



Richard M. Pauli, M.D., Ph.D.,  
Midwest Regional Bone Dysplasia Clinics  
revised 8/2009

## **DISPLASIA EPIFISIARIA MÚLTIPLE HISTORIA NATURAL**

### **INTRODUCCIÓN:**

El siguiente resumen sobre las expectativas médicas de la displasia epifisiaria múltiple no es exhaustivo ni citado. Está basado en la literatura disponible así como en la experiencia de las Clínicas Regionales de Displasia Ósea de la Región Norcentral de los Estados Unidos (MRBDC, por sus siglas en inglés). Su intención es proporcionar una guía para abordar el tipo de problemas que podrían surgir en niños con este trastorno y especialmente ayudar a los médicos clínicos al momento de atender a un niño recién diagnosticado. Si tuviera preguntas específicas o quisiera conocer información más detallada, contáctese con MRBDC en la Universidad de Wisconsin – Madison [teléfono – 608 262 6228; fax – 608 263 3496; correo electrónico – [modaff@waisman.wisc.edu](mailto:modaff@waisman.wisc.edu)].

A diferencia de muchas displasias óseas, la manifestación de la displasia epifisiaria múltiple podría retrasarse y frecuentemente el diagnóstico no se hace sino hasta que el niño tiene entre 2 a 10 años de edad. El diagnóstico a menudo puede retardarse incluso más. Los primeros indicadores de la presencia de este trastorno son la marcha miopática (de pato), dificultades para correr, cojeo, rigidez de articulaciones, dolor articular (particularmente de la cadera y/o rodillas), fatiga precipitada por las actividades, y/o una desaceleración sutil en la velocidad de crecimiento.

La displasia epifisiaria múltiple es un diagnóstico descriptivo, simplemente implica que una persona tiene una displasia ósea intrínseca limitada a los extremos (epífisis) de los huesos largos y con un compromiso de la columna muy pequeño o nulo. En general, hay un retraso profundo en la maduración epifisiaria y deformidad de las epífisis. La forma mejor descrita de las varias formas clínicas de la displasia epifisiaria múltiple se conoce a menudo como el tipo Fairbank. La mayor parte de información que se presenta en este documento es principalmente aplicable a aquellas personas con este tipo de displasia epifisiaria múltiple. En la actualidad, se reconoce que la variabilidad clínica observada en la displasia epifisiaria múltiple se ve acompañada por una heterogeneidad molecular incluso mayor. Esto último se resume bajo la sección Genética y Biología Molecular en este documento.

### **PROBLEMAS MEDICOS Y PREOCUPACIONES DE LOS PADRES: QUE SE PUEDE ESPERAR**

**PROBLEMA: CRECIMIENTO**

EXPECTATIVAS: El crecimiento inicial durante los primeros meses y la primera infancia es a menudo normal. Lo usual suele ser una estatura baja mínima a moderada, y la talla en la adultez oscila entre 135 cms. a 155 cms. Una importante minoría de personas afectadas son de estatura normal. El crecimiento cefálico es normal.

CONTROL: No existen cartillas de crecimiento disponibles. Graficar el crecimiento lineal en base a estándares de crecimiento regulares podría servir de guía para saber si la velocidad de crecimiento se mantiene.

INTERVENCIÓN: No existe un tratamiento específico. La hormona de crecimiento probablemente no sea efectiva dado que este trastorno es resultado de una anomalía intrínseca del crecimiento óseo. El elongamiento de extremidades se ha utilizado ocasionalmente pero sigue siendo controversial.

**PROBLEMA: CADERAS**

EXPECTATIVAS: El dolor de caderas es frecuentemente el primero síntoma manifiesto. La rigidez, marcha anormal (miopática o de pato) y cojeo podrían también aparecer como las primeras características durante la primera infancia. Además de las anomalías intrínsecas y constantes de la cadera, la enfermedad de Perthes se manifiesta solo en una gran minoría. De hecho, la displasia epifisiaria múltiple es la causa más común de la enfermedad bilateral de Perthes. La degeneración de la cadera y osteoartritis prematura es casi uniforme, y con frecuencia se manifiesta durante el inicio de la adolescencia.

CONTROL: Se debe determinar una historia clínica de manera periódica con respecto a la severidad del dolor y las dificultades funcionales. La evaluación radiológica se puede reservar para aquellos con esos síntomas.

INTERVENCIÓN: Limitar las actividades repetitivas de soporte de peso y otras actividades que resulten en un esfuerzo repetitivo sobre las caderas, tales como saltar la soga, uso de camas elásticas, etc., puede desacelerar el cambio artrítico degenerativo. Se deben fomentar las actividades aeróbicas de bajo impacto o de impacto nulo. Los deportes de colisión y otras actividades que puedan tener como consecuencia un alto riesgo de una lesión articular deben ser prohibidas dado que dicho trauma puede predisponer aún mas los cambios artríticos degenerativos. Debido a que todos los colágenos requieren vitamina C como un co-factor para la modificación post-transicional, podría ser beneficioso dar un suplemento (una dieta rica en vitamina C; 100 mg adicional de vitamina C por día durante la adolescencia y adultez), particularmente en aquellos con mutaciones demostradas en el colágeno tipo 9. La glucosamina podría también ser de cierto beneficio para retardar el inicio o reducir la severidad de la osteoartritis, pero aun sigue siendo controversial. El manejo del dolor es el mismo que para la osteoartritis ideopática. En caso se desarrolle la enfermedad de Perthes esta debe ser tratada con métodos tradicionales (un periodo de restricción de actividades con soporte de peso y terapia física seguida de fajas de abducción). El uso de un "scooter" motorizado para la movilidad de largas distancias se justifica cuando los problemas osteoartroíticos son severos, a menudo hasta en la adolescencia. Muchos tendrán un reemplazo total de cadera frecuentemente entre los 30 y 40 años.

**PROBLEMA: OTROS SINTOMAS DE GRANDES ARTICULACIONES**

EXPECTATIVAS: La osteoartritis más generalizada es común, particularmente en rodillas y hombros. Así como se desarrolla la enfermedad de Perthes en las caderas, la osteocondritis disecante podría desarrollarse en las rodillas.

CONTROL: Monitoreo clínico. La evaluación radiológica podría ayudar a predecir la severidad de los problemas que pueden esperarse – por ejemplo, la forma del húmero proximal y la cabeza humeral es un signo excelente para evaluar la probabilidad y la severidad de una artritis de hombro más adelante en la vida; del mismo modo, el grado de fragmentación de la cabeza femoral permite predecir durante la infancia tardía cuan severos serán los cambios osteoartrotríticos en las décadas por venir.

INTERVENCIÓN: Los tratamientos usuales para la osteoartritis son aplicables, pero podrían necesitar iniciarse en la adolescencia y primeros años de adultez (ver arriba, en Caderas).

**PROBLEMA: ANOMALÍAS EN LA POSICION DE LAS PIERNAS**

EXPECTATIVAS: Con el soporte de peso en posición ortógrada casi todos desarrollan alguna anomalía de rodilla y piernas, pero estas normalmente son relativamente leves. El desarrollo de una deformidad en varo (pie equinovaro) o deformidad en valgo (rodilla zamba) es común. Podría ocurrir una deformidad progresiva y ser lo suficientemente severa en algunos niños de mayor edad como para justificar una intervención quirúrgica.

CONTROL: Monitorear clínicamente para la alineación, desarrollo del dolor crónico de rodilla, deambulación limitada (normalmente como consecuencia del dolor).

INTERVENCIÓN: La cirugía debe ser reservada para aquellos con una desalineación severa y sintomática. Existen diversas técnicas que podrían ser apropiadas las cuales incluyen el uso de 8-plates, estabilización mediante grapas compresoras (hemiepiphyseal stapling), osteotomías angulares, etc.

**PROBLEMA: CAMBIOS EN LAS ARTICULACIONES PEQUEÑAS**

EXPECTATIVAS: Las manos podrían ser cortas con dedos particularmente pequeños. Existe a menudo una hiper movilidad leve generalizada (particularmente en aquellas mutaciones del *COMP*).

CONTROL: La función normalmente es adecuada, pero algunas personas podrían experimentar dificultades motoras finas moderadas o fatiga como resultado de los esfuerzos por estabilizar las articulaciones pequeñas intrínsecamente inestables.

INTERVENCIÓN: Normalmente no se requiere ninguna. Podrían ser necesarias adaptaciones menores para las actividades motoras finas en la escuela.

**PROBLEMA: ADAPTATIVO**

EXPECTATIVAS: En general, la baja estatura no es tan severa que requiera de adaptaciones importantes del entorno.

CONTROL: Evaluar las necesidades según la edad.

INTERVENCIÓN: Adaptadores en la escuela, bancos/taburetes, etc. de ser necesario

## GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La displasia epifisiaria múltiple es relativamente común, se da aproximadamente en 1 de 10,000 personas. La displasia epifisiaria múltiple es normalmente causada por una anomalía genética autosómica dominante. Esto significa que un adulto con este trastorno tendrá una posibilidad de 50% de pasar este gen pobremente funcional a cada hijo.

Con poca frecuencia, una persona con este trastorno nacerá de padres de estatura promedio. A menudo esto surge debido a un nuevo cambio en la probabilidad (mutación) en un solo óvulo o espermatozoide que da origen a la persona afectada. Con mayor frecuencia esto se da por que existen formas recesivas autosómicas de la displasia epifisiaria múltiple. Dado que un diagnóstico correcto de los subtipos de este trastorno es tan complejo, es esencial que se realice la evaluación diagnóstica en un centro especializado de displasias óseas antes de cualquier consulta con respecto al riesgo de recurrencia.

Hasta el momento se conocen 6 diferentes genes que originan la Displasia Epifisiaria Múltiple. Estos incluyen:

1. *Proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP)*. Las mutaciones en la *COMP* también causan un trastorno ligeramente más severo, la pseudoacondroplasia. Probablemente alrededor de 15-30% de todos los casos de displasia epifisiaria múltiples resultan de cambios en la *COMP*.
2. *Col9A1, Col9A2, Col9A3*. Estos tres genes, juntos, codifican para un trímero del colágeno tipo 9. Juntos sean probablemente la segunda causa más común de la displasia epifisiaria múltiple, lo cual representa el 10-20% de los casos.
3. *Matrilin-3 (MATN3)*. Esta es una extraña causa de una displasia epifisiaria múltiple bastante leve.
4. *DTDST*. Este es el que ha sido identificado claramente como la causa de la displasia epifisiaria múltiple autosómica recesiva. Las mutaciones en este gen también causan displasia diastrófica y un número de otros trastornos de crecimiento óseo mucho más severos. Los cambios en el *DTDST* dan razón de aproximadamente el 15% de todos los casos de displasia epifisiaria múltiple.
5. Casi la mitad de todas las personas con displasia epifisiaria múltiple no tendrán un cambio identificable en ninguno de estos genes conocidos. Es por esta razón, en particular, que la displasia epifisiaria múltiple sigue siendo un diagnóstico clínico y radiológico.

Existen diferencias radiológicas sutiles entre las causas moleculares conocidas de la displasia epifisiaria múltiple. Por ejemplo, aquellos con mutaciones del *COMP* tienen más compromiso de cadera, aquellos con mutaciones del *col9* tienen más anomalías a nivel de la rodilla y aquellos con mutaciones del *DTDST* tienen una doble rótula característica. Estas y otras diferencias pueden ser utilizadas para orientar la evaluación diagnóstica molecular. Lo que es más importante, si bien las características de las diferentes formas de displasia epifisiaria múltiple coinciden, ciertas distinciones son evidentes en base al gen que origina el trastorno:

1. Aquellas personas con una anomalía en la *COMP* suelen ser de estatura más baja, mientras que aquellos en los que el trastorno es causado por *MATN3* son asociados con una estatura normal.
2. Las mutaciones del *Col9* suelen resultar en un inicio de las manifestaciones articulares más leve y tardío que otras formas.
3. La miopatía pareciera estar asociada con la displasia epifisiaria múltiple causada por cambios en *MATN3* o *col9A3*.
4. La rigidez articular, y no tanto hipermovilidad de articulaciones, se manifiesta cuando la displasia epifisiaria múltiple es causada por mutaciones en *DTDST*.
5. El pie equinovaro es común cuando se trata de displasia epifisiaria múltiple causada por mutaciones en *DTDST* pero casi nunca se observa en las otras formas.

**Comment [M1]:** Do you want t put anything in there about double patella?