

Desarrollo del esqueleto

Kornellis A. Poelstra, MD, PhD

I. Desarrollo del cartílago y del hueso

A. Formación del esqueleto óseo

1. La formación ósea intramembranosa se realiza mediante la formación de una matriz osteoide calcificada dentro de un entramado de cartílago por parte de los osteoblastos. Este tipo de formación ósea puede observarse en las superficies periósticas del hueso y también en algunas zonas de la pelvis, la escápula, la clavícula y el cráneo.
2. La osificación endocondral se produce en los cartílagos de crecimiento y en el interior del callo de fractura, y se caracteriza por la producción de osteoide por parte de los osteoblastos sobre, no dentro, de un entramado de cartílago. Más adelante, el entramado de cartílago se reabsorbe.

B. Desarrollo vertebral y desarrollo de las extremidades (Tabla 1)

1. Cuatro semanas de gestación:
 - a. La extremidad de los vertebrados comienza como una evaginación en la pared lateral del cuerpo.
 - b. La formación de la extremidad está controlada en los tres ejes cardinales del desarrollo de la misma: proximal-distal, anterior-posterior y dorsal-ventral.
 - c. Las interacciones entre el ectodermo y el mesodermo caracterizan el desarrollo a lo largo de cada uno de estos ejes y están dirigidas por la interacción de factores de crecimiento de fibroblastos, proteínas morfogenéticas óseas y varios genes homeobox.
2. Seis semanas de gestación:
 - a. Las condensaciones mesenquimatosas que representan las extremidades y los dedos se condifican.

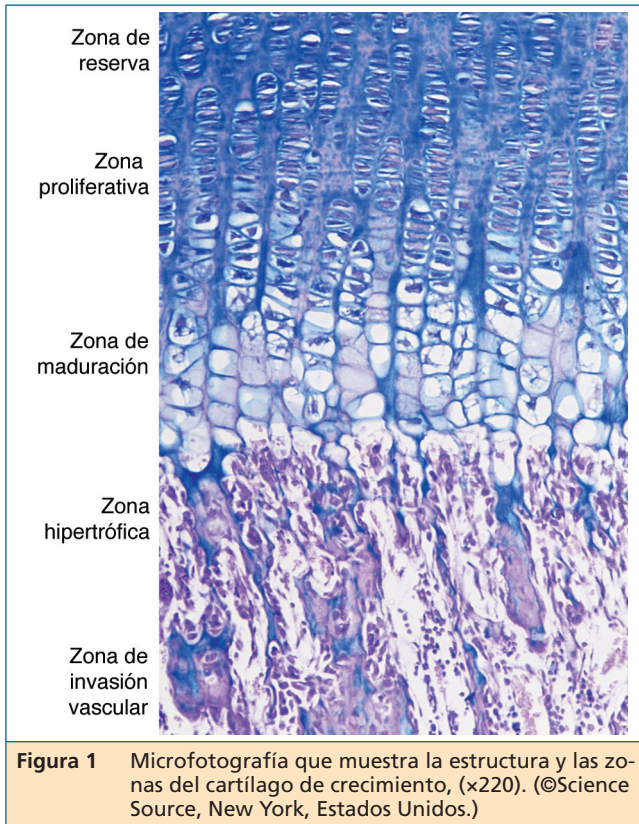
- b. Las células mesenquimatosas se diferencian en condrocitos.
3. Siete semanas de gestación:
 - a. Los condrocitos se hipertrofian y la matriz local empieza a calcificarse.
 - b. Se forma de modo circunferencial una cubierta perióstica de hueso alrededor de la zona diafisaria central de cada primordio, y empieza la formación ósea intramembranosa mediante osificación directa.
4. Ocho semanas de gestación:
 - a. Se produce la invasión vascular del primordio cartilaginosa conforme los brotes capilares se expanden a través de la cubierta perióstica.
 - b. Los capilares aportan precursores hematogénos de osteoblastos y osteoclastos, y de este modo crean un centro de osificación primario. Este proceso comienza en el húmero, y señala la transición del período embrionario al período fetal.

Tabla 1

Desarrollo embriológico de la extremidad

Semanas de gestación	Principales eventos biológicos
4	La extremidad comienza como una evaginación en la pared lateral del cuerpo
6	Aparecen condensaciones mesenquimatosas que representan las extremidades y los dedos Las células mesenquimatosas se diferencian en condrocitos
7	Los condrocitos se hipertrofian y la matriz local empieza a calcificarse Se forma una cubierta perióstica del hueso alrededor de la zona central diafisaria de cada primordio Empieza la formación ósea intramembranosa mediante osificación directa
8	Invasión vascular del primordio cartilaginosa Los capilares aportan células precursoras. Aparece el centro de osificación primario

Dr. Poelstra o un familiar inmediato ha recibido regalías de DePuy; es miembro del grupo de oradores o ha realizado presentaciones remuneradas por cuenta de DePuy; y sirve como consultor remunerado o es empleado de DePuy.



II. Cartílago de crecimiento normal

A. Estructura, organización y función

1. La función del cartílago de crecimiento está relacionada con su estructura. En su forma más simple, el cartílago de crecimiento comprende tres zonas diferenciadas histológicamente rodeadas por un componente fibroso y limitadas por un componente metafisario óseo.
2. Las tres zonas celulares del cartílago de crecimiento son la zona de reserva, la zona proliferativa y la zona hipertrófica (**Figura 1**).
 - a. La zona de reserva está junto al centro de osificación secundario y se caracteriza por una distribución dispersa de células en una matriz abundante.
 - La proliferación celular en esta zona es esporádica, y los condrocitos en esta región no contribuyen al crecimiento longitudinal.
 - Esta zona tiene el contenido más elevado de colágeno tipo II.
 - La vascularización de esta zona depende de ramas terminales de la arteria epifisaria, que entran en el centro de osificación secundario.
 - b. La zona proliferativa se caracteriza por columnas longitudinales de células aplanadas. La célula más alta de cada columna es la célula progenitora, que es responsable del crecimiento longitudinal.
 - El crecimiento longitudinal total del cartílago de crecimiento depende del número de divisiones celulares de la célula progenitora.
 - La tasa de división de las células está influenciada por factores mecánicos y hormonales.
 - La matriz de la zona proliferativa comprende una disposición no uniforme de fibrillas de colágeno y de vesículas de matriz.
 - Los condrocitos de la zona proliferativa también están vascularizados por ramas terminales de la arteria epifisaria. Sin embargo, estos vasos no entran en la zona proliferativa sino que terminan en la célula más alta. Estos vasos aportan el oxígeno y los nutrientes que facilitan la división celular y la producción de matriz que tienen lugar dentro de esta zona.
 - c. Las células de la zona hipertrófica son de 5 a 10 veces más grandes que las de la zona proliferativa. Debido al crecimiento en las columnas, ésta es la zona más débil. Las fracturas

C. Formación de hueso endocondral y de los centros de osificación

1. Conforme avanza el desarrollo, los osteoblastos producen una matriz osteoide sobre la superficie de las barras cartilaginosas calcificadas y forman las trabéculas primarias de hueso endocondral.
2. Los osteoclastos ayudan a formar el canal medular mediante resorción de hueso trabecular primario. Este proceso de formación y resorción aumenta de tamaño el centro de osificación primario de modo que se convierte en la región de crecimiento.
3. Estas regiones de crecimiento se diferencian aún más y se convierten en cartílagos de crecimiento bien definidos.
4. La división de las células en el interior del cartílago de crecimiento está acoplada con el depósito de hueso en el lado metafisario del cartílago, lugar donde comienza el crecimiento de un hueso largo.
5. En un momento concreto en el desarrollo de cada hueso largo, aparece un centro de osificación secundario dentro de la condroepífisis.
6. El centro de osificación secundario crece habitualmente de modo esférico y es responsable del crecimiento centrípeto del hueso largo.
7. Las tasas de división dentro de los centros de osificación determinan en última instancia el contorno global de cada articulación.

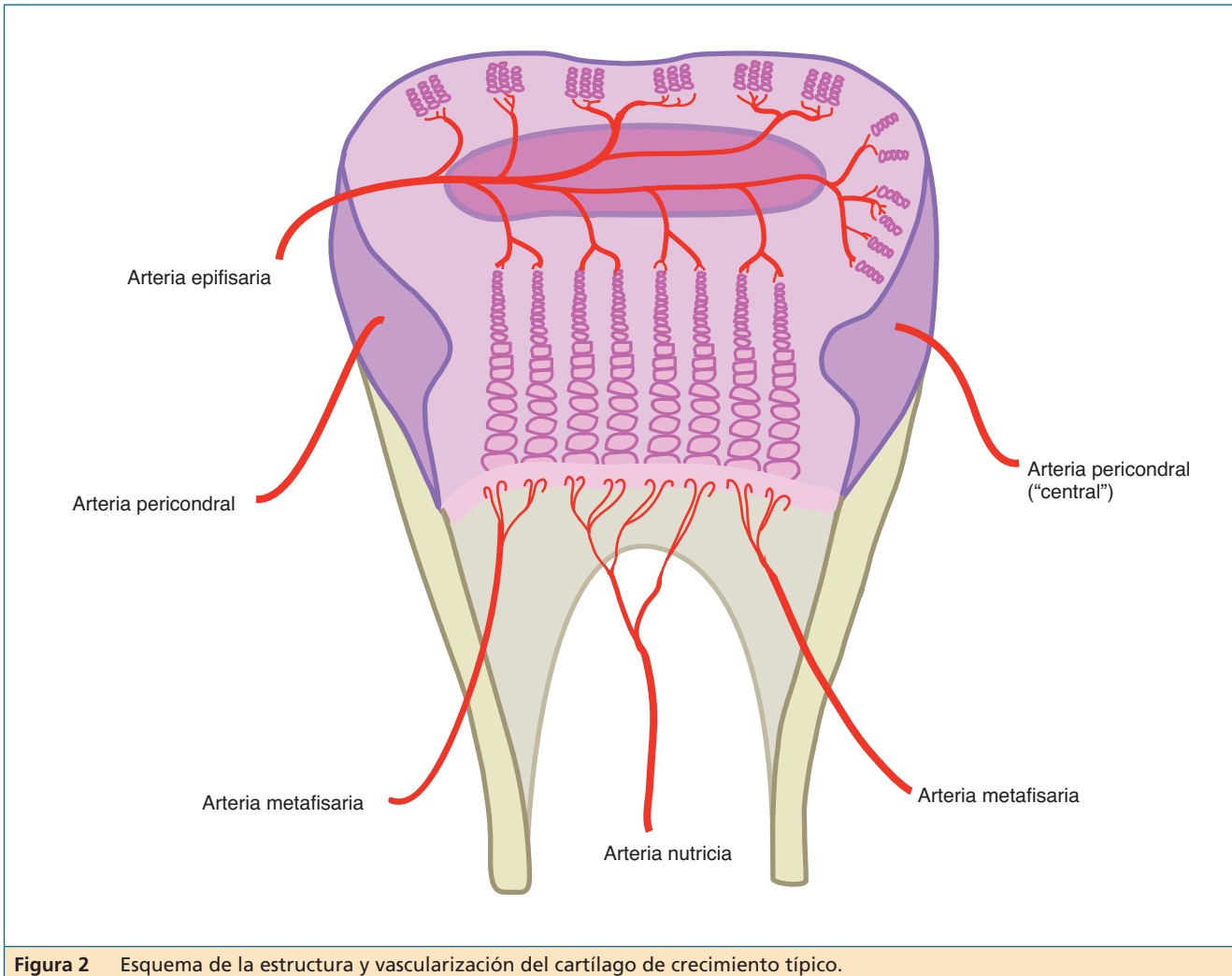


Figura 2 Esquema de la estructura y vascularización del cartílago de crecimiento típico.

en el cartílago de crecimiento se producen a través de esta capa.

- La función de los condrocitos de la zona hipertrófica es la síntesis de nuevas proteínas de la matriz.
- La zona hipertrófica tiene el contenido más alto de enzimas glucolíticas, y los condrocitos participan en la mineralización de la matriz mediante la síntesis de fosfatasa alcalina, proteasas neutras y colágeno tipo X.
- La zona hipertrófica es avascular.

3. Metáfisis

- a. La metáfisis empieza distal a la zona hipertrófica y remueve la matriz cartilaginosa mineralizada de la zona hipertrófica.
- b. La metáfisis está implicada también en la formación ósea y en la remodelación histológica de las trabéculas esponjosas.
- c. La arteria nutricia principal del hueso largo entra en la región central de la diáfisis, después

se bifurca y emite una rama dentro del canal medular para cada metáfisis.

- d. Las asas capilares de estas arterias terminan en la interfase hueso-cartílago del cartílago de crecimiento (**Figura 2**).
4. La periferia del cartílago de crecimiento se encuentra rodeada por el surco de Ranvier y el anillo pericondral de LaCroix.
 - a. Hay tres tipos células en el surco de Ranvier: una célula tipo osteoblasto, una célula tipo condrocito y una célula tipo fibroblasto.
 - b. Estas células están activas en la división celular y contribuyen a la formación ósea, al crecimiento latitudinal y al anclaje al pericondrio.
 - c. El anillo de LaCroix es una estructura colágena fibrosa en continuidad tanto con el surco de Ranvier como con la metáfisis. Actúa como soporte mecánico en la unión hueso-cartílago.

B. Bioquímica

1. Zona de reserva:

- a. La zona de reserva tiene el contenido más bajo de calcio iónico e intracelular.
 - b. La tensión de oxígeno es baja en esta zona.
2. Zona proliferativa:
- a. La tensión de oxígeno es máxima en esta zona debido a su abundante vascularización.
 - b. La presencia de abundantes depósitos de glucógeno y una tensión de oxígeno alta mantienen el metabolismo aeróbico en el condrocito proliferativo.
3. Zona hipertrófica:
- a. La tensión de oxígeno en la zona hipertrófica es baja debido a la naturaleza avascular de esta región. La producción de energía en la zona hipertrófica se realiza mediante glucólisis anaeróbica del glucógeno almacenado en la zona proliferativa porque la tensión de oxígeno es baja.
 - b. En la parte alta de la zona hipertrófica tiene lugar un cambio de producción de trifosfato de adenosina (ATP) a producción de calcio. Cuando los depósitos de glucógeno están vacíos, se libera calcio. Este es el mecanismo por el que se calcifica la matriz.
 - c. La región de la zona hipertrófica en la que tiene lugar la mineralización se denomina zona de calcificación provisional.
 - d. El deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral (DECF) implica una anomalía de la zona hipertrófica.
4. Recambio de la matriz de cartílago:
- a. En el recambio de la matriz del cartílago participan varias enzimas, incluyendo metaloproteinasas, que dependen de la presencia de calcio y zinc para su actividad. La colagenasa, la gelatinasa y la estromelina son producidas en forma inactiva por los condrocitos del cartílago de crecimiento y después son activadas por interleucina-1, plasmina o inhibidor tisular de metaloproteinasas.
 - b. La metáfisis (que se caracteriza por metabolismo anaeróbico, estasis vascular y tensión de oxígeno baja por la escasa irrigación sanguínea de esta región) reabsorbe la matriz de cartílago calcificada así como el último tabique transversal no mineralizado de la zona hipertrófica.
 - c. La porción no mineralizada es reabsorbida por enzimas lisosómicas, y las lagunas cartilagosas son invadidas por células endoteliales y perivasculares.
 - d. Una vez acabado el proceso de reabsorción, los osteoblastos comienzan el proceso de remodelación en el cual los osteoblastos depo-

sitan progresivamente hueso sobre la plantilla de cartílago, creando una zona de hueso reticular sobre un eje central que se denomina hueso trabecular primario. El hueso trabecular primario sufre una reabsorción por la actividad osteoclástica y es sustituido por hueso laminar, el cual representa las trabéculas óseas secundarias.

- e. Este proceso de remodelación ocurre alrededor de la periferia y en las regiones subperiósticas de la metáfisis y provoca una forma de embudo, un estrechamiento del diámetro de la metáfisis en su unión con la diáfisis.

C. Fisiopatología

1. Aspectos generales:

- a. La mayor parte de las anomalías del cartílago de crecimiento pueden atribuirse a un defecto en el interior de una zona específica o a una alteración funcional concreta en el sistema.
- b. La mayor parte de las anomalías del cartílago de crecimiento afectan a la zona de reserva. Sin embargo, hasta ahora no hay evidencia firme de que algún proceso patológico histopatológico sea exclusivo de la zona de reserva.
- c. No obstante, cualquier proceso patológico que afecte a la matriz tendrá repercusión en la zona proliferativa.

2. Acondroplasia (Tabla 2 y Figura 3):

- a. Tiene su origen en los condrocitos de la zona proliferativa.
- b. Esta enfermedad está causada habitualmente por una sustitución de un solo aminoácido, que provoca un defecto en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-3 (FGFR-3).

3. Condrodisplasia metafisaria de Jansen:

- a. Una mutación en el receptor de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) afecta al proceso de retroalimentación negativa en el que la PTHrP ralentiza la conversión de los condrocitos proliferantes en condrocitos hipertróficos..
- b. La mutación en el receptor produce un estado activo continuo que es el fundamento molecular de la condrodisplasia metafisaria de Jansen. En esta enfermedad puede haber hipercalcemia e hipofosfatemia porque este receptor es un receptor compartido con la PTH.

D. Mineralización del cartílago de crecimiento

1. La mineralización del cartílago de crecimiento es un proceso singular debido a la vascularización especializada del cartílago de crecimiento, su metabolismo energético específico y su manejo de los depósitos intracelulares de calcio.

Tabla 2

Displasias esqueléticas asociadas a defectos genéticos			
Trastorno genético	Mutación genética	Defecto funcional	Fenotipos característicos
Acondroplasia	FGFR-3	Inhibición de la proliferación del condrocito	Talla baja (displasia esquelética), cabeza normal o grande, acortamiento rizomélico de las extremidades (especialmente el brazo y el muslo), tronco de tamaño normal
Displasia tanatofórica	FGFR-3	Inhibición de la proliferación del condrocito	Enanismo grave (notable acortamiento de las extremidades, tórax pequeño y cabeza relativamente grande) Mortal después del nacimiento por compromiso respiratorio
Hipocondroplasia	FGFR-3	Inhibición de la proliferación del condrocito	Enanismo más leve que la acondroplasia
Seudoacondroplasia	COMP	Anomalía de formación del cartílago	Talla baja (displasia esquelética) Acortamiento rizomélico de las extremidades, proporciones corporales similares a la acondroplasia pero sin los rasgos faciales distintivos de la acondroplasia Artrosis prematura
Displasia epifisaria múltiple	COMP o colágeno tipo IX	Anomalía de formación del cartílago	Talla baja (displasia esquelética) Artrosis prematura
Displasia espondiloepifisaria	Colágeno tipo II	Defecto en la formación de la matriz de cartílago	Talla baja (displasia esquelética), tronco corto Malformación vertebral, coxa vara, miopía y degeneración retiniana
Displasia diastrófica	Transportador de sulfato	Defecto en la sulfatación de los proteoglicanos	Acondroplasia tipo Fraccato, enanismo, eritroblastosis fetal
Condrodisplasia metafisaria de Schmid	Colágeno tipo X	Defecto en la formación de la matriz de cartílago	Talla baja, coxa vara, genu varo, afectación de las metafisis de los huesos largos pero no de la columna vertebral Menos grave que el tipo Jansen—sin la calcificación metafisaria desorganizada que ocurre en el tipo Jansen
Condrodisplasia metafisaria de Jansen	Receptor PTHrP/PTH	Defecto funcional de la PTH	Extremidades cortas, anomalías faciales características y malformaciones esqueléticas adicionales Huesos escleróticos en los huesos craneales posteriores, que puede causar ceguera o sordera Hipercalcemia
Displasia cleidocraneal	Runx2 (cbfa-1)	Alteración de la osificación intramembranosa	Alteración de la osificación intramembranosa Hipoplasia o aplasia de las clavículas, suturas craneales abiertas, hipoplasia facial leve, sínfisis del pubis ancha, talla ligeramente baja, anomalía dental, anomalía vertebral

COMP = proteína oligomérica de la matriz de cartílago; FGFR-3 = receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = proteína relacionada con la PTH

2. Los factores principales que influyen en la mineralización del cartílago de crecimiento son la homeostasis del calcio intracelular, las vesículas de matriz extracelular y las macromoléculas extracelulares. Este proceso está regulado también por distintos factores microambientales y hormonas sistémicas.

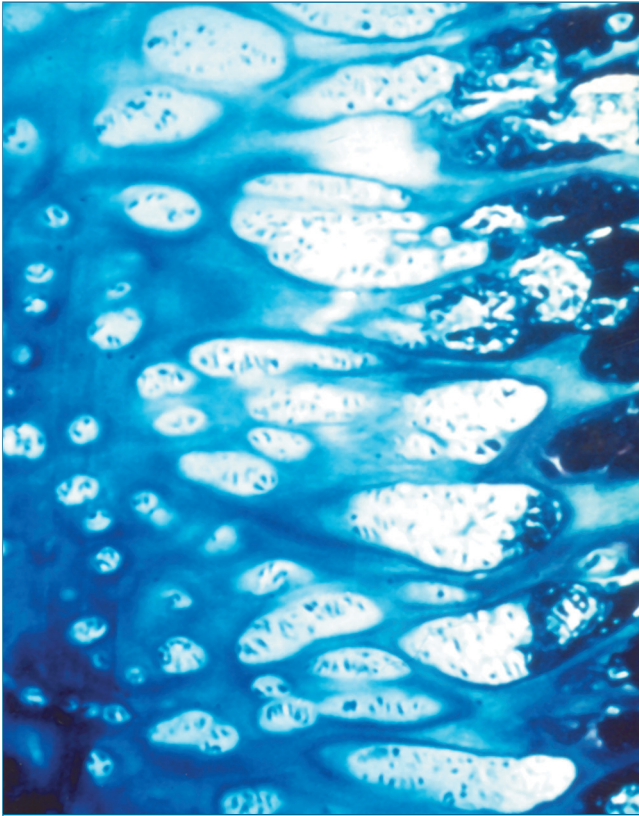


Figura 3 Imagen histológica que muestra la disposición desorganizada observada en la acondroplasia. Compárese con la estructura organizada observada en la figura 1 (Reproducida con autorización de Iannotti JP, Goldstein S, Kuhn J, Lipiello L, Kaplan FS, Zaleske DJ: The formation and growth of skeletal tissues, en Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR (eds): *Orthopaedic Basic Science: Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*, ed 2. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2000, p 103.)

a. Calcio intracelular:

- El papel del calcio intracelular en la mineralización de la matriz es tan importante que las mitocondrias de los condrocitos están especializadas en el transporte de calcio.
- En comparación con las de las células que no se mineralizan, las mitocondrias de los condrocitos tienen más capacidad de acumulación de calcio así como la propiedad de almacenar calcio de forma lábil para poder liberarlo con facilidad.
- Los estudios histológicos han demostrado que el calcio mitocondrial se acumula en los dos tercios superiores de la zona hipertrófica, encontrándose mermado en los condrocitos de la parte inferior.
- Cuando se libera calcio mitocondrial en las células inferiores se produce la mineralización de la matriz (**Figura 4**).

b. Vesículas de la matriz extracelular:

- No está claro el lugar inicial de calcificación de la matriz, aunque algunos hallazgos sugieren la implicación de la vesícula de matriz en este proceso.
- Las vesículas de la matriz contienen abundante fosfatasa alcalina y proteasas neutras, que son fundamentales para promover la mineralización.

c. Macromoléculas extracelulares:

- La mayor parte del colágeno en la zona hipertrófica es de tipo II. No obstante, los condrocitos hipertróficos terminales también producen y secretan colágeno tipo X.
- La aparición de este colágeno en la matriz da comienzo a la osificación endocondral.

III. Efectos de las hormonas y de los factores de crecimiento en el cartílago de crecimiento

A. Influencia en la mecánica del cartílago de crecimiento

1. Se ha comprobado que las hormonas, los factores de crecimiento y las vitaminas influyen en el cartílago de crecimiento mediante mecanismos como proliferación y maduración de los condrocitos, síntesis de macromoléculas, homeostasis intracelular del calcio y mineralización de la matriz.
2. Cualquier zona del cartílago de crecimiento puede recibir la influencia de uno o más factores que ayudan a determinar las características citológicas específicas de dicha zona. Estos factores pueden ser exógenos o endógenos al cartílago de crecimiento.

- a. Los factores paracrinos son producidos por un tipo de célula dentro del cartílago de crecimiento y actúan dentro del cartílago de crecimiento, pero sobre otro tipo de célula.
- b. Los factores autocrinos actúan sobre las células que los producen.

B. Hormonas tiroideas y PTH

1. Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), actúan en los condrocitos de la zona hipertrófica superior y proliferativa mediante un efecto endocrino sistémico.
 - a. La tiroxina es esencial para el crecimiento del cartílago. Aumenta la síntesis de ADN en las células de la zona proliferativa e influye en la maduración celular aumentando la síntesis de glicosaminoglicanos, la síntesis de colágeno y la actividad de la fosfatasa alcalina.
 - b. El exceso de T4 aumenta el catabolismo proteico. Una deficiencia de T4 provoca retraso del crecimiento, cretinismo y una degradación anómala de los mucopolisacáridos.

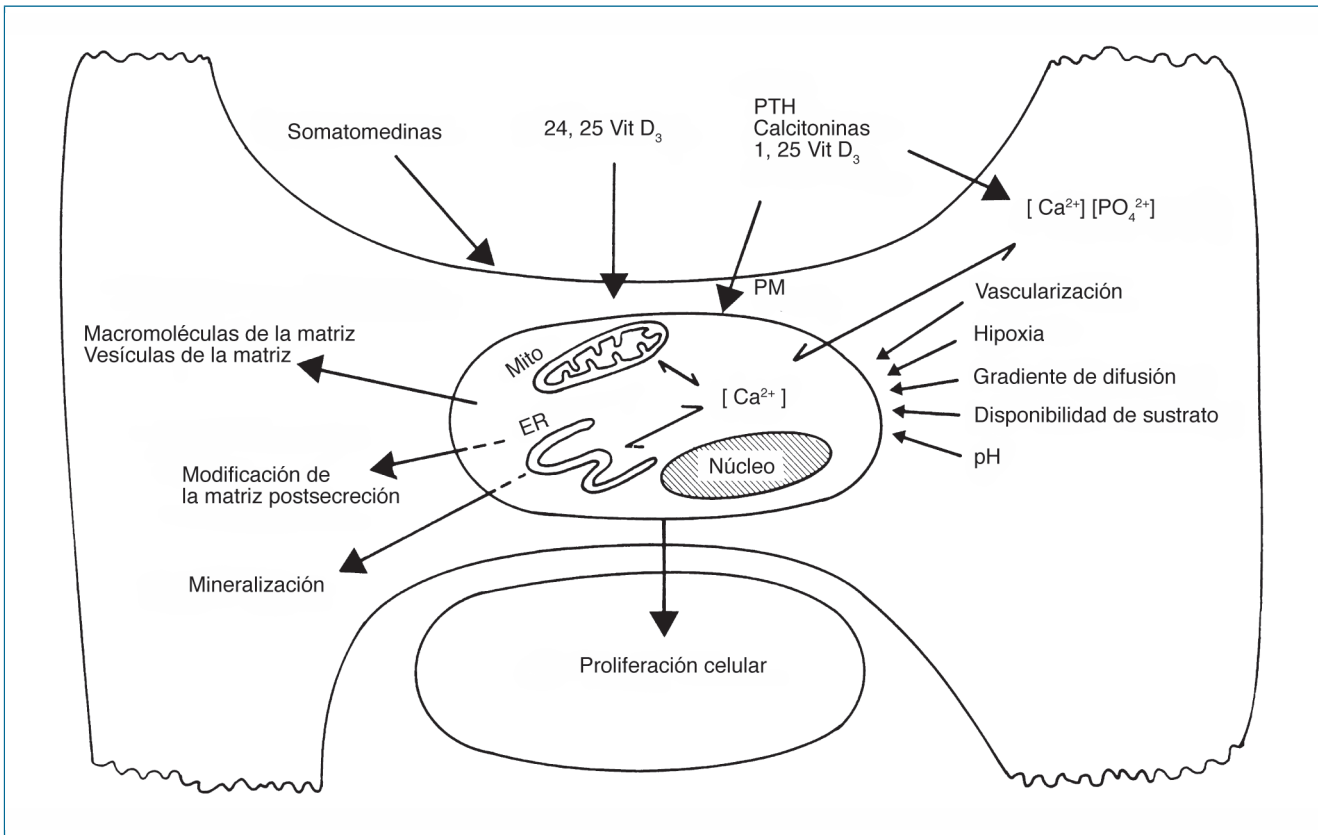


Figura 4 Ilustración de los factores que influyen en la mineralización de la matriz y en la función del condrocito del cartilago de crecimiento. ER: retículo endoplásmico, Mito: mitocondria N: núcleo, PM: membrana plasmática, PTH: hormona paratiroidea. (Adaptada con autorización de Iannotti JP: Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North Am* 1990;21:1-17.)

2. La PTH actúa también sobre los condrocitos de la zona hipertrófica superior y proliferativa.
 - a. La PTH tiene un efecto mitógeno directo en los condrocitos epifisarios. Además, la PTH estimula la síntesis de proteoglicanos mediante un aumento del calcio iónico intracelular y la estimulación de la proteínasina C.
 - b. La PTHrP es una citocina con acción autocrina o paracrina.
 - c. El receptor común PTHrP-PTH interviene en la conversión del condrocito de célula pequeña en un fenotipo hipertrófico.
 3. La calcitonina es una hormona peptídica producida por las células parafoliculares de la tiroides. Actúa principalmente en la zona hipertrófica inferior para acelerar la maduración celular y la calcificación del cartilago de crecimiento.
- C. Corticoides suprarrenales
1. Los corticoides suprarrenales, o glucocorticoides, son hormonas esteroides producidas principalmente por la corteza suprarrenal. Estas hormonas afectan principalmente a las zonas de diferenciación y proliferación celular.
 - a. La influencia principal de los glucocorticoides es la disminución de la proliferación de las células condroprogenitoras en la zona de diferenciación.
 - b. Las concentraciones suprafsiológicas de estas hormonas provocan un retraso del crecimiento mediante disminución de la glucólisis y una reducción de los depósitos de energía.
 2. Los esteroides sexuales (andrógenos) funcionan como factores anabólicos.
 - a. Es posible que el principal metabolito andrógeno activo sea la dihidrotestosterona, porque su receptor está presente en el tejido del cartilago de crecimiento tanto masculino como femenino.
 - b. El papel de los andrógenos es regular la mineralización en la región inferior del cartilago de crecimiento, aumentar el depósito de glucógeno y de lípidos en las células, y aumentar el número de proteoglicanos en la matriz de cartilago.
- D. Hormona de crecimiento (GH) y vitaminas
1. Hormona de crecimiento:

- a. La GH se produce en la hipófisis y es fundamental para la función del cartílago de crecimiento. Los efectos de la GH están mediados por las somatomedinas, un grupo de factores peptídicos.
 - b. Cuando la GH se une a los condrocitos epifisarios se produce una liberación local de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). De este modo, la GH regula no sólo el número de células que contienen el receptor IGF-1, sino también la síntesis de IGF-1 en todas las zonas del cartílago de crecimiento.
2. Vitamina D:
- a. Los metabolitos activos de la vitamina D son las formas 1,25 y 24,25-hidroxiladas, ambas producidas por el hígado y los riñones.
 - b. Se ha reportado un efecto mitógeno directo de la 24,25-dihidroxi vitamina D.
 - c. El metabolito aumenta considerablemente la síntesis de ADN e inhibe la síntesis de proteoglicanos.
 - d. Las concentraciones máximas de metabolitos de la vitamina D se localizan en la zona proliferativa. En la zona hipertrófica no se detectan estos metabolitos.
3. Vitamina A:
- a. La vitamina A (caroteno) es esencial para el metabolismo del cartílago epifisario.
 - b. Un déficit de vitamina A deteriora la maduración celular, que en última instancia provoca una forma anormal del hueso.
 - c. El exceso de vitamina A produce debilidad ósea secundaria y aumento de la fragilidad de la membrana del cuerpo lisosómico.
4. La vitamina C es un cofactor en la síntesis enzimática de colágeno y, por esta razón, es necesaria para el desarrollo del cartílago de crecimiento.

IV. Biomecánica del cartílago de crecimiento

A. Lesión del cartílago de crecimiento

1. La estructura más débil en los extremos de los huesos largos es el cartílago de crecimiento, y la región más débil dentro del propio cartílago de crecimiento es la zona hipertrófica. Aunque el anillo pericondral aporta cierta estabilidad, las fuerzas de cizallamiento suelen ser altas y pueden causar fracturas en el extremo de un brazo de palanca largo (extremidades largas, delgadas).
2. Las lesiones del cartílago de crecimiento ocurren cuando la demanda mecánica excede la resistencia mecánica del complejo epífisis-cartílago de crecimiento-metáfisis.

3. Las propiedades mecánicas del cartílago de crecimiento están determinadas por la ley de Huetter-Wolkmann, que señala que el aumento de la compresión a través del cartílago de crecimiento disminuye el crecimiento (Figura 5).

B. Propiedades del cartílago de crecimiento

1. La morfología del cartílago de crecimiento le permite adaptar su forma para seguir el contorno de las fuerzas de tensión principales. El contorno permite al cartílago de crecimiento soportar fuerzas de compresión.
2. Las propiedades de tensión del cartílago de crecimiento se han determinado mediante pruebas de tensión uniaxial controlada en el fémur bovino. Se ha comprobado que la resistencia a la tracción es uniforme a lo largo del cartílago de crecimiento. También se ha demostrado que el cartílago de crecimiento es más firme y resistente en las regiones anterior e inferior.
3. Las fuerzas mecánicas pueden influir en la forma y en la longitud del hueso en crecimiento, y algunos estudios han demostrado la presencia de fuerzas mecánicas que pueden influir en el desarrollo óseo durante las etapas iniciales de la osificación endocondral.
4. La interfase biológica entre el frente de osificación metafisaria y el cartílago proliferativo adyacente está determinada parcialmente por fuerzas mecánicas, inicialmente en forma de contracciones musculares.
5. Tanto la función como las propiedades mecánicas del cartílago de crecimiento parecen estar influenciadas por la estructura interna y por factores mecánicos externos.

V. Procesos patológicos que afectan al cartílago de crecimiento

A. Trastornos genéticos (Tablas 3 y 4)

1. Defectos en la matriz de cartílago:
 - a. Todos los defectos de la matriz del cartílago producen alguna forma de displasia esquelética, con grados diversos del efecto en el cartílago de crecimiento y en el cartílago articular.
 - b. Las anomalías del colágeno tipo II son la causa de la displasia de Kniest y de algunos tipos del síndrome de Stickler y de la displasia espondiloepifisaria.
 - c. Las anomalías del colágeno tipo IX causan algunas formas de displasia epifisaria múltiple.
 - d. Los defectos del colágeno tipo X causan la condrodisplasia metafisaria tipo Schmidt.
2. Displasia diastrófica:

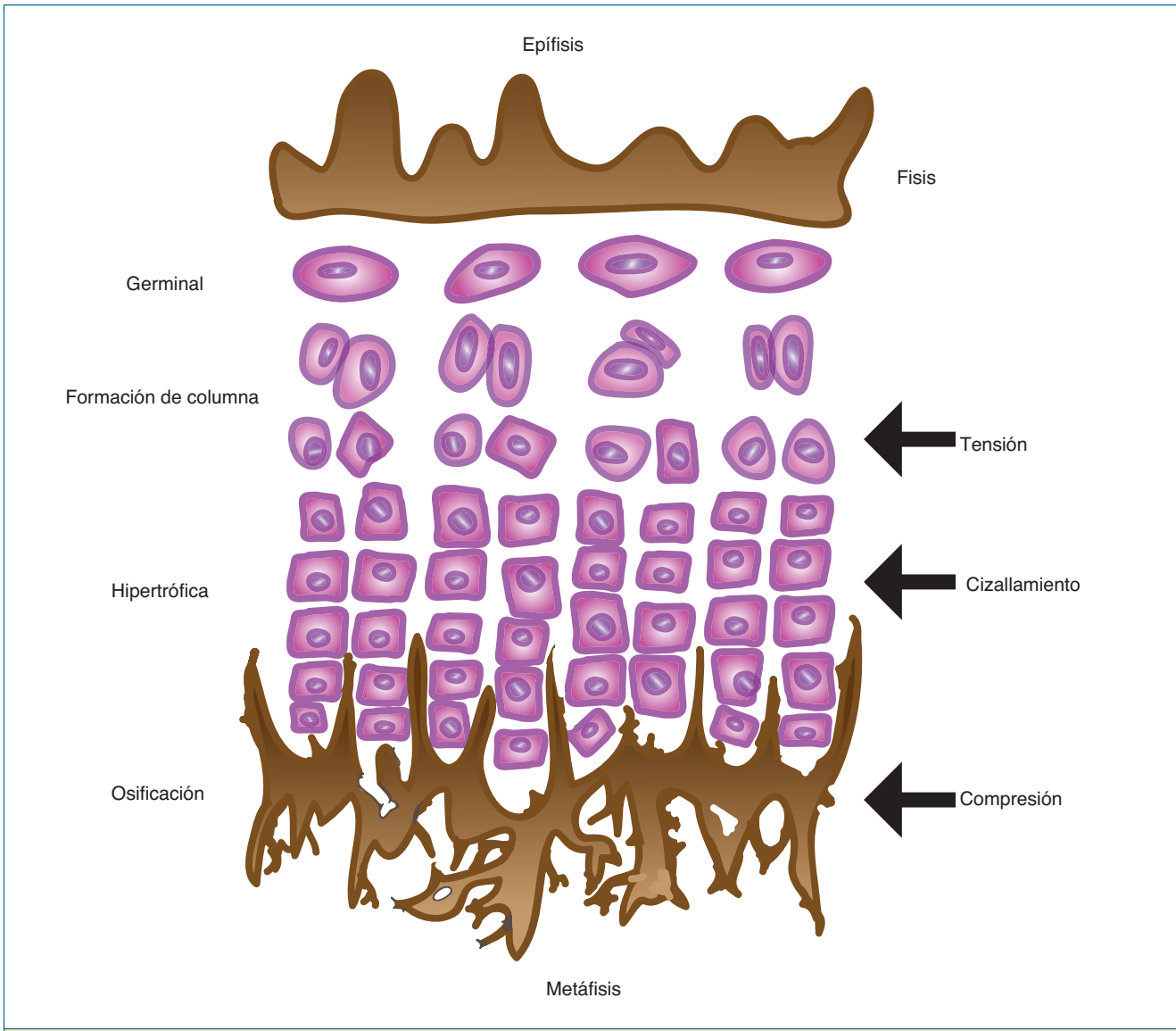


Figura 5 Este dibujo muestra cómo la zona histológica de fracaso varía según el tipo de fuerza aplicada a las muestras.

- a. La displasia diastrófica es un ejemplo típico de un defecto en el metabolismo de los proteoglicanos.
 - b. Este trastorno está causado por una mutación en la molécula transportadora de sulfato, que provoca hiposulfatación de la matriz de proteoglicanos.
 - c. El fenotipo consiste en talla baja y pies equinovaros graves característicos.
3. Mucopolisacaridosis:
- a. Las mucopolisacaridosis son seis trastornos causados por defectos en el metabolismo de los proteoglicanos (Tabla 3).
 - b. Estos trastornos están causados por un defecto en las enzimas que participan en el metabolismo de los proteoglicanos con la consiguiente acumulación de glicosaminoglicanos poco degradados (Tabla 4).
 - c. El cuadro clínico de cada mucopolisacaridosis depende del defecto enzimático específico y de la consiguiente acumulación de glucoproteína.
 - d. Estos seis trastornos tienen en común el efecto tóxico en el sistema nervioso central, el esqueleto o el sistema ocular o visceral.
4. Trastornos metabólicos de la mineralización:
- a. La hipofosfatasa es un defecto autosómico recesivo de la fosfatasa alcalina (hallazgo de laboratorio característico) con unas concentraciones séricas de calcio y fósforo normales pero con incapacidad de la matriz para calcificarse. La zona hipertrófica se ensancha, pero no hay mineralización del tejido osteoide depositado. No se forma nunca la zona de calcificación pro-

Tabla 3

Anomalías genéticas con manifestaciones musculoesqueléticas

Enfermedad	Subtipo	Tipo de herencia	Gen/producto de gen afectado
Acondroplasia		AD	<i>FGRC-3</i>
Síndrome de Apert		AD	<i>FGRC-2</i>
Condrodisplasia punteada		LXD	Desconocido
Displasia cleidocraneal		AD	Desconocido
Displasia diastrófica		AR	Transportador de sulfato de la displasia diastrófica
Hipocondroplasia		AD	<i>FGRC-3</i>
Síndrome de Kniest		AD	Colágeno tipo II
Condrodisplasia metafisaria			
	Tipo Jansen	AD	Receptor de péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrH)
	Tipo McKusick	AR	Desconocido
	Tipo Schmid	AD	Colágeno tipo X
Síndrome de McCune-Albright		Desconocido	Proteína alfa de unión a nucleótido guanina
Mucopolisacaridosis			
	Tipo I (Hurler)	AR	α -L-iduronidasa
	Tipo II (Hunter)	LXR	Sulfoiduronato sulfatasa
	Tipo IV (Morquio)	AR	Galactosamina-6-sulfato-sulfatasa, β -galactosidasa
Displasia epifisaria múltiple			
	Tipo I	AD	Proteína oligomérica de la matriz de cartílago
	Tipo II	AD	Colágeno tipo IX
Síndrome uña-rótula		AD	Desconocido
Osteopetrosis		AR	Factor estimulador de colonias de macrófagos
Seudoacondroplasia		AD	Proteína oligomérica de la matriz de cartílago
Síndrome de Stickler		AD	Colágeno tipo II
Displasia espondiloepifisaria			
	Congénita	AD	Colágeno tipo II
	Tardía	AR	Colágeno tipo II
	Ligada al cromosoma X	LXD	Desconocido
Síndrome de Angelman		AR	Desconocido
Distrofinopatías			
	Distrofia muscular de Duchenne	LXR	Distrofina
	Distrofia muscular de Becker	LXR	Distrofina
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth			
	Tipo IA	AD	Proteína de la mielina periférica-22

Continúa

Tabla 3

Anomalías genéticas con manifestaciones musculoesqueléticas (continuación)

Enfermedad	Subtipo	Tipo de herencia	Gen/producto de gen afectado
	Tipo IB	AD	Proteína de la mielina cero
	Tipo IIA	AD	Desconocido
	Tipo IVA	AR	Desconocido
	Ligada al cromosoma X	LX	Conexina-32
Ataxia de Fiedreich		AR	Frataxina
Distrofia miotónica		AD	Miotonina-proteínasa
Miotonía congénita		AD	Canal de cloro muscular-1
Síndrome de Prader-Willi		AR	Desconocido
Ataxia espinocerebelosa			
	Tipo I	AD	Ataxina-1
	Tipo II	AD	<i>MJD/SCA1</i>
Atrofia muscular espinal		AR	<i>Survival motor neuron</i>
Síndrome de Ehlers-Danlos			
	Tipo IVA	AD	Colágeno tipo III
	Tipo VI	AR	Lisina hidroxilasa
	Tipo X	AR	Fibronectina-1
Síndrome de Marfan		AD	Fibrilina-1
Osteogénesis imperfecta			
	Tipo I	AD	Colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2)
	Tipo II	AR	Colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2)
	Tipo III	AR	Colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2)
	Tipo IVA	AD	Colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2)

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva, LX: ligada al cromosoma X dominante, LX: ligada al cromosoma X recesiva.

Una parte de esta tabla ha sido modificada con autorización de Dietz FR, Matthews KD: Update on the genetic basis of disorders with orthopaedic manifestations. J Bone Joint Surg Am 1996;78:1583-1598.

visional. El aspecto histológico y el efecto son parecidos a los del raquitismo nutricional, con la consiguiente inhibición del crecimiento.

- b. El raquitismo familiar hipofosfatémico es un trastorno dominante ligado al sexo caracterizado por concentraciones séricas bajas de calcio y fósforo. La actividad de la fosfatasa alcalina es alta, con la consiguiente conversión anómala de la vitamina D en sus metabolitos. Los cambios observados en el esqueleto son los característicos del raquitismo nutricional que se expone más adelante.

B. Factores ambientales

1. Infección:

- a. La zona metafisaria del cartílago de crecimiento es la afectada con más frecuencia por

infección bacteriana. Esto se debe a la lenta circulación, a la baja tensión de oxígeno y a la deficiencia del sistema reticuloendotelial en esta región.

- b. Las bacterias anidan en los sinusoides vasculares, produciendo pequeños abscesos en esta zona.
- c. Si la infección se extiende a los canales de Havers, aparece una osteomielitis del hueso cortical, en asociación con abscesos subperiósticos.
- d. En el primer año de vida, pueden persistir canales de cartílago a través de los cartílagos de crecimiento y son una vía adicional para la propagación de la infección. Una infección grave puede producir una detención local o total del crecimiento, y en la mayoría de los casos la consecuencia es un crecimiento con deformidad angular o inhibido.

Tabla 4

Defectos genéticos asociados a enfermedades óseas metabólicas

Trastorno genético	Mutación genética	Defecto funcional	Fenotipos característicos
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X	Endopeptidasa acelular	Raquitismo resistente a la vitamina D	Raquitismo, talla baja, alteración de la reabsorción renal de fosfato y del metabolismo de la vitamina D
Hipofosfatasa	Gen de la fosfatasa alcalina	Alteración generalizada de la mineralización ósea	Raquitismo, piernas arqueadas, caída de los dientes, talla baja
Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I)	α -L-iduronidasa	Deficiencia de α -L-iduronidasa (enzimas lisosómicas para degradar los glicosaminoglicanos)	Síndrome de Hurler; daño celular progresivo que afecta al desarrollo del sistema neurológico y musculoesquelético (talla baja y displasia esquelética)
Mucopolisacaridosis tipo II (MPS II)	Iduronato sulfatasa; ligada al cromosoma X recesiva	Deficiencia de iduronato sulfatasa	Síndrome de Hunter; características leves a moderadas de MPS
Mucopolisacaridosis tipo III (MPS III)	Heparano N-sulfatasa o N-acetilglicosamina 6-sulfatasa	Deficiencia de heparano N-sulfatasa (IIIA); α -N-acetilglicosaminidasa (IIIB); acetil coenzima A: α -glicosaminidasa N-acetiltransferasa (IIIC); N-acetilglicosamina 6-sulfatasa (IIID)	Síndrome de Sanfilippo; síndrome neurológico grave con síndrome musculoesquelético progresivo leve
Mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV)	Enzimas deficientes N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa (tipo A) o β -galactosidasa (tipo B)	Deficiencia de enzimas lisosómicas para descomponer el sulfato de queratán	Síndrome de Morquio; tórax en forma de campana, hueso largos acortados, y displasia de caderas, rodillas, tobillos y muñecas Hipoplasia de la apófisis odontoides

MPS= Mucopolisacaridosis.

2. Irradiación: según la dosis, la irradiación puede provocar acortamiento de los huesos con aumento de la anchura como consecuencia del efecto preferente de la irradiación en la proliferación condroblástica longitudinal, con conservación del crecimiento óseo latitudinal.

C. Trastornos nutricionales

1. Raquitismo nutricional:

- El raquitismo nutricional está causado por un procesamiento anómalo del calcio, el fósforo y la vitamina D.
- El resultado común es el fallo de mineralización de la matriz en la zona de calcificación provisional.
- La zona hipertrófica está muy expandida, con ensanchamiento del cartílago de crecimiento

y dilatación de la metafisis apreciables en las radiografías simples (Figura 6).

2. Escorbuto:

- Causado por una deficiencia de vitamina C, el escorbuto produce una disminución de la síntesis de sulfato de condroitina y de colágeno.
- La deficiencia de la síntesis de colágeno es más pronunciada en la metafisis, donde la demanda de colágeno tipo I es máxima durante la formación de hueso nuevo.
- Los hallazgos radiográficos característicos del escorbuto son la línea de Frankel (una línea blanca densa transversal que representa la zona de calcificación provisional) y la osteopenia de la metafisis.
- Los hallazgos clínicos son microfracturas, hemorragias y colapso de la metafisis.

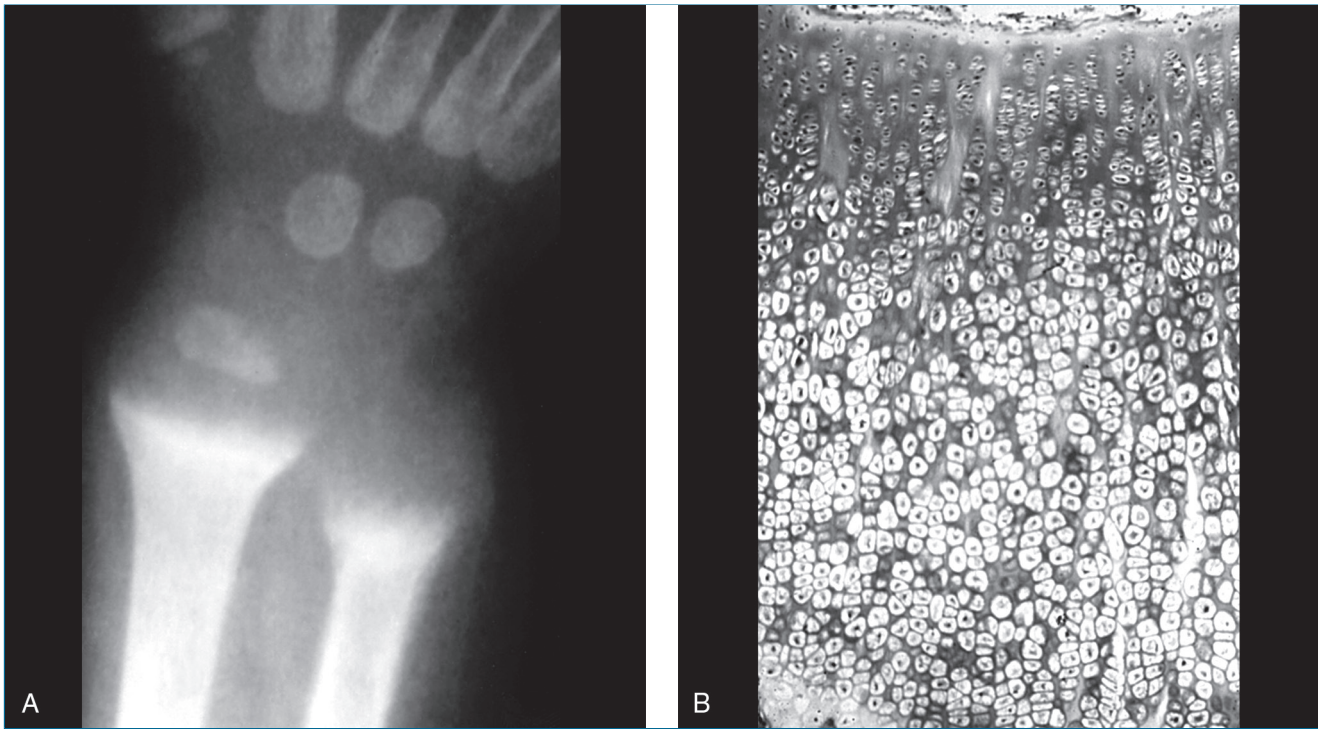


Figura 6 A, Radiografía AP de la muñeca de un niño que muestra las características radiográficas del raquitismo en radio y en cúbito distales. Obsérvese el ensanchamiento de los cartílagos de crecimiento y la dilatación de las metafisis. B, En esta imagen se ven las características histológicas del raquitismo. La zona de proliferación está poco afectada, pero la zona hipertrófica está muy ensanchada. (Fotografías por gentileza del Dr. Henry J. Mankin, Brookline, Massachusetts, Estados Unidos.)

Puntos clave a recordar

1. La formación del esqueleto óseo se produce mediante formación ósea intramembranosa o formación ósea endocondral. La formación ósea intramembranosa se produce mediante actividad osteoblástica; la osificación endocondral se produce en los cartílagos de crecimiento y en el interior del foco de fractura.
2. En el centro de osificación primario, los capilares aportan precursores hematológicos de los osteoblastos y de los osteoclastos. Este proceso marca la transición del período embrionario al período fetal y empieza en el húmero.
3. La longitud total del cartílago de crecimiento depende del número de divisiones celulares de la célula progenitora.
4. La región de la zona hipertrófica, en la que tiene lugar la mineralización, se denomina zona de calcificación provisional.
5. El deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y las fracturas a través del cartílago de crecimiento típicamente ocurren en la zona hipertrófica.
6. La mutación genética en la acondroplasia es un defecto en *FGFR-3*.
7. Las lesiones del cartílago de crecimiento aparecen cuando las demandas mecánicas sobre el hueso superan la resistencia del complejo epífisis-cartílago de crecimiento-metáfisis. La ley de Hueter-Volkman señala que el aumento de compresión a través del cartílago de crecimiento produce disminución del crecimiento (p.ej., enfermedad de Blount)
8. La displasia diastrófica es un defecto en la sulfatación de los proteoglicanos.
9. La infección bacteriana afecta a la zona metafisaria del cartílago de crecimiento.
10. El escorbuto está causado por una deficiencia de vitamina C con la consiguiente disminución de la síntesis de sulfato de condroitina y de colágeno.

Agradecimientos

El autor quiere reconocer el trabajo de los Drs. Kelley Banagan y Thortsen Kirsch por su contribución a la *AAOS Comprehensive Orthopaedic Review* y a este capítulo.

Bibliografía

Blair HC, Robinson LJ, Huang CL, *et al*: Calcium and bone disease. *Biofactors* 2011;37(3):159-167.

Colnot C: Cellular and molecular interactions regulating skeletogenesis. *J Cell Biochem* 2005;95(4):688-697.

DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA: Bone and skeletal muscle: Neighbors with close ties. *J Bone Miner Res* 2013;28(7):1509-1518.

Lazar L, Phillip M: Pubertal disorders and bone maturation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(4):805-825.

Mäkitie O: Molecular defects causing skeletal dysplasias. *Endocr Dev* 2011;21:78-84.

Pacifici M: The development and growth of the skeleton, in O'Keefe RJ, Jacobs JJ, Chu CR, Einhorn TA, eds: *Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice*, ed 4. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013, pp 135-148.

Provot S, Schipani E: Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328(3):658-665.

Schmitt CP, Mehls O: Mineral and bone disorders in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(11):624-634.

Shimizu H, Yokoyama S, Asahara H: Growth and differentiation of the developing limb bud from the perspective of chondrogenesis. *Dev Growth Differ* 2007;49(6):449-454.

Staines KA, Pollard AS, McGonnell IM, Farquharson C, Pitsillides AA: Cartilage to bone transitions in health and disease. *J Endocrinol* 2013;219(1):R1-R12.

White KK: Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(Suppl 5):v26-v33.