



Richard M. Pauli, M.D., Ph.D.,
Midwest Regional Bone
Dysplasia Clinic revised 7/2010

HIPOPLASIA CARTILAGO CABELLO HISTORIA NATURAL

INTRODUCCION:

El siguiente resumen de las expectativas médicas en la hipoplasia cartílago cabello no es exhaustivo ni citado. Se basa en la literatura disponible así como en la experiencia personal de las Clínicas Regionales de Displasia Ósea del Medio Oeste (MRBDC). Su objetivo es proporcionar una *guía* para los tipos de problemas que pueden surgir en los niños con este trastorno, y en particular para ayudar a los médicos clínicos que atienden a un niño recientemente diagnosticado. Para preguntas específicas o análisis más detallados, no dude en ponerse en contacto con MRBDC en la Universidad de Wisconsin – Madison [teléfono - 608 262 6228; fax - 608 263 3496; correo electrónico – modaff@waisman.wisc.edu].

La Hipoplasia Cartílago Cabello fue descrita por Victor McKusick entre los miembros de la Orden Antigua de los Amish, y también conocida como Displasia Metafisaria, tipo McKusick. A pesar de su distribución panétnica, es bastante raro en la población general (probablemente alrededor de 1 en 200,000). Es mucho más común entre los Amish (~ 1/1500) y los finlandeses (~ 1 / 20,000). Aunque su nombre enfatiza sus efectos sobre el hueso cartilaginoso y sobre el desarrollo del cabello, los problemas médicos más graves están relacionados con la médula ósea y la función inmune

El diagnóstico se realiza sobre la base de las características clínicas (cabello fino y escaso, baja estatura con extremidades desproporcionadamente cortas, laxitud articular, etc.) y radiológicas, incluidas las anomalías metafisarias más marcadas en la rodilla y el compromiso moderado a marcado de la mano con anormalidades cónicas y metafisarias, así como el acortamiento de los huesos pequeños de las manos.

PROBLEMAS MÉDICOS Y PREOCUPACIONES DE LOS PADRES QUE SE DEBEN ESPERAR

PROBLEMA: EXPECTATIVA DE VIDA

EXPECTATIVAS: Aunque no se han generado tablas de vida, es probable que la expectativa de vida en promedio disminuya debido a dos problemas principales: infecciones abrumadoras en la infancia y malignidad en la adolescencia y la edad adulta joven. No obstante, es evidente que algunas personas viven hasta la vejez.

MONITOREO: -

INTERVENCIÓN: -

PROBLEMA: CRECIMIENTO

EXPECTATIVAS: por lo general hay retraso del crecimiento intrauterino. Hay una mayor disminución de la velocidad de crecimiento en el primer y segundo año de vida. No parece haber ningún crecimiento puberal sustancial. Estas características, juntas, generalmente resultan en estatura baja moderada a marcada; la altura máxima del adulto es típicamente entre 4'0 "y 4'4", aunque algunas personas podrían llegar a tener hasta 5'0 " de alto. El origen de esta marcada variabilidad es desconocido.

MONITOREO: Supervise el crecimiento para asegurar una velocidad de crecimiento normal o casi normal. No se dispone de estándares de crecimiento específicos para el diagnóstico.

INTERVENCIÓN: la hormona de crecimiento se ha usado ocasionalmente y parece tener algún beneficio limitado. El alargamiento de extremidades en la adolescencia es una posibilidad y se ha llevado a cabo con éxito en muy pocos individuos afectados.

PROBLEMA: DESARROLLO

EXPECTATIVAS: No se han detectado anomalías en el sistema nervioso central. El desarrollo cognitivo es normal. Se pueden esperar variaciones en los patrones de desarrollo debido a la baja estatura, la laxitud articular, las complicaciones ortopédicas, etc.

MONITOREO: -

INTERVENCIÓN: ninguna

PROBLEMA: DEFORMIDAD EN VARO

EXPECTATIVAS: las anomalías en la alineación de las piernas son comunes. La mayoría de las veces se trata de un arqueamiento de la parte inferior de las piernas asociada con el sobrecrecimiento fibular. Esto es lo suficientemente severo como para requerir cirugía en alrededor del 15% de las personas afectadas. Con menos frecuencia, la deformidad en valgo

(rodillas pegadas) está presente.

MONITOREO: Esto requiere un monitoreo clínico durante toda la infancia. Se debe buscar una evaluación ortopédica si el varo es severo y, particularmente, si produce dolor, disminución de la actividad, disminución de la resistencia al caminar, etc.

INTERVENCIÓN: La cirugía es apropiada si el varo resulta en inestabilidad, dolor no remitente, marcada anormalidad de la marcha, etc. La corrección quirúrgica es por osteotomía tibial proximal (con fijación interna o externa).

PROBLEMA: LAXIDAD ARTICULAR

EXPECTATIVAS: la mayoría de las articulaciones son hipermóviles. Esto es particularmente cierto en las manos y muñecas. La única excepción son los codos, en los que la limitación del movimiento es típica.

MONITOREO: La severidad de la laxitud debe ser evaluada periódicamente. En aquellos con inestabilidad marcada de las muñecas o articulaciones intrínsecas de las manos, eso puede hacer que las funciones motoras finas sean extenuantes.

INTERVENCIÓN: Si se nota un exceso de fatiga, las intervenciones a considerar incluyen la modificación de las tareas en la escuela, el uso de una ortesis estabilizadora cuando se realizan actividades motoras finas, la introducción temprana del teclado para reemplazar la escritura a mano, etc.

PROBLEMA: COLUMNA CERVICAL

EXPECTATIVAS: La inestabilidad atlantoaxoidea se encuentra en una pequeña minoría de individuos afectados, ciertamente menos del 10%.

MONITOREO: Se deben obtener radiografías en flexión lateral, neutra y en extensión de la columna cervical al momento del primer diagnóstico, al ingresar a la escuela y luego cada 5 años hasta la edad adulta. Se debe buscar cualquier síntoma o signo de mielopatía cervical en cada evaluación médica y, si se sospecha la existencia de problemas, es necesario realizar una resonancia magnética cervical multiposición.

INTERVENCIÓN: En aquellos raros casos en los que existe inestabilidad sintomática, se debe realizar la fusión cervical posterior.

PROBLEMA: ESCOLIOSIS

EXPECTATIVAS: Se desarrolla algo de escoliosis en alrededor del 20% de las personas afectadas. Sin embargo, solo con poca frecuencia es lo suficientemente severo como para requerir intervención.

MONITOREO: la evaluación clínica para la escoliosis debe hacerse anualmente hasta la madurez. Si se observa una curvatura más que insignificante, esta debe evaluarse radiológicamente.

INTERVENCIÓN: generalmente no se necesita tratamiento. Las curvas de más de alrededor de 25° deben ser evaluadas por un ortopedista pediátrico. Algunas personas requerirán corsé

ortopédico; en raras ocasiones, algunos individuos pueden requerir fusión quirúrgica.

PROBLEMA: PELO

EXPECTATIVAS: El cabello suele ser de calibre muy fino (que da como resultado parecer "de seda") y escaso. Por lo general, está menos pigmentado de lo que cabría esperar en una familia determinada. Si bien las características del cabello son las que se reconocen con mayor frecuencia, el vello corporal también es escaso. Menos del 10% de las personas afectadas tienen cabello normal.

MONITOREO -

INTERVENCIÓN: En algunas personas, el uso de agentes para engrosar y acondicionar el cabello o el uso de una peluca puede estar justificado

PROBLEMA: FUNCIÓN INMUNE, GENERAL

EXPECTATIVAS: las anomalías de la función inmune están casi uniformemente presentes: más del 95% tiene alguna anomalía demostrable mediante pruebas de laboratorio, pero en algunos no hay manifestaciones clínicas. El patrón más común son las anomalías de las células T y la disfunción inmune celular resultante. En algunos también hay linfopenia (60%) y / o neutropenia. A veces se encuentran niveles disminuidos de IgG e IgA (en aproximadamente 20%). En un pequeño número (menos del 5%) está presente la inmunodeficiencia combinada grave. El carácter y la gravedad de la inmunodeficiencia puede cambiar con el tiempo. Parece ser que el crecimiento óseo y la función inmune se ven afectados por dos funciones diferentes del gen que causa este trastorno, por lo que la severidad de los problemas óseos no puede predecir perfectamente la gravedad de la disfunción inmune.

MONITOREO: Todas las personas afectadas deben ser referidas a un inmunólogo clínico, deben evaluarse al menos una vez al año durante los primeros 4-6 años de vida y deben tener una evaluación que incluya al menos un hemograma completo con diferencial, evaluación del subconjunto de células T, estimulación mitogénica y valoración cuantitativa de inmunoglobulinas. En aquellos con pruebas de función inmune normal o casi normal, la reevaluación anual después de esta edad probablemente sea innecesaria, y las evaluaciones repetidas de laboratorio podrían realizarse solo cada 3-4 años a partir de entonces.

INTERVENCIÓN: El tratamiento agresivo de las infecciones es esencial en aquellos con disfunción inmune. Probablemente las vacunas vivas no se deben administrar (aunque en personas que tienen un examen inmunológico verdaderamente normal probablemente sean seguras), pero otras vacunas son seguras y deben usarse. Algunos recomiendan el uso rutinario de inmunoglobulina intravenosa. Otros han sugerido que la terapia antibiótica profiláctica se debe utilizar en aquellos con neutropenia grave. En aquellos con inmunodeficiencia combinada severa (pero no en general) está indicado el trasplante de médula ósea; también se debe considerar en aquellos con infecciones graves recurrentes y en aquellos con bronquiectasias de inicio muy precoz (ver a continuación).

PROBLEMA: FUNCIÓN INMUNE, INFECCIONES GRAVES Y RECURRENTES

EXPECTATIVAS Alrededor del 50-60% de las personas parecen ser propensas a infecciones recurrentes y graves. La vulnerabilidad particular está presente en los menores de 2 años. En los niños pequeños, la neumonía bacteriana es la principal causa de muerte, y la mayoría de los eventos que ponen en peligro la vida ocurren en los primeros 12 meses de vida.

MONITOREO: Aquellos con cualquier disfunción inmune demostrada deben ser monitoreados de cerca en caso se desarrollen infecciones respiratorias importantes.

INTERVENCIÓN: el tratamiento agresivo de las infecciones es esencial en aquellos con disfunción inmune.

PROBLEMA: FUNCIÓN INMUNE, VARICELA

EXPECTATIVAS: Algunas personas parecen tener una susceptibilidad especial a la varicela. Algunas personas con hipoplasia cartílago cabello han tenido un curso letal de la enfermedad cuando se infectan. Se desconoce cuán común es tal susceptibilidad especial.

MONITOREO -

INTERVENCIÓN: los niños afectados no deben vacunarse contra la varicela. La exposición a la varicela debe evitarse tanto como sea posible. Si se exponen claramente al virus, se debe administrar inmunoglobulina contra la varicela. Si se produce una infección, probablemente sea apropiado administrar Aciclovir.

PROBLEMA: TRASTORNOS AUTOINMUNES

EXPECTATIVAS: Puede haber un mayor riesgo de anomalías autoinmunes de todo tipo, particularmente en adultos. A veces se observa anemia hemolítica y disfunción tiroidea, por ejemplo.

MONITOREO: Los médicos que atienden a adultos con este trastorno deben extremar sus sospechas con respecto a los signos o síntomas que sugieran posibles trastornos autoinmunes.

INTERVENCIÓN: El manejo es el mismo que en aquellos sin hipoplasia cartílago cabello.

PROBLEMA: FUNCIÓN INMUNE, BRONQUIECTASIA

EXPECTATIVAS: En aquellos con un deterioro significativo de la inmunidad, puede desarrollarse una bronquiolitis plasmocítica difusa y bronquiectasias progresivas.

MONITOREO: En cualquier persona con un historial de infecciones pulmonares recurrentes, se debe realizar la prueba de función pulmonar a partir de aproximadamente 5-7 años de edad. En aquellos en quienes se desarrollan tos crónica, disnea u otros síntomas preocupantes, una tomografía de alta resolución del tórax permite la confirmación de bronquiectasias.

INTERVENCIÓN: El tratamiento agresivo de las infecciones pulmonares es esencial en aquellos

con disfunción inmune. Si se diagnostican o sospechan bronquiectasias, se debe buscar la ayuda de un neumólogo pediátrico.

PROBLEMA: ANEMIA

EXPECTATIVAS: Alrededor del 80% de las personas con este diagnóstico tienen algo de anemia. Es típicamente macrocítica y por lo tanto se distingue fácilmente de la anemia por deficiencia de hierro. La anemia clínicamente significativa se produce en alrededor del 15% y la anemia grave, potencialmente mortal en aproximadamente el 5%. Cuando está presente, la anemia severa es generalmente permanente y da lugar a la dependencia de la transfusión.

MONITOREO: Esto debe evaluarse como parte del tratamiento inmunológico ya resumido.

INTERVENCIÓN: Aquellos con anemia clínicamente significativa deben ser referidos a un hematólogo pediátrico. Aquellos con anemia severa requerirán transfusiones periódicas. El trasplante de médula ósea también se puede considerar para la anemia intratable.

PROBLEMA: MALIGNIDAD

EXPECTATIVAS: El riesgo de malignidad durante toda la vida es considerable (probablemente al menos 10-15%). Tres neoplasias malignas representan la mayor parte del riesgo excesivo: linfoma no Hodgkins (90 veces el riesgo excesivo), carcinoma de células basales (30 veces el riesgo excesivo) y carcinoma de células escamosas de la piel. La mayoría de las neoplasias malignas que se han reportado han sido en individuos entre los 15 y 45 años de edad.

MONITOREO: Monitoreo clínico que incluye un examen cuidadoso de la piel que comienza en la adolescencia temprana.

INTERVENCIÓN: Evitar cualquier exposición solar innecesaria. Manejo como en otros que desarrollan estas malignidades.

PROBLEMA: MEGACOLON (ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG)

EXPECTATIVAS: Esta es una complicación poco común, que se presenta en un 5-10% de los individuos afectados. Solo es relevante en la infancia y la primera infancia.

MONITOREO: Conocimiento clínico de que los síntomas gastrointestinales como el estreñimiento crónico pueden ser más importantes en las personas con este trastorno.

INTERVENCIÓN: Manejo como en otros que desarrollan la enfermedad de Hirschsprung.

PROBLEMA: MALABSORPCION

EXPECTATIVAS: Una pequeña minoría desconocida de personas tiene malabsorción que resulta en diarrea crónica, retraso en el crecimiento, etc.

MONITOREO: Conocimiento clínico.

INTERVENCIÓN: -

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La hipoplasia cartílago cabello siempre parece ser causada por una anomalía del gen autosómico recesivo. Esto significa que los padres de un niño afectado por lo general tendrán un 25% de probabilidad de que cada niño subsiguiente se vea afectado de manera similar. Nadie más en la familia debería tener un riesgo significativamente mayor. (Alrededor del 3-5% de las personas de familias sin otros parientes afectados tienen disomía uniparental de la región del cromosoma 9 que alberga el gen involucrado, en ese caso el riesgo de recurrencia es 0.)

Probablemente todas las personas afectadas tengan cambios en el mismo gen - RMRP. El RMRP codifica un componente del complejo ribosómico e influye tanto en el ensamblaje ribosómico como en la regulación del ciclo celular dependiente de las ciclinas. Hay algunas correlaciones de genotipo-fenotipo, pero esto aún no es lo suficientemente preciso como para recomendar las pruebas genéticas para este fin. Las mutaciones en el mismo gen pueden causar otras displasias óseas relacionadas que incluyen una displasia metafisaria inespecífica y una displasia anauxética.

La prueba genética está justificada si hay incertidumbre diagnóstica, si la familia está preocupada por el riesgo de recurrencia (evaluación para la disomía uniparental) o si se desea el diagnóstico prenatal por medios moleculares.