

## CAPÍTULO 2 - FISIS Y ÓRGANO DE CRECIMIENTO

Autores: Natalia Saus Milán y Sandra Guijarro Leo

Coordinador: Damián Mifsut Miedes

Hospital Clínico Universitario Valencia (Valencia)

### 1.- INTRODUCCIÓN

Los huesos de los seres vivos vertebrados, desde el momento de la fecundación hasta alcanzar la madurez, sufren un proceso de crecimiento influenciado por múltiples factores. A lo largo de esta transformación, la relación entre las diferentes porciones corporales va variando, ya que la contribución de cada hueso al crecimiento longitudinal total es diferente (Figura 1). Además, cada individuo lleva un ritmo propio de desarrollo que provoca, en ocasiones, diferencias entre la edad biológica y la cronológica (1).

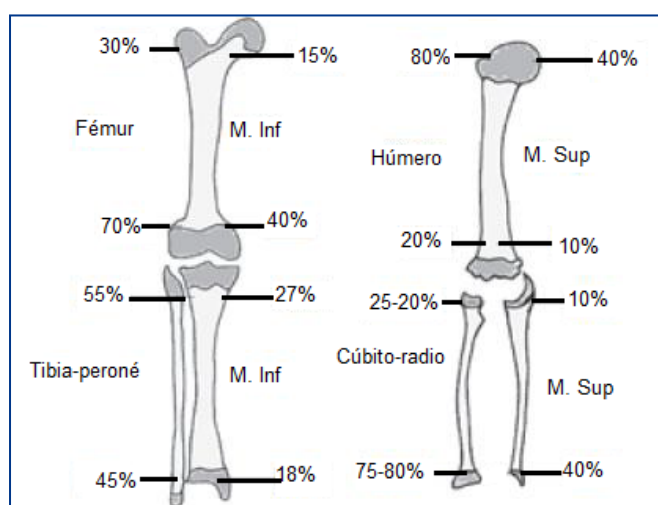


Figura 1. Comparación porcentual de la contribución de diversas fisis en relación al crecimiento del total de la extremidad o de sus segmentos.

### 2. - CRECIMIENTO Y OSIFICACIÓN DE LOS HUESOS LARGOS EN EL EMBRIÓN

Con excepción de la clavícula, cuyo origen es membranoso, los huesos largos son de origen endocondral. Los primeros centros de osificación de un hueso largo aparecen en la diáfisis. A medida que la formación de hueso perióstico y endocondral se extiende hacia los extremos del hueso largo, se forma una amplia cavidad medular central en el hueso trabecular de la diáfisis. Hacia el final de la vida fetal y continuándose hasta la pubertad aparecen los centros de osificación en las epífisis (Figura 2). Entre el hueso que se forma en la diáfisis y el que lo hace en la epífisis se halla la placa epifisaria, en la que el hueso continúa creciendo en longitud.

### 3. - ESTRUCTURA DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

Constituido por tres estructuras tisulares diferentes:

#### 3.1. Un componente condral (fisis) donde se distinguen las siguientes áreas:

- **Zona de reserva:** la más próxima a la epífisis

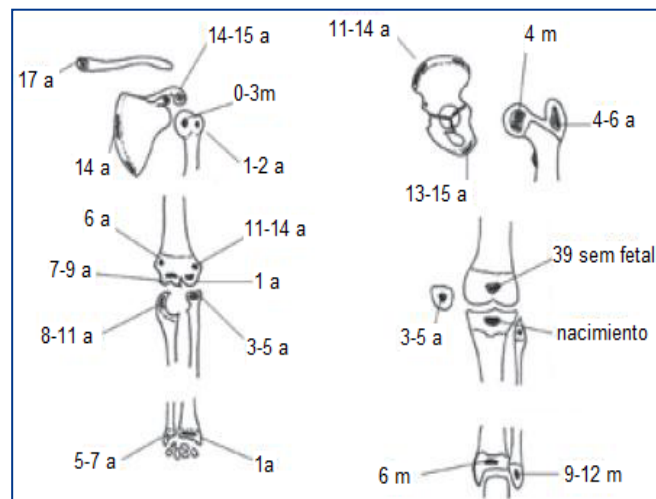


Figura 2. Edad de aparición de los núcleos de osificación en el niño.

- **Zona proliferativa:** células aplanadas organizadas en columnas
- **Zona hipertrófica:** aparece matriz mineralizada en la región más inferior

Robertson distingue en la zona hipertrófica tres partes: zona de maduración, de degeneración y de calcificación provisional (2). Por otro lado, Jee y Quacci et al, dividen el cartilago de crecimiento en 6 capas: reserva, proliferativa, de maduración, hipertrófica, degenerativa y de calcificación (3) (Figura 3).

#### 3.2. Un componente óseo o metáfisis

Se considera parte del cartilago de crecimiento porque en los estadios más tempranos de su formación está íntimamente unido a la osificación endocondral. Presenta dos áreas: la esponjosa primaria, donde persiste tejido cartilaginoso junto al tejido óseo recién formado, y la esponjosa secundaria, más próxima a la diáfisis. Tiene como funciones la formación y remodelación de hueso constituyendo la "zona degenerativa-osteogénica de la fisis".

#### 3.3. Un componente fibrocartilaginoso periférico

- **Nódulo o surco de osificación de Ranvier:** Su función es organizar el crecimiento en anchura de la fisis. El aumento del diámetro transversal fisario puede producirse por el crecimiento intersticial en la capa de reserva o por el crecimiento desde el pericondrio, donde existe una importante red vascular para la nutrición del cartilago.
- **Anillo fibroso pericondral de La Croix:** banda fibrosa alrededor del anterior. Ofrece contención y soporte mecánico de la unión hueso-cartilago.

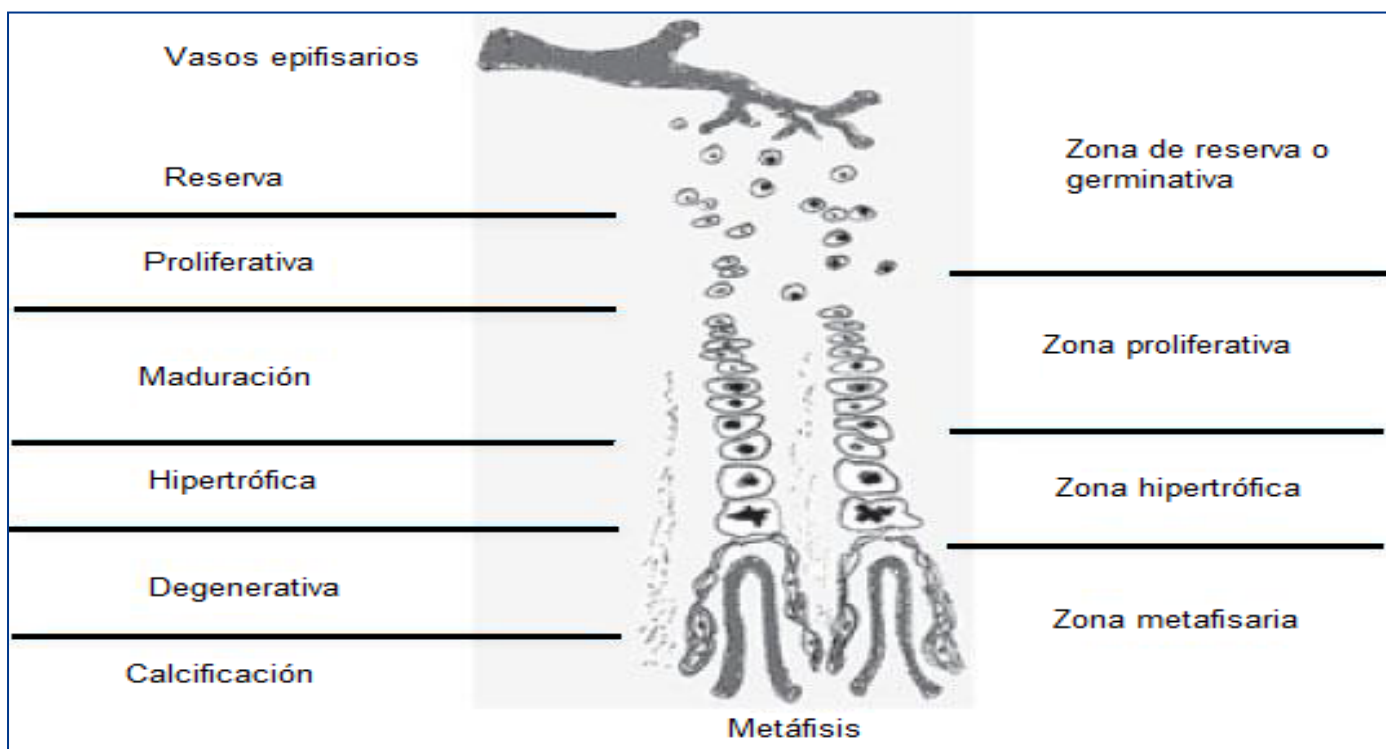


Figura 3. Esquema histológico del cartílago de crecimiento.

#### 4. - OSIFICACIÓN ENDOCONDRALE

La unidad funcional fisaria está formada por una columna de condrocitos, que van diferenciándose hasta llegar a la apoptosis.

La capa germinativa parece la encargada del crecimiento latitudinal y es principalmente un almacén de nutrientes (2). Las fibras de colágeno tipo II actúan como barrera frente al núcleo secundario de osificación de la epífisis.

En la capa proliferativa los condrocitos se organizan en columnas paralelas al eje longitudinal, separadas entre sí por septos de colágeno II. Esta zona es la única donde sufren mitosis y generan, además, proteínas colágenas y no colágenas que organizan la matriz y regulan el proceso de mineralización (4).

En la capa hipertrófica, pierden su capacidad de división y comienzan a diferenciarse. Además de generar colágeno tipo X, dirigen la mineralización al atraer vasos, mediante la producción de factores de crecimiento vascular, y condroclastos que digieren la matriz. La hipertrofia de los condrocitos es el motor del crecimiento óseo (5).

La osificación endocondral se produce entre las columnas de condrocitos hipertróficos distales. La mayoría de estos sufren apoptosis, dejando un andamiaje para ser invadido por vasos y osteoblastos que formarán hueso metafisario trabecular que se conoce como esponjosa primaria (1).

#### 5.- VASCULARIZACIÓN DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

El cartílago de crecimiento es una estructura avascular. Se nutre por difusión desde las arcadas vasculares metafisarias. Las arterias pericondrales son la única conexión entre los vasos epifisarios y metafisarios.

La capa proliferativa se nutre gracias a la arteria epifisaria, dando ramas que terminan en ella. La parte central de la metáfisis se nutre por ramas de la arteria nutricia, mientras que la periferia lo hace con ramas metafisarias y periósticas (1) (Figura 4).

La lesión de la vascularización epifisaria provoca el cierre fisario y la detención del crecimiento, mientras que la lesión de los vasos metafisarios causa una estimulación transitoria del crecimiento una vez restituida la circulación (1).

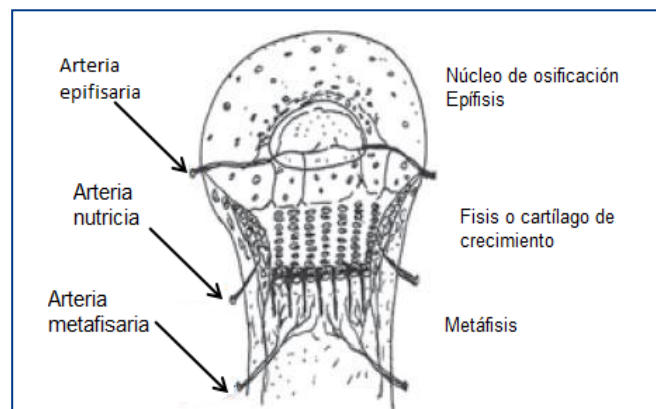


Figura 4. Representación esquemática de las distintas capas de la fisis.

#### 6.- INERVACIÓN DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La influencia del sistema nervioso sobre el cartílago de crecimiento es indirecta, actuando sobre los vasos y los músculos, dando lugar a un déficit de la vascularización con la consiguiente hipoxia que afecta a la osteogénesis y a la condrogénesis. La denervación de la extremidad tiene

efectos sobre el cartílago de crecimiento, disminuye la proliferación condrocítica, mediada por las fibras nerviosas y los neuropéptidos (1).

## 7.- REGULACIÓN Y PATOLOGÍA DE LA PLACA DE CRECIMIENTO

### 7.1. Influencia en la mecánica del cartílago del crecimiento

Las hormonas, los factores de crecimiento y las vitaminas influyen en el cartílago de crecimiento mediante diversos mecanismos. Cualquier zona puede recibir la influencia estos factores, contribuyendo a determinar las características citológicas específicas de dicha región (6).

### 7.2. Regulación hormonal y regulación local

**Hormonas tiroideas:** la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) actúan sobre los condrocitos de las zonas hipertrófica alta y proliferativa. El exceso de tiroxina aumenta el catabolismo de las proteínas, mientras que un déficit provoca retraso del crecimiento, cretinismo y una degradación anómala de los mucopolisacáridos.

**PTH:** Actúa también sobre los condrocitos de las zonas hipertrófica alta y proliferativa. Estimula la síntesis de proteoglicanos mediante un aumento del calcio iónico intracelular y la estimulación de la proteína cinasa C.

**Calcitonina:** actúa principalmente en la zona hipertrófica baja para acelerar la calcificación y la maduración del cartílago de crecimiento.

**Corticoides suprarrenales:** afectan principalmente a las zonas de diferenciación y de proliferación celular, disminuyendo la proliferación de las células condroprogenitoras en la zona de diferenciación. Concentraciones suprafisiológicas provocan un retraso del crecimiento mediante disminución de la glucólisis y una reducción de los depósitos de energía (6,7).

Esteroides sexuales, o andrógenos, funcionan como factores anabólicos. Su papel es regular la mineralización en la región inferior del cartílago de crecimiento, aumentar el depósito de glucógeno y de lípidos en las células y aumentar el número de proteoglicanos en la matriz de cartílago.

**Hormona del crecimiento (GH):** al unirse 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 contiene el receptor IGF-1, sino también la síntesis de IGF-1 en todas las zonas del cartílago de crecimiento.

#### Vitaminas:

La vitamina A es esencial para el metabolismo del cartílago epifisario. Su déficit deteriora la maduración celular, pudiendo provocar una forma anormal del hueso. En exceso, provoca debilidad ósea secundaria a un aumento de la fragilidad de la membrana del cuerpo lisosómico.

Los metabolitos activos de la vitamina D, las formas 1,25 y 24,25-hidroxiladas, se localizan en concentraciones máximas en la zona proliferativa, mientras que en la zona hipertrófica no se detectan.

La vitamina C es un cofactor en la síntesis enzimática de colágeno (6,7).

### 7.3. Factores ambientales

**Infecciones bacterianas:** afectan al componente metafisario. Las bacterias anidan en los sinusoides vasculares, con la consiguiente producción de microabscesos en esta región. Si la infección se extiende a los canales de Havers, aparece una osteomielitis del hueso cortical, asociada a abscesos subperiósticos. Una infección grave puede producir una detención local o total del crecimiento.

**Irradiación:** puede provocar acortamiento de los huesos con aumento de la anchura, consecuencia del efecto preferente de la irradiación en la proliferación condroblástica longitudinal (8).

### 7.4. Trastornos nutricionales

**Raquitismo nutricional:** está causado por un procesamiento anómalo del calcio y la vitamina D. Se produce un cartílago de crecimiento ensanchado y metáfisis acampanada, siendo apreciables en las radiografías simples.

**Escorbuto:** causado por una carencia de vitamina C, afectando fundamentalmente a la metáfisis. Los hallazgos radiográficos característicos son la línea de Frankel (una línea blanca densa que representa la zona de calcificación provisional) y la osteopenia de la metáfisis.

### 7.5. Trastornos genéticos

**Defectos en la matriz de cartílago:** 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. Las anomalías del colágeno del tipo IX son causa de algunas formas de displasia epifisaria múltiple.

**Displasia diastrófica:** defecto en el metabolismo de los proteoglicanos. El fenotipo consiste en talla baja y pies equinovaros graves característicos

**Mucopolisacaridosis:** defectos en el metabolismo de los proteoglicanos. Comparten un efecto tóxico sobre el sistema nervioso central, el esqueleto o los sistemas ocular o visceral.

**Trastornos metabólicos de la mineralización:** el raquitismo familiar hipofosfatémico es un trastorno dominante ligado al cromosoma X caracterizado por concentraciones bajas de fósforo y calcio. Los cambios son los característicos del raquitismo nutricional (9,10).

## 8. EFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

El cartílago de crecimiento es sensible a los cambios en las sollicitaciones mecánicas, necesarias por otro lado para alcanzar un correcto desarrollo. La regulación del crecimiento óseo por transductores mecánicos parece relacionarse con la corrección axial a través de la adaptación de la fisis. Típico ejemplo son la corrección espontánea de las tibias varas del niño y de las maluniones en las fracturas de la infancia. Dos teorías explican este fenómeno. La primera mantiene que una ligera compresión de la fisis, opuesta a una excesiva carga, estimula el crecimiento. La gravedad y la actividad física tienden a estimular el crecimiento en la concavidad de la deformidad angular. La segunda propone que la fisis sufre continuas fuerzas de compresión producidas por la resistencia de las

partes blandas a la expansión longitudinal y al tono muscular. Sometidas a compresión las columnas de células en la convexidad se acortan, y gradualmente se corrige la deformidad. Muchos estudios apoyan esta 2ª teoría, pero no son excluyentes. El cartílago de crecimiento está sometido a sollicitaciones provocadas por fuerzas internas (como el propio crecimiento fisario y el del núcleo de osificación secundario) y externas (como el periostio, el nódulo de Ranvier y los músculos, que crecen y se contraen a través de los tendones en el hueso).

Dentro de los baremos biológicos, el aumento de la tensión o de la compresión acelera el crecimiento, mientras que por debajo de los límites fisiológicos el crecimiento puede verse disminuido o incluso detenido. Estos principios son conocidos como ley de Hueter-Volkman, que señala la relación inversa entre las sollicitaciones a compresión paralelas al eje longitudinal del cartílago epifisario y el índice de crecimiento epifisario (1,10) (Figura 5).

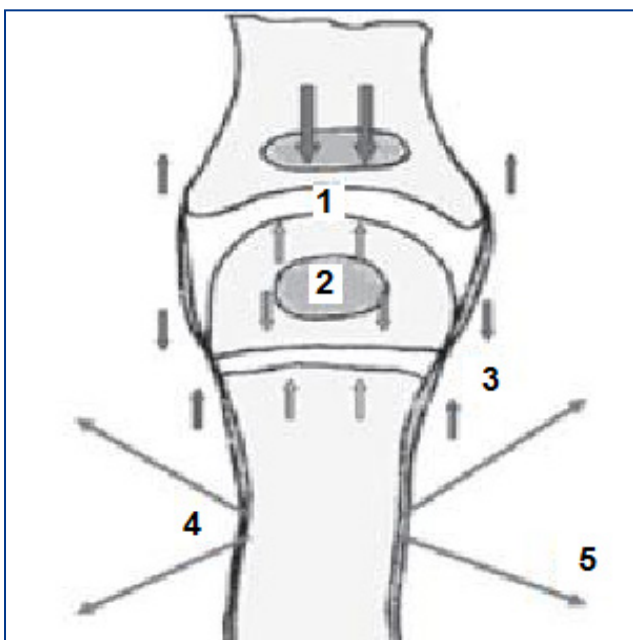


Figura 5. Fuerzas que actúan sobre la fisis durante el crecimiento

1. Del hueso propio contra los vecinos
2. Del núcleo epifisario
3. Del cartílago de crecimiento
4. Del periostio
5. Por las contracciones musculares que se insertan en el hueso

## 9.- EFECTOS DE LA COMPRESIÓN SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La compresión produce una reducción de la zona proliferativa y un aumento de la zona hipertrófica con una desorganización progresiva de las capas y de las columnas de condrocitos. El crecimiento longitudinal se reanuda si desaparece el agente compresor, siempre y cuando el hueso no haya alcanzado la madurez esquelética, aunque el ritmo y la cantidad del crecimiento posterior son impredecibles (1).

## 10.- EFECTOS DE LA DISTRACCIÓN SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La distracción fisaria se ha utilizado como técnica para la corrección de las dismetrias y desviaciones angulares de huesos largos. La distracción pequeña y a ritmo lento aumenta la longitud del hueso mediante hiperplasia del cartílago de crecimiento, sin producir una epifisiólisis. Sin embargo, una tensión pequeña, durante un tiempo suficientemente largo, produce una separación entre la capa hipertrófica y la metafisis. El aumento en la altura fisaria originada por la tensión, antes de producirse la epifisiólisis, puede deberse a una afectación de la irrigación metafisaria al acumularse condrocitos en la capa hipertrófica sin aporte vascular y sin la llegada de células óseas por la isquemia metafisaria (1).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro F, Forriol F: El cartílago de crecimiento: biología y biomecánica del desarrollo. Rev Ortop Traumatol 2005; 49:55-67.
2. Robertson WW. Newest knowledge of the growth plate. Clin Orthop Rel Res 1990; 253:270-8.
3. Qwacci D, Dell'Orbo C, Pazzaglia UE. Morphological aspects of rat metaphyseal cartilage pericellular matrix. J Anat 1990; 171:193-205.
4. Johnstone EW, Foster BK. Aspectos biológicos de las fracturas en el niño. En: Rockwood and Wilkins, editores. Fracturas en el niño. Madrid: Marban, SL; 2003. p. 21-47.
5. Kronenberg HN. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003; 423:332-6.
6. Ballock RT, O'Keefe RJ: Growth and development of the skeleton, in Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA (eds): Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice, ed 3. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2007, pp 115-128
7. Colnot C: Cellular and molecular interactions regulating skeletogenesis. J Cell Biochem 2005; 95:688-697
8. Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA: Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? Mech Dev 1999; 87:57-66.
9. Provot S, Schipani E: Molecular mechanisms of endochondral bone development. Biochem Biophys Res Commun 2005; 328:658-665
10. Shimizu H, Yokoyama S, Asahara H: Growth and differentiation of developing limb bud from the perspective of chondrogenesis. Dev Growth Differ 2007;49:449-454.