

Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: un caso de presentación familiar

Schmid type metaphyseal chondrodysplasia:
a case of familial presentation

Camilo E. Garcés-Constain MD¹,
Guillermo H. Rodríguez-Vélez PhD²,
María A. Acosta-Aragón PhD³

Resumen: dentro de las displasias óseas hay cuadros clínicos que hacen parte de las denominadas condrodisplasias metafisarias, conocidas también como disostosis metafisarias, las cuales presentan mínimas diferencias entre sí, lo que las hace susceptibles de ser confundidas con otros cuadros clínicos como la acondroplasia y el raquitismo. En este artículo se presenta un caso clínico de condrodisplasia metafisaria tipo Schmid de un paciente de Popayán, Colombia, al igual que algunas consideraciones sobre las principales características clínicas, radiológicas, de diagnóstico y tipo de herencia de esta enfermedad. El caso clínico corresponde a un paciente de género masculino de 23 meses de edad, en quien se inician estudios por la presencia de talla baja desproporcionada. Los resultados mostraron coxa vara, genu varo y extremidades cortas, con un fenotipo similar en la madre y el abuelo materno. Las radiografías evidencian la presencia de irregularidad con “deshilachamiento” de las metáfisis de huesos largos; además, ensanchamiento y esclerosis en las metáfisis proximales de ambos fémur. La meta final es ser confirmado por medio de pruebas genéticas. En conclusión, las condrodisplasias metafisarias, especialmente la tipo Schmid, son enfermedades caracterizadas por talla baja y hallazgos radiológicos especiales, dados principalmente por el compromiso metafisario a nivel de los huesos largos, que en conjunto con las características fenotípicas pueden conducir a la sospecha e identificación de este tipo de patología.

Palabras clave: condrodisplasia metafisaria tipo Schmid, osteocondrodisplasias, colágeno tipo X, diagnóstico radiológico por rayos X.

¹Médico, residente en Pediatría, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. Correspondencia: Carrera 6 Número 10 N-142. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San José. Correo electrónico: cgarcés@unicauca.com

²Médico, especialista en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, PhD en Deporte, Actividad Física y Ocio Saludable. Profesor asociado, Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y de la Educación, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

³Médica, MSc en Biología, PhD en Genética de poblaciones humanas y Genética forense. Profesora titular Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2015; 21: 93-98

Módulo 21 (Casos clínicos), número 14. Editora Médica Colombiana S.A. 2015[®]

Recibido el 16 de enero de 2015; aceptado el 15 de febrero de 2015

Abstract: between the dysplastic bone pathologies there are some medical conditions that belong to so-called metaphyseal chondrodysplasias, also known as metaphyseal dysostosis. These differ slightly from each other, making them capable of being confused with other medical conditions such as achondroplasia and rickets. This article presents a case of Schmid type metaphyseal chondrodysplasia from Popayan, Colombia, as well as some considerations about the main clinical characteristics, radiological, diagnosis, and type of inheritance of this disease. The clinical case corresponds to a male patient, 23 months old, who was studied by the presence of disproportionate short stature. Findings showed coxa vara, genu varus, and short limbs, with similar phenotype to the mother and maternal grandfather. The radiological images showed the presence of irregularity with «fraying» of the metaphysis of long bones, in addition to widening and sclerosis in the proximal metaphysis of both femurs. The ultimate goal is to be confirmed by genetic testing. In conclusion, the metaphyseal chondrodysplasias, especially Schmid type, are diseases characterized by short stature and by special radiological findings, mainly given by the metaphyseal affection of long bones, which together with the phenotypic characteristics may lead to the suspicion and identification of this disease.

Keywords: Schmid type metaphyseal chondrodysplasia, osteochondrodysplasias, collagen type X, X-ray diagnosis.

Garcés-Constain CE, Rodríguez-Vélez GH, Acosta-Aragón MA. Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: un caso de presentación familiar. *Medicina & Laboratorio.* 2015; 21: 93-98.

Jensen, en 1934, fue el primero en describir un caso de displasia esquelética a la que denominó disostosis metafisaria [1,2]. Desde entonces, y hasta el día de hoy, se han ido presentando múltiples cuadros clínicos que guardan cierta similitud con aquella primitiva descripción del autor, pero que al mismo tiempo presentan algunas características diferenciales entre sí. En este sentido, Schmid, en 1949, y Spahr, en 1961, describen dos formas distintas de disostosis metafisarias [3,4] que condujeron a que McKusick, en 1966, sugiriera tres tipos de esta enfermedad: la tipo Jensen, la tipo Schmid y la tipo Spahr [2]. Cerca de esa fecha se añadió un cuarto tipo que lleva su nombre. No obstante, Wynne-Davies y Fairbank, en 1976, describieron hasta 13 tipos diferentes de condrodisplasias metafisarias [5]. A continuación se describen algunas consideraciones acerca de las principales características clínicas, radiológicas, diagnóstico y tipo de herencia de la condrodisplasia metafisaria tipo Schmid al igual que un caso clínico de presentación familiar registrado en Colombia.

Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid

La condrodisplasia metafisaria tipo Schmid se presenta en forma más discreta y menos florida que la tipo Jensen, con una frecuencia mayor y un tipo de herencia autosómica dominante. Esta enfermedad se diagnostica generalmente entre los dos y los cinco años, durante la etapa de crecimiento y alargamiento óseo [6]. Las principales manifestaciones clínicas son encorvamiento progresivo de las extremidades inferiores y talla baja moderada [7]. Los principales hallazgos radiológicos incluyen ensanchamiento de la epífisis capital femoral, observable especialmente durante la infancia temprana, alteraciones de la osificación metafisaria, principalmente de la metafisis distal del fémur, y ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas [8]. En la actualidad no hay datos epidemiológicos claros a nivel mundial ni local.

Herencia

La herencia de la condrodisplasia metafisaria tipo Schmid es autosómica dominante, con un alto índice mutacional de gran penetrancia y presentación familiar o esporádica. Este tipo de condrodisplasia se debe a la mutación en el gen COL10A1 que codifica el colágeno tipo X, homotrímero de cadenas alfa 1(X) [9].

Clínica

Los pacientes con condrodisplasia metafisaria tipo Schmid se caracterizan por tener talla corta sin llegar al enanismo (entre 1,30 y 1,60 metros), genu varo, marcha de pato e hiperlordosis lumbar. La función renal, el intelecto y la expectativa de vida son normales [1,3].

Radiología

La afectación de la condrodisplasia metafisaria tipo Schmid radica en las metafisis de los huesos cilíndricos, sin incluir el cráneo ni la columna, las cuales se encuentran ensanchadas, en ocasiones en forma de copa, con la zona de calcificación provisional irregular y con amplia variación en el grado de afectación [10]. Las epífisis suelen ser normales y la diáfisis tiene densidad y arquitectura normal, lo que la diferencia fundamentalmente de las demás formas de raquitismo, con la cual presenta similitud en la imagen metafisaria. De igual manera, la no alteración de la función renal y de la bioquímica sanguínea conduce a la certeza del diagnóstico de condrodisplasia metafisaria, razón por la cual la mayoría de las veces su diagnóstico se realiza por exclusión [11]. Durante el crecimiento esquelético el cuadro radiológico presenta una fase llamada de reparación hasta conseguir un patrón radiológico normal, aunque la mayoría de las veces deja como secuela el acortamiento óseo [12,13].

Caso clínico

Paciente masculino de 23 meses de edad, procedente de la ciudad de Popayán (Cauca, Colombia), que visita al servicio de consulta externa de genética del Hospital Universitario San José de Popayán por remisión por las especialidades de pediatría y ortopedia debido al hallazgo de talla baja.

En la valoración por genética clínica se elabora un examen clínico y radiológico completo. Además, se realiza un interrogatorio a la madre y se obtienen otros datos de registros clínicos y paraclínicos anteriores.

Los datos informaron una madre de 34 años, grávida 2, cesáreas 2 y vivos 2, embarazo normal, cesárea indicada por desproporción feto pélvica, a término, sin complicaciones, peso del neonato de 2.500 g y talla de 45 cm. Producto del segundo embarazo. Durante el primer año de vida el paciente presentó un desarrollo normal, incluido el neurológico, a excepción de una pobre ganancia de talla y dificultad para iniciar la marcha.

Al examen físico se encuentra al paciente con talla baja patológica desproporcionada (75 cm), coxa vara, genu varo y extremidades cortas; además, clinodactilia en el quinto dedo de las manos, hiperlordosis lumbar y marcha de pato, con un fenotipo similar al de la madre y el abuelo materno.

Dentro del estudio paraclínico se descartaron otras causas de talla baja patológica y se obtuvieron resultados normales de osteocalcina, paratohormona, hormona tiroidea estimulante, T4 libre, calcemia y calcitonina, pruebas de estimulación para la hormona del crecimiento y para las mucopolisacaridosis tipo II, VI y IVA negativas, y pruebas de función renal normales.

Los hallazgos radiológicos mostraron irregularidad con «deshilachamiento» y engrosamiento de las metáfisis de huesos largos; además, ensanchamiento y esclerosis en las metáfisis proximales de los fémures (véase figura 1), genu varo (véase figura 2) y acortamiento de los huesos tubulares (véase figura 3).

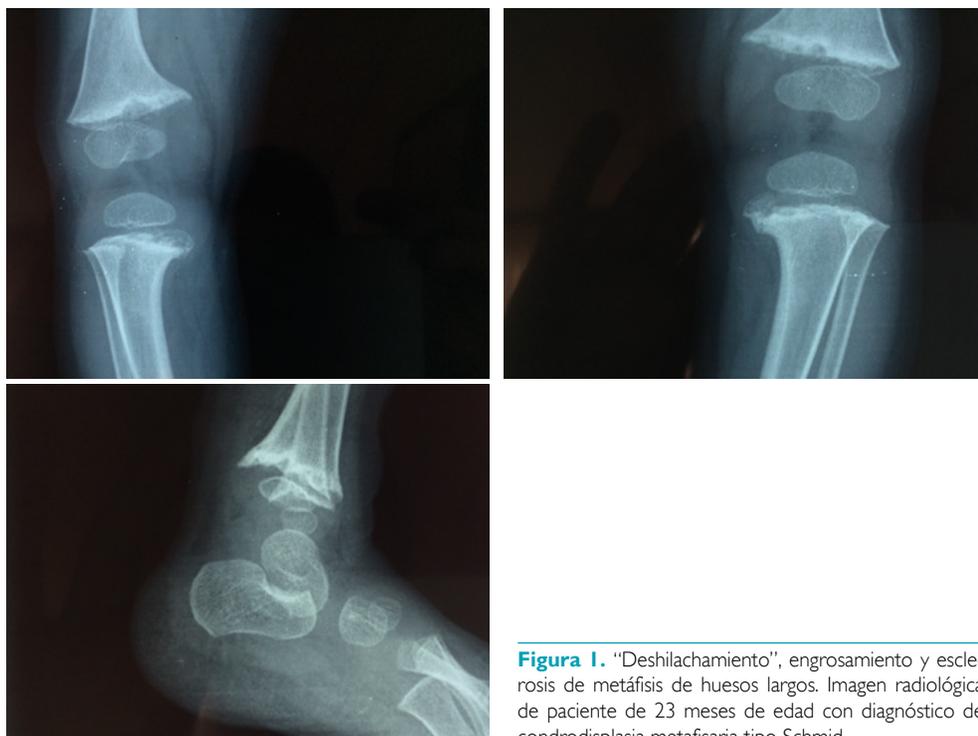


Figura 1. “Deshilachamiento”, engrosamiento y esclerosis de metáfisis de huesos largos. Imagen radiológica de paciente de 23 meses de edad con diagnóstico de condrodisplasia metafisaria tipo Schmid.

Con base en las características fenotípicas del paciente y sus familiares, en conjunto con los hallazgos radiológicos, se estableció el diagnóstico de condrodisplasia metafisaria tipo Schmid; sin embargo, hasta el momento no ha sido posible la confirmación del diagnóstico por medio de pruebas moleculares debido a dificultades con los trámites administrativos por parte de la EPS del paciente.

Discusión

Hasta hace poco el diagnóstico preciso de una displasia esquelética era sólo perinatal y a través de la evaluación clínica, bioquímica y radiológica. El advenimiento de las técnicas de biología molecular ha permitido el diagnóstico prenatal de muchas de estas enfermedades, permitiendo un manejo integral adecuado y el asesoramiento genético correspondiente [14].



Figura 2. Genu varo. Imagen radiológica de paciente de 23 meses de edad con diagnóstico de condrodisplasia metafisaria tipo Schmid.



Figura 3. Acortamiento de huesos tubulares. Imagen radiológica de paciente de 23 meses de edad con diagnóstico de condrodisplasia metafisaria tipo Schmid.

Como resultado de los avances en la genética molecular, varios genes y sus productos involucrados en las displasias óseas han sido identificados y caracterizados, lo que ha permitido la confirmación de los diagnósticos clínicos, la ampliación del conocimiento sobre su fisiopatología y la clasificación racional de estas displasias óseas con una base genética [15].

La mayoría de las displasias óseas son heredadas con un patrón dominante por lo que se puede encontrar el fenotipo alterado en los progenitores del paciente afectado; sin embargo, son frecuentes las mutaciones *de novo* en pacientes cuyos padres son fenotípicamente normales. Algunas displasias óseas se heredan de manera recesiva; en estos casos es indispensable el diagnóstico prenatal por ultrasonido o análisis bioquímico y molecular de las vellosidades coriónicas o mediante amniocentesis [16].

La condrodisplasia metafisaria tipo Schmid es una patología de origen genético cuyas principales manifestaciones clínicas son encorvamiento progresivo de las extremidades inferiores y talla baja moderada. Los hallazgos radiológicos incluyen ensanchamiento de la epífisis capital femoral, observable solamente durante la infancia temprana, alteraciones de la osificación metafisaria, principalmente de la metáfisis distal del fémur, y ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas [8].

El diagnóstico molecular de la condrodisplasia metafisaria tipo Schmid se basa en la secuenciación completa del gen COL10A1 (6q21-q22) cuya mutación afecta el colágeno tipo X, homotrímero de cadenas alfa 1(X). Este tipo de colágeno es sintetizado específica y temporalmente por condrocitos hipertrofiados ubicados en los sitios de osificación endocondral. La enfermedad se diagnostica generalmente durante el segundo o el tercer año de vida y su patrón de herencia es autosómica dominante [9]. Por tal razón, se recomienda realizar el respectivo análisis molecular en aquellos pacientes cuyos exámenes

clínico-radiológicos sugieran la existencia de una condrodisplasia metafisaria para confirmar el diagnóstico mediante la identificación de la mutación.

El caso clínico revisado corresponde a un paciente pediátrico con talla baja patológica desproporcionada asociada a encorvamiento de las extremidades inferiores, el cual denotó un patrón de herencia autosómica dominante, manifestado por características fenotípicas similares en dos miembros de las dos líneas familiares anteriores (madre y abuelo materno), y cuyos hallazgos radiológicos fueron muy sugestivos de la condrodisplasia metafisaria tipo Schmid.

Conclusiones

Las condrodisplasias metafisarias, especialmente la tipo Schmid, son enfermedades caracterizadas por talla baja, con hallazgos radiológicos especiales dados principalmente por el compromiso metafisario a nivel de los huesos largos que, en conjunto con los hallazgos fenotípicos, pueden conducir a la identificación y sospecha de este tipo de patología.

Bibliografía

1. **Brook CG, de Vries BB.** Skeletal dysplasias. *Arch Dis Child* 1998; 79: 285-289.
2. **Beighton P, Giedion A, Gorlin R, Hall J, Horton B, Kozlowski K, et al.** International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 407-415.
3. **Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL.** Osteochondrodysplasias. En: Pombo Arias M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (ed 2da). Madrid, España: Ediciones Díaz De Santos, S.A.; 1997: 331-348.
4. **Spranger J.** Bone Dysplasia 'Families'. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 76-80.
5. **Wynne-Davies R, Fairbank TJ.** Fairbank's Atlas of general affections of the skeleton (ed 2da). Londres: Churchill Livingstone; 1976.
6. **Rimoin DL.** Molecular defects in the chondrodysplasias. *Am J Med Genet* 1996; 63: 106-110.
7. **Ozono K.** Recent advances in molecular analysis of skeletal dysplasia. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 491-498.
8. **Spranger J, Winterpacht A, Zabel B.** The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 56-65.
9. **Horton WA.** Molecular genetic basis of the human chondrodysplasias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 683-697.
10. **Alanay Y, Lachman RS.** A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 163-178.
11. **Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al.** Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 943-968.
12. **Lachman RS.** Skeletal Dysplasias. En: Slovis TL, ed. *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging* (ed 11a). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier Mosby; 2008.
13. **Lachman RS.** Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. (ed 5a). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier Mosby; 2007.
14. **Horton WA.** Evolution of the bone dysplasia family. *Am J Med Genet* 1996; 63: 4-6.
15. **Reardon W.** Skeletal dysplasias detectable by DNA analysis. *Prenat Diagn* 1996; 16: 1221-1236.
16. **Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE, Cantrell CJ, Johnson DD, Nelson TR.** Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US--initial experience. *Radiology* 2000; 214: 717-723.