

Casos clínicos

Displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski detectada en talla baja familiar

I. DÍEZ LÓPEZ¹, A. RODRÍGUEZ ESTÉVEZ¹, A. MARÍ GONZALO¹, J.M. SANTOLOYA JIMÉNEZ²

¹Hospital de Txagorritxu.Vitoria, ²Hospital de Basurto. Bilbao

RESUMEN

La displasia espondilometafisaria es un tipo de displasia ósea caracterizada por alteraciones de diversa gravedad a nivel de vértebras y metafisis óseas. El diagnóstico es complejo ya que los cambios óseos difieren a lo largo de la edad del paciente.

En este trabajo presentamos iconografía de un paciente de 3 años de edad y de su padre, afectados de una displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski.

Palabras clave: Displasia; Osteocondrod displasia; Kozlowski.

ABSTRACT

Spondylometaphyseal dysplasia is a type of bone dysplasia characterized by vertebral and metaphyseal changes of varying severity. Diagnosis of the disease is difficult because the severity of bone involvement differs and symptoms change according to the age.

of the patient. In this study, radiographic findings of a 3 years-old male patient and his father diagnosed as Kozlowski type spondylometaphyseal dysplasia is reported.

Key words: Bone dysplasia; Osteochondrodysplasia; Kozlowski.

INTRODUCCIÓN

La displasia espondilometafisaria (DEM) es una extremadamente infrecuente displasia ósea que fue definida por Kozlowski por primera vez en 1967⁽¹⁾. Existen varios subtipos, que se han definido según sus alteraciones radiológicas, sus alteraciones no óseas y su transmisión genética.

Una correcta clasificación y diagnóstico son muy importantes con el fin de realizar un correcto asesoramiento genético y pronóstico a las familias.

Presentamos una familia afectada de DEM diagnosticada a través de los hallazgos radiológicos, así como una revisión de la literatura científica.

Aunque el paciente no es de origen español, se trata del primer caso descrito en los últimos años en nuestro país, dentro de la literatura consultada.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 3 años de edad que consulta en nuestro Centro (Hospital de Txagorritxu) por baja talla y que es estudiado en colaboración con el Hospital de Basurto por presentar características clínicas de displasia ósea (Fig. 1).

El paciente y su familia son inmigrantes de Argelia sin consanguinidad paterna.

Correspondencia: I. Díez López. Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu. C/José Achotegui s/n 01009.Vitoria, Álava. Correo electrónico: ignacio.diezlopez@osakidetza.net

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

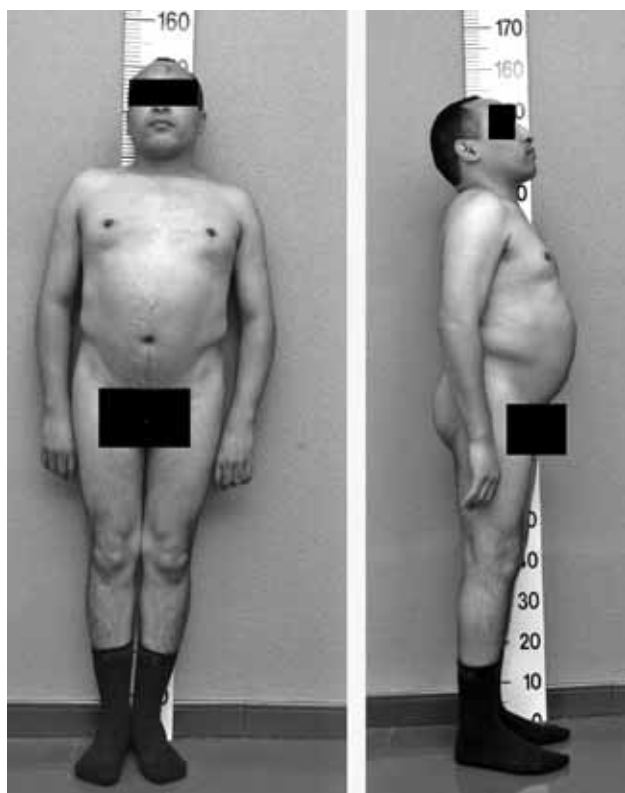


Figura 1. Aspecto de padre del caso índice.

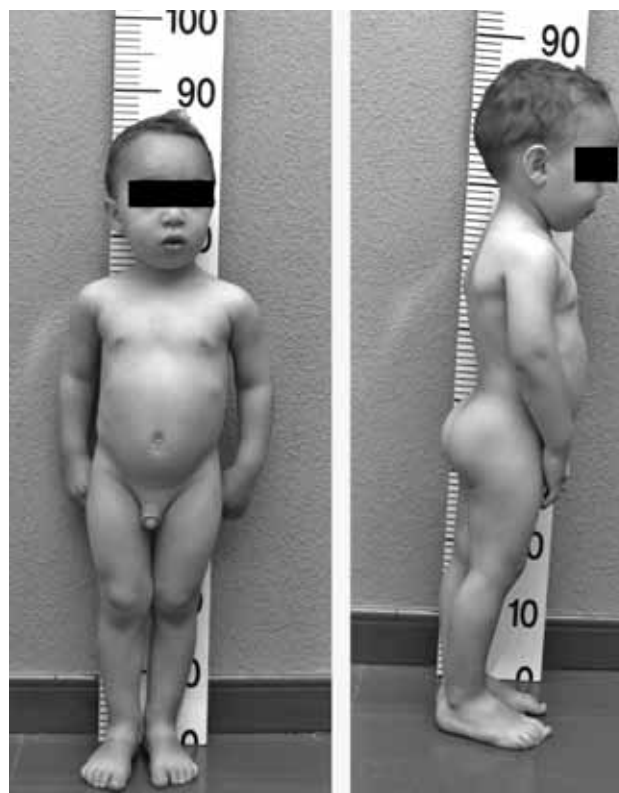


Figura 2. Aspecto del paciente.

El niño es el primer hijo de la serie. La madre se encuentra en período de gestación en el momento de la consulta y es de talla (T: 155 cm) y fenotipo normales.

El padre, de 30 años, presenta una talla de 148 cm (-4,56 SDS según tablas de referencia para población española⁽²⁾) (Fig. 2) y tiene dificultad en la marcha por dolor pélvico. Cuello y cuerpo cortos. Inteligencia aparentemente normal. Otros miembros de la familia por parte paterna presentan un fenotipo de talla baja con dificultad creciente a la marcha con inteligencia normal (Fig. 3).

Nuestro paciente presentó una gestación a término con un peso al nacimiento de 3.010 g (-1 SDS) y una talla de 46,5 (-1,95 SDS). Deterioro progresivo de la talla desde los 6 meses de edad, con desarrollo psicomotor adecuado. Niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina normales. Estudio de metabolopatías en orina negativo. En el momento de la observación presenta una talla de 83,5 cm (-3,47 SDS) y un peso de 13.200 g (-1,20 SDS); la distancia púbica-calcánea es de 46 cm y la relación corporal segmento superior/inferior de 1,20 (normal por >1,52). Bra-

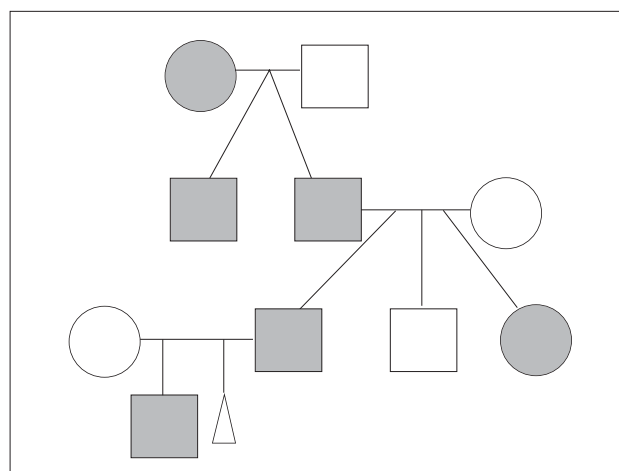


Figura 3. Árbol familiar.

zos y piernas de apariencia cortos a expensas del segmento proximal.

En las radiografías vertebrales se aprecia incremento del espacio intervertebral y disminución de la altura del cuer-

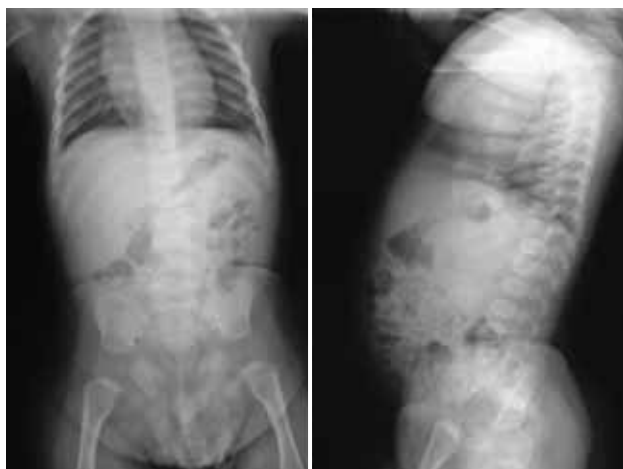


Figura 4. Rx de tórax-abdomen del caso.



Figura 5. Rx de las extremidades.

po (Fig. 4). En las proyecciones pélvicas se evidencia alteración de la estructura acetabular con retraso en la conformación de los núcleos de osificación. El cuello femoral es corto y parcialmente varizado. Las tibias son cortas y las metáfisis aparecen ensanchadas (Fig. 5). El húmero, radio y cúbito son más cortos de lo normal y con las metáfisis ensanchadas. Se evidencian alteraciones también en los huesos tubulares, que son de apariencia más cortos.

La exploración radiográfica en el padre revela cuello femoral con cuerpos vertebrales aplanados, cuellos femorales cortos, varizados, epífisis femorales aplanadas e ilíacos ensanchados con acetábulos horizontalizados.

Las características fenotípicas, radiográficas y la afectación de varios miembros de la familia en distintas generaciones hacen pensar en una DEM tipo Kozlowski.

DISCUSIÓN

La DEM es una displasia ósea caracterizada por la afectación de las metáfisis vertebrales y de los huesos largos. Se han definido varios tipos según severidad y segmentos óseos afectados. La displasia tipo Kozlowski es la más frecuente y presenta una herencia autonómica dominante, aunque han sido descritos casos de transmisión con carácter recesivo y ligado al X^(1,3).

Los pacientes suelen presentar un fenotipo normal al nacimiento, con retraso del crecimiento en los primeros años

de la infancia, acortamiento del tronco, genu valgo y aparición de escoliosis. En el adulto este fenotipo se hace más evidente. Los hallazgos radiológicos pasan por la aparición de irregularidades metafisarias en los huesos largos, acortamiento del cuello femoral, coxa vara progresiva, afectación de cuerpos vertebrales y retaso en la aparición y maduración de los núcleos de osificación⁽³⁻⁵⁾.

Se han descrito varios subtipos de DEM en relación a la severidad, tipos de huesos afectados y transmisión genética. El autor Kozlowski en 1982 realiza una primera clasificación, categorizando las DEM en 7 tipos (Tabla I)⁽⁶⁾. La más frecuente es la tipo 1, de carácter autonómico dominante y definida en la literatura como displasia tipo Kozlowski^(6,7). Maroteaux y Sprange en 1991 realizan una clasificación atendiendo a la alteración que presenta el cuello femoral, estableciendo para cada tipo distintos subgrupos según la afectación vertebral⁽⁸⁾.

Otras clasificaciones definen las displasias en relación a los autores que las describieron, tales como la tipo Sutcliffe, Borochowitz⁽⁹⁾ o la Jansen⁽¹⁰⁾; en otras ocasiones se han definido según el país de origen de los casos índice, tales como la displasia tipo Argel⁽¹¹⁾, Africana⁽³⁾ o Japonesa⁽¹²⁾. Otras clasificaciones tienden a describir las partes del cuerpo más afectas⁽¹³⁾.

Kozlowski describe en 2003⁽¹⁴⁾ a una pareja de hermanos con peculiaridades clínicas como alteraciones en la raíz nasal, protuberancias faciales, deformidades en brazos e hiperlordosis. Por otro lado, Ehara describe 3 casos (2 de ellos

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ESPONDILOMETAFISARIAS (KOZLOWSKI, 1982)

	Alteraciones vertebrales	Alteraciones metafisarias	Transmisión genética
Tipo I	+++	+++	Autosómica dominante
Tipo II	+++	++	Autosómica recesiva
Tipo III	+++	++	Autosómica recesiva
Tipo IV	+	+	Autosómica dominante
Tipo V	+++	+++	Autosómica recesiva
Tipo VI	++	++	Autosómica recesiva
Tipo VII	+++	+++	Autosómica recesiva

hermanos) y recientemente Mehmet⁽⁵⁾ un caso más con platiptondilia, tórax pequeño, alteraciones costales, irregularidades en las metáfisis femorales, aspecto aplanado de las crestas ilíacas, retinitis pigmentaria y atrofia óptica.

En nuestro caso pudimos observar alteraciones severas en los huesos ilíacos, escápulas, región anterior costal, acortamiento de cuello femoral, irregularidad de las metáfisis proximales femorales y retraso en la aparición de los núcleos epifisarios. La presencia de coxa vara observada en nuestro paciente se repetía en otros miembros de su familia. Todos estos hallazgos eran compatibles displasia espondilometafisaria tipo 1.

En diferentes trabajos, la displasia tipo Kozlowki llegó a definirse como enfermedad de Mordio⁽³⁾, pero ésta es fácilmente diferenciable por la presencia de opacidades corneales y de sulfato de queratina en la orina. El síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen⁽¹⁵⁾ también puede ser objeto de diagnóstico diferencial, pero éste suele cursar con alteraciones en el desarrollo mental. Asimismo, deberá ser diferenciada la displasia de Sponastrime⁽¹⁶⁾ con afectación de cuerpos vertebrales y metáfisis, pero con importantes alteraciones en el cráneo y osteoporosis.

En resumen, la DEM es una enfermedad infrecuente, en la que la evaluación radiológica se vuelve fundamental para un correcto diagnóstico y clasificación. Esa enfermedad es más frecuente en población del norte de África, Oriente Próximo y Asia. Debido al incremento de la inmigración desde estas regiones que se viene registrando en nuestro país en los últimos años, algunos casos podrían ser motivo de con-

sulta. Una rápida y correcta orientación diagnóstica gracias al uso de la literatura y de atlas fotográficos específicos se hace necesaria en estos casos, sobre todo, con motivo de realizar un adecuado consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kozlowski K, Maroteaux P, Spranger JW. La dysostose spondylo-metaphysaire. *Presse Med* 1967; 75: 2769.
2. Sobradillo B, Aguirre A, Uresti A, Hernández M. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal y transversal. Fundación F. Orbegozo. Bilbao, 2004.
3. Guzmán CM, Aaron GR. Spondylo-metaphyseal dysplasia (Kozlowski type): case report. *Pediatr Dent* 1993; 15: 49-52.
4. Verloes A, Lepage P, Baumann C, Maroteaux P, Merrer ML. Spondylometaphyseal dysplasia, East-African type: a new form of early, severe SMD with rounded vertebrae. *Am J Med Genet* 2002; 113: 362-6.
5. Mehmet SN, Kozlowski type SMD. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 70-3.
6. Kozlowski K, Beemer FA, Bens G, et al. Spondylometaphyseal dysplasia (report of cases and essay of classification). *Prog Clin Biol Res* 1982; 104: 89-101.
7. Diren HB, Büyükgebiz B, Büyükgebiz A, Pinar T. Spondylometaphyseal dysplasia, type VII. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 87-9.
8. Maroteaux P, Spranger J. The spondylometaphyseal dysplasias. A tentative classification. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 293-7.
9. Borochoowitz Z, Berrant M, Kristal H. Spondylometaphyseal dysplasia: further heterogeneity. *Skeletal Radiol* 1988; 17: 181-6.
10. Campbell JB, Kozlowski K, Lejman T, Sulko J. Jansen type of spondylometaphyseal dysplasia. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 239-42.
11. Kozlowski K, Bacha L, Massen R, Ayati M, Sator S, Brahimi L. A new type of spondylo-metaphyseal dysplasia- Algerian type. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 221-6.
12. Hasegava T, Kozlowski K, Nishimura G, et al. Japanese type of spondylo-metaphyseal dysplasia. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 194-7.
13. Ehara S, Kim OH, Maisawa S, Takasago Y, Nishimura G. Axial spondylometaphyseal dysplasia. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 627-30.
14. Kozlowski K, Poon CC. Distinctive spondylometaphyseal dysplasia in two siblings. *Am J Med Genet* 2003; 116: 304-9.
15. Nakamura K, Kurokawa T, Nagano A, Nakamura S, Taniguchi K, Hamazaki M. Dyggve-Melchior-Clausen syndrome without mental retardation (Smith-McCort dysplasia): morphological findings in the growth plate of the iliac crest. *Am J Med Genet* 1997; 72: 11-7.
16. Camera G, Camera A, Pozzolo S, Costa P. Sponastrime dysplasia: report on a male patient. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 322-4.

Casos clínicos

Síndrome de Silver-Russell con herencia ligada a X. Caso clínico

J.A. AVIÑA FIERRO¹, D.A. HERNÁNDEZ AVIÑA²

¹Dismorfología Pediátrica UMAE. Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, Guadalajara, Jalisco

²Urgencias Médico-Quirúrgicas, Cruz Verde. Servicios Médicos Municipales. Guadalajara, Jalisco

RESUMEN

El síndrome de Silver-Russell es una rara enfermedad genética caracterizada por un retardo de crecimiento intrauterino y postnatal, asimetría corporal y dismorfismo facial peculiar; el cuadro es reconocible clínicamente pero su etiología parece ser heterogénea. Presentamos el caso de un lactante de 6 meses de edad con retardo del crecimiento prenatal y postnatal, asimetría de hemihipertrofia del lado derecho, y dismorfia facial característica; paciente con síndrome de Silver-Russell no esporádico con rara herencia ligada a X, tiene transmisión materna y un hermano también afectado.

Palabras clave: Síndrome de Silver-Russell; Retraso del crecimiento; Asimetría corporal.

ABSTRACT

Silver-Russell syndrome is a rare genetic disease characterized by severe intrauterine and post-natal growth retardation, body asymmetry and dysmorphic facial features; is a well recognizable syndrome, but the etiology seems to be heterogeneous. We present a male baby 6 months old, with prenatal and postnatal growth retardation, asymmetry by right side hemihypertrophy and typical facial dysmorphism;

the patient shows no sporadic Silver-Russell syndrome but a rare X-linked heredity with maternal inheritance and an affected male sibling.

Key words: Silver-Russell syndrome; Growth retardation; Body asymmetry.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Silver-Russell es una rara enfermedad genética caracterizada por retraso del crecimiento intrauterino, asimetría corporal de hemihipertrofia, y dismorfismo facial peculiar. Fue descrito por Silver⁽¹⁾ en 1953 en dos niños pequeños al nacimiento con retraso al desarrollo y asimetría corporal; un año después Russell⁽²⁾ publicó una serie de 5 pacientes similares con alteraciones faciales de frente amplia, cara pequeña y boca de labios finos con comisuras hacia abajo. Patton⁽³⁾ acuñó el nombre de "Síndrome de Silver-Russell" y posteriormente Price⁽⁴⁾ delineó los criterios diagnósticos: peso al nacimiento menor en dos desviaciones estándar, pobre crecimiento postnatal, perímetro cefálico conservado, asimetría corporal y dismorfismo facial clásico.

La frecuencia de presentación es uno por cada 100.000 nacidos vivos, afecta igual a ambos sexos. Los pacientes son pequeños al nacer y continúan con retraso en el crecimiento postnatal en peso y talla, no hay crecimiento proporcionado y se

Correspondencia: J.A. Aviña Fierro. C/Alberto Cossío 1432, Huentitán El Alto. Guadalajara. 44390. México
Correo electrónico: avinafie@megared.net.mx

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

presenta asimetría corporal con afección de algún segmento corporal⁽⁵⁾. La cara es de forma triangular: frente amplia, mentón pequeño y afilado con micrognatia, escleróticas de tonalidad azulada, boca ancha con comisuras hacia abajo; además hay clinodactilia de meñiques y sindactilia entre tercero y cuarto dedos; la talla final que pueden lograr es en promedio 1,50 m en varones y 1,40 m en mujeres. La mayor parte de los casos son esporádicos pero también se ha comprobado herencia autosómica dominante y excepcionalmente recesiva⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Padres jóvenes, sanos, de 21 años de edad, matrimonio no consanguíneo, un hermano de 18 meses aparentemente sano. Paciente masculino de 6 meses de edad, producto de segunda gestación a término, evolución normal, parto eutócico atendido en medio hospitalario, peso al nacer 2,360 kg y talla 44 cm. Se le diagnosticó desnutrición intrauterina pero a los 4 meses los padres notaron discordancia cefálica con cabeza relativamente grande en un cuerpo pequeño, valorado por Neurología se descartó hidrocefalia. El paciente logró un crecimiento postnatal escaso y lento; se analizó la talla paterna (1,68 m) y la materna (1,50 m) con una talla diana de 1,65 m. Genética tomó cariotipo que resultó normal 46 XY.

La valoración dismorfológica mostró paciente diminuto con moderada hipotonía generalizada, asimetría corporal por hemihipertrofia izquierda y menor crecimiento derecho; clinodactilia de meñiques (Fig. 1). Macrocefalia relativa, asimetría facial, frente amplia, cara pequeña de contorno triangular con vértice inferior; hipertelorismo ocular, ojos de forma almendrada muy abiertos, escleróticas azuladas; pabellones auriculares grandes con implantación baja y rotación externa 30° (normal 15°); la boca muestra asimetría entre mitad derecha poco desarrollada e izquierda de mayores dimensiones, labios finos alargados, comisuras bucales descendentes; mejillas plenas, mentón pequeño en micrognatia (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El paciente mostró todos los criterios clínicos para el síndrome de Silver-Russell, el diagnóstico diferencial se realizó con los síndromes autosómicos recesivos con los



Figura 1. Paciente diminuto hipotónico, asimetría por hemihipertrofia izquierda; clinodactilia de meñiques.



Figura 2. Macrocefalia, asimetría por hemihipertrofia izquierda, cara triangular, ojos grandes, orejas bajas y rotadas, boca alargada de comisuras descendentes, y micrognatia.

que comparte rasgos esenciales de retardo al crecimiento, asimetría, dismorfismo facial y clinodactilia como son: síndrome de Dubowitz⁽⁷⁾, que tiene ptosis palpebral, blefarofimosis, paladar hendido que no presentaba este paciente, y del síndrome "3-M"⁽⁸⁾ (llamado así por haberlo descrito Miller, McKusick y Malvaux) o displasia dolicoespondílea que requiere tener malformación esquelética vertebral hiperlordótica y alteraciones costales y metacarpianas.

La mayoría de los casos de síndrome de Silver-Russell son esporádicos, pero la transmisión hereditaria es heterogénea, algunos casos muestran afección del cromosoma 7 ó 17. Revalorando a los familiares del paciente se encontró que la madre y la abuela materna, ambas tenían estatura baja de 1,50 m, y el hermano de 18 meses de edad mostró talla de 75 cm (tercera percentila), con asimetría corporal por hemihipertrofia izquierda, cuadro clínico similar al paciente y cariotipo normal; lo anterior permitió concluir una forma hereditaria ligada a X: dos hermanos varones afectados y transmisión por vía familiar materna con manifestación de estatura baja en las mujeres. En una publicación previa se había sospechado la posibilidad de herencia dominante ligada a X⁽⁹⁾, pero sólo existe un reporte previo de Partington⁽¹⁰⁾ en el que ha descrito esta rara forma hereditaria en el síndrome de Silver-Russell. Se ha propuesto que estas mujeres inactivan el alelo X mutante y, por tanto, sólo muestran síntomas atenuados⁽¹¹⁾.

La publicación de este caso permite ayudar al diagnóstico de pacientes con retardo al crecimiento, asimetría corporal y dismorfismo facial, además corrobora herencia ligada a X en Silver-Russell. El paciente se mantiene en con-

trol pediátrico integral y los padres recibieron consejo genético sobre riesgo de recurrencia en nuevos embarazos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hyemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotrophins. *Pediatrics* 1953; 12: 365-8.
2. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies. *Proc R Soc Med* 1954; 47: 1040-4.
3. Patton MA. Russell-Silver syndrome. *J. Med. Genet* 1988; 25: 557-60.
4. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J. Med. Genet* 1999; 36: 837-42.
5. Peinado GA, Borja PC, Narbona LE, Contreras CF, Jerez CA, Miras BMJ. Enanismo intrauterino y rasgos dismórficos: un caso de síndrome de Russell-Silver. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 588-90.
6. Rossignol S. Silver-Russell syndrome and its genetic origins. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (Suppl. 1): 9-10.
7. Tsukahara M, Opitz JM. Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *Am. J. Med. Genet* 1996; 63: 277-89.
8. Hennekam RC, Bijlsma JB, Spranger J. Further delineation of the 3-M syndrome with review of the literature. *Am. J. Med. Genet* 1987; 28: 195-209.
9. Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK. Three-generation dominant transmission of the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 245-50.
10. Partington MW. X-linked short stature with skin pigmentation: evidence for heterogeneity of the Russell-Silver syndrome. *Clin. Genet* 1986; 29: 151-6.
11. Beever CL, Penaherrera MS, Langlois S, Robinson WR. X chromosome inactivation patterns in Russell-Silver syndrome patients and their mothers. *Am J Med Genet A* 2003; 123: 231-5.