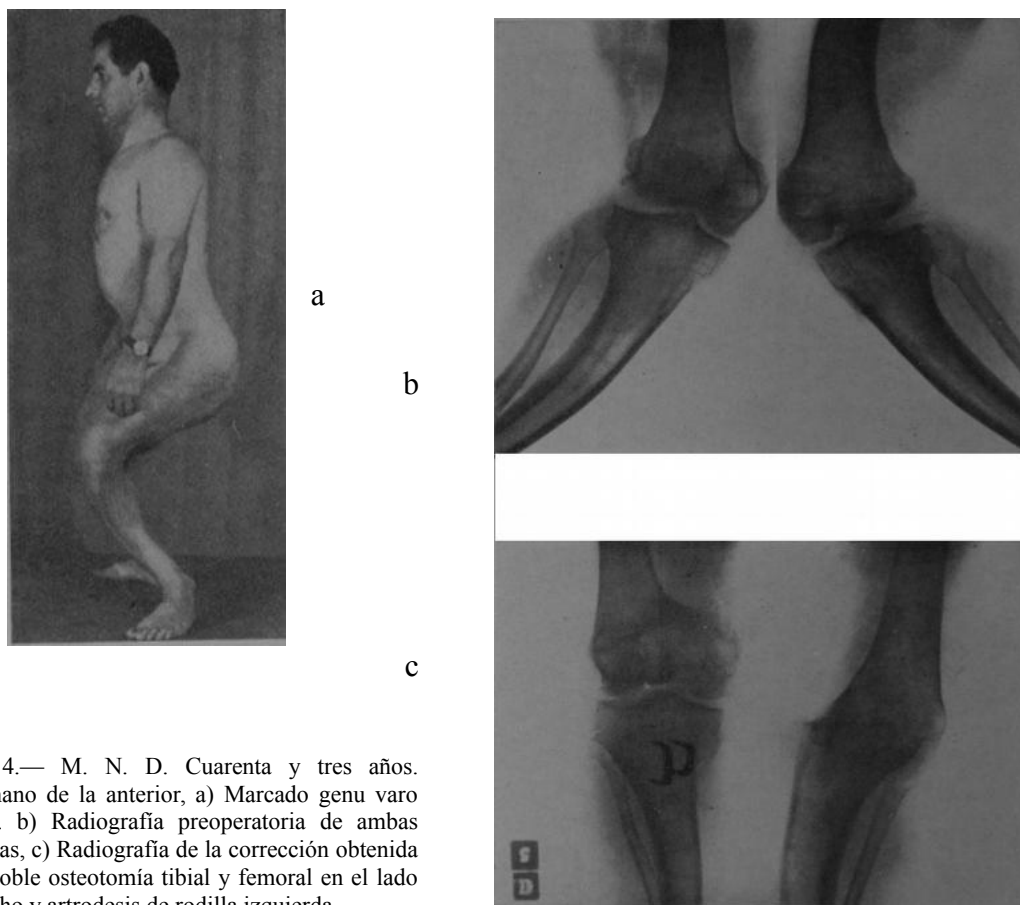


Fig. 4.— M. N. D. Cuarenta y tres años. Hermano de la anterior, a) Marcado genu varo flexo. b) Radiografía preoperatoria de ambas rodillas, c) Radiografía de la corrección obtenida por doble osteotomía tibial y femoral en el lado derecho y artrodesis de rodilla izquierda.

En los encondromas múltiples de las manos que caracterizan la enfermedad de Ollier, la resección de estas masas cartilaginosas se impone por el simple volumen de las mismas que, aparte de su desagradable efecto estético, ocasionan desviaciones de los restantes radios, e incluso atrofias por compresión de los huesos vecinos. Habitualmente, la resección completa es posible, y, en estos casos, la reconstrucción anatómica se realiza con bastante rapidez (figuras 5, a y b; 6, a,b,c y d).

Las resecciones articulares conservan una indicación precisa en los casos de afectación bilateral de las caderas, con caderas rígidas y dolorosas, habitualmente en posición viciosa de flexión. Al tratarse de sujetos jóvenes e incidir sobre ellos el diagnóstico de la displasia misma, la indicación de sustituciones protésicas no puede ser tomada habitualmente en consideración, y entonces cumple un objetivo suficientemente satisfactorio, de corrección de la posición viciosa, movilización de la articulación rígida y discreta estabilidad, la resección cervicocefálica que propugnó Ollier para el tratamiento de las graves sepsis de la cadera y actualizó Girdlestone para las antiguas tuberculosis fibroproductivas. Nuestra experiencia de esta operación en sujetos jóvenes y bien reeducados es realmente muy satisfactoria (fig. 7, a y h).

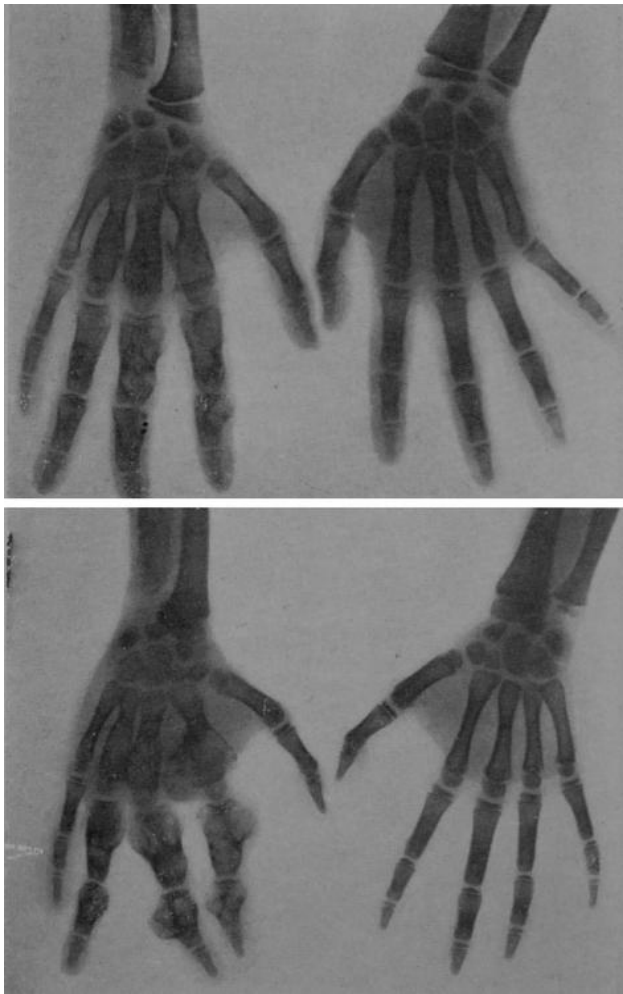


Fig. 5. — E. E. D. Varón, trece años, a) Encondromatosis múltiple. Voluminosos encondromas en segundo, tercero y cuarto dedos, b) Resultado de la resección y relleno con hueso esponjoso. Obsérvese la distribución hemimélica de la afección (discondroplasia de Ollier).

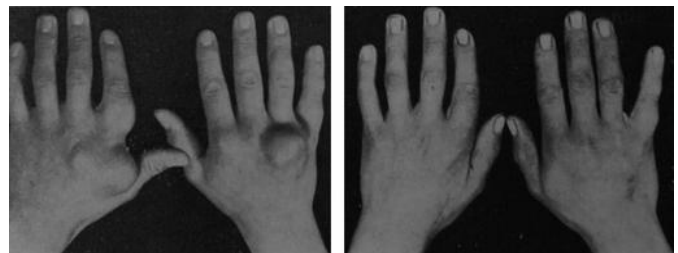


Fig. 6.—F. P. B. Varón, diecisiete años. a) Voluminoso encondroma en ambas manos, afectando especialmente a los metacarpianos primero izquierdo y cuarto derecho, b) Resultado radiográfico a los cinco meses de la extirpación-resección. d) y e) Fotografías pre y postoperatorias.

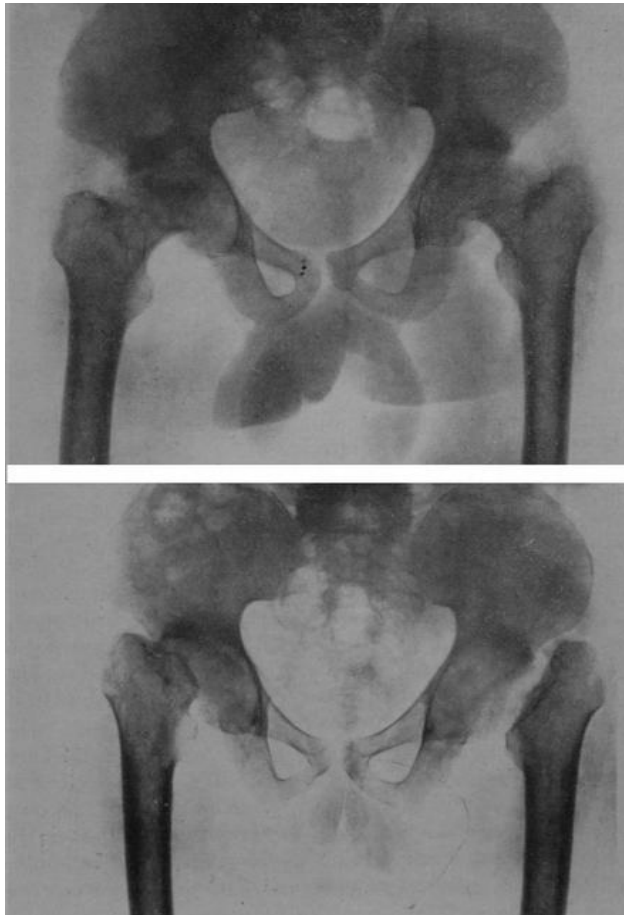


Fig. 7. — T. G. G. Varón, treinta años, a) Enfermedad de Morquio. Intensa artrosis asociada de ambas caderas, b) Resultado de la resección bilateral de caderas. A los diez años tiene una capacidad funcional muy aceptable que le permite deambular seis a ocho kilómetros por terrenos irregulares.

Cirugía y profilaxis de las complicaciones neurológicas.

Como ya señalamos en los capítulos correspondientes y posteriormente al hablar de la evolución y el pronóstico de las displasias, los enfermos acondroplásicos están muy expuestos a lo largo de su vida a sufrir complicaciones neurológicas, fundamentalmente compresiones medulares con paraparesia, e incluso paraplejía por las condiciones anómalas, en las que se desarrolla el arco neural de las vértebras.

En estos casos, la laminectomía descompresiva está indicada al menos como paliativa de la seria complicación que se presenta.

Más recientemente se ha llamado la atención sobre la frecuencia con que algunos de estos enfermos afectados de displasias osteo-condrodisplásicas múltiples del tipo de Morquio, en el que existe una hipoplasia o incluso aplasia de la apófisis odontoides, dan lugar en su evolución a cuadros mielopáticos de tan considerable gravedad como para justificar el tratamiento quirúrgico.

En la XXXIX Reunión de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos en Washington, en enero de 1972, Steven, Kopits, Perovic, McKusick, Robinson y Pailey¹ han presentado 29 enfermos enanos con displasia congénita de la apófisis odontoides. Dislocación atlóideoaxidea fue observada en 23 de ellos, y clínicamente compresión mielopática estaba presente en 15 de estos pacientes.

De estos enfermos, 10 eran un síndrome de Morquio; 3, un Morquio sin eliminación de querato-sulfato; 4 pseudocondroplasias; 4 displasias espondilometafisarias, y el resto eran diversas displasias no bien clasificadas.

Con relación al tipo anatómico de la displasia odontóidea, 19 tenían una aplasia; 3, una hipoplasia, y 7, un desprendimiento congénito de la apófisis odontoides.

La laxitud ligamentosa asociada con la malformación de la odontoides se consideró ser la causa de la inestabilidad y fue diagnosticada por radiografías funcionales en inclinaciones y

cine-radiografía de la espina cervical.

No se encontró siempre una relación directa entre grado de inestabilidad y el de mielopatía. El estudio demostró que la compresión fue fundamentalmente en el aspecto ventral de la médula, y que un factor importante, contribuyendo a la compresión, fue la hipertrofia del ligamento longitudinal posterior. Un paciente al que no se trató falleció.

El tratamiento consistió en realizar una alineación entre la primera y segunda vértebras cervicales con firme fijación, primero con un yeso de tipo Halo y una fusión posterior atloidoaxoidea. La laminectomía se consideró peligrosa y contraindicada.

Seis enanitos han sido tratados como se describe y seguidos de tres meses a cuatro años.

Todos ellos tenían una fusión sólida cuando se quitó el yeso tipo Halo entre los ochenta y siete y los ciento veintisiete días. Cuatro de ellos, seguidos por más de dos y cuatro años, han demostrado un aumento en su capacidad física y una disminución en la intensidad de los síndromes neurológicos. Esta mejoría parece más marcada durante los primeros dos años del postoperatorio.

Los autores piensas que está indicado en todos los casos de Morquio con aplasia del apófisis odontoides y severa laxitud ligamentosa, tratarlos con fusión, porque está demostrado que estas circunstancias han causado compresión y mielopatía en todos los pacientes de este grupo.

Bibliografía

1. *Steven, Kopits, Perovic, McKusick, Robinson y Pailey: "XXXIX Reunión la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos". Journ. Bone Joint Surg., 54-A-6, 1972.*