



Richard M. Pauli, M.D., Ph.D.,
Midwest Regional Bone Dysplasia Clinics
revised 9/2009

DISPLASIA DIASTRÓFICA HISTORIA NATURAL

INTRODUCCIÓN:

El siguiente resumen de las expectativas médicas en la displasia diastrófica 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 displasia diastrófica es un trastorno severo de enanismo. Aunque da como resultado una estatura pequeña, de hecho, los problemas más problemáticos en este trastorno están relacionados con las articulaciones. Surge debido a un cambio genético que produce anomalías de la matriz extracelular que, a su vez, dan lugar a anomalías de las articulaciones: deformación bajo carga (como soporte de peso), movilidad anormal y cambios degenerativos tempranos y severos.

Nuestra comprensión de los problemas médicos de la displasia diastrófica depende, en gran medida, de los estudios realizados en Finlandia. Este es el trastorno de enanismo más común en aquellos de ascendencia finlandesa. Desafortunadamente, no está claro si todo lo aprendido de la evaluación en los finlandeses afectados es aplicable a personas afectadas en otros países. La mayoría de los individuos afectados de ascendencia finlandesa son homocigotos para la misma mutación en las dos copias del gen que causa la displasia diastrófica, mientras que la mayoría de los individuos en otras poblaciones tienen diversas mutaciones. Esto puede provocar diferencias en la gravedad, la variabilidad, etc., que actualmente no pueden tenerse en cuenta.

PROBLEMAS MÉDICOS Y PREOCUPACIONES DE LOS PADRES QUE SE DEBEN ANTICIPAR

PROBLEMA: CRECIMIENTO

EXPECTATIVAS: La altura promedio anticipada es de alrededor de 46-48 pulgadas. Sin embargo, existe una variabilidad extrema donde algunas personas miden más de 60 pulgadas. Hay dos tablas de crecimiento específicas para el diagnóstico disponibles; desafortunadamente, una se basa en un número limitado de individuos ($n = 72$) mientras que la otra se basa exclusivamente en individuos finlandeses. Esta última puede no ser aplicable a todas las poblaciones (y, de hecho, muestra rangos de altura considerablemente más altos de lo que parece típico en los EE. UU.).

MONITOREO: El monitoreo de la talla/altura debe ocurrir al menos cada seis meses usando una de las tablas de crecimiento lineal específicas para diagnóstico disponibles.

INTERVENCIÓN: como una anomalía intrínseca del hueso y el cartílago, no se esperaría que la terapia con hormona de crecimiento sea beneficiosa. No se han llevado a cabo ensayos con la hormona del crecimiento. El alargamiento de las extremidades, que puede ser una consideración en algunas displasias óseas, no se ha utilizado en la displasia diastrófica y es probable que esté contraindicado dada la respuesta a la cirugía en general (ver a continuación).

PROBLEMA: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y FUNCIÓN COGNITIVA

EXPECTATIVAS: No hay anomalías del cerebro, no hay riesgo de hidrocefalia y no hay riesgo significativo de anomalías cognitivas.

MONITOREO: Anticipar los retrasos motores gruesos y finos severos basados en diferencias biofísicas; por ejemplo, la edad promedio para caminar de forma independiente es de alrededor de 24 meses. Existen estándares crudos específicos de diagnóstico para el desarrollo motor.

INTERVENCIÓN: La fisioterapia con actividades *suaves* de rango de movimiento debe comenzar temprano en la vida. La terapia ocupacional para las actividades de la vida diaria y para las necesidades motoras finas y adaptativas, particularmente relacionadas con anomalías en las manos, será necesaria más adelante.

PROBLEMA: RESPIRATORIO

EXPECTATIVAS: La laringotraqueobroncomalacia es común en la infancia. De hecho, el aumento de la mortalidad que parece estar presente en el primer año de vida puede surgir únicamente sobre la base de un compromiso de las vías respiratorias no apreciado.

MONITOREO: La evaluación histórica y clínica del estado respiratorio se debe realizar a comienzos de la infancia.

INTERVENCIÓN: si el estridor o dificultad respiratoria parecen aparentes, se debe obtener la participación de un neumólogo pediátrico.

PROBLEMA: PALADAR

EXPECTATIVAS: Alrededor del 30-60% tiene el paladar hendido.

MONITOREO: Evaluación física temprana.

INTERVENCIÓN: Si está presente, la hendidura debe cerrarse en el momento habitual. Si está presente, existe un alto riesgo de disfunción del oído medio. Cualquier niño con anomalía palatina debe someterse a una audiometría conductual y a una timpanometría a partir de los 9-12 meses de edad y aproximadamente cada 6 meses a partir de entonces. Si se desarrolla otitis serosa persistente, es apropiada una miringotomía temprana y la colocación de un tubo.

PROBLEMA: **DENTAL Y ORTODONCIA**

EXPECTATIVAS: Aproximadamente un tercio tendrá hipodoncia. Muchos desarrollarán anomalías en la mordida, más comúnmente un paladar anterior estrecho, mordida abierta y mordida cruzada.

MONITOREO: Evaluación inicial de odontología y ortodoncia pediátrica alrededor de los 5 años de edad.

INTERVENCIÓN: La expansión palatal puede ser una opción. Por lo general, se necesitará la ortodoncia tradicional. La cirugía ortognática es apropiada en algún momento en la infancia posterior o a principios de la edad adulta.

PROBLEMA: **ANORMALIDADES EN EL OÍDO**

EXPECTATIVAS: La mayoría de los bebés desarrollan cambios quísticos en las orejas. Estos no tienen importancia funcional. Con el tiempo, estos se transformarán en orejas rígidas de "coliflor".

MONITOREO: Anticipar dichos cambios para los padres.

INTERVENCIÓN: Estos pueden surgir debido a una predisposición al daño del microcartilago secundario a un traumatismo menor. Lo más probable es que los cambios quísticos se presenten por el roce de las orejas contra las sábanas de la cama. Si los padres lo desean, se pueden fabricar "orejeras" para proteger los oídos durante los primeros meses de vida. Es menos probable que se produzcan cambios quísticos después de esto. Si se desarrollan cambios quísticos, no deben punzarse, drenarse, etc., ya que esos tratamientos conllevan el riesgo de una mayor deformación, infección, etc.

PROBLEMA: **COLUMNA CERVICAL**

EXPECTATIVAS: La espina bífida cervical es extremadamente frecuente y aparentemente no tiene importancia clínica. Casi todos los bebés tendrán cifosis de la columna cervical con un ápice en la región cervical media. En alrededor del 20-30% esto progresará y persistirá a través de la niñez; en el resto hay una resolución espontánea. Además, hay un estrechamiento intrínseco del canal espinal en la región cervical y, en algunos casos, una inestabilidad leve. Estas tres características, juntas, significan que aquellos con cifosis severa están en riesgo de compromiso neurológico secundario a la compresión de la médula espinal y a la compresión medular inferior,

así como en riesgo incrementado de anormalidad neurológica precipitada por trauma. El mayor riesgo parece estar en la primera infancia hasta mediados de la niñez, ya que después de eso, el aumento de los cambios degenerativos anula la inestabilidad anormal de la columna cervical que está inicialmente presente.

MONITOREO: Las radiografías de la columna cervical lateral (flexión, neutro y extensión) deben completarse a los 3 meses, 6 meses y cada 6 meses a partir de entonces hasta alrededor de los 4 años de edad. En aquellos con cifosis marcada, se debe realizar un examen neurológico cuidadoso para detectar signos de mielopatía cervical cada 3 a 6 meses. En aquellos con cifosis, se debe evaluar con la familia el cuidado especial para prevenir lesiones de cabeza y cuello.

INTERVENCIÓN: En caso de que se desarrolle algún signo de mielopatía cervical, será necesaria la fusión cervical con o sin descompresión, a veces de urgencia.

PROBLEMA: COLUMNA TORACOLUMBAR

EXPECTATIVAS: La escoliosis o cifoscoliosis es extremadamente común, con alrededor de 7 de cada 8 individuos que muestran una curvatura significativa. La cifoscoliosis puede aparecer muy temprano, a menudo dentro de los primeros dos años de vida, donde alrededor del 10% muestra una curva muy temprana y rápidamente progresiva.

MONITOREO: la evaluación clínica debe realizarse por lo menos cada seis meses, con radiografías siempre que surja evidencia clínica de desarrollo de una curva. El monitoreo debe ser compulsivo (por ejemplo, reevaluaciones clínicas y radiológicas cada 6 meses) en aquellos que desarrollen curvas, de manera que se pueda llevar a cabo una fusión quirúrgica oportuna.

INTERVENCIÓN: a menudo será necesario el uso de aparatos ortopédicos, aunque en general los resultados de los aparatos ortopédicos han sido desalentadores. En el mejor de los casos, los aparatos ortopédicos pueden retrasar el momento de la intervención quirúrgica. Con frecuencia, se necesitarán abordajes quirúrgicos combinados anteriores y posteriores.

PROBLEMA: CADERAS

EXPECTATIVAS: Algunos recién nacidos tendrán contracturas severas de flexión de cadera. En la mayoría de los casos, las contracturas de flexión de cadera, si no están presentes inicialmente, se desarrollan temprano. La displasia de cadera se desarrolla en muchos casos, a menudo en el momento de asumir la postura ortógrada. A veces habrá una dislocación franca. Con mayor frecuencia habrá cambios degenerativos progresivos. Con frecuencia se hace evidente la necrosis avascular.

MONITOREO: Evaluar la movilidad de la cadera en la infancia. La evaluación ortopédica y radiológica de las caderas debe realizarse durante el primer año de vida, de nuevo después de la asunción de la postura ortógrada y, posteriormente, al menos una vez al año.

INTERVENCIÓN: La fisioterapia suave para las contracturas de flexión de cadera puede tener un beneficio modesto. Existe una gran controversia sobre la mejor manera de manejar los problemas crónicos y progresivos de la cadera (cambios displásicos, limitación progresiva del movimiento). Algunos abogan por cirugías óseas agresivas y secuenciales, mientras que otros

sospechan que tales cirugías finalmente no resultan en una mejora marcada de la función. La experiencia limitada sugiere que las liberaciones extensas de tejido blando (similares a las que se usan en niños con parálisis cerebral) pueden ser de algún beneficio. La artroplastia total de cadera se puede realizar con éxito en adultos.

PROBLEMA: RODILLAS

EXPECTATIVAS: Inicialmente hay inestabilidad de la rodilla. Luego, con el tiempo, se desarrolla la rigidez. Debido a la presencia de contracturas de flexión de cadera, contracturas de flexión de rodilla y deformidad equina de los pies, los individuos a menudo tendrán una "postura en Z" metaestable - secundaria a la flexión en la cadera, flexión en la rodilla y la marcha con los dedos del pie. Algunas veces hay una dislocación franca y persistente de la rótula. En la niñez posterior surgen cambios artríticos degenerativos.

MONITOREO: Se debe realizar una evaluación de la movilidad de la rodilla en la infancia y a lo largo de la niñez. La evaluación ortopédica de las rodillas debe ocurrir dentro de los primeros dos años de vida, y luego al menos una vez al año.

INTERVENCIÓN: No está claro qué se debe hacer, si es que se debe hacer algo relacionado con las anomalías de la posición y función de la rodilla. Se deben considerar las osteotomías de extensión en caso las contracturas de flexión de la rodilla son lo suficientemente severas como para limitar la deambulación. La luxación rotuliana podría ser tratada quirúrgicamente de manera efectiva. La artroplastia total de rodilla se puede realizar con éxito en adultos.

PROBLEMA: PIE EQUINVARO (PIE ZAMBO)

EXPECTATIVAS: Más del 90% nacen con la anomalía de pie equinvaro, generalmente severa y usualmente asociada con una mala posición del dedo gordo del pie.

MONITOREO: Evaluar clínicamente.

INTERVENCIÓN: A menudo el pie equinvaro es resistente a las cirugías habituales y con frecuencia recurrirá después de la cirugía. Inicie la terapia física para el rango de movimiento inmediatamente. Anticipe la corrección quirúrgica ortopédica temprana, que deberá ser agresiva y radical. Dicha cirugía solo debe ser realizada por un ortopedista pediátrico experimentado. A menudo se necesitarán múltiples cirugías con varios procedimientos de salvamento utilizados en un intento por establecer pies plantígrados. Por lo general se necesitan zapatos hechos a medida.

PROBLEMA: MANOS

EXPECTATIVAS: Los pulgares de 'autoestopista' son casi constantes. Es habitual la camptodactilia de extensión generalizada (dedos fijos en extensión).

MONITOREO: Evaluación clínica

INTERVENCIÓN: La fisioterapia con actividades suaves de rango de movimiento que comienza a temprana edad puede ser de beneficio limitado. Se necesitará terapia ocupacional para las necesidades de motricidad fina y adaptativas relacionadas con anomalías de la mano. Es posible

que se necesiten varios dispositivos de adaptación, aunque los niños a menudo muestran habilidades motoras finas notables a pesar de las severas anomalías de posición y movilidad. Permitir que los niños encuentren estrategias alternativas de adaptación para compensar su limitada movilidad de los dedos es apropiado. La cirugía probablemente siempre esté contraindicada y puede causar más daño.

PROBLEMA: ARTRALGIAS MIGRATORIAS

EXPECTATIVAS: Ha habido poca documentación sobre este problema, pero parece ser bastante común.

MONITOREO: -

INTERVENCIÓN: El uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos parece ser efectivo. Las artralgias matutinas pueden verse beneficiadas por el uso de una espuma acústica tipo cartón de huevos, baños calientes a primera hora de la mañana, etc.

PROBLEMA: RIESGO DE LA CIRUGÍA

EXPECTATIVAS: Aunque controvertida, la experiencia y la base molecular de la displasia diastrófica sugieren que los individuos con este trastorno no pueden responder normalmente al daño cartilaginoso. Es concebible que esta sea la razón por la cual los resultados de la cirugía a menudo son decepcionantes. De hecho, esto sugiere que se debe realizar el menor número posible de procedimientos óseos y cartilaginosos.

MONITOREO: -

INTERVENCIÓN: Limite el número de cirugías en el hueso y cartílago a aquellas claramente esenciales para la función.

PROBLEMA: ADAPTACION

EXPECTATIVAS: Pueden surgir considerables necesidades de adaptación psicológica y física más adelante en la niñez.

MONITOREO: Evaluar las necesidades apropiadas para cada edad.

INTERVENCIÓN: Adaptaciones en la escuela, taburetes, adaptaciones para ir al baño, adaptaciones para vestirse y desvestirse, monitoreo de terapia ocupacional, scooter motorizado para movilidad de larga distancia, participación de los maestros, participación de Little People of America.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La displasia diastrófica siempre es un trastorno autosómico recesivo. Como con otras condiciones recesivas, existe un riesgo del 25% de que los hermanos de un individuo afectado se vean afectados de manera similar. Ningún otro miembro de la familia debería tener un riesgo

sustancialmente mayor. Como se señaló, el gen de la displasia diastrófica es mucho más común en los finlandeses (presumiblemente secundario al efecto fundador).

Ahora se sabe que la displasia diastrófica es causada por mutaciones en lo que se denomina el Transportador de Sulfato de la Displasia Diastrófica (DTDST). Las mutaciones en ambas copias de este gen provocan una menor disponibilidad de sustratos para la sulfatación y una disminución secundaria de la sulfatación de los proteoglicanos. Otras mutaciones más severas en este mismo gen resultan en otros desórdenes raros y más severos del crecimiento óseo incluyendo atelosteogénesis tipo II y acondrogénesis tipo I-B, mientras que las mutaciones más leves causan un tipo recesivo de displasia epifisaria múltiple.

El diagnóstico prenatal (y el diagnóstico preimplantacional utilizando tecnologías de reproducción asistida) puede realizarse mediante análisis genético. La ecografía es también un método de diagnóstico prenatal de alta precisión.