

TALLAS BAJAS DISARMÓNICAS

La radiología en las tallas bajas disarmónicas: Displasias óseas

Héctor Cortina Orts

Servicio de Radiología. Hospital Infantil La Fe. Valencia (España).

Talla baja en la Consulta de Endocrinología

Talla baja armónica. En esta situación, con mucho la más frecuente, el pediatra no precisa un estudio radiológico significativo, más allá de la **radiografía de muñeca y mano izquierda** para determinación de la edad ósea, ya que únicamente se plantea el diagnóstico diferencial entre talla baja constitucional, baja estatura familiar, un pequeño apartado de endocrinopatías y algunos síndromes dismórficos.

Talla baja disarmónica. Por contra, el endocrinólogo solicita el apoyo de estudios de imagen cuando el paciente que acude a su consulta por talla baja presenta, además, rasgos desproporcionados que sugieren la posibilidad de que detrás haya **una displasia ósea lo que contraindicaría cualquier tratamiento hormonal.**

Concepto de Displasia ósea

Las **displasias óseas son anomalías del cartílago o hueso en crecimiento. Su origen es genético y hoy sabemos que muchos de los genes mutados codifican proteínas que actúan de forma directa y selectiva sobre las zonas de crecimiento óseo.** Como estas zonas están activas hasta el cierre definitivo, hacia el fin de la pubertad, **las deformidades provocadas serán progresivas.**

Por ello **el fenotipo en las displasias óseas es evolutivo.** Es decir que, aunque en un número significativo de ellas los hallazgos malformativos son ya evidentes en los estudios intraútero, al nacimiento o en los primeros meses de vida, en las formas más leves los rasgos dismórficos iniciales son mínimos. Así se explica que **formas imperceptibles al nacimiento vayan mostrando con el tiempo las claves dismórficas como la talla baja, la disar-**

monía o las posibles deformidades. Estos son los pacientes que acuden a la Consulta de Endocrinología Pediátrica.

Esta talla baja disarmónica por displasia es consecuencia, esencialmente, de **fallo de desarrollo de las zonas de crecimiento en longitud del individuo, bien sea de las extremidades o de la columna vertebral.** Dentro de la talla baja por brevedad de miembros diferenciamos entre formas rizomélicas, cuando el acortamiento es selectivo de húmero y fémur (ejemplo la condrodysplasia punctata forma recesiva), mesomélica, si lo es de cúbito, radio, tibia y peroné (el gran grupo de las llamadas precisamente displasias mesomélicas) y acromélicas, por brevedad clara de manos y pies.

Valoración clínica y estudio radiológico

La revisión de 2010 de la "Clasificación Internacional de las Enfermedades Óseas Constitucionales (displasias óseas)" contempla **456 entidades malformativas** distribuidas en 14 grupos definidos por criterios moleculares, bioquímicos, clínicos y/o radiográficos.

De este amplio listado, **más de 2/3 (70%)** presentan una alteración genética conocida en uno o más genes. Pero el estudio genético general no es posible, se ha de realizar sobre un gen concreto, de lo contrario la búsqueda a ciegas resultaría inviable (los genetistas de nuestro hospital nos dicen, en tono coloquial, "sería como buscar una aguja en un pajar"). Por tanto precisa un diagnóstico previo, lo más ajustado posible, que centre la investigación. Y ese **diagnóstico correcto se centra, esencialmente, en la valoración clínica minuciosa y, fundamentalmente, en el estudio radiológico.**

Serie displásica: restringida frente a completa

1.- Si el endocrinólogo advierte una **talla baja dudosamente disarmónica** practicamos una **serie ósea restringida** que comprende: **Radiografía AP de Tórax, de Abdomen, de Rodillas y el Carpo izquierdo**. Este estudio, que incluye nueve epífisis y metáfisis de gran actividad más una visión completa del esqueleto axial, es más que suficiente para descartar, sin equívocos, la existencia de una displasia, o confirmarla orientando en gran parte el diagnóstico.

2.- Si la **disarmonía de entrada es evidente** o cuando en el caso anterior la **serie restringida es positiva** ampliamos a la **Serie displásica completa** que comprende: **Cráneo AP y L, Columna AP y L, Pelvis AP**, Extremidades y Manos y Pies AP. Es el estudio base para contrastar con futuros controles radiológicos evolutivos.

Claves del crecimiento en altura hasta el fin de la pubertad

El esbozo del esqueleto lo forman condensaciones celulares de tejido mesenquimal que constituyen el rudimento del futuro hueso. A partir de ahí la osteogénesis sigue dos líneas. En la osificación endocondral el tejido mesenquimal se diferencia en un acúmulo de condrocitos que desarrollan un modelo cartilaginoso del hueso. Estas células cartilaginosas siguen un programa de efervescencia, degradación y sustitución por hueso. Así se osifica la totalidad del esqueleto axial y apendicular. Por contra, en los huesos de la calota, los faciales, maxilar inferior y clavículas las células mesenquimales se diferencian, directamente, en osteoblastos. Es la osificación membranosa.

El crecimiento en altura durante la edad pediátrica quedará ligado, exclusivamente, al desarrollo en longitud del esqueleto tanto apendicular (huesos largos) como axial (cuerpos vertebrales) que, como hemos visto, corresponde al de osificación endocondral. Y ¿cuáles son las áreas decisivas?:

a) Cartílago de crecimiento

Hasta la maduración definitiva del esqueleto el **cartílago de crecimiento** o fisis (fig. 1a), espacio cartilaginoso entre epífisis y metáfisis, **es el responsable del crecimiento óseo**. Comprende cuatro niveles: el primero de ellos, inmediato a la epífisis, está formado por condrocitos indiferenciados (**cartílago germinal**). A continuación, estos condrocitos se multiplican (**cartílago proliferante**), después se disponen en columnas (cartílago seriado) y, por último sufren una degeneración con depósito de calcio (**zona provisional de calcificación**). Y ahí, en una serie de lagunas vasculares



Figura 1a. Extremidad de hueso largo: epífisis, fisis (radiolúcida), zona provisional de calcificación (banda radiodensa) y metáfisis.

en cuyas paredes anidan osteoblastos, se inicia la formación del hueso esponjoso definitivo (fig. 1b)

Estos procesos de osificación están dirigidos por un complejo control genético específico para cada nivel. Y así, los **genes mutados en las displasias óseas codifican proteínas que actúan en los diferentes niveles**. Por ejemplo el defecto del FGFR3, que actúa a nivel de cartílago germinal, provoca la acondroplasia e hipocondroplasia, el del PTHR1, que interviene en el cartílago hipertrófico, la displasia metafisaria de Jansen, el del Colágeno X que actúa también en el hipertrófico genera la displasia metafisaria de Schmid y el defecto del RMRP que interviene en el cartílago seriado la displasia metafisaria de Mc Kusick.

b) Epífisis

En el centro del primitivo molde epifisario mesenquimal aparece un núcleo de condrocitos que son el germen de la futura epífisis. **El crecimiento en su periferia se hace a partir de una capa de condrocitos de disposición seriada idéntica a la del cartílago de conjunción metafisario**. Muy probablemente por ello **las displasias epifisarias sólo excepcionalmente afectan** de forma exclusiva a las epífisis y con más frecuencia se acompañan de

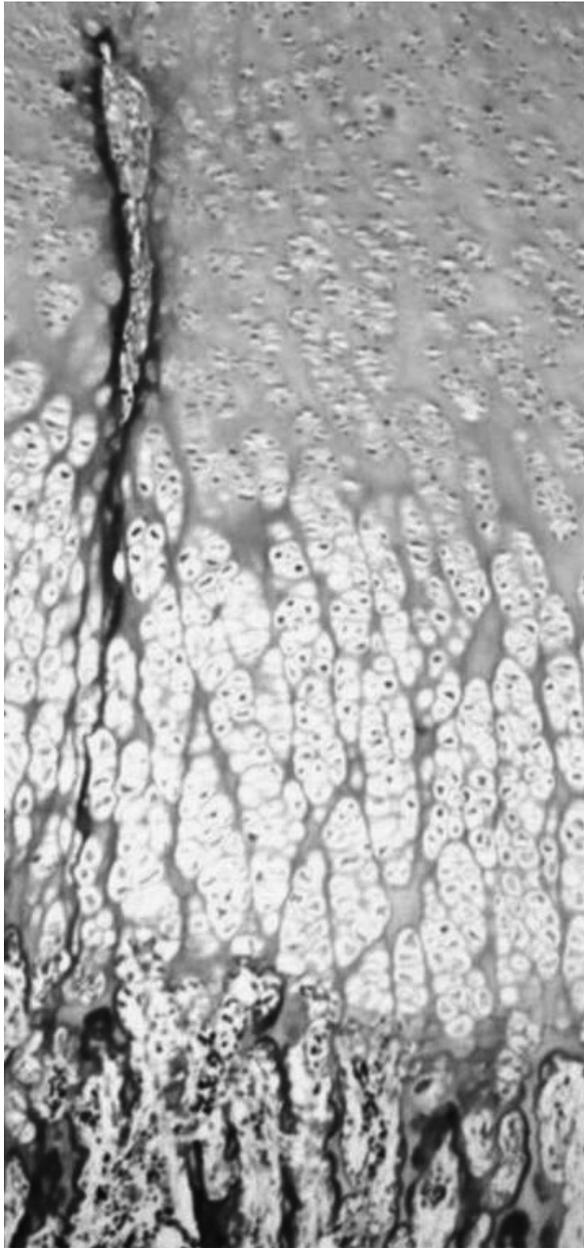


Figura 1b. Cartílago de crecimiento: os cuatro niveles.

un grado variable de displasia metafisaria. Y, también aquí, actúan diversas proteínas. Por ejemplo, COMP: displasia epifisaria múltiple y pseudoacondroplasia, Colágeno II: displasia epifisaria congénita, síndrome de Stickler.

c) Columna vertebral

El esbozo vertebral está formado por un molde de tejido mesenquimal que, **en su vertiente anterior, aprisiona a la notocorda primitiva** mientras que en la posterior forma una arcada que engloba a la futura médula. La osificación del cuerpo se hace a partir de dos núcleos, anterior y posterior a la primitiva notocorda. Los platillos vertebrales superior e inferior presentan una **formación anular anterior con forma de herradura que es la epífisis vertebral**.

La división del cuerpo vertebral por la notocorda, la **hendidura coronal** puede aparecer como variante de la normalidad en la radiografía lateral de columna vertebral durante las primeras semanas e incluso meses de vida. Su persistencia o una anómala involución se entiende que son la base de un buen número de displasias vertebrales con el nexo común de la platispondilia.

Displasias por acortamiento de huesos largos

A) Afectación metafisaria predominante:

1.- Por mutación en el gen FGFR3 (gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico).

Su misión en el crecimiento óseo es decisiva y la mutación de sus receptores provoca un severo enlentecimiento del crecimiento endocondral.

Responsable de la displasia tanatofórica (letal), acondroplasia e hipocondroplasia. La condroplasia es una displasia de “todo o nada”, no hay formas leves. Con un fenotipo y radiología inconfundible se diagnostican al nacimiento por lo que no es previsible su llegada a una consulta de Endocrinología.

Hipocondroplasia

Muy diferente es el caso de la Hipocondroplasia, forma atenuada de la acondroplasia (se presume que obedece a mutaciones diferentes en el mismo locus). La mutación del FGFR3 provoca un cuadro clínico con frecuencia muy discreto que se traduce en un ligero acortamiento de miembros con moderada macrocefalia.

Estudio radiológico

a) Los huesos largos son algo breves, las metáfisis ligeramente amplias aunque bien modeladas, ya que la mutación del FGF3 frena el crecimiento cartilaginoso pero no altera el contorno de la metáfisis ni distorsiona el espacio fisario.

b) El signo clave es la **reducción progresiva de los espacios interpediculares en la radiografía anteroposterior de columna lumbar**. Pero ni siquiera este hallazgo es constante.

c) En nuestra experiencia tiene sentido plantear el diagnóstico de hipocondroplasia **“cuando a un fenotipo sugestivo le sucede una radiología decepcionante”**.

2.- Displasias con irregularidad metafisaria

Son un grupo heterogéneo de displasias. La más frecuente es la de Schmid y en menor grado la de McKusick (hair cartilage dysplasia). Junto a ellas, y

en su diagnóstico diferencial cabe incluir las llamadas "Displasias secundarias" en que la mutación genética actúa a nivel de los receptores tubulares renales (target cells) provocando la alteración del metabolismo Ca/P y su consiguiente repercusión sobre el crecimiento y maduración osteocondral. Son los raquitismos tubulares, antes llamados vitamin-resistentes.

Displasia metafisaria de Schmid: Obedece a una mutación en el Colágeno tipo X que interviene a nivel de la columna de cartilago hipertrófico lo que provoca, a nivel de la metafisis una franca irregularidad con espiculación y fragmentación de la placa fisaria. Pero sin afectar a la zona provisional de calcificación.

Displasia metafisaria de McKusick: Originada por una mutación del gen RMRP, muestra hallazgos sustancialmente más leves con mínima participación de las metafisis de la cadera y en cambio muy evidentes en rodillas.

- Raquitismos tubulares

Claves radiológicas (fig. 2a):

Fisis amplia con ausencia de zona de calcificación provisional (no hay depósito de Ca).

Malacia ósea.- el defecto de depósito cálcico sobre las trabéculas óseas hace que las más finas sean imperceptibles y en la radiografía la malla de las más gruesas ofrece una textura grosera (la "malacia").

Arqueamiento secundario por la osteopenia de los huesos largos.

Clave clínica.- Alteración bioquímica Ca/P

- Displasia metafisaria de Schmid

Claves radiológicas (fig. 2b):

Fisis amplia y fragmentada pero presencia de zona de calcificación provisional.

Arqueamiento de huesos largos pero con textura ósea normal.

Clave clínica.- Bioquímica normal

- Displasia Metafisaria tipo MC Kusick

Claves radiológicas.- Hallazgos más discretos y predominio en metafisis de las rodillas

Claves clínicas.- Bioquímica normal



Figura 2a. Raquitismo tubular: fisis amplia y trabeculación ósea groser.

Figura 2b. Displasia metafisaria de Schmid: espiculaciones fisarias con zona de calcificación provisional indemne. Trabeculación ósea fina.

Cabello muy fino y escaso / Laxitud articular.

B) Afectación epifisaria predominante

Claves generales de las displasias epifisarias:

- 1.- Las epífisis son pequeñas, planas o irregulares.
- 2.- Los huesos del carpo son epífisis. Por ello su morfología es también irregular y sus contornos espiculados.
- 3.- Hay siempre un grado variable de displasia metafisaria. Por el contrario en las displasias metafisarias las epífisis son totalmente normales.
- 4.- Las apófisis en anillo de los somas vertebrales son también epífisis. El defecto de las mismas provoca displasia vertebral con la peculiar imagen de lengüeta anterior.

1.- Displasia Epifisaria Múltiple

Tipos de displasia epifisaria múltiple:

a) Leve.- Es el clásico tipo Ribbing. Obedece a diferentes mutaciones genéticas, las más frecuentes debidas a defectos del colágeno tipo IX. Las formas más discretas pueden afectar sólo a las epífisis de las caderas creando confusión con la enfermedad de Perthes o displasia de Meyer.

Clave.- la talla baja en la displasia epifisaria.

b) Severa.- Tipo Fairbank (fig.3).

c) Pseudocondroplasia.- Con un fenotipo similar



Figura 3. Epifisis pequeñas o todavía ausentes. Notable afectación metafisaria.

al de la acondroplasia pero sin macrocefalia ha sido históricamente considerada como una forma menor que, sorprendentemente, mostraba una radiología muy próxima al tipo Fairbank. Y hoy se explica porque ambas obedecen a una mutación en el gen COMP (cartilage oligomeric protein). Sin ninguna relación, por tanto, con la acondroplasia.

2.- Esfingomucopolisacaridosis

Disóstosis múltiple

Recibe este nombre el conjunto de alteraciones radiológicas (fig. 4 a,b,c) comunes al grupo de las esfingomucopolisacaridosis posibles por tanto, en mayor o menor grado, en cualquiera de ellas. La presencia de, por lo menos, dos de estos signos radiológicos es altamente sugestiva de enfermedad de depósito por defecto de degradación de los esfingomucopolisacáridos. Estos signos son:

- 1.- Silla turca amplia y profunda ("en J")
- 2.- Costillas gruesas y toscas.
- 3.- Adelgazamiento de la base de los ilíacos
- 4.- Metacarpianos y falanges con morfología de conos enfrentados.
- 5.- Vértebra de charnela dorsolumbar deformada.

- Mucopolisacaridosis tipo IV (Enfermedad de Morquio)

Es la única con fenotipo, clínica y radiología diferenciada. La clave reside en que no hay depósitos



Figura 4a. Silla turca amplia y profunda.



Figura 4b. Adelgazamiento de la base de los ilíacos.



Figura 4c. Vértebra lumbar "en gancho".

viscerales y por contra la afectación esquelética es severa y específica.

Claves clínicas

Desarrollo intelectual normal
Severo *pectus carinatum* (a los 2-3 años).
No hay visceromegalia

Claves radiológicas

Pectus carinatum
Platispondilia peculiar
Severa displasia epifisaria
Morfología específica de los metacarpianos

Riesgo

¡Compresión medular por hipoplasia de odontoides!

RM a los 4-5 años o antes si hay sintomatología
Fijación precoz occipitoatloaxoidea

Displasias mesomélicas

La talla corta se debe al acortamiento de la porción intermedia de los miembros (antebrazos y piernas).

Las formas severas, displasias de Langer, Nievergelt o Robinow, se diagnostican al nacimiento y actualmente intraútero.



Figura 5. Discondrosteosis. Luxación proximal del radio. Moderado enfrentamiento de las metafisis distales de cúbito y radio (deformidad de Madelung)

La **Discondrosteosis o síndrome de Léry-Weil** (fig. 5) como forma atenuada tiene su presentación más tardía, en la infancia avanzada. Provocada por una mutación del gen SHOX, como la displasia de Langer, su forma homocigótica, se caracteriza por:

-Acortamiento del radio y luxación posterior del cúbito (deformidad en bayoneta)

-Deformidad de Madelung enfrentamiento de las metafisis distales de cúbito y radio.

-Adaptándose a ellos **disposición triangular de los huesos del carpo.**

Displasias acromélicas: La braquidactilia E

Las alteraciones acromélicas se caracterizan por diferentes formas de Braquidactilia debidas a anomalías del desarrollo de falanges y metacarpio-

anos. Pueden aparecer aisladas o formando parte de infinidad de síndromes. La clasificación de Bell incluye cinco tipos: A, B, C, D y E, siendo éste último el más trascendente.

Braquidactilia E (fig. 6).- Acortamiento de metacarpianos y metatarsianos, sobre todo del 4º y 5º (acortamiento del 4º en el 96%). En pacientes de talla normal es una variante de normalidad, realmente una disóstosis*. Pero **si hay talla baja** la Braquidactilia E es dato de **altísima sospecha de Pseudohipoparatiroidismo** (hipoparatiroidismo sin respuesta a la PTH y con fenotipo típico) o **Pseudopseudohipoparatiroidismo** (PHP normocalcémico y con facies idéntica al anterior ya que ambos son mutación del gen GNAS1). Y también de síndrome de Turner que, en sus frecuentes formas de mosaïcismo puede tener un fenotipo normal.



Figura 6. Braquidactilia E: Hipoplasia del tercer metacarpiano derecho y primero, tercero y cuarto izquierdos

* **Frente a las Displasias óseas las Disóstosis son anomalías localizadas**, originadas por algún tipo de noxa que actúa durante la fase de blastogénesis. Están presentes ya al nacimiento y no se van a modificar a lo largo de la vida (ej.- disóstosis craneofaciales, síndrome de Klippel-Feil, disóstosis espondilocostales).

Talla baja axial - Severa afectación de raquis

La característica común a todas estas displasias es la la reducción en mayor o menor grado de la altura vertebral, es decir la platispondilia. Con morfología irregular de la vértebra, salvo en la Osteogénesis imperfecta, y diferente para cada tipo de displasia, lo que se convierte en rasgo altamente definitorio:

- Displasia espondiloepifisaria congénita

Irregularidad de los somas vertebrales, tipo Scheuermann (fig. 7a)

Clave complementaria.- Severa displasia epifisaria. Coxa vara.

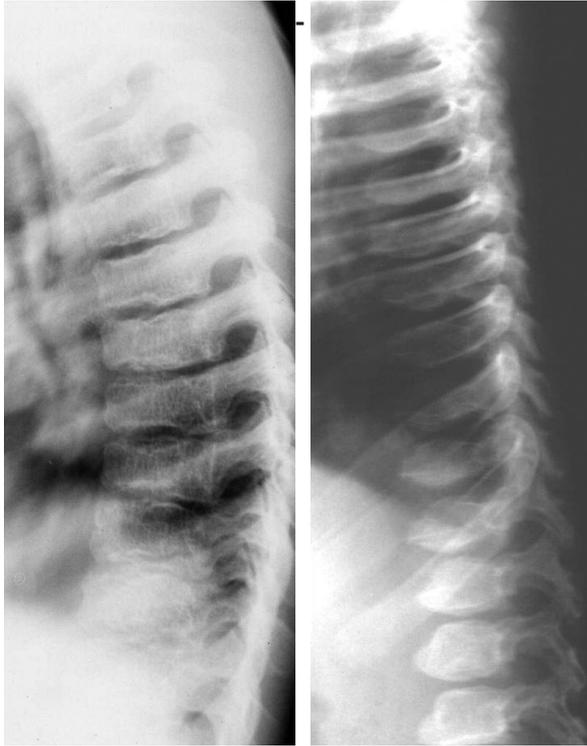


Figura 7a. Displasia espondiloepifisaria congénita.

Figura 7b. Enfermedad de Morquio.



Figura 7c. Displasia de Dyggve.

Figura 7d. Pseudoacondroplasia.

Enfermedad de Morquio

Discreta convexidad del cuerpo vertebral con acunamiento anterior típico (fig. 7b).

Clave complementaria.- Displasia epifisaria severa

- Displasia de Dyggve, Melchior y Clausen

Doble giba superior e inferior. Afilamiento vertebral anterior (fig. 7c)

Clave complementaria.- Contorno ilíaco festoneado.

- Pseudoacondroplasia

Morfología anterior globulosa con lengüeta anterior (fig. 7d).

Clave complementaria.- Severa displasia epifisaria

- Osteogénesis imperfecta.- Osteopenia con colapso vertebral y acunamiento (fig.8a) o vértebras bicóncavas.

Clave complementaria.- Huesos wormianos en cráneo (fig.8b).



Figura 8a.



Figura 8b.

Referencias Bibliográficas

1. Maroteaux P, Le Merrer M. (2002) Maladies osseuses de l'enfant, 4^aed. Médecine-Sciences Flammarion, Paris.
2. Kozlowski K, Beighton P. (1984) Gamut Index of Skeletal Dysplasias, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, Tokyo.
3. Spranger et al. 3^a ed. (2012) Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development, 2nd ed. Oxford University Press, New York.
4. Tayby and Lachman. (2007) Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias, 5^a ed. Mosby.