



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLÓGIA**

**ACONDROPLASIA.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A:**

**ELPIDIO GONZÁLEZ ROCHA**

**TUTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI  
ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO**

MÉXICO, D. F.

AÑO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi mamá como una muestra de agradecimiento por toda una vida de esfuerzos y sacrificios brindándome su apoyo incondicional en todo momento, por haberme guiado por el camino recto de la vida inculcándome los valores que ahora poseo.

A la memoria de mi abuelito y mi tío Epido que desde donde se encuentran han iluminado mi camino.

A mi familia que ha permanecido siempre a mi lado en las buenas y en las malas, muy especialmente a mi hermana, mi abuelita, Nelly, Beto, Male y Ale.

A amor de mi vida Karla quien ha sido con su amor y comprensión un pilar el último año, así como a sus papás y hermanos por que al permitirme formar parte de su familia han significado un gran apoyo.

A todos los profesores que me brindaron los conocimientos que ahora poseo, particularmente al Maestro Víctor Moreno Maldonado, a la Profesora Blanca Estela Hernández Ramírez y por supuesto a los Profesores del área de Medicina Bucal especialmente a mi tutor Octavio Gómez Neri, mi asesora María Elena Velázquez Romero y a la Profesora Luz del Carmen González.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que mediante la Facultad de Odontología me permitió formar parte de su historia y lograr el sueño de ser Cirujano Dentista.

A Dios por permitirme disfrutar de salud e inteligencia para lograr mi sueño.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO I. TEJIDO ÓSEO.....	7
1.1 Composición.....	7
1.2 Crecimiento y desarrollo óseo.....	12
1.3 Osificación.....	13
1.4 Hormonas reguladoras del crecimiento óseo.....	16
1.5 Factores de crecimiento.....	21
1.6 Sistema esquelético.....	21
1.7 Formación del esqueleto.....	22
CAPÍTULO II. PATOLOGÍA DEL SISTEMA ESQUELÉTICO.....	27
2.1 Defectos en las proteínas nucleares y factores de transcripción.....	28
2.2 Defectos en las hormonas y los mecanismos de transducción de Señales.....	29
2.3 Defectos en las proteínas estructurales extracelulares.....	29
2.4 Defectos en el plegamiento y degradación de las moléculas.....	29
CAPÍTULO III. ACONDROPLASIA.....	30
3.1 Antecedentes históricos.....	30
3.2 Definición.....	36
3.3 Etiología.....	36
3.4 Prevalencia.....	39
3.5 Manifestaciones clínicas.....	40
3.6 Diagnóstico.....	53
3.7 Diagnóstico diferencial.....	58
3.8 Complicaciones.....	63
3.9 Tratamiento.....	71

3.10 Expectativas y calidad de vida.....	81
CONCLUSIONES.....	82
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	84

## INTRODUCCIÓN

Por las calles de la ciudad podemos encontrar a personas, afectadas en el crecimiento, que no alcanzaron la talla normal y en las que la relación de sus extremidades con las demás partes de su cuerpo no es armónica, estas personas suelen padecer una de las diversas formas de enanismo conocidas.

Existen numerosas causas por las que algunos niños nunca alcanzan la altura normal en la edad adulta, muchos casos se deben a la baja estatura de sus padres o a su grupo étnico, otros padecen diversas enfermedades genéticas, que limitan su crecimiento general o el de partes específicas del cuerpo, tales como las extremidades o el torso

El desarrollo científico ha permitido detectar y corregir algunas de las anomalías coincidentes con la baja estatura, pero la mayoría de ellas son objeto de constante investigación.

Existen personas con defectos de crecimiento que son extremadamente bajas pero cuyos cuerpos tienen proporciones armónicas, otros, en cambio, tienen cuerpos desproporcionados. Entre estos últimos, algunos tienen brazos y piernas muy cortos mientras que su torso es de tamaño normal.

Puesto que no todas las personas que sufren enanismo presentan los mismos rasgos resulta muy importante establecer la relación que existe entre la modalidad clínica y su etiología.

El defecto más común de hipocrecimiento es la acondroplasia, término utilizado para denominar a una alteración en el crecimiento corporal, sobre todo en los miembros tanto inferiores como superiores y que es de orden genético, afecta al tejido óseo específicamente al receptor para uno de los factores de crecimiento fibroblástico por lo que el crecimiento endocondral se encuentra limitado.

El reconocimiento de estos pacientes es relativamente sencillo ya que las manifestaciones clínicas son muy específicas y constantes y la correcta diferenciación del resto de los enanismos, puede auxiliarnos en el

adecuado tratamiento tanto de las manifestaciones como de las complicaciones.

El mayor reto en estos pacientes lo constituye el tratamiento de las complicaciones dado que para las manifestaciones clínicas no existe un tratamiento que hasta ahora haya dado buenos resultados.

Aunque las manifestaciones clínicas más evidentes se presentan en los miembros superiores e inferiores suelen presentarse manifestaciones clínicas en el cráneo y la cara que toman relevancia para el estudio de las complicaciones.

La hipoplasia del maxilar es la manifestación clínica más común en la cara y constituye el campo de estudio para el odontólogo puesto que suelen presentarse múltiples variaciones a nivel oclusal que determinan el tratamiento odontológico que debe ser llevado a cabo con la intervención tanto del cirujano dentista general como del ortodoncista e incluso del cirujano maxilofacial.

A su vez, dado que las manifestaciones clínicas son muy variadas, diversos campos de la Medicina se ven involucrados, por lo que el trabajo en equipo juega un papel importante en el tratamiento.

El siguiente trabajo es una revisión bibliográfica que tiene como objetivo presentar las características clínicas de los pacientes acondroplásicos, así como detallar las alternativas en el tratamiento, tanto de las manifestaciones, como de las complicaciones.

## CAPÍTULO I EL TEJIDO ÓSEO

El hueso es considerado como una forma de tejido conjuntivo mineralizado que presenta una forma cortical o periférica denominada hueso compacto y una forma trabecular o central también llamada hueso esponjoso<sup>3</sup>, y posee una característica excepcional porque es uno de los pocos tejidos que se mineraliza en condiciones normales.<sup>1</sup>

La forma y el tamaño que adquiere un hueso es resultado de la participación armónica de diversos y numerosos factores tanto internos como ambientales.

Las células que se encargan de formar el hueso son las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los osteocitos. Es de suma importancia destacar que para que las células óseas antes mencionadas se formen, se estimulen y así cumplan su función deben encontrarse reguladas por citocinas y factores de crecimiento, dichos factores incluyen a las proteínas óseas morfogénicas, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento tipo insulina y el factor de crecimiento transformante beta.<sup>1</sup>

### 1.1 Composición

Bioquímicamente, se define por una mezcla característica de elementos inorgánicos (65%) y una matriz orgánica (35%).

El componente inorgánico lo constituye la hidroxapatita cálcica, mineral que da resistencia y dureza al hueso además de ser el almacén del 99% del calcio, el 85% del fósforo y el 65% del sodio y magnesio del cuerpo.<sup>1</sup>

El componente orgánico del tejido óseo lo constituyen las células del hueso así como las proteínas de la matriz.<sup>1</sup>

La matriz orgánica es conocida también como sustancia osteoide, fue descrita por primera vez en 1853 por Virchow, es producida por los osteoblastos y se encuentra constituida por colágeno tipo I y además por proteínas no colágenas, dentro de éstas se encuentran las



glucoproteínas, los proteoglicanos, las proteínas con ácido beta carboxiglutámico y las proteínas séricas retenidas en el hueso.<sup>3</sup>

La cavidad medular de los huesos presenta en su estroma un tejido conectivo en el que se asientan diversos tipos de células, unas para la hematopoyesis y las otras para la fisiología ósea.

El tejido óseo se encuentra formado por cuatro tipos de células encargadas tanto de la formación como de la remodelación ósea, dichas células son: las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.<sup>3</sup>

Las células osteoprogenitoras o células madre óseas son células relativamente indiferenciadas con carácter de fibroblastos, que persisten tras el nacimiento. Presentan núcleos ovales claros y un citoplasma claro irregular. Las células osteoprogenitoras se encuentran en el mesénquima del feto cerca de los centros de osificación, en el endostio y la capa profunda del periostio tras el nacimiento.<sup>2</sup>

Durante la formación de los huesos estas células sufren división y diferenciación a células formadoras de hueso denominadas osteoblastos.<sup>1,2</sup>

Esta es una célula en reposo capaz de transformarse en un osteoblasto y secretar matriz ósea. Se encuentran en las superficies externas e internas de los huesos y tienen la capacidad para dividirse y proliferar, así como diferenciarse en tres tipos celulares, además de los osteoblastos; estas son: adipocitos, condrocitos y fibroblastos.

Los osteoblastos son las células formadoras del hueso, son las encargadas de sintetizar y secretar la matriz ósea y su función primordial es la formación ósea así como el proceso de remodelación.<sup>2</sup>

Embriológicamente, tanto los osteoblastos derivados de células de la cresta neural, formadores de los huesos membranosos del cráneo, como los derivados de células mesenquimales en los somitos y formadores del resto del esqueleto por osificación endocondral, derivan de células progenitoras multipotenciales del estroma medular.<sup>3</sup>

En la figura uno se observa el detalle de un osteoblasto, donde en el extremo superior se observa un segmento del núcleo, cercano al núcleo se observan las vesículas dilatadas del aparato de Golgi de contenido gris claro; el resto del citoplasma está ocupado por abundantes cisternas del retículo endoplásmico rugoso.<sup>37</sup>

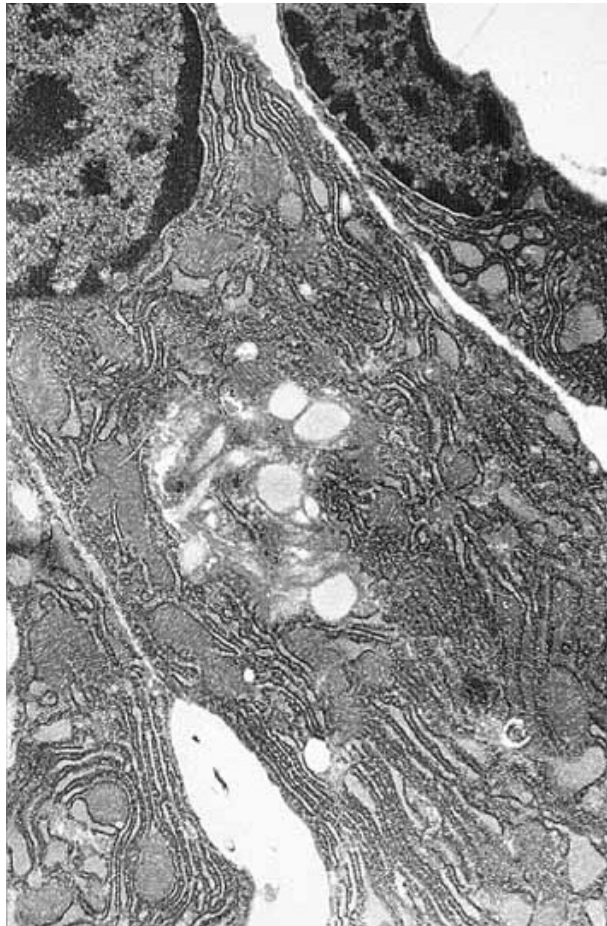


Fig. 1 Detalle de un osteoblasto.<sup>37</sup>

Los osteocitos se consideran como la verdadera célula ósea y se originan en osteoblastos cuando éstos quedan atrapados en la matriz ósea durante el proceso de formación.<sup>2</sup>

El osteocito es la célula ósea madura, es de forma aplanada como la semilla de una calabaza, se encuentra rodeado por la matriz ósea que secretó antes como osteoblasto. El osteocito es un osteoblasto diferenciado y es responsable del mantenimiento de la matriz ósea. Posee

además la capacidad de síntesis y resorción de la matriz, al menos en forma limitada.

El osteocito es capaz de modificar la matriz ósea circundante por su actividad sintética y de resorción.<sup>37</sup>

Morfológicamente tienen tres estados funcionales:

Osteocitos latentes.

Osteocitos formadores.

Osteocitos de resorción.

En la figura dos se observa un osteocito en el interior de una laguna, la matriz ósea mineralizada aparece en color negro.<sup>37</sup>

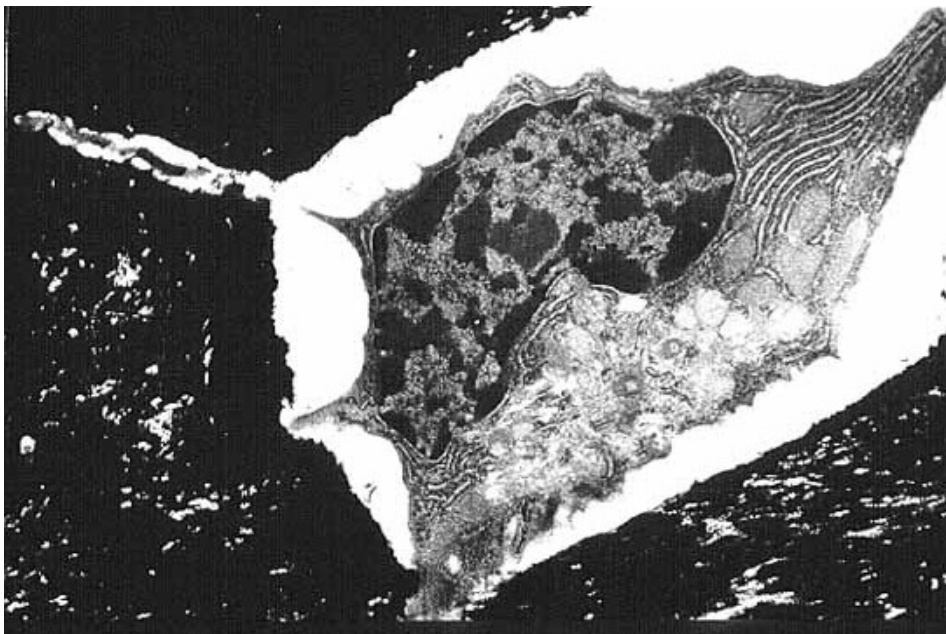


Fig. 2 Osteocito en el interior de una laguna.<sup>37</sup>

Los osteoclastos son las células que se encargan de la degradación del hueso, a menudo estas células se encuentran localizadas en espacios ubicados en la superficie ósea, dichos espacios han sido denominados lagunas de Howship.<sup>2</sup> Los osteoclastos tienen una gran importancia porque mediante su acción se puede llevar a cabo el proceso de remodelación.

Los osteoclastos derivan embriológicamente de células progenitoras hematopoyéticas denominadas unidades formadoras de colonias de granulocitos/macrófagos.<sup>3</sup>

Se trata de células multinucleadas de gran tamaño, cuya función principal es la resorción ósea. Cuando el osteoclasto está en actividad, descansa directamente sobre la superficie ósea donde se producirá la resorción. Como consecuencia de su actividad, inmediatamente por debajo del osteoclasto se forma una tipo excavación poco profunda llamada laguna de resorción.

Los osteoclastos reabsorben las trabéculas, además van formando tejido óseo a manera de laminillas y se dispone la médula ósea definitiva dada la menor o mayor cantidad de laminillas.

La figura tres muestra un osteoclasto humano cultivado sobre una lámina de dentina, por debajo de la célula se insinúa la cavidad producida por la acción del osteoclasto.<sup>37</sup>

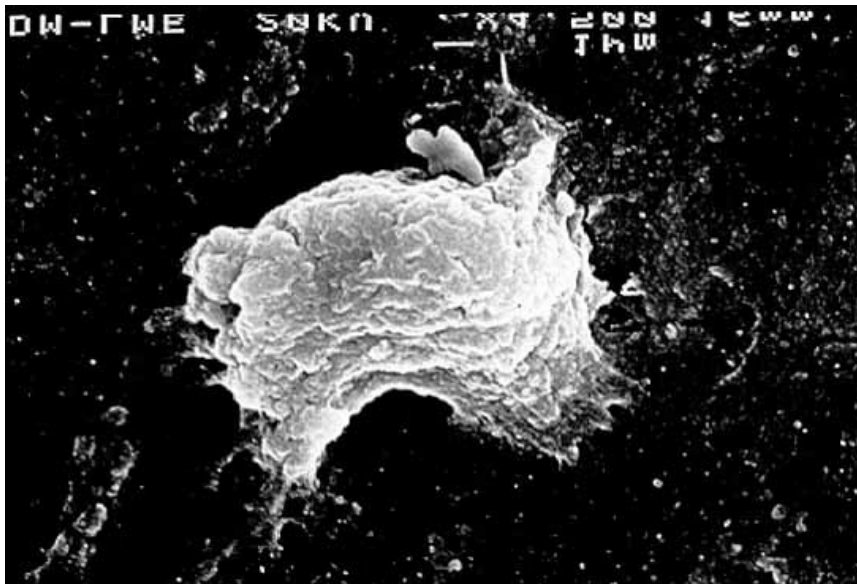


Fig. 3 Osteoclasto humano.<sup>37</sup>

## 1.2 Crecimiento y desarrollo óseo

El proceso denominado morfogénesis esquelética y que se refiere al desarrollo y formación de los huesos esqueléticos es un programa

complejo que se encuentra codificado por los genes denominados homeodominio, dichos genes pertenecen a una gran familia que se caracteriza por llevar a cabo la codificación de los reguladores transcripcionales esenciales para el crecimiento y diferenciación en el cuerpo humano.<sup>1</sup>

La expresión de los genes antes mencionados se da gracias a una secuencia ordenada y temporal; en el sistema esquelético, esta expresión produce condensaciones celulares localizadas de mesénquima primitivo en puntos donde habrán de formarse huesos. Estos puntos son los precursores iniciales del hueso y como tales juegan un papel esencial en la formación ósea.<sup>1</sup>

El hueso es formado por los osteoblastos, células que sintetizan la matriz proteica primero y, posteriormente, regulan la mineralización primaria responsable del 75% al 80% de la mineralización total del hueso. Los osteoclastos efectúan la resorción ósea, proceso en el que simultáneamente se disuelve la fase mineral y se digiere la fase orgánica del hueso.

Para la formación ósea, se presentan dos procesos fundamentales, uno es el modelado óseo que comprende el crecimiento longitudinal, que se detiene después de la pubertad, y las modificaciones del diámetro transversal, que son continuas y se efectúan por aposición perióstica y por resorción endóstica. El segundo proceso es el remodelado óseo, proceso que incluye tanto al hueso cortical como al trabecular y consiste en el reemplazo del tejido óseo ya formado por tejido óseo nuevo.

El desarrollo y formación de cada una de las partes del cuerpo se encuentran determinados por el sitio del cual derivan las células mesenquimatosas, así por ejemplo el esqueleto facial craneal tiene su origen en la cresta neural craneal, del mesodermo paraxial se origina el esqueleto axial y del mesodermo de la placa lateral se da la formación del esqueleto de las extremidades; estas diferencias en cuanto a origen determinan a su vez la forma de osificación que se ha de presentar en cada zona.<sup>1</sup>

La osificación de los huesos largos se da mediante dos centros, el primero de ellos es el centro de osificación primaria, que se presenta en conjunción con el periostio de la diáfisis media, lugar donde hay osteoblastos que se encargan de depositar los inicios de la cortical, al mismo tiempo se produce la formación ósea mediante un segundo centro denominado centro de osificación secundario, la diferencia entre ambos centros es que éste último actúa a nivel de la epífisis conduciendo con ello a la eliminación del cartílago, de esta manera queda formada una placa de modelo cartilaginosa denominada físis o placa de crecimiento que queda atrapada entre los centros de osificación en expansión.<sup>4</sup>

En el interior de la placa de crecimiento se hallan condrocitos que también sufren cambios tales como proliferación, crecimiento, maduración y necrosis.

Reguladores importantes de esta secuencia del crecimiento y maduración de los condrocitos son el gen Indian hedgehog y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea.<sup>1</sup>

### 1.3 Osificación

El término osificación significa formación de tejido óseo y siempre se produce al diferenciarse las células indiferenciadas en células mesenquimáticas o células progenitoras óseas y en osteoblastos, que sintetizan y secretan matriz ósea orgánica, la cual al poco tiempo sufre calcificación.<sup>2</sup>

La osificación se produce en un sitio determinado, este sitio es denominado centro de osificación, es importante señalar que este proceso no se lleva a cabo en un solo sitio sino que existen varios centros de osificación los cuales se forman en diversos momentos de la vida.

El desarrollo embrionario de los huesos es un proceso que se denomina osteogénesis y en este proceso se pueden diferenciar dos formas de osificación, por un lado la intramembranosa y por el otro la endocondral, la diferencia entre estas dos formas de osificación es que mientras que en

la primera el hueso se produce directamente en el tejido conectivo, en la segunda la formación ósea se da a partir de un molde de cartílago.<sup>2</sup>

El proceso de osificación se presenta mediante ciertos mecanismos, éstos son:

Procesos vasculares: proliferación de elementos vasculares para nutrir al tejido conectivo.

Procesos celulares: diferenciación de fibroblastos de tejido a células formadoras de huesos (osteoblastos)

Procesos intercelulares: formación de todos los elementos intercelulares previos al depósito de sales cálcicas.

La osificación intramembranosa es un proceso que recibe este nombre gracias a que la formación de los huesos comienza en una placa densa mesenquimática que asemeja a una membrana, dicha placa sirve para que en ella se de la aposición de hueso neoformado.<sup>2</sup>

El proceso de osificación intramembranosa se concreta a una condensación celular dentro del tejido mesenquimático.

Se limita a los huesos que no tienen función de sostén estructural de ahí que sea observada en sitios tales como los huesos planos del cráneo, así como partes de la mandíbula y la clavícula.

En la osificación intramembranosa se forma el hueso por diferenciación de células mesenquimáticas en osteoclastos.

El otro tipo de osificación es la endocondral, ésta es observada en el resto de los huesos del cuerpo y se caracteriza porque los huesos se forman primero como un esbozo o modelo de cartílago, modelo que servirá de anclaje para las células óseas.<sup>2</sup>

En la octava semana de la gestación comienza el proceso de osificación endocondral, y se presenta de la siguiente manera: en los sitios donde habrá de formarse un hueso largo, aparece primero un modelo cartilaginoso que crece en las tres dimensiones, al paso que sufre cambios morfológicos, tanto en su centro como a nivel del pericondro. Los procesos de desarrollo correspondiente se llaman osificación endocondral y pericondral.<sup>4</sup>

En la osificación endocondral existen algunas células del mesénquima que originaron condrocitos, dentro de estas células hay algunas que genéticamente están destinadas a ser osteoprogenitoras y otras precursoras de células sanguíneas. El proceso comienza cuando el centro mesenquimatoso es invadido por proliferación vascular, en él ocurren cambios en los condrocitos que se edematizan, la matriz se adelgaza, y las lagunas se agrandan permitiendo con esto que se originen espacios que bosquejan la cavidad medular primitiva.

Este espacio o cavidad medular va siendo invadido por osteoblastos, con la finalidad de que se presente la formación de una yema osteogénica primaria, de este modo queda integrado el centro primario de osificación.<sup>1, 4</sup>

Mientras se presenta el crecimiento del modelo cartilaginoso, a su vez se lleva a cabo la proliferación del centro de osificación, este proceso ocurre mediante fases sucesivas de erosión y consecutiva invasión osteoblástica. Al mismo tiempo, acontece el crecimiento del anillo óseo pericondral.

Desde el centro primario de osificación, el proceso avanza hacia ambos extremos del modelo cartilaginoso, mientras tanto continúa la resorción ósea que permitirá la formación de una cavidad medular para el hueso adulto.<sup>4</sup>

Al acercarse el nacimiento, los extremos del modelo siguen siendo cartilaginosos; pero poco después aparecen centros secundarios de osificación en la epífisis, de manera que temporalmente entre ellas y las diáfisis permanece un disco o cartílago epifisial, dicho cartílago o disco desempeña un papel muy importante en el crecimiento longitudinal del hueso, ya que el proceso de osificación continúa por sus dos lados, con la peculiaridad de que se presenta con lentitud en la cara epifisaria y velozmente en la diafisaria.

El crecimiento normal en longitud de los huesos largos suele terminar entre los 25 y los 29 años de edad. En tal proceso influye la hormona



somatotrofina, que actúa sobre el cartílago epifisiario provocando mitosis del lado epifisiario.<sup>4</sup>

#### 1.4 Hormonas reguladoras del crecimiento óseo

Dado que el proceso de osificación es complejo, se requieren además de las células óseas una serie de sustancias que permiten la regulación del crecimiento óseo, dentro de estas sustancias se encuentran las hormonas secretadas por diversos órganos, su importancia radica en que su producción tiene una influencia directa sobre la formación del hueso, por ende su eficacia o ineficacia repercutirá de manera considerable en el proceso de osificación.

La hormona del crecimiento es producida por la hipófisis, específicamente por la adenohipófisis.

Esta hormona se caracteriza porque a diferencia del resto de las hormonas adenohipofisarias no actúa a través de alguna glándula efectora, sino que ejerce un efecto directo sobre los tejidos sobre los que actúa.<sup>5</sup>

La hormona del crecimiento, denominada también hormona somatotropa o somatotropina, es una molécula proteica pequeña que contiene 191 aminoácidos en una sola cadena, con un peso molecular de 22.005 kd. Induce el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo que conservan esa capacidad. Favorece el aumento de tamaño de las células y estimula la mitosis, dando lugar a un número creciente y a la diferenciación de determinados tipos celulares, como las células de crecimiento óseo y los miocitos precoces.<sup>5</sup>

Además de ejercer efectos sobre el crecimiento general, esta hormona presenta múltiples efectos metabólicos, entre ellos se encuentra el aumento en la síntesis proteica de la mayoría de las células del cuerpo, también favorece la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo y se encarga de disminuir la cantidad de glucosa que es utilizada en el organismo.

El efecto de la hormona del crecimiento más evidente y a su vez uno de los más importantes es el aumento en el tamaño del esqueleto, es decir el crecimiento corporal.<sup>6</sup>

Son múltiples los efectos que ejerce la hormona del crecimiento sobre el hueso, entre éstos destacan:

Aumento del depósito de proteínas por acción de las células condrocíticas y osteogénicas inductoras del crecimiento óseo.

Mayor velocidad de reproducción de dichas células.

Efecto específico consistente en la conversión de los condrocitos en células osteogénicas, con lo que se produce el depósito específico de hueso nuevo.

La hormona del crecimiento posee un potente efecto estimulante sobre los osteoblastos, esta situación es de suma importancia debido a que con ella el grosor de los huesos puede seguir aumentando durante toda la vida, esto gracias a los efectos de la hormona.

Una característica a destacar de esta hormona es que actúa sobre el hígado, acción que sirve para la formación de pequeñas sustancias denominadas somatomedinas, sustancias encargadas de ejercer una acción estimulante para el crecimiento óseo.<sup>6</sup>

Por mucho tiempo se tenía la idea de que la hormona del crecimiento sólo se producía durante los periodos pico de crecimiento y después desaparecía de la sangre, sin embargo se ha demostrado que esto no es así, después de la adolescencia va disminuyendo su concentración con la edad, pero sufre tanto ascensos como descensos debido a diversos factores tales como:

Factores estimulantes:

- Descenso de la glucemia.
- Descenso de los ácidos grasos libres en sangre.
- Inanición o ayuno, deficiencias proteicas.
- Traumatismos, estrés, excitación.

- Ejercicio.
- Testosterona, estrógenos.
- Sueño profundo (estadios II y IV).
- Hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

Factores inhibidores:

- Incremento de la glucemia.
- Incremento de los ácidos grasos libres en la sangre.
- Envejecimiento.
- Obesidad.
- Hormona inhibidora de la hormona del crecimiento (somatostatina).
- Hormona del crecimiento exógena.
- Somatomedinas.

Otra hormona que interviene en el desarrollo y formación ósea es la hormona paratiroidea que es producida por la glándula paratiroides.

La hormona paratiroidea, constituye un potente mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regula la absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso.<sup>5</sup>

El papel fisiológico fundamental de la hormona paratiroidea es el de mantener una cantidad adecuada de calcio en el compartimento extracelular. Para cumplir esta función, la hormona paratiroidea actúa: 1) sobre el esqueleto, a través de una compleja serie de mecanismos que afectan el modelado y remodelado óseos y el pasaje de calcio a través de la membrana ósea; 2) sobre el riñón, aumentando la resorción tubular de calcio y excretando fósforo; 3) sobre el metabolismo de la vitamina D, estimulando la síntesis del 1,25 dihidroxicolecalciferol secundariamente, la absorción intestinal de calcio.<sup>6</sup>

Esta hormona presenta dos efectos sobre el hueso, ambos efectos tienen la peculiaridad de dirigirse al favorecimiento de la resorción de calcio y de fosfato; estos efectos se dan mediante dos fases, una de ellas rápida pues se da en minutos y aumenta durante varias horas y es resultado de

la activación de osteocitos y la otra fase que es lenta pues se presenta por varios días gracias a la acción de los osteoclastos.

El efecto de esta hormona sobre el hueso se da sobre tres procesos; sobre los osteocitos de superficie y el intercambio de calcio entre el líquido extracelular óseo y el vascular; sobre los osteocitos de profundidad y sobre el remodelado y el modelado óseos a través de los osteoclastos y osteoblastos.<sup>6</sup>

Asimismo, la hormona paratiroidea aumenta el paso de calcio desde el líquido extracelular óseo hacia el vascular. Esto se debe al aumento en la producción de ácidos orgánicos que induce la hormona paratiroidea sobre los osteocitos, lo que a su vez aumenta la solubilidad del mineral y permite una mayor disponibilidad para su liberación. También esta hormona aumenta la actividad de la bomba de calcio, a través de la cual los osteocitos incrementan la salida de calcio hacia el líquido extracelular sistémico. Otra función que cumple es la de aumentar el flujo arterial del hueso en el momento en que se produce una mayor salida de calcio a través de la membrana formada por los osteocitos de superficie.

Un aumento rápido en la concentración de hormona paratiroidea determina una resorción de la matriz y disolución mineral.

La hormona paratiroidea también ejerce un efecto continuo sobre el remodelado cortical del esqueleto.

En dosis altas tiene la capacidad de estimular la diferenciación de células osteoprogenitoras a osteoclastos.<sup>6</sup>

Mediante el proceso de estimulación del remodelado óseo, la hormona paratiroidea permite que el esqueleto pueda liberar con mayor facilidad su fase mineral en respuesta a las necesidades sistémicas. Sobre el proceso de formación ósea la hormona paratiroidea ejerce un efecto en dos fases; una fase aguda, donde disminuye el número de osteoblastos y la síntesis de colágeno, pero después de algunos días, la hormona induce un aumento del número de osteoblastos, aumenta la captación de aminoácidos precursores o no precursores del colágeno y la síntesis de este tejido.

Por lo tanto, la hormona paratiroidea tiene sobre el hueso los siguientes efectos: 1) a través de los osteocitos de superficie aumenta el flujo de calcio desde el líquido extracelular óseo al líquido extracelular vascular; 2) los osteocitos profundos estimulan la resorción del tejido óseo perilacunar; 3) las células osteoprogenitoras se diferencian a osteoclastos aumentando el número de unidades celulares de resorción e incrementando la velocidad de recambio óseo. Como consecuencia de este efecto, la administración prolongada de hormona paratiroidea determina un aumento de la resorción ósea sobre la superficie endóstica y estimula la formación a nivel perióstico.<sup>6</sup>

Por su parte la calcitonina es una hormona peptídica secretada por la glándula tiroides que tiende a reducir las concentraciones plasmáticas de calcio y, en general, sus efectos se oponen a los de la hormona paratiroidea. No obstante, desde el punto de vista cuantitativo, el papel que desempeña la calcitonina es mucho menor que el de la hormona paratiroidea en la regulación de los iones calcio.<sup>5</sup>

## 1.5 Factores de crecimiento

En el humano, los factores receptores de crecimiento fibroblástico representan una familia de cuatro receptores tirosina-quinasa (factores receptores de crecimiento fibroblástico 1-4) que presenta afinidad variable.<sup>13</sup>

La familia de los factores de crecimiento juega un papel importante en el crecimiento y diferenciación de varias células de origen tanto mesenquimatoso como del neuroectodermo.

Los factores de crecimiento fibroblástico se encuentran relacionados con la quimiotaxis, la angiogénesis, y la apoptosis.<sup>13</sup>

Todos y cada uno de los factores de crecimiento de esta familia presentan características específicas para la formación ósea y demás funciones y su

afección derivará en diversos padecimientos que estarán determinados por la zona y el tipo de problema que se presente.

El factor de crecimiento fibroblástico 3 es un importante regulador local del crecimiento lineal del hueso e históricamente ha sido ligado a la búsqueda del gene para la codificación de la acondroplasia.

En condiciones normales, este factor cumple la función de inhibición actuando contra la proliferación y la diferenciación terminal de los condrocitos en la placa de crecimiento.<sup>11</sup>

## 1.6 Sistema esquelético

El sistema esquelético es como todos y cada uno de los demás sistemas del organismo, esencial para vivir, juega un papel fundamental en el mecanismo de soporte, asimismo lo hace en la homeostasis mineral y además tiene influencia en el sistema hematopoyético, en la protección de los órganos (vísceras) así como también determina el tamaño y forma del cuerpo.

Se encuentra formado por 206 huesos de diferente tamaño y forma (cilíndrica, plana, cúbica).<sup>1</sup>

El número de piezas óseas varía con la edad, por ejemplo, el hueso coxal en el niño está dividido en tres fragmentos: Ilión, isquion y pubis.

El esqueleto consta de un eje dividido en segmentos para permitir su movilidad, y de dos pares de apéndices o miembros que están igualmente divididos en partes articuladas para la locomoción, prensión, etc. El eje se denomina sistema esquelético axial y está formado por la cabeza ósea, columna vertebral y tórax, este sistema alberga las vísceras u órganos, distribuye y soporta el peso corporal. Los pares de apéndices corresponden a los miembros superiores e inferiores que se encuentran articulados y conectados al sistema esquelético axial a través de los cingulos, este sistema se denomina esqueleto apendicular.<sup>7</sup>

Los huesos se encuentran conectados entre sí por diversas articulaciones, que les permiten la realización de una inmensa gama de

movimientos y asimismo contribuyen para mantener la estabilidad estructural.

## 1.7 Formación del esqueleto

Todos los componentes del esqueleto derivan del mesénquima, de origen mesodérmico en las extremidades, tronco y parte de la cabeza y a partir de la cresta neural en la cara y la región arcobranquial. El mesénquima puede transformarse en elementos esqueléticos al constituir al hueso directamente (osificación intramembranosa) o al formar primero un modelo cartilaginoso que a continuación se sustituye por hueso verdadero (formación ósea endocondral).<sup>7</sup>

El esqueleto se encuentra dividido en dos partes principales, por un lado encontramos el esqueleto axial que incluye los huesos de la cabeza, la columna vertebral y las costillas y por el otro se encuentra el esqueleto apendicular que se encuentra formado por los huesos de las extremidades y los anillos óseos de éstas, como lo muestra la figura cuatro.<sup>38</sup>

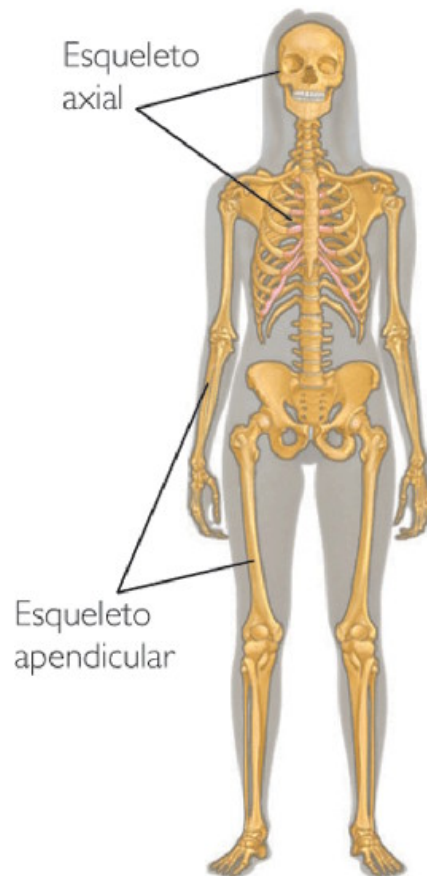


Fig. 4 Divisiones del esqueleto.<sup>38</sup>

Los huesos largos comienzan meramente como miniaturas cartilaginosas de sus homólogos adultos que se convertirán en huesos a través de la osificación endocondral del modelo cartilaginoso. El sitio primario de osificación se lleva a cabo en el centro de la parte media o diáfisis. Los centros de osificación secundaria también se presentan en cualquiera de los extremos de los huesos y el cartílago que permanece entre los centros de osificación primaria se conoce como placa epifisaria.<sup>7</sup>

La figura cinco muestra la osificación de un hueso largo.<sup>37</sup>



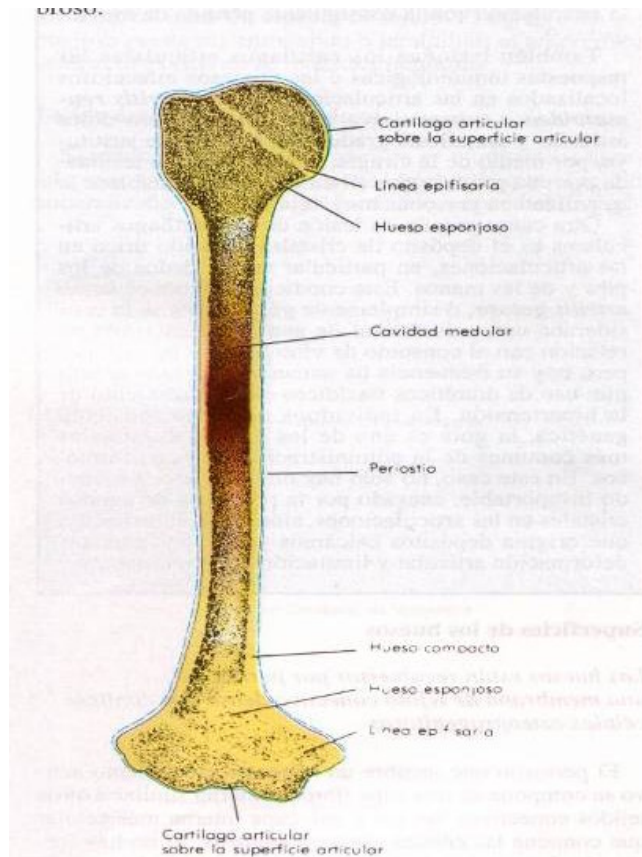


Fig. 5 Osificación de un hueso largo.<sup>37</sup>

La columna vertebral se origina de las células mesodérmicas provenientes de la porción esclerotómica del somito. Aunque las células del esclerotomo manifiestan una proliferación condrogénica y producen pequeñas cantidades de moléculas características de la matriz esquelética, su participación en la formación de los elementos esqueléticos axiales depende de las influencias inductoras que ejercen el notocordio y la mitad ventral de la médula espinal.<sup>7</sup>

Por su parte el cráneo está formado a partir del mesodermo vecino a las vesículas encefálicas, presenta dos sectores muy bien definidos denominados Neurocráneo y Viscerocráneo o Esplecnocráneo, y ambos están integrados por huesos que se desarrollan tanto por osificación intramembranosa como por endocondral.

El neurocráneo constituye el habitáculo que aloja el encéfalo y además conforma las cápsulas que encierran los órganos olfatorios, los ojos y los oídos.

En el neurocráneo se pueden considerar a su vez dos porciones: 1) la bóveda craneal (calota) llamada también osteocráneo o desmocráneo y 2) la base del cráneo o condrocráneo, denominada así por el mecanismo de osificación endocondral.

El viscerocráneo forma el esqueleto de la cara y aporta algunos huesos y cartílagos al sector del cuello.

La base del cráneo en la línea media o sagital, está compuesta principalmente por tres huesos:

- 1) El occipital, alrededor del agujero occipital.
  
- 2) El esfenoides, situado debajo de la región hipofisiaria del cerebro que corresponde al cuerpo del esfenoides.
  
- 3) El etmoides, situado debajo del sector anterior del telencéfalo y que se extiende hasta la región nasal.

La base de cráneo parasagital está compuesta por:

- 1) El esfenoides, alas mayores.
- 2) El temporal, lo que corresponde al peñasco, región petrosa.

La figura seis muestra los huesos que conforman la cabeza.<sup>39</sup>

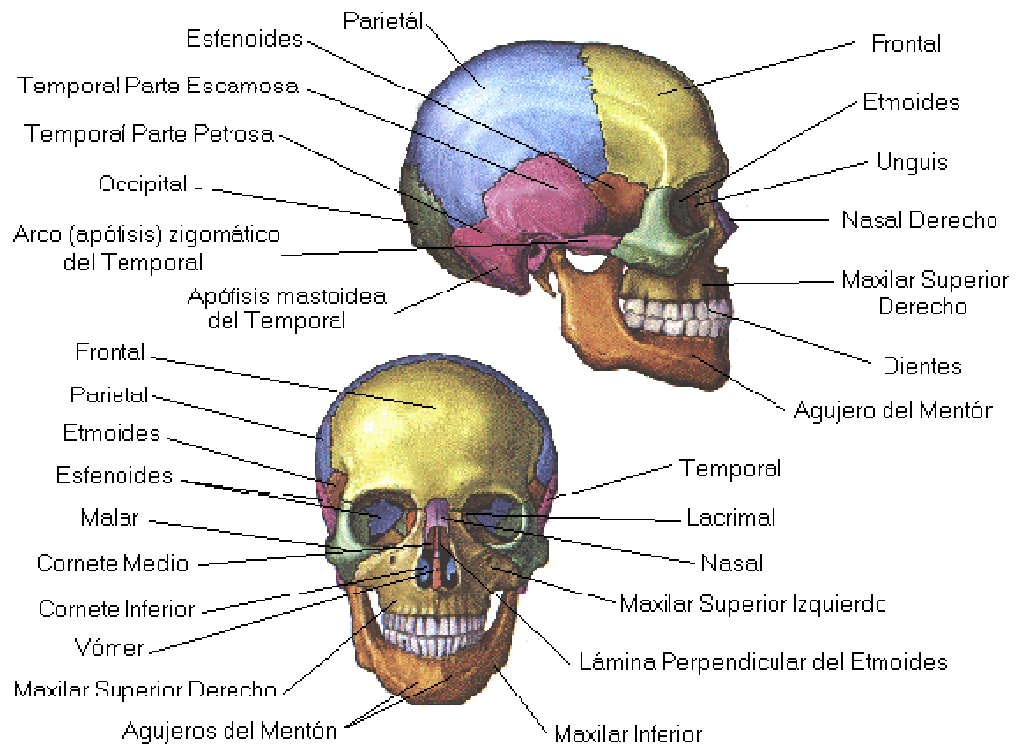


Fig.6 Huesos que conforman la cabeza. <sup>39</sup>

## CAPÍTULO II PATOLOGÍA DEL SISTEMA ESQUELÉTICO

El sistema esquelético, así como todos los sistemas del cuerpo humano está predispuesto a ser afectado por diversas patologías, dentro de los trastornos que pueden afectarlo se encuentran los circulatorios, los inflamatorios, los neoplásicos y los congénitos (genéticos).

Las enfermedades óseas tanto primarias como secundarias son variadas y numerosas, esto se debe a la vulnerabilidad del sistema a influencias adversas, debido a su vez a la complejidad tanto en su crecimiento como en su desarrollo y mantenimiento.<sup>1</sup>

Existen cientos de padecimientos que afectan el crecimiento del hueso y reciben el término de displasias esqueléticas. La clasificación de dichas afecciones siempre ha sido un problema y tradicionalmente eran clasificados basándose en las características radiográficas o por la región anatómica que se veía envuelta en el problema.<sup>12</sup>

Por un lado se encuentran las anomalías congénitas, las cuales son complejas y con mucha frecuencia genéticas y se caracterizan por manifestarse en las primeras etapas de la formación ósea.

Por el otro lado, se encuentran las enfermedades adquiridas las cuales son detectadas de manera habitual hasta la edad adulta.<sup>1</sup>

Dentro de las anomalías congénitas se encuentran:

**Disostosis:** Anomalías congénitas debidas a problemas localizados en la migración de las células mesenquimatosas y su formación de condensaciones.

**Displasias:** Mutaciones en los reguladores de la organogénesis ósea, como los mecanismos de señalización celular (p. ej. Factores de crecimiento y sus receptores) y los componentes de la matriz (p. ej. Colágenos de tipo 1 y 2) que afectan globalmente al cartílago y al hueso.<sup>1</sup>

En la actualidad para clasificar los trastornos óseos de orden genético se debe basar en las propiedades funcionales del gene o proteína afectados, así pues se tiene que los trastornos pueden ser:

Defectos en las proteínas nucleares y factores de transcripción.

Defectos en las hormonas y los mecanismos de transducción de señales.

Defectos en las proteínas estructurales extracelulares.

Defectos en el plegamiento y degradación de moléculas.

Defectos en los oncogenes y genes de supresión tumoral.

Defectos en las vías metabólicas (enzimas, canales iónicos, transportadores).

Actualmente se pueden encontrar más de 200 trastornos congénitos distintos, las manifestaciones de cada uno de ellos varían de acuerdo a la etiopatogenia, asimismo su gravedad está determinada por la misma situación.<sup>1</sup>

Los avances en la genética han permitido hacer mejores clasificaciones de las afecciones óseas causadas por problemas en los genes.

## 2.1 Defectos en las proteínas nucleares y factores de transcripción

Las malformaciones congénitas o disostosis del hueso son poco frecuentes, algunos de estos defectos se deben a problemas en la formación de las condensaciones mesenquimatosas y su diferenciación. De manera general, se encuentran causadas por alteraciones genéticas y se encuentran afectando a los factores de transcripción destacándose los de homeodominio.

Las afecciones que resultan de éstas alteraciones son ausencias congénitas de alguna parte ósea como las falanges, también puede haber formaciones óseas extra.

Las anomalías que afectan al cráneo y la columna vertebral, como la craneorraquisquis (falta de soldadura de la columna vertebral y el cráneo), tienen con frecuencia una gran importancia clínica.<sup>1</sup>

## 2.2 Defectos en las hormonas y los mecanismos de transducción de señales

Dentro de estas anomalías se encuentra la Acondroplasia como mayor representante, esta es la enfermedad más común de la placa de crecimiento, en ella se da un defecto en la señalización de las células

paracrinas y se manifiesta por una proliferación menor de los condrocitos en la placa de crecimiento.

También se trata de alteraciones debidas generalmente a problemas genéticos.<sup>1</sup>

### 2.3 Defectos en las proteínas estructurales extracelulares

Estos trastornos son debidos en muchas ocasiones a mutaciones en los genes que codifican los colágenos importantes de hueso y cartílago.

Son alteraciones difíciles debido a que muchos componentes de la matriz extracelular ósea han sido identificados muy recientemente y las interacciones que existen entre éstos componentes son mucho más complejas de lo que se creía.

Una de las enfermedades más representativas de éste grupo es la osteogénesis imperfecta.<sup>1</sup>

### 2.4 Defectos en el plegamiento y degradación de las moléculas

En estas enfermedades se presenta una deficiencia en las enzimas que se encargan de degradar moléculas como el dermatán sulfato, el heparán sulfato y el queratán sulfato, las enzimas que generalmente se encuentran afectadas son las hidrolasas ácidas.

La enfermedad representante de éste grupo son las mucopolisacaridosis.<sup>1</sup>

## CAPÍTULO III ACONDROPLASIA

### 3.1 Antecedentes históricos

La Acondroplasia es un padecimiento óseo que presenta antecedentes desde el Período Neolítico, dichos antecedentes pueden ser vistos en pinturas rupestres y en grabados, se cuenta con numerosas referencias documentales a lo largo de la historia, por ejemplo personas con éste padecimiento pueden ser observadas en el arte Egipcio, Griego y Romano, es que los enanos eran unos individuos muy preciados desde épocas muy antiguas y que siempre han suscitado la curiosidad de todas las culturas y épocas. En la Roma y en la Grecia Antigua gozaron de gran popularidad y fascinación y fueron fuente de inspiración de inúmeras leyendas que debieron tener su origen en cunas más míticas aún y que se trasladaron por el tiempo al Medioevo y al renacimiento, que les entroncaba de lleno con las manifestaciones y ceremonias de las divinidades. En los salones aristocráticos de las damas romanas corrían desnudos y fueron muy apreciados en las fiestas y comidas.

Son muy cuantiosas en el mundo clásico las representaciones artísticas de vasos griegos de la época clásica o arcaica: Corintio, la Tebas griega, y el sur de Italia; y terracotas inspiradas en los dioses enanos egipcios, que denotan el hecho de que ser enano se interpretaba como una realidad consentida y no carente de cualidades humanas. En la literatura clásica, sin embargo, y con ella hacemos alusión al mismo Aristóteles en Partes de animales- define aunque con cierta inexactitud y simpleza al enano como una persona semejante a un niño que tiene un cuerpo desmesuradamente grande y las piernas cortas "donde el cuerpo se sustenta y donde la locomoción se efectúa". Y añade que la minusvalía intelectual supone un añadido más a la dificultad física: "El peso de su cuerpo incapacita el funcionamiento de la memoria (...)"; aunque, acto seguido, añade como si se arrepintiera de su dura descripción: "que estas deficiencias intelectuales se contrarrestan por otras cualidades". Sin embargo no describe los rasgos faciales más característicos y

diferenciales que entre otras cosas los distinguen de otros individuos de corta estatura.<sup>50</sup>



Representaciones de acondroplasia en el arte egipcio.<sup>50</sup>

Además en pinturas realizadas entre los siglos XVII y XVIII.<sup>48</sup> No pocos artistas se ocuparon de la acondroplasia y el enanismo generalmente en la pintura Europea se pueden observar pacientes afectados , pero sin duda Velásquez fue uno de los grandes observadores de estas disfunciones endocrinas: En Las Meninas o La Familia, para muchos el testamento artístico de Velásquez, pinta el enanismo de Mari Bárbola y el hipogonadismo de Nicolasito de Pertusato; en Don Antonio el Inglés plasma los estigmas típicos de un enanismo de posible origen hipofisiario. También se atribuye este cuadro al pincel de Carreño de Miranda.<sup>49</sup>





Pinturas realizadas por Velásquez.<sup>49, 50,51</sup>

En Inglaterra, Brinton realizó el hallazgo de un esqueleto bien conservado correspondiente, a un acondroplásico, éste hallazgo data de la época neolítica (más de 7.000 años).

Otros descubrimientos prehistóricos hechos en Estados Unidos, oscilan entre los 500 y los 3.000 años de antigüedad.<sup>42</sup>

Aunque los pacientes con ésta enfermedad eran bien identificados, por muchos años la enfermedad permaneció sin ser descrita y por supuesto

las personas con ésta afección no eran tratadas adecuadamente, basta con notar como éstas personas eran artistas de circo en su mayoría ya que eran vistas como rarezas.

Fue hasta que Sommering, en el año de 1871 fue el primer autor que efectuó una descripción clínica del padecimiento al cual originalmente denominó "Raquitismo fetal", término que le asignó por tratarse de una afección ósea de características parecidas al raquitismo, pero con la diferencia de que el término fetal determinaba que la enfermedad se presentaba desde que el paciente era feto.

Para el año de 1853, Virchows realizó un estudio histopatológico, modificando el término por el de "Raquitismo Congénito" gracias a que pudo constatar con dicho estudio que el padecimiento se presentaba al momento del nacimiento y era de tipo hereditario. En este período se modificaron considerablemente los términos, "Chondritis Foetalis", "Miomelia Condromalácica" y "Displasia cretinoide"<sup>48</sup>

Pero fue hasta el año de 1878 que Parrot creó el concepto de trastorno cartilaginoso y le asignó el nombre de Acondroplasia por tratarse de un padecimiento a nivel óseo con problemas en cartílago.<sup>44</sup> Fue el término definitivo para este trastorno, aunque a lo largo de los años se han presentado estudios y clasificaciones diversas.<sup>40</sup>

Los aspectos clínicos, genéticos, radiológicos e histológicos sobre acondroplasia fueron establecidos en las décadas de los 60 y 70 (Maroteaux y Lamy, 1964; Zellweger y Taylor 1965; Langer y col. 1967 y 1968; Silverman, 1968; Rimoin y col., 1970; Scott, 1976).<sup>41</sup>

A partir de los años 70, la atención sobre esta patología se centró en estudiar las complicaciones que aparecen a lo largo del tiempo. Por ejemplo, curvas de crecimiento, relación de alturas sentado y de pié, circunferencia craneal que permitieran realizar estudios de seguimiento y comparación (Horton y col., 1978). Varios trabajos sobre complicaciones ortopédicas (Kopits, 1976), neurológicas (Lutter y Langer, 1977; Galanski y col, 1978; Morgan y Young, 1980; Hecht y col., 1984), obstetricias (Lattanzi y Harger, 1982), respiratorias

(Stokes y col, 1983) y sociales (Scott, 1977) fueron publicados. Estos estudios permitieron tener conocimientos sobre los cuidados de la acondroplasia. De hecho estos y otros estudios permitieron la publicación en 1995 de un documento de la Academia Americana de Pediatría titulado "Health Supervisión for Children with Achondroplasia"; la principal ponente fue Judith G. Hall (1995). Las recomendaciones de este documento aún sirven como una guía básica sobre acondroplasia.<sup>27, 41</sup>

El interés en esta patología creció durante los años 80. Un buen número de grupos estudiaron la morfología, ultraestructura y bioquímica de la placa de crecimiento (Stanescu y col., 1977; Sillence y col., 1979; Maynard y col., 1981; Pedrini-Mille y Pedrini, 1982; Horton y col., 1988). Si bien, aunque estos estudios identificaron muchas diferencias sutiles entre las placas de crecimiento normales y acondroplásicas, no encontraron el defecto causante de la acondroplasia. De hecho, en comparación con estudios similares sobre otras displasias donde fueron muy fructíferos (Lee y col., 1989; Murria y col, 1989; Tiller y col., 1995), en el caso de la acondroplasia no fueron muy relevantes.

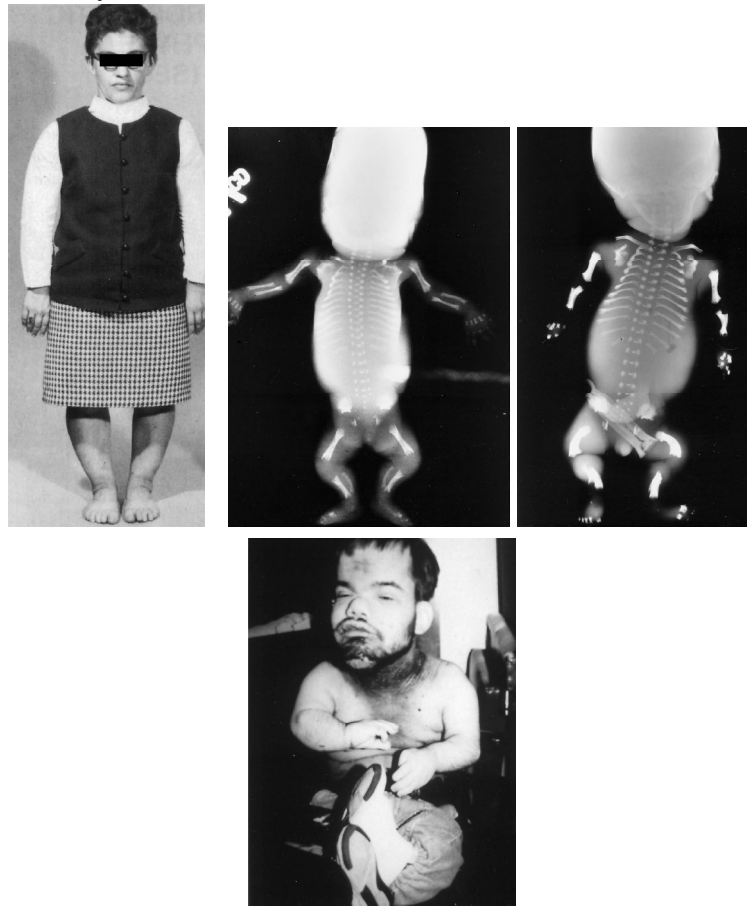
También, varios modelos de animales incluyendo ratones con mutaciones genéticas fueron descritos como modelos para acondroplasia (Maroteaux y Lamy, 1964; Sande y Bingel, 1983; Bonucci y Nicoletti, 1988; Sannasgala y Jonson, 1990). Aunque estos modelos animales compartieron muchos aspectos con la acondroplasia humana ninguno correspondió de forma precisa.<sup>41</sup>

Finalmente, en el año 1994 fue localizada la posición exacta de la mutación genética en el brazo corto del cromosoma 4 (Francomano y col, 1994; Velinow y col, 1994). En unos pocos meses, la expresión de la mutación del gen fue localizada en el receptor 3 del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR3) como causante de la acondroplasia (Rousseau y col, 1994; Shiang y col, 1994, Bellus y col., 1995a). La mayoría de los pacientes con sintomatología clínica de acondroplasia típica presentaron la misma mutación, G480R, la cual substituye una arginina por una glicina

en el dominio transmembrana del receptor que es del tipo tirosina quinasa situado en los condrocitos de la placa de crecimiento de los huesos.

A los pocos meses otras mutaciones del receptor del FGFR3 fueron identificadas en otros tipos de displasias así como en la hipocondroplasia (Tavormina y col. 1995; Bellus y col., 1995b).<sup>41</sup>

Hoy en día, la enfermedad se encuentra perfectamente definida y distinguida, en la más reciente clasificación internacional realizada por Springer se encuentra en el grupo de la acondroplasia junto a la displasia tanatofórica tipo I y II, la hipocondroplasia y la acondroplasia grave con acantosis nigricans<sup>13, 14</sup> padecimientos que pueden ser observados en las figuras siete a, b y c.<sup>13</sup>



A

B

C

Fig. 7 Familia de la acondroplasia, A Hipocondroplasia, B Displasia tanatofórica y C Acondroplasia grave con acantosis nigricans.<sup>1</sup>

### 3.2 Definición

El término Acondroplasia se encuentra formado por tres vocablos griegos:

A - Significa sin.

CHONDRO - significa cartílago, sustancia suave, gomosa, que primero forma hueso y luego se torna dura.

PLASIA - Significa desarrollo o crecimiento.

Por lo tanto, y para el estudio, el vocablo Acondroplasia significa "sin normal crecimiento del cartílago".<sup>48</sup>

Hablando de una manera coloquial, en la Acondroplasia el cartílago no se convierte en hueso de la forma normal, y ello afecta principalmente a los huesos largos y a aquellas partes del hueso que tienen cartílago.

Este padecimiento es la forma más común de condrodisplasia, es causada por un defecto en la señalización de las células paracrinas y se manifiesta por una menor proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento.<sup>1</sup>

Esta enfermedad es conocida como un tipo de enanismo, para ser más preciso el más común que se presenta en los pacientes, aunque sus características clínicas son muy similares a muchos de los tipos de enanismo existentes, presenta ciertas características que permiten su diferenciación.

Normalmente, los tejidos cartilaginosos se convierten en huesos durante el desarrollo fetal y la niñez, salvo en algunos lugares como la nariz y los oídos. En los individuos con acondroplasia sucede algo extraño durante este proceso, especialmente en los huesos largos (como los de los brazos y los muslos). Las células cartilaginosas de las placas de crecimiento de estos huesos se convierten en tejido óseo en forma demasiado lenta, lo que resulta en huesos cortos y baja estatura.

### 3.3 Etiología

Por muchos años la etiología de esta enfermedad permaneció en estado de desconocimiento, aunque los pacientes eran bien identificados y se

sospechaba de una etiología genética, la falta de avances tecnológicos a nivel genoma humano detuvo por largo tiempo la identificación del problema. El mayor obstáculo al que se enfrentaron los investigadores que trabajaban con modelos humanos y animales en tejidos óseos fue el hecho de no encontrar el defecto que provocaba el gen de la acondroplasia. A pesar de los progresos en el Proyecto del Genoma Humano que a principios de los años 90 generaron marcadores que podrían ser utilizados para la caracterización genética de la acondroplasia no se consiguió en estos primeros años de la década la identificación de la alteración genética.<sup>48</sup>

Una vez que se estudió la enfermedad, se determinó que el padecimiento se debe a un problema genético que se encuentra en el cromosoma cuarto.<sup>1, 30</sup>

Se trata de una mutación Novo en el cromosoma cuarto<sup>1</sup>, que produce un problema con uno de los factores de crecimiento que intervienen en la regulación del crecimiento óseo.

Dicho factor afectado, es el factor receptor de crecimiento de tipo fibroblástico tres, que tiene la función de regular gran parte del crecimiento óseo de tipo endocondral, de ahí que se presenten problemas en éste proceso óseo.

El cromosoma afectado en la Acondroplasia fue genéticamente mapeado como el 4p, apenas en el año de 1994.<sup>15</sup> En la actualidad se ha localizado el gen transmisor en el cromosoma 4.p 16.3 (brazo corto del cromosoma cuarto).<sup>30</sup>

La acondroplasia es causada, en el 97% de los casos, por una mutación puntual debida a la sustitución de la Glicina 380 por Arginina en el fragmento transmembranal del receptor tres del factor de crecimiento fibroblástico, aún cuando una mutación menos frecuente que también causa la acondroplasia es la sustitución de la Glicina 375 por Cisteína.<sup>23,</sup>

33

El factor receptor de crecimiento fibroblástico 3 pertenece a una familia de receptores estructuralmente relacionados de quinasas dependientes de

tirosina, y codificadas por cuatro genes diferentes que originan múltiples variantes del receptor. Las mutaciones en acondroplasia inducen activación excesiva del fragmento catalítico del receptor, la quinasa dependiente de tirosina. El resultado es una elevada actividad en las señales producidas por el receptor, originando una placa de crecimiento defectuosa, en la cual las células no mantienen su patrón organizado y, finalmente, no completan el proceso de diferenciación, lo que causa un bloqueo en el crecimiento de los huesos.<sup>13</sup>

La mutación más común en éste receptor es una sustitución de glicina por arginina en la posición 1138.<sup>16</sup> En una minoría de los casos, un niño hereda la acondroplasia de un progenitor que también tiene la enfermedad. Si uno de sus padres sufre de esta afección y el otro no, existe un 50 por ciento de posibilidades de que el niño nazca con acondroplasia. Si los dos padres tienen la enfermedad, existe una probabilidad del 50 por ciento de que el niño la herede, una probabilidad del 25 por ciento de que no la herede y una probabilidad del 25 por ciento de que herede un gen anormal de cada uno de sus padres, lo que producirá graves anomalías del esqueleto y conducirá a una muerte temprana. Cuando ambos progenitores tienen acondroplasia, habitualmente se les ofrece una prueba prenatal para diagnosticar o descartar esta manifestación mortal de la enfermedad. Si el niño no hereda la enfermedad, no habrá forma de que se transmita a sus hijos. Sin embargo, en más del 80 por ciento de los casos, la acondroplasia no se hereda sino que resulta de una mutación de Novo producida en el óvulo o en el espermatozoide que forma el embrión.<sup>44</sup>

Por lo general, los padres de niños con acondroplasia causada por estas mutaciones son de tamaño normal. Lo común es que estos padres no tengan otros niños con acondroplasia. Las probabilidades de que tengan un segundo niño con esta enfermedad son extremadamente pequeñas. Es más probable que los padres de edad mayor que la habitual (40 años o más) tengan niños con acondroplasia y algunas otras enfermedades autosómicas dominantes (trastornos que se producen cuando un gen

homólogo es anormal) debidas a mutaciones nuevas. Los individuos con acondroplasia resultante de mutaciones transmiten el trastorno a sus hijos.

Los científicos han identificado el gen y la mutación exacta que causa la acondroplasia. El gen pertenece a un grupo de genes productores de proteínas denominados receptores del factor de crecimiento del fibroblasto. Existe una relación entre estos genes y varios trastornos del esqueleto. Los genes receptores del factor de crecimiento del fibroblasto determinan la producción de una proteína que se encuentra en la superficie de células de diversos tipos de tejidos, entre ellos el cartilaginoso. Esta proteína responde, en condiciones normales, a señales de sustancias químicas llamadas factores de crecimiento que estimulan el crecimiento y la maduración de las células. Actualmente se continúa investigando el modo en que la proteína defectuosa produce las características de la acondroplasia. Esta investigación puede conducir eventualmente a una mejora en el tratamiento de este trastorno, así como a una mayor comprensión y un tratamiento más eficaz para otros trastornos de la estructura ósea causados por este grupo de genes.<sup>44</sup>

### 3.4 Prevalencia

La Acondroplasia es una enfermedad relativamente común, tan solo es considerada como el tipo de enanismo más común que se presenta, así pues la Acondroplasia es la forma más común de enfermedad de miembros cortos en humanos nacidos y se estima que el rango de prevalencia es de 1/1500 a 1/70000 nacidos vivos aproximadamente.<sup>16</sup> Es importante destacar que el rango de incidencia es mencionado por otros autores como diferente, sin embargo, la variación no es muy grande. Esta enfermedad se presenta de manera semejante tanto en hombres como en mujeres.



### 3.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con Acondroplasia son evidentes desde el nacimiento tal y como lo muestra la figura ocho donde pueden ser observadas las características fenotípicas durante diferentes edades<sup>11</sup>, sin embargo todas y cada una de ellas van siendo más notorias y algunas de ellas más peligrosas conforme va pasando el tiempo, así pues es más fácil diagnosticar a los pacientes de mayor edad pero a la vez se complica más su tratamiento.

Las características de los pacientes con este trastorno pueden ser fácilmente identificadas tanto de manera radiológica como clínica, siendo ésta última la manera más sencilla y rápida para el adecuado diagnóstico. La claridad en las manifestaciones clínicas permite que una gran parte de los pacientes sean diagnosticados al nacer, aunque cerca del 20% de los individuos afectados no son reconocidos al nacer.<sup>11</sup>



Fig. 8 Características clínicas de los pacientes con Acondroplasia.<sup>11</sup>

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes inciden en campos diversos de las especialidades médicas tales como la Ortopedia, la

Pediatría, la Neurología, la Neurocirugía, la Otorrinolaringología, la Psicología, la Odontología y por supuesto la rehabilitación.

Asimismo los problemas causados por la enfermedad pueden ser tipificados de acuerdo a la función que estén afectando, por ejemplo, afecciones de las extremidades, afecciones en la locomoción, afecciones de la comunicación y afecciones en el aprendizaje.<sup>14</sup>

Otra forma de dividir a las manifestaciones clínicas es por la zona o estructura anatómica que estén afectando, por ejemplo:

En las extremidades encontramos, miembros cortos, estatura corta, limitación en la extensión articular y deformidad tanto en los pies como en las manos.

En el sistema nervioso central y la médula se encuentra, hidrocefalia, reducción del foramen magno, deformidad y estenosis en el canal medular.

En el sistema otorrinolaringológico se presenta otitis media, obstrucción en la vía respiratoria alta y disnea.

En la boca encontramos macroglosia, glositis migratoria benigna y maloclusión.

A nivel óseo se presenta hipoplasia en el tercio medio de la cara, así como un alargamiento en la zona del hueso frontal.<sup>14</sup>

El defecto óseo esencial es el bloqueo en la producción del cartílago de las epífisis de crecimiento (extremos fértiles por medio de los cuales crece el hueso) que afecta, fundamentalmente, a las piezas óseas que incrementan su longitud de forma más rápida (húmero y fémur, sobre todo). Al igual que en otras displasias óseas, la acondroplasia puede originar problemas ortopédicos, alteraciones extra esqueléticas, conflictos de autoimagen y discapacidad.<sup>11</sup>

En la acondroplasia existe una desproporción notable entre el tronco y las extremidades, que son muy cortas. El cráneo es grande, con abombamiento de la frente y aplanamiento de la parte media de la cara y de la raíz nasal. Los miembros superiores, además del acortamiento del brazo, presentan una imposibilidad para la extensión completa del codo, y

una mano característica (en tridente), con separación típica entre el tercer y cuarto dedo. Los miembros inferiores se disponen habitualmente en rotación externa. La figura nueve muestra un paciente con Acondroplasia, obsérvese la forma de la columna, así como el tamaño de los miembros.<sup>14</sup>

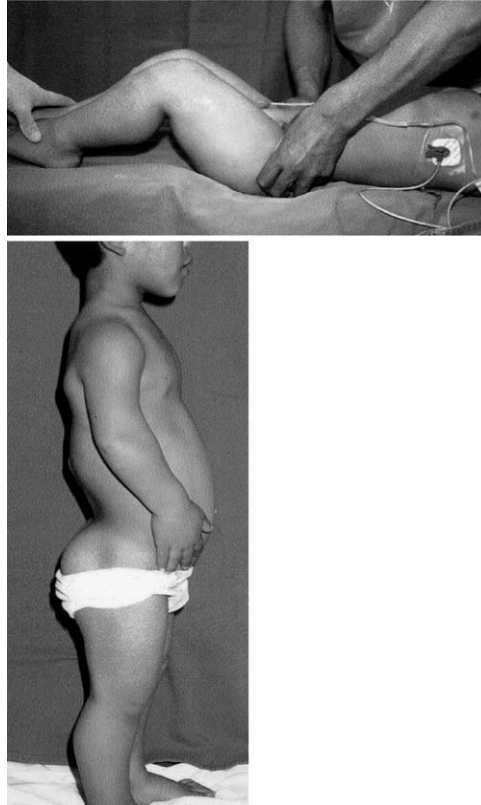


Fig. 9 Paciente acondroplásico. <sup>14</sup>

A todos los niveles se aprecia una elasticidad articular notoria (hiperlaxitud articular). La talla al nacimiento, no difiere mucho de la de los niños con talla normal (42-52 cm).

La alineación de los ejes de las extremidades inferiores puede estar alterada. Es más frecuente la desviación con las rodillas separadas (*genu varo*), aunque también se puede presentar el *genu valgo* (rodillas juntas y pies separados) tal como lo muestra la figura diez.<sup>42</sup>

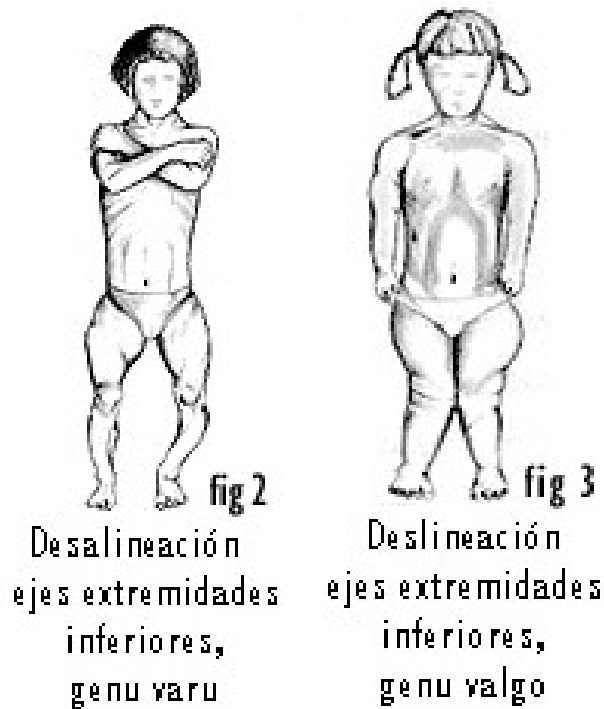


Fig. 10 Genu varu y Genu valgo. <sup>42</sup>

El desarrollo muscular suele ser abundante y discretamente desproporcionado con el esqueleto, ya que existe un exceso de tejidos blandos en relación a la longitud de los huesos, esto da lugar a que se produzcan pliegues en los muslos y en los brazos, especialmente en los obesos.<sup>17</sup>

Debido a que el factor regulador de crecimiento óseo está afectado, el crecimiento del hueso en la zona de las extremidades se encuentra disminuido, tanto las piernas como los brazos, presentan un crecimiento inadecuado, la cantidad de hueso que se forma es adecuada sin embargo el crecimiento no se da a lo largo sino que se presenta hacia los lados lo cual permite que los huesos se desarrollen cortos pero gruesos<sup>1</sup>, de esta manera los pacientes presentan brazos y piernas cortas, así los pacientes con Acondroplasia en la edad adulta presentan una estatura de 118 cm a 145 cm en el caso de los hombres y 112 cm a 136 cm en el caso de las mujeres aproximadamente. La estatura de éstos pacientes varía de

acuerdo a la edad, el sexo y por supuesto a los tratamientos a los que hayan o no hayan sido sometidos.

La desproporción en el tamaño de su cuerpo hace que en éstos pacientes se presenten problemas en la vida cotidiana, así como también problemas psicológicos tanto en el paciente como en sus familiares.

Una de las características más significativas en éstos pacientes en cuanto extremidades se refiere se observa en las manos ya que se presenta lo que se conoce como mano tipo tridente, denominada así porque al observarla da la apariencia de ser como este artefacto, es decir, solo se observa como si los pacientes tuviesen tres dedos en lugar de cinco tal como lo muestra la figura once<sup>43</sup>, esta manifestación se presenta debida a un crecimiento inadecuado.



Fig. 11 Mano tipo tridente. <sup>43</sup>

El crecimiento craneal también se encuentra limitado en algunas zonas y aumentado en otras.

Por un lado, la base craneal posterior presenta hipocrecimiento, situación que a su vez origina una hipoplasia en el tercio medio de la cara, específicamente afectando al hueso maxilar, aunado a esto se presenta una disminución en el diámetro del foramen magno debido al

hipocrecimiento antes mencionado, la consecuencia facial de éstas manifestaciones es el perfil cóncavo que caracteriza a éstos pacientes, perfil que hace ver en la mitad de la cara como si ésta se encontrara hundida.

Asimismo, a nivel facial presenta una depresión del hueso nasal dado que existe un problema en el desarrollo del complejo nasomaxilar, a esta característica clínica se le ha denominado nariz en silla de montar, ya que el paciente al ser observado de perfil asemeja este aditamento, en este caso, el hueso nasal también presenta hipoplasia y además el cartílago de la zona no se encuentra formado de manera adecuada tal como se nota en la figura doce.<sup>18</sup>



Fig.12 Nariz en silla de montar. <sup>18</sup>

Por su parte la línea calvaria se encuentra aumentada, hay un alargamiento desde el hueso occipital hasta el hueso frontal por lo que la parte anterior de la cabeza se presenta prominente, esta característica aumenta todavía más el perfil cóncavo del paciente, como puede ser observado en la figura trece donde se nota el perfil cóncavo de una paciente.<sup>35</sup>



Fig. 13 Perfil cóncavo del paciente<sup>35</sup>

Por lo tanto el paciente presenta una retrognacia maxilar que en muchos de los casos es severa.

De las manifestaciones clínicas en el cráneo y la cara derivan a su vez diversas complicaciones.

Así como el resto de los huesos se encuentran afectados, la columna vertebral también presenta afecciones debidas al crecimiento inadecuado.

Se le denomina columna vertebral lordótica a la forma de columna vertebral que caracteriza a éstos pacientes o también se menciona como lordosis lumbar, la cual es una curvatura de concavidad excesiva posterior a nivel de las vertebrae lumbares que hace que el paciente tenga una posición corporal inadecuada<sup>14</sup>, como se observa en la figura catorce.<sup>42</sup>

La posición corporal del paciente se ve comprometida dado que al presentar la curvatura excesiva de la columna vertebral el cuerpo de éstos pacientes debe soportar más carga en ciertas zonas.

La columna vertebral lordótica es una consecuencia de la disminución del diámetro del foramen magno, ya que de la posición en la que se encuentre éste, depende la posición que la columna vertebral adoptará.

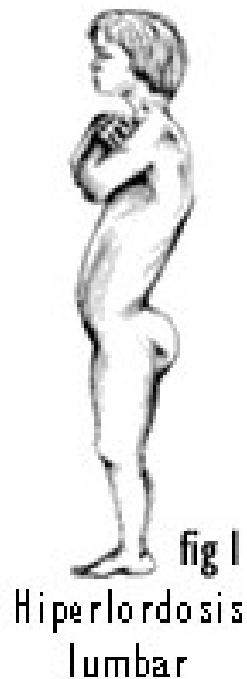


Fig. 14 Hiperlordosis lumbar. <sup>42</sup>

Debido al hipocrecimiento de la base craneal posterior, se presenta otra de las manifestaciones más comunes de los pacientes con acondroplasia, la disminución en el diámetro del foramen magno.

Esta manifestación clínica es responsable de otras manifestaciones así como de muchas complicaciones; por ejemplo la reducción en el foramen magno puede causar muerte infantil, apnea del sueño, desórdenes respiratorios, mielopatía,iringobulbiameiia e hidrocefalia.<sup>14</sup>

Además de presentar los problemas antes mencionados, la reducción en el diámetro del foramen magno se relaciona con hipotonía muscular.

El adecuado tratamiento de esta malformación permitirá eliminar el riesgo de mayores complicaciones en los individuos afectados.



En los pacientes con Acondroplasia, la forma del cráneo permite que se presente otro problema aún más grande y más grave que la misma deformidad ósea, éste problema lo constituye la hidrocefalia, además el tamaño del foramen magno también influye en la presencia de ésta manifestación.

La hidrocefalia se refiere un aumento en la presión intracraneal venosa debido al aumento de líquido cefalorraquídeo, este padecimiento se presenta en la mayoría de los pacientes y su gravedad determinará el grado de problemas neurológicos a los que pueda estar expuesto el paciente, es una complicación importante especialmente durante el neonato y los períodos infantiles.<sup>14</sup>

Este incremento en la presión intracraneal venosa puede traer como consecuencia lesiones en la corteza cerebral reflejadas en cierto grado de retraso mental.

La Hidrocefalia es rara y se presenta por el crecimiento excesivo de las cavidades ventriculares del cerebro, manifestándose con dolor de cabeza, somnolencia, vómitos y rigidez de la pierna, compresión de la médula espinal en la unión entre el cráneo y la columna cervical por estenosis del agujero occipital (también es rara, y se caracteriza por alteraciones respiratorias, hipotonía no corregida y reflejos de estiramiento muscular exaltados).

La hidrocefalia ha sido relacionada con la proporción del cráneo, es decir, la desproporción en las medidas craneales que pueden ser la causa de dicho padecimiento.

La presencia de anomalías neurológicas puede conducir al paciente a diferentes grados de discapacidad:

- De la conducta (hidrocefalia).
- De la comunicación (sordera, hidrocefalia).

- Del cuidado personal (estenosis de canal lumbar).
- De la locomoción (estenosis de agujero magno y de canal lumbar).
- Y de la destreza (hidrocefalia).

Los niños acondroplásicos pueden tener retraso en el desarrollo motor. La hipotonía muscular mejora con el tiempo. Como consecuencia de esto, adquieren en general las pautas motoras gruesas (sentarse, gatear, caminar) más tarde, pero todos logran caminar, antes de aprender a caminar, utilizan posiciones adaptativas como rodar para ambos lados, gatear como un soldado o como una araña con las nalgas levantadas y algunos se movilizan arrastrándose con las nalgas, tal como lo muestra la figura quince.<sup>45</sup>



Fig. 15 Desplazamiento de los niños acondroplásicos en las primeras etapas de la vida.<sup>45</sup>

Un pequeño grupo de niños puede desarrollar complicaciones neurológicas de importancia. Los signos a tomar en cuenta son: la falta de progreso de las pautas motoras, la pérdida de un logro adquirido previamente y la debilidad en alguna parte del cuerpo.<sup>45</sup>

Generalmente tienen un crecimiento acelerado de la cabeza en los dos primeros años de vida. Es importante seguir el crecimiento de la cabeza usando las tablas especiales para estos niños.<sup>27</sup>

La alteración del crecimiento óseo del macizo facial (tercio medio de la cara más pequeño) predispone a estos niños a alteraciones a nivel del oído medio que se manifiestan por otitis de repetición e hipoacusia. Estos cuadros se producen habitualmente en época invernal cuando, al factor predisponente anatómico, se le agregan los asociados a los catarros y rinitis tan frecuentes en la infancia.<sup>11</sup> Los tratamientos indicados varían en cada caso en particular desde la medicación antibiótica hasta la cirugía y/o el equipamiento audio protésico. Por otro lado, también por las características anatómicas óseas del macizo facial, es frecuente el ronquido nocturno y la insuficiencia ventilatoria nasal. En algunos de estos casos, cuando la obstrucción respiratoria alta es importante, es probable que tenga que indicarse la extirpación de las amígdalas y del tejido adenoidal dado que se presenta hipertrofia como se observa en la figura dieciséis <sup>31</sup>. En los casos que no presentan alteraciones de la nariz, la garganta y el oído es habitual y conveniente que se realice una audiometría de control (como a todos los niños) antes de su ingreso escolar.

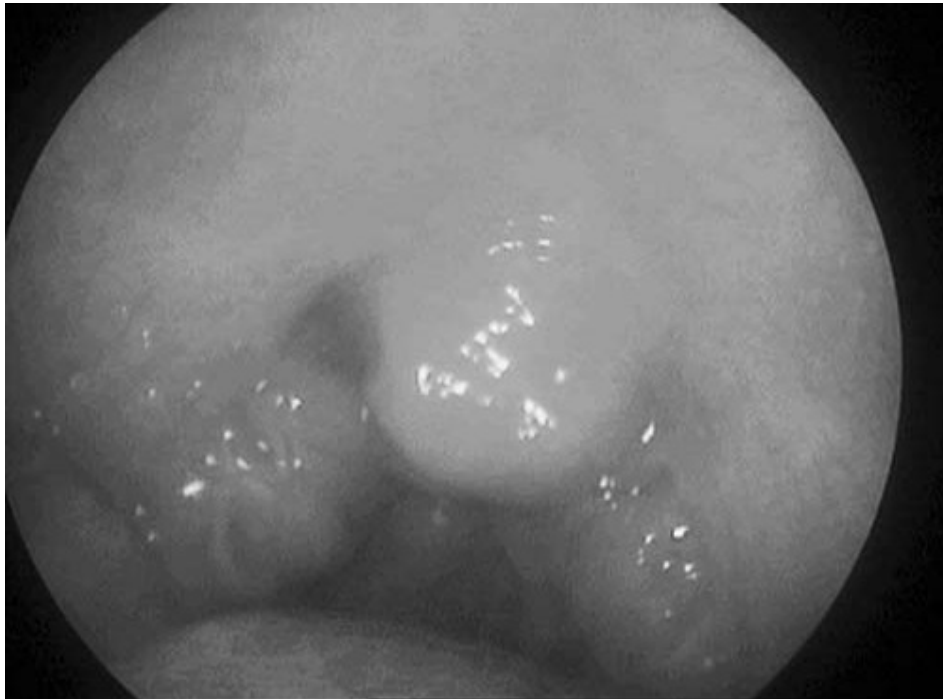


Fig. 16. Hipertrofia adenotonsilar.<sup>31</sup>

Los pacientes con Acondroplasia presentan manifestaciones bucales debidas fundamentalmente al hecho de que el crecimiento del maxilar es inadecuado ya que se presenta una hipoplasia en éste hueso.

Cabe destacar que el crecimiento de la mandíbula de estos pacientes se da de manera normal, por lo que la mayoría de las alteraciones solo se deben a la hipoplasia maxilar.<sup>19, 35</sup>

Debido al crecimiento y desarrollo óseo inadecuado, el maxilar se encuentra hipoplásico, este crecimiento lleva al paciente a presentar en primer lugar un perfil cóncavo que se puede percibir tanto clínicamente como radiográficamente realizando, por supuesto, un estudio cefalométrico y en segundo lugar una clase III esquelética.

La hipoplasia en el maxilar a su vez permite que se presente otra manifestación bucal que es la protrusión de los dientes incisivos anteriores superiores<sup>35</sup>, un cambio en la posición dental para tratar de alinearse en tan reducido espacio, así como también un intento por

mejorar la apariencia del paciente, es decir, para que no sea tan evidente el perfil cóncavo.

La macroglosia se refiere al tamaño anormal de la lengua, en ésta manifestación el tamaño de la lengua es mayor al normal, sin embargo, no existe en realidad un crecimiento anómalo de la lengua, sino que se trata de una macroglosia relativa pues al existir una hipoplasia en el maxilar da la sensación y la percepción de que hay un excesivo crecimiento de la lengua; esta manifestación constituye una limitante para la respiración del paciente y además una limitante para el tratamiento odontológico.

Aunque la maloclusión dental no constituye un problema exclusivo de la Acondroplasia, se presenta en la gran mayoría de los casos, sino es que en todos, por supuesto debido a que al haber una hipoplasia en el maxilar el espacio para los dientes superiores es reducido e insuficiente lo que lleva a un inadecuado alineamiento de los dientes que a su vez modifica la posición de los órganos dentarios inferiores.

La mayoría de los pacientes presentan maloclusión clase III, sin embargo también puede presentarse maloclusión clase II, así como mordidas abiertas tanto anteriores como posteriores y mordidas cruzadas.<sup>19, 34,35.</sup>

La gravedad de la maloclusión dependerá en gran medida de la cantidad de hueso que se haya o no formado en el maxilar, así mismo la complejidad en el tratamiento estará determinada por el tiempo que tarde en ser atendido el problema así como también la cooperación del paciente para el tratamiento ya que se requiere de un largo tiempo para la rehabilitación de éstos pacientes.

### 3.6 Diagnóstico.

La acondroplasia no suele ofrecer problemas para establecer un diagnóstico preciso: la expresión fenotípica (aspecto externo del niño) es

bastante uniforme y con una exploración física detallada es más que suficiente. La sospecha diagnóstica se confirmará con el estudio radiológico, que ofrece datos característicos: disminución de la distancia interpedicular en la columna lumbar, que define el espacio para la médula espinal; pelvis típica con alas ilíacas cuadradas y acetábulo (componente pélvico de la articulación de la cadera) horizontal, que determina la estabilidad de esta articulación. Húmeros y fémures cortos, caja torácica pequeña y aplanada en su diámetro antero-posterior.

A medida que el niño crece se pueden desarrollar diferentes deformidades tanto en las vértebras (cifosis tóracolumbar por falta de ensanchamiento del cuello femoral, aumento de la rotación externa de la cadera, genu varo y/o valgo, torsión o incurvación de las tibias, etc).<sup>11</sup>

En la actualidad se dispone de estudios genéticos para confirmar el diagnóstico si después del examen clínico y radiológico aún existieran dudas al respecto.

El diagnóstico prenatal también es posible gracias a la ecografía a partir del segundo trimestre de gestación. En un futuro próximo será posible realizar el diagnóstico molecular mediante biopsia de la vellosidad corial a partir del primer trimestre del embarazo.<sup>11</sup>

Como es común en todas las enfermedades que presentan bases genéticas, la gran parte del diagnóstico se basa primordialmente en el análisis del estado de salud de los padres.

Aunque muchos casos se presentan por una mutación espontánea, es necesario en la Historia clínica revisar datos que puedan llevarnos al diagnóstico.

Una de las formas más eficaces y fáciles de llevar a cabo el diagnóstico de los pacientes con Acondroplasia es la realización del examen clínico, la exploración de los pacientes debe darse desde el momento del nacimiento y aunque el diagnóstico de éstos pacientes no presenta mayor

problema puede realizarse una revisión de los pacientes por etapas, no solo para la realización del diagnóstico sino también para llevar a cabo una adecuada supervisión del estado de salud de los paciente y sobre todo para prevenir las complicaciones.<sup>27</sup>

Los estudios radiológicos sirven como medios auxiliares para el diagnóstico de esta enfermedad.

Generalmente se utilizan radiografías de las extremidades, las cuales permiten la observación de la osificación en las zonas epifisiarias como se muestra en la figura diecisiete<sup>13</sup>; asimismo se utilizan radiografías de la columna vertebral donde se puede observar la hiperlordosis, es decir, la excesiva curvatura de la columna vertebral como lo muestra la figura dieciocho<sup>13</sup>.

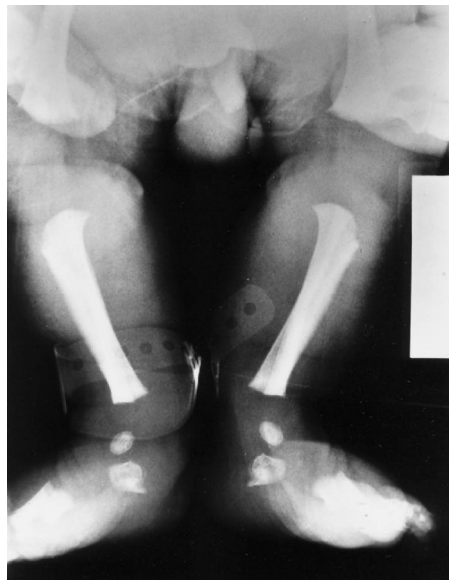


Fig. 17 Radiografía de las extremidades inferiores.<sup>13</sup>



Fig. 18 Radiografía de la columna vertebral.<sup>13</sup>

También suelen ser utilizadas las radiografías de la zona sacrococcígea para observar la forma y posición de la columna como puede observarse en la figura diecinueve.<sup>19</sup> Por último, las radiografías craneales permiten observar el hipocrecimiento de la base craneal posterior, esto es posible mediante la utilización de las radiografías laterales de cráneo.



Fig. 19 Radiografía lumbosacral.<sup>19</sup>



Otro medio auxiliar es lo que comúnmente se conoce como ultrasonido, la Ecografía es un procedimiento para diagnóstico; que utiliza las ondas ultrasónicas para producir imágenes de estructuras internas del cuerpo humano o del producto en desarrollo dentro de la madre.

Las ondas sonoras son emitidas hacia el interior del cuerpo que al chocar con los órganos, rebotan en forma de eco, el cual es analizado por medio de computadoras. El medio idóneo de propagación de las ondas es precisamente cualquier estructura con alto contenido de agua, tal como se observa en la figura veinte.<sup>46</sup> Es por ello que no se utiliza para estudiar tejido óseo u órganos con elevado contenido aéreo (cavidades con aire), porque los ultrasonidos en tal caso no hacen eco y siguen su camino sin retorno

Es un medio muy útil para corroborar la existencia de anomalías fetales, es decir, permite que por medio de las imágenes se pueda tener certeza de que el crecimiento fetal está siendo adecuado, con esto el médico y los padres pueden estar seguros de la presencia o no de una anomalía en el crecimiento del feto.

Para los pacientes que presentan Acondroplasia, el crecimiento de los miembros será anormal, lo que podrá ser detectado en la imagen, asimismo podrá notarse la desproporción en el crecimiento craneal.

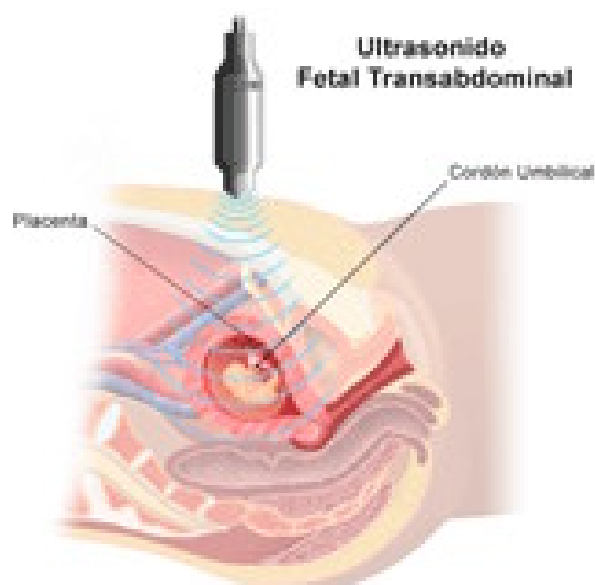


Fig. 20 Ecografía.<sup>46</sup>

Un test genético o prueba genética es un procedimiento bioquímico analítico-experimental, que provee información de interés para la medicina clínica. Permite, entre otros fines, determinar la predisposición de un sujeto a desarrollar una variedad de enfermedades.

Este estudio es muy útil para la confirmación del diagnóstico de Acondroplasia, especialmente es un medio de ayuda para cuando se sospecha que el feto pueda estar afectado por la enfermedad debido a que existen antecedentes heredo-familiares.

El test de mutación directa para la acondroplasia que identifica los cambios en los genes está disponible y con esto se puede hacer la confirmación en el 99% de los casos.<sup>11</sup>

### 3.7 Diagnóstico Diferencial

Aún cuando las características fenotípicas de los pacientes con Acondroplasia son sencillas de identificar, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con algunas entidades que presentan características muy parecidas, sobre todo aquellas en las que la disarmonía del cuerpo es evidente.

Actualmente existen más de 200 tipos diferentes de enanismo<sup>1</sup> por lo que la realización del correcto diagnóstico es importante para el abordaje correcto del paciente.

Entre los tipos de enanismo más común se encuentran: el enanismo Hipofisiario, el enanismo hipotiroideo, la Displasia Tanatofórica, la hipocondroplasia, el Síndrome de Ellis Van Creveld, el Síndrome de Seckel, principalmente.

El enanismo Hipofisiario presenta retraso del desarrollo que se debe a una deficiencia de hormona de crecimiento por hipofunción del lóbulo anterior de la hipófisis. En la mayoría de los casos no puede determinarse la causa de este enanismo y el defecto se limita a una falta de somatotropina, aunque algunas veces puede existir, también una deficiencia de gonadotropinas, hormona adrenocorticotropa y hormona

estimulante de la tiroides. El paciente tiene una buena proporción corporal sin deformidades faciales ni esqueléticas y su desarrollo mental y sexual es normal, tal como puede observarse en la figura veintiuno.<sup>56</sup> Este trastorno suele diagnosticarse en la infancia mediante la exploración radiográfica de los huesos y la determinación de los niveles de hormona de crecimiento en plasma por radioinmunoanálisis.<sup>52</sup>



Fig. 21 Paciente con enanismo hipofisiario.<sup>56</sup>

El enanismo hipotiroideo es un trastorno que se caracteriza por hipotiroidismo congénito grave y que se asocia a menudo a otras alteraciones endocrinas. Es denominado también cretinismo y sus signos típicos incluyen enanismo, retraso mental, rasgos faciales bastos, macroglosia, hernia umbilical y falta de coordinación muscular. Suele presentarse en zonas donde la dieta es pobre en yodo y existe bocio endémico. El tratamiento precoz con hormona tiroidea consigue, por lo general, normalizar el crecimiento físico, pero puede no tener efecto sobre el retraso mental.<sup>52</sup>

En la figura veintidos se muestra un paciente con enanismo hipotiroideo donde puede observarse el evidente retraso mental.<sup>49</sup>



Fig. 22 Enanismo hipotiroideo.<sup>49</sup>

La Displasia Tanatofórica es un padecimiento que se caracteriza por presentar severa micromielia y en la que los miembros se proyectan directamente desde el tronco, con un tórax extremadamente delgado y cuerpos vertebrales aplanados con espacios intervertebrales vacíos, tal como se muestra en la figura veintitres. La muerte suele sobrevenir a consecuencia de complicaciones respiratorias poco después del nacimiento.<sup>13, 52.</sup>

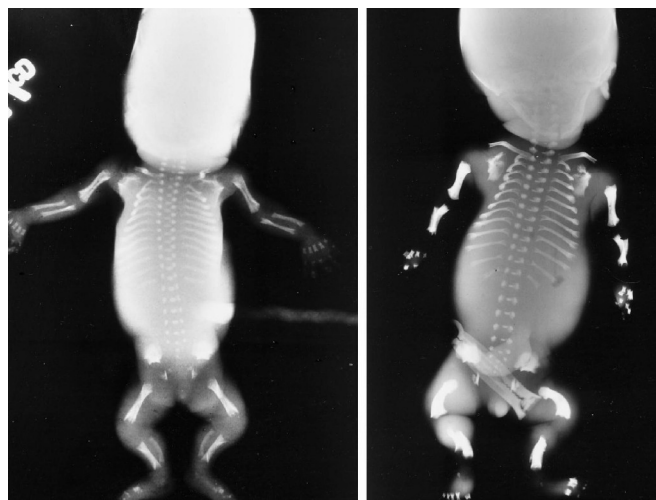


Fig. 23 Radiografía de un paciente con Displasia Tanatofórica.<sup>13</sup>

La Hipocondroplasia también denominada Acondroplasia tardía o Acondroplasia atípica es una forma leve de Acondroplasia donde los síntomas fundamentales incluyen el enanismo que no llega a ser evidente hasta mediados de la niñez. La enfermedad se caracteriza por una cabeza de tamaño normal y manos y pies normalmente formados, pero pequeños, tal como se observa en la figura veinticuatro.<sup>13,53</sup>



Fig. 24 Paciente con Hipocondroplasia.<sup>13</sup>

El Síndrome de Seckel es un trastorno congénito caracterizado por estatura corta pero proporcionada con hipoplasia de los maxilares, exoftalmos y protrusión nasal en forma de pico por lo que el padecimiento también es denominado enanismo e nariz de pico de pájaro, retraso mental y otros defectos esqueléticos, cutáneos y genitales.<sup>52</sup> Las características clínicas pueden ser observadas en la figura veinticinco.<sup>57</sup>



Fig. 25 Enanismo de Seckel.<sup>57</sup>

El Síndrome de Ellis Van Creveld es una displasia condroectodérmica rara, de etiología autosómica recesiva, que consiste en polidactilia postaxial bilateral de manos y fusión de huesos del carpo. La condrodisplasia en huesos largos, resulta en un enanismo acromesomélico, tal como se puede observar en la figura veintiseis.<sup>55</sup> La displasia ectodérmica afecta uñas y dientes. En el 50-60% de los casos se presentan malformaciones cardíacas congénitas. Un tercio de los pacientes masculinos tiene anomalías genitales. En general no se observa retraso mental. El diagnóstico es clínico-radiológico.<sup>54</sup>



Fig. 26 Enanismo de Ellis Van Creveld, características clínicas.<sup>55</sup>

Es importante señalar que existen otros tantos padecimientos que cursan con enanismo, pero por ser poco frecuentes son menos estudiados.

### 3.8 Complicaciones

El principal problema para los pacientes con acondroplasia lo constituyen las complicaciones que se presentan con diferentes grados de gravedad. La presencia de estas complicaciones depende en gran medida de la edad de los pacientes así como del ritmo de vida, pero sobre todo de la falta del tratamiento temprano, ya que muchas manifestaciones clínicas de éstos pacientes inducen las complicaciones.<sup>11</sup>

Las alteraciones neurológicas que se producen con la acondroplasia son la causa más frecuente de la morbilidad-mortalidad en esta displasia. Afortunadamente, estos trastornos no se presentan por un trastorno de disgenesia del tejido nervioso, sino que son secundarias a la compresión ósea de las estructuras nerviosas. Por lo tanto, a menudo son susceptibles de tratamiento profiláctico o definitivo. Los tres problemas neurológicos encontrados con más frecuencia son hidrocefalia, compresión cervicomedular (*foramen magnum*) y estenosis del canal lumbar.<sup>14</sup>

Las alteraciones de la columna vertebral en la acondroplasia son poco llamativas por sí mismas, pero en conjunto tienen gran valor, ya que originan la complicación más grave: la estenosis del canal lumbar.

Los primeros artículos que hablan de complicaciones neurológicas asociadas con acondroplasia son las de Dandy en 1921 y las de Donath y Vogt en 1925.<sup>44</sup> Estos autores señalan que las anomalías de la columna cervical son un hallazgo constante en la acondroplasia y mencionan complicaciones neurológicas causadas por lesiones óseas. Estudios posteriores revelan la existencia de una reducción de todo el canal espinal (cérvicodorsolumbar), que se va estrechando en posición caudal y la estenosis de los conductos da paso a las raíces nerviosas. La médula espinal y la cauda equina son de tamaño normal. La estenosis del canal constituye pues un hallazgo constante en los acondroplásicos y sería secundaria a una alteración de la osificación endocondral con sinostosis prematura de los centros de osificación del cuerpo vertebral y el arco posterior, que resultarían en la disminución en la altura del cuerpo vertebral, el aumento de espesor de la lámina y un acortamiento de los pedículos.

Así, la proporción entre un canal raquídeo estrecho y la médula espinal de tamaño normal origina una complicación que desencadena trastornos neurológicos como la estenosis del canal lumbar, como la observada en la figura veintisiete.<sup>47</sup>





Fig. 27 Estenosis del canal lumbar.<sup>47</sup>

Los dos factores anatómicos que provocan la estenosis son los pedículos cortos y la disminución de la distancia interpedicular.

Factores adicionales como la presencia de un foramen magnum pequeño, prolapso o hernia de uno o varios discos intervertebrales, espondilosis degenerativa, cifosis tóracolumbar estructurada y, sobre todo, una importante hiperlordosis lumbar, contribuyen a comprometer el canal lumbar. De todos ellos, el único factor constante es la hiperlordosis lumbar, que está presente en el 78% de los niños y en el 98% de los adultos acondroplásicos, como el niño observado en la figura veintiocho.<sup>47</sup>

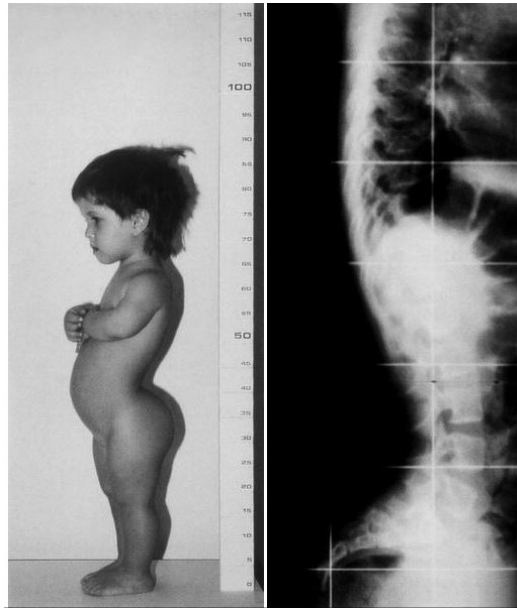


Fig. 28 Hiperlordosis lumbar. <sup>47</sup>

La hiperlordosis lumbosacra se debe a un grado anormal de oblicuidad pélvica anterior en la bipedestación. No se trata de una deformación primaria de la columna vertebral y se corrige en sedestación, cuando la curva es flexible. Suele ser progresiva con la edad. Así, la curva aumenta de valor cuando el individuo se coloca de pie, de forma simultánea con la disminución de la cifosis tóracolumbar. No pueden considerarse ambas entidades por separado. La cifosis tóracolumbar se hace más evidente en sedestación y mejora con la bipedestación, mientras que la hiperlordosis lumbosacra mejora en sedestación y se pone de manifiesto en bipedestación.

Así pues, la hiperlordosis lumbosacra desempeña un papel muy importante en la producción de sintomatología neurológica derivada de la estenosis del canal, puesto que este es un factor adicional constante que aparece en estos individuos. Por ello, la corrección de la misma evita la aparición de esta sintomatología que puede llegar a ser tan grave en los acondroplásicos.

Uno de los problemas más comunes que se presenta en los pacientes con Acondroplasia lo constituye la obesidad, aunque aún no se ha determinado la razón de ésta complicación, puede ser que se encuentre

asociada a la curva de crecimiento baja que se presenta en éstos pacientes.

La apnea del sueño, el estrés y la dificultad para socializar son características frecuentemente encontradas como detonantes de la obesidad en los pacientes con Acondroplasia.<sup>17</sup>

La obesidad que, en los adultos, agrava la morbilidad asociada a la estenosis lumbar y contribuye probablemente a la mortalidad derivada de complicaciones cardiovasculares.

La obesidad se manifiesta claramente cuando la estatura llega a los 75 cm, siendo la razón peso/estatura muy superior en los sujetos con acondroplasia que en los sujetos normales, tal como se observa en la figura veintinueve donde se muestra una paciente con obesidad y acondroplasia.<sup>17</sup>



Figura 29. Paciente con acondroplasia y obesidad.<sup>17</sup>

La correcta dieta en los pacientes es muy importante para la resolución del problema.

Además de la dieta adecuada existe un tratamiento quirúrgico que permite el control del peso en los pacientes con acondroplasia y problemas de obesidad, la cirugía bariátrica lleva a buenos resultados como lo muestra la figura treinta.<sup>24</sup>



Fig. 30 Paciente después de la cirugía bariátrica.<sup>17</sup>

En épocas pasadas existía la idea de que la reproducción de los pacientes de estatura corta como los pacientes acondroplásicos se encontraba restringida. Sin embargo, con el tiempo ha quedado claro que estos pacientes pueden casarse e incluso tener hijos tal y como se observa en la figura treinta y uno.<sup>13</sup>

Reproductivamente, estos pacientes no presentan ningún obstáculo, sin embargo, debe establecerse que las mujeres embarazadas deben realizarse pruebas para determinar si el feto no se encuentra afectado.



Fig. 31 Pareja de pacientes acondroplásicos.<sup>13</sup>

Por las múltiples deformidades tanto cráneo facial, cervical y torácicas usualmente presentes en el adulto, se presentan las complicaciones respiratorias, que derivan generalmente en la obstrucción de la vía aérea alta.

Elegir la intubación con fibra óptica, la intubación orotraqueal o la traqueotomía son procedimientos de gran complejidad en estos casos.

Durante la infancia aproximadamente el 7.5% de los niños muere el primer año de vida por apnea central o apnea obstructiva, En el adulto los problemas respiratorios son secundarios a la pequeña caja torácica, obstrucción de vías aéreas respiratorias y trastornos respiratorios durante el sueño. El tratamiento de la apnea obstructiva del sueño puede incluir una adenoamigdalectomía y/o reducción del peso o presión positiva continua de las vías aéreas mediante un equipo de ventilación asistida. En casos extremos, puede incluso recurrirse a la traqueotomía, tal y como lo muestra la figura treinta y dos.<sup>18</sup>

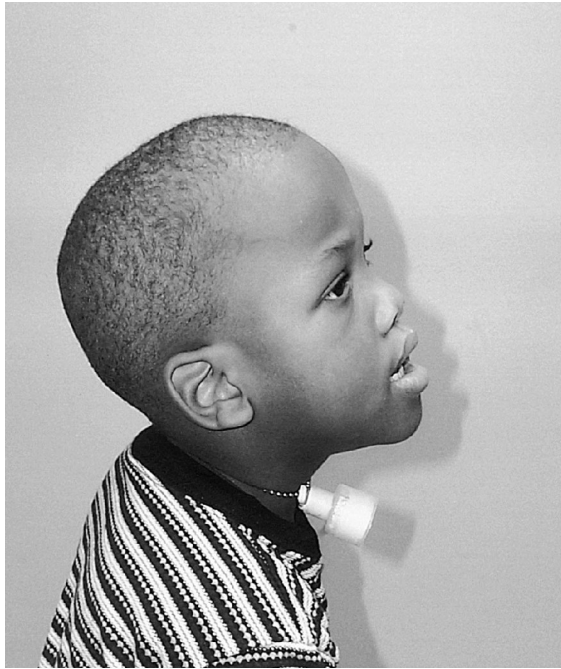


Fig. 32 Paciente con obstrucción de las vía aérea.<sup>18</sup>

La intubación traqueal es una de las técnicas que más a menudo requieren los pacientes críticos, en muchas ocasiones además se realiza en situación de emergencia respiratoria y el riesgo de aparición de complicaciones graves es elevado.

De cara a una cirugía se buscan posibles fusiones vertebrales cervicales y se realizan pruebas funcionales respiratorias. Las dificultades a la intubación son más por las alteraciones cervicales, que por las deformidades faciales.

Las maniobras de hiperflexión o hiperextensión deben limitarse por el riesgo de compresión medular, debiéndose elegir la intubación con fibra óptica.

Por otro parte, el efecto de la hipoplasia maxilar es lo que determina la presencia de las complicaciones bucales.

La complicación más frecuente es la maloclusión debida a la falta de espacio sobre todo en la arcada superior, con lo que los dientes al erupcionar no alcanzan un correcto alineamiento permitiendo que se presenten mordidas cruzadas tanto anteriores como posteriores, además se presentan las mordidas abiertas sobre todo las anteriores aunque

suele presentarse las mordidas abiertas posteriores como lo muestra la figura treinta y tres.<sup>19</sup>

El tratamiento adecuado de éstas complicaciones se encuentra limitado por la macroglosia, pues no hay un adecuado abordaje por falta de espacio.

La maloclusión dental deriva en un aspecto inapropiado del paciente, así como en la dificultad para la deglución y la fonación, pero sobre todo en el aspecto psicológico para el paciente, ya que su aspecto no le permite en muchas ocasiones la correcta socialización por miedo a las críticas del resto de las personas.



Fig. 33 Mordida abierta posterior.<sup>19</sup>

De manera ocasional, la Acondroplasia cursa con una impresión basilar en el hueso petroso y asimetría del mismo, lo que deriva en una neuralgia del trigémino.<sup>20</sup>

### 3.9 Tratamiento

Una de las metas esperadas en el tratamiento para los pacientes con acondroplasia es la mejora en la talla.

La restauración del crecimiento normal en la acondroplasia podría obtenerse mediante la regulación específica de las señales inducidas por

el receptor en las células específicas dentro de la placa de crecimiento, permitiendo, de tal manera, una ordenada y sincronizada elongación ósea. Hasta el momento, no existe ningún tratamiento farmacológico para la acondroplasia.<sup>44</sup>

El niño acondroplásico es inteligente, habitualmente goza de buena salud y presenta una esperanza de vida normal. Por tanto, en ausencia de complicaciones no precisa de una atención médica especial. No obstante, debido a posibles desviaciones del desarrollo que pueden experimentar estos niños, es recomendable confiar su cuidado a profesionales sanitarios que conozcan la historia natural de la enfermedad, y siempre bajo un enfoque interdisciplinar donde el protagonista sea el niño y la familia.

No hay ningún tratamiento médico específico para aumentar la talla en los niños acondroplásicos.

Con el conocimiento de la patogénesis molecular de la acondroplasia, el interés en la búsqueda de terapias que disminuyan la sobre activación del receptor ha comenzado. Tres estrategias han sido consideradas hasta la fecha.

Las dos primeras buscan la inhibición o más bien la desactivación de la función tirosina quinasa del factor receptor de crecimiento fibroblástico tres (Aviezer y col., 2003). Concretamente, la primera implica la utilización de inhibidores selectivos del factor receptor de crecimiento fibroblástico tres tirosina quinasa. Esta metodología ha sido usada con éxito en el tratamiento de cáncer (Bennasroune y col., 2004).

La segunda estrategia terapéutica persigue la utilización de anticuerpos que interfieran mediante un bloqueo selectivo para que los ligandos del tipo factor de crecimiento fibroblástico no se unan al factor receptor de crecimiento fibroblástico tres (Aviezer y col., 2003). Esta estrategia de bloqueo usando el anticuerpo monoclonal Herceptin para el factor de crecimiento epidérmico ha sido empleado para tratar cáncer de mama (Bennesroune y col., 2004). Es interesante indicar que el mecanismo molecular responsable de la acondroplasia es esencialmente el mismo



que el de muchos tipos de cáncer sobre activación de la función de una tirosina quinasa acoplada a un receptor o molécula señal, lo cual explica porqué las mismas estrategias terapéuticas están siendo exploradas para ambas patologías.

La tercera posibilidad está basada en el uso de péptidos natiuréticos del tipo C, los cuales debido a sus efectos sobre el balance de fluidos y electrolitos y tono vascular están siendo considerados como agentes terapéuticos para ciertas enfermedades cardiovasculares (Scotland y col., 2005).

Todas estas aproximaciones terapéuticas están en las primeras etapas de desarrollo. Sin embargo, ofrecen una esperanza de que pronto existirán terapias específicas para acondroplasia en un futuro no muy lejano. Si bien se ha de decir que cuando alcancen la fase de desarrollo de ensayos clínicos será esencial utilizar las extensivas definiciones de las manifestaciones clínicas y bien documentada historia natural de la acondroplasia desarrollada en los años anteriores al descubrimiento de la mutación en el factor receptor de crecimiento fibroblástico tres, para determinar si estas terapias funcionan y para registrar sus efectos.<sup>41</sup>

La utilización de la hormona del crecimiento para el tratamiento de la Acondroplasia ha sido sugerida en muchas ocasiones.

Aunque la utilización de éste tratamiento no es útil para mejorar las características clínicas de los pacientes, sobre todo la estatura corta, recientemente han sido reportados casos que describen algunos beneficios del uso de la hormona del crecimiento en el eje hipotálamo hipofisario.<sup>21</sup>

Es importante destacar que los pacientes con Acondroplasia presentan una secreción normal de la hormona del crecimiento porque su sistema hipotálamo-hipofisario se encuentra en condiciones normales, sin embargo en algunas ocasiones tanto la hidrocefalia como la apnea del sueño, complicaciones características en los pacientes acondroplásicos, pueden ser las causa de disfunción en dicho sistema, lo que lleva a una secreción inadecuada de la hormona del crecimiento que contribuye

subsecuentemente a la estatura corta, este mecanismo pudo ser observado en un caso reportado.<sup>21,22.</sup>

El uso de la hormona del crecimiento permite a los pacientes que llevan a cabo este tratamiento un aumento en la velocidad de crecimiento de 5.3 cm al año.<sup>22</sup>

Sin embargo, el uso de esta hormona no es muy socorrido dado que aún cuando si se han reportado casos en los que la velocidad de crecimiento en los pacientes se ve aumentada, dicha velocidad solo aumenta en el primer año de tratamiento y para los subsecuentes dos años más que dura el tratamiento los efectos son casi nulos.

La única práctica para lograr el aumento de la talla es el alargamiento de los segmentos óseos, que ha pasado de ser una práctica experimental a consolidarse como un procedimiento terapéutico bien definido.

El alargamiento óseo es un tratamiento complejo y de larga duración. Es precisa una máxima colaboración del niño y su familia. Se necesita la cooperación entre pediatría, cirugía ortopédica y rehabilitación.

Si se plantea el alargamiento, hay que completarlo con la elongación de los miembros superiores y no realizarlo exclusivamente en los miembros inferiores.

Cuando la talla corta tiene grave repercusión psicológica, puede estar indicado aumentar la talla del niño mediante un alargamiento quirúrgico de las extremidades.

El alargamiento de las extremidades consiste en un proceso en el que a través de una intervención quirúrgica, se provoca una fractura mínima en una zona determinada del hueso y mediante la colocación de un fijador externo adaptado al hueso, no se permite que esa fractura se consolide. A partir de ahí, se va alargando el hueso a través del fijador a razón de un milímetro diario hasta conseguir la longitud adecuada. Una vez finalizado el alargamiento, debe mantenerse el fijador hasta que el hueso se consolida completamente. Por último, se pasa a un período de rehabilitación para que el hueso y las partes blandas adquieran las

características normales. La figura treinta y cuatro muestra radiográficamente el proceso quirúrgico de elongación.<sup>14</sup>

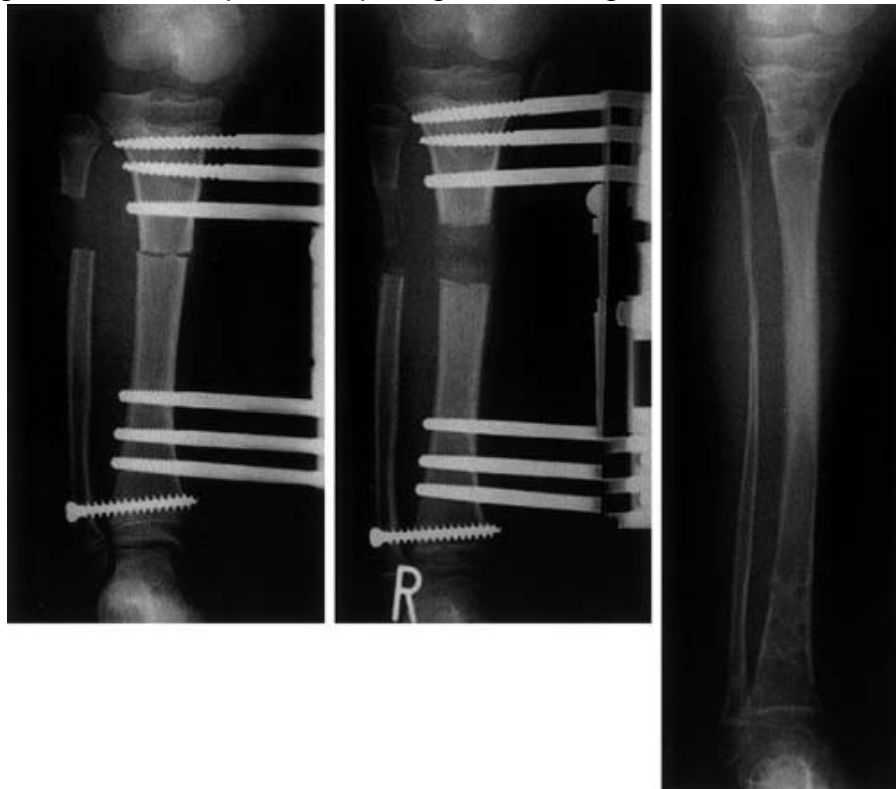


Fig. 34 Procedimiento de elongación.<sup>14</sup>

En los casos de niños afectados de acondroplasia se alargan tibias y peronés, los fémures y los húmeros. De esta forma, se puede llegar a mejorar la talla en 30-35 cm.<sup>44</sup>

Por sus características físicas y morfológicas se dan una serie de circunstancias que favorecen los métodos de elongación. Es más recomendable el alargamiento de un miembro de una persona acondroplásica que el de un individuo sin problemas de crecimiento.

Ello es debido a la gran laxitud de los tejidos y a la hipertrofia de las partes blandas que presentan los acondroplásicos. La mayoría de los acondroplásicos deben someterse durante su vida adulta a intervenciones correctoras de las extremidades inferiores o descompresiones medulares, para no verse afectados de importantes limitaciones funcionales provocadas por la artrosis prematura o las alteraciones neurológicas debidas a la compresión medular.

El objetivo de las correcciones de las deformidades durante el alargamiento quirúrgico consiste en evitar en lo posible toda esta patología secundaria.

La aplicación de un procedimiento quirúrgico de estas características, debe tener como finalidad conseguir una talla suficientemente aceptable para permitir superar las barreras físicas y arquitectónicas que impiden el desarrollo social del individuo acondroplásico.

Los alargamientos deben ser globalmente de unos 30 cm. En las extremidades inferiores y de unos 10 cm. en las extremidades superiores. La edad más idónea para iniciar el proceso de elongación de las extremidades en los acondroplásicos es entre los 9 y los 11 años.<sup>44</sup>

Las características morfológicas del sistema óseo permiten a estas edades alcanzar los máximos alargamientos por segmento óseo, con muy buena regeneración ósea en el lugar de la elongación, al tiempo de que psicológicamente son capaces de entender mejor el problema a esta edad.

El proceso de alargamiento de los acondroplásicos se inicia siempre con la elongación simétrica de ambas tibias.

La intervención dura aproximadamente 90 minutos, y se puede realizar tanto con anestesia epidural como general.

Todos los pasos de la intervención son realizados mediante mínimas incisiones que no superan los 2,5 cm. de longitud, y siempre se efectúa control mediante el intensificador de rayos X.<sup>44</sup>

Se empieza la intervención colocando un pequeño clavo desde el peroné hacia la tibia, para evitar luxaciones del tobillo durante el alargamiento.

Seguidamente, se practica una resección de 1 cm. del peroné, a nivel de su mitad inferior. El siguiente paso es la colocación de los clavos habitualmente, se colocan dos clavos roscados en cada uno de los extremos del hueso, siempre respetando el cartílago de crecimiento para poder permitir el crecimiento fisiológico del hueso.

A continuación se efectúan unos pequeños cortes escalonados en el tendón de Aquiles, para que no se produzcan retracciones de este fuerte tendón, y evitar posiciones anómalas de los pies.

El paso final es realizar un corte en el hueso de la tibia, a través de una pequeña incisión de 1 cm., de tal forma que se provoque como una fractura transversal en la zona superior del hueso, justo por debajo de los clavos situados en el extremo superior.

Una vez finalizada la intervención, se coloca un aparato denominado fijador externo mono lateral, adaptado a los clavos, corrigiendo las desviaciones o deformidades, tanto en el plano frontal como en el lateral. El proceso termina colocando una protección de escayola que mantendrá el tobillo en posición correcta durante el alargamiento.

Las molestias del posoperatorio se controlan con analgésicos comunes. Debe controlarse la movilidad, la coloración y la sensibilidad de los dedos, y la postura de las rodillas, que no debe ser en flexión.

A partir de las 24 h. de la intervención, se procede a la primera elongación. Se efectúa girando una rueda que está situada en un extremo del fijador, siendo el mecanismo muy sencillo. Se alarga 1 mm. cada 24 h.

44

Mensualmente, se efectúan controles radiológicos. Para una elongación de tibias de 15 cm. se necesitan 5 meses, y para obtener una formación ósea adecuada entre 3 y 5 meses más.

Una vez se ha completado la formación ósea, se procede a la extracción de los aparatos. Para poder realizar una correcta limpieza de los orificios se somete al paciente a una ligera sedación. Tras la retirada de los fijadores, se colocan unas escayolas largas protectoras durante 2 meses, con las que el paciente podrá iniciar la deambulación cuando sea autorizado.

Terminado el período de escayolas, se inicia la recuperación funcional de las extremidades inferiores. Durante esta fase, el paciente debe recuperarse de la gran atrofia muscular producida, debida al reposo articular, y debe readaptarse a su nuevo centro de gravedad. Para ello

deberá reeducar la marcha y los movimientos automáticos. Es de mucha ayuda la práctica de la natación, y la bicicleta estática.

Una vez se ha obtenido la recuperación funcional, tras el alargamiento de las tibias, se puede optar por el alargamiento de ambos fémures, como de los húmeros.

Si el tamaño del húmero aún es excesivamente pequeño, es preferible realizar primero la elongación femoral, ésta intervención dura aproximadamente una hora para ambos fémures, y se puede efectuar tanto con anestesia epidural como general.

Se inicia la intervención colocando los clavos roscados en los extremos de los huesos, respetando los cartílagos de crecimiento. A continuación se practica una incisión de 2,5 cm. en la cara externa del muslo, a nivel del tercio superior, y a través de ella, se efectúan unas incisiones transversales en la aponeurosis de la fascia lata.

Después se procede a efectuar en esta misma zona el corte en el hueso, siempre bajo control de intensificador de imágenes de Rayos X.

Con la colocación adecuada de los aparatos, y unas pequeñas incisiones para descargar la tensión de los músculos abductores y del recto anterior, se finaliza el acto quirúrgico.

La elongación se inicia 24 h. después de la intervención, a una velocidad de 1 mm. cada 24 h., consiguiéndose un incremento de longitud de 3 cm. por mes.

La rehabilitación no permite realizar la flexión de las rodillas más de 20 ó 30°, para evitar la subluxación de las mismas, y la retracción en flexión. Sin embargo, se permite, y es aconsejable, la bipedestación, y la deambulaci3n durante todo el proceso de elongaci3n femoral. Esto ayuda a acostumbrarse progresivamente a la nueva estatura, y a modificar la hiperlordosis lumbar, que es uno de los objetivos primordiales del alargamiento femoral.

A la mayorí3a de los paciente acondroplásicos que presentan hiperlordosis lumbar, tras el alargamiento femoral, se les reduce en un 30 ó 40%, lo cual es muy importante para el futuro de su columna.<sup>14, 44</sup>

Para conseguir los 15 ó 17 cm. de elongación (3 cm. por mes), los períodos de tiempo son muy similares a los del alargamiento de las tibias. Una vez finalizada la elongación, varía mucho el tiempo de consolidación, pero también suele oscilar entre 3 y 5 meses. Todas las técnicas de recuperación funcional y fisioterapia dirigidas a mejorar el tono muscular, la propiocepción, la reeducación de la marcha., son muy beneficiosas de cara a la recuperación global del paciente.<sup>44</sup>

La fase de alargamiento de húmeros es la más cómoda para el paciente. Una vez realizada, los pacientes se suelen adaptar a la perfección a la vida cotidiana, mientras llevan los aparatos en los húmeros.

En la persona con acondroplasia que se ha sometido al alargamiento de las extremidades inferiores es imprescindible la elongación de los húmeros. Por las características propias de la acondroplasia, el segmento humeral es especialmente corto (de unos 4 a 6 cm. más corto que el antebrazo). Esta circunstancia hace que en algunas ocasiones el paciente vea muy limitadas funciones tan importantes como ponerse unos calcetines o atarse los cordones de los zapatos, e incluso realizar su higiene personal.

La intervención, que dura aproximadamente media hora para cada húmero, se realiza siempre bajo anestesia general. Al colocar el aparato se procura aumentar la extensión del codo, que en la mayoría de los acondroplásicos se encuentra limitada.

Después de la intervención, tan sólo se precisan 48 horas de hospitalización. Al día siguiente, el paciente debe ser capaz de realizar la mayoría de los movimientos del antebrazo y casi todos los del brazo: debe comer y asearse casi sin ayuda.

La elongación se realiza 1 mm. cada 24 h., y sólo se requiere rehabilitación al principio para poder recuperar toda la movilidad del hombro y codo.

Durante todo el período de elongación de los húmeros, los pacientes asisten con normalidad a clase, y pueden efectuar todos los movimientos.

Lo único que se limita es la práctica de la educación física, y deportes, por precaución ante la posibilidad de caídas y golpes a los fijadores externos. Habitualmente, los alargamientos de húmero son de 9 a 11 cm., y el tiempo que se requiere hasta retirar los aparatos es de 7 a 9 meses.

Posteriormente se requiere cierta precaución hasta que el hueso formado adquiera la consistencia normal.

Los riesgos de estas intervenciones son los de toda intervención de cirugía ortopédica, como pueden ser: la embolia pulmonar, las lesiones neurológicas o vasculares periféricas, la infección de alguna de las heridas quirúrgicas, y los riesgos que comporta una anestesia general o epidural. Todo lo expuesto suele ocurrir en menos del 1% de los casos.

Las complicaciones propias del procedimiento de elongación pueden ser varias, y la mayoría puede resolverse de una forma fácil durante la elongación; otras requerirán una nueva intervención quirúrgica para resolverlas.<sup>44</sup>

Las más frecuentes son las desviaciones del eje del hueso que se está alargando, lo cual normalmente se soluciona realineando el fijador externo. En ocasiones, la desviación ocurre después de haber retirado el fijador. Si el hueso todavía es elástico puede corregirse mediante escayola; si está completamente formado, se deberá realizar una intervención quirúrgica para su corrección.

Otra complicación es la rigidez parcial de alguna articulación, especialmente la rodilla, después del alargamiento femoral, por lo que debe insistirse mucho en la rehabilitación. Ocasionalmente, se ha observado tendencia a la luxación de la rótula, también tras el alargamiento femoral, debiéndose corregir mediante operación.

Finalmente, otra complicación que puede ocurrir rara vez, es la falta de formación de hueso en el trayecto de elongación. Si esto ocurre, se deberá proceder a una nueva intervención para realizar injerto óseo en la zona de elongación.

También existe la posibilidad de aparición de algunas complicaciones menores, como las estrías cutáneas, la uña encarnada del primer dedo



del pie, dedos en garra, y las infecciones superficiales de los orificios de los clavos.<sup>44</sup>

Hay que realizar entrevistas previas con los niños, el objetivo de las entrevistas es disminuir la ansiedad previa a las operaciones y favorecer la expresión de lo que no pueden verbalizar.

El psicólogo ayuda a perfilar la indicación de la operación, y el momento para la intervención, colaborando con el equipo médico.

### 3.10 Expectativas y calidad de vida

La expectativa de vida y el coeficiente intelectual de las personas con acondroplasia son los mismos que los de las personas de talla normal, a pesar de que los niños con este problema suelen tener un desenvolvimiento motor lento cuando son bebés, a causa de las proporciones de su cuerpo.<sup>11</sup> Hay una serie de problemas derivados de la acondroplasia, a lo largo de la vida, como otitis frecuentes, problemas con la columna, torcedura de piernas, apneas en ocasiones, etc, pero la calidad de vida de los niños puede mejorar con un seguimiento médico adecuado.

Desde un punto de vista social, las personas con acondroplasia conviven siempre con una serie de problemas debidos a la existencia en nuestra sociedad de patrones y prejuicios culturales e históricos que aún persisten hoy en día. Un halo cómico o farandulesco rodea a las personas acondroplásicas, que puede ser doloroso y traer consigo problemas vitales muy serios para todas ellas.

## CONCLUSIONES

En el crecimiento y desarrollo humanos intervienen diversos factores: genéticos, hormonales, dietéticos y ambientales y la alteración de cualquiera de ellos puede desencadenar trastornos del crecimiento en menor o mayor grado.

El déficit o hipocrecimiento se denomina enanismo, actualmente existen más de doscientos tipos diferentes y su etiología determina las características clínicas que los diferencian.

El factor genético es el más importante para desencadenar alteraciones relacionadas con el crecimiento y el desarrollo, por lo general poco modificables.

Mientras que para el común de las personas el término enano es asignado a individuos con una estatura menor a 1 m, para la clínica se habla de enanismo cuando la talla es inferior a 1.45 m en el varón y en la mujer cuando la talla es inferior a 1.35 m.

La Acondroplasia es el tipo de enanismo que se presentan con más frecuencia.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico fundamentalmente aunque existen medios auxiliares como la ecografía y las radiografías para realizar la confirmación diagnóstica.

La identificación temprana de los pacientes con Acondroplasia permite el tratamiento oportuno de las complicaciones lo cual reduce el riesgo de éstas.

El escaso crecimiento y desarrollo de la base craneal posterior determina la reducción en el diámetro del foramen magno y la hipoplasia maxilar.

La reducción en el diámetro del foramen magno puede ser causante de muerte infantil, apnea del sueño, desordenes respiratorios, mielopatía e hidrocefalia.

La hipoplasia maxilar determina las manifestaciones bucales como la protrusión de los dientes incisivos centrales superiores, la maloclusión y la respiración bucal.

En el tratamiento de las complicaciones de los pacientes acondroplásicos intervienen áreas médicas como la Neurología, la Otorrinolaringología, la Cirugía, la Ortopedia, la Neurocirugía, la Psicología y la Odontología, por ello el tratamiento integral representa una parte medular en la mejora del paciente.

La enfermedad como tal es incurable, no existe tratamiento eficaz, por lo que el tratamiento se centra en las complicaciones.

La elongación es un tratamiento utilizado para alargar las extremidades y está diseñado para incrementar la longitud de los miembros, sin embargo tiene escaso valor clínico.

Otro supuesto tratamiento es la administración de la hormona del crecimiento, sin embargo este tratamiento no genera ningún cambio estructural de relevancia.

Dado que las manifestaciones bucales varían en cada paciente será necesario identificar cada una de ellas para decidir el tratamiento a realizar, así habrá pacientes que requieran tratamiento ortodóntico para corregir la mordida, en otros será necesario realizar cirugía ortognática del maxilar para tratar de disminuir los efectos de la hipoplasia.

La intervención del cirujano dentista juega un papel fundamental dado que la maloclusión afecta el aspecto físico y la función masticatoria del paciente así pues la corrección de ésta llevará a mejorar su calidad de vida.

Es necesario concientizar a los padres del paciente para que ayuden a éste a mejorar su calidad de vida, dado que para los individuos resulta complicada la socialización, sobre todo por el aspecto disarmónico que presentan.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Robbins S. **Patología estructural y funcional**. 5ª.ed. México: Editorial Interamericana, 1997. Capítulo 26 Pp. 1278-1288.
2. Genesser F. **Histología**. 1ª.ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1988. Pp. 210-227.
3. Tresguerres J. **Fisiología Humana**. 3ª. ed. España: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2005. Capítulo 77 Pp. 981-994.
4. Fuentes R. **Corpus Anatomía humana general Tomo I**. México: Editorial Trillas, 1997.
5. Guyton A, Hall J. **Tratado de Fisiología Médica**. 11ª. ed. España: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 2006.
6. Calandia R. **Endocrinología molecular**. 2ª. ed. Buenos Aires: Editorial el Ateneo, 1998. Capítulo 10. Pp 137-154.
7. Carlson B. **Embriología básica de Patten**. 5ª. ed. México: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1990.
8. Ganong W. **Fisiología Médica**. 19ª. ed. México: Editorial el Manual Moderno, 2004. Pp. 417-431.
9. Genesser F. **Histología sobre bases moleculares**. 3ª. ed. México: Editorial Médica Panamericana.
10. Stevens A, Lowe J. **Texto y Atlas de Histología** 1ª. ed. España: Editorial Mosby, 1993.
11. Horton W, Hall J, Hecht J. **Achondroplasia**. Rev. The Lancet. 2007; 370; 162-169.
12. Alman BA. **Skeletal dysplasias and the growth plate**. Clinical Genetics 2008; 73; 24-30.
13. Vajo Z, Francomano C, Wilkin D. **The Molecular and Genetic Basis of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke**

- Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans.*** The Endocrine Society 2000; 21; 23-39.
14. Haga N. ***Management of disabilities associated with achondroplasia.*** Journal of Orthopaedic Science 2004; 9; 103-107.
15. Horton W, Lunstrum G. ***Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Mutations in Achondroplasia and Related Forms of Dwarfism.*** Reviews in Endocrine and Metabolics Disorders 2002; 3; 381-385.
16. Ning Su Y, Lee CN, Chien SC, Hung CC, Chien YH, Chen CA. ***Rapid Detection of FGFR3 gene mutation in achondroplasia by DHPLC system-coupling heteroduplex and fluorescence-enhanced primer-extension analysis.*** Journal of Human Genetics 2004; 49; 399-403.
17. Carneiro JR, Gomes da Silveira V, Nader AC, Lopes de Souza L, Xerez D, Gavina de Cruz G, do Vale Quaresma JC, Mecedo R, Paulo de Oliveira JE. ***Bariatric Surgery in a Morbidly Obese Achondroplastic Patient- Use of the 6-Minute Walk Test to Assess Mobility and Quality Of Life.*** Obesity Surgery 2007; 17; 255-257.
18. Elwood E, Burstein F, Graham L, Williams J, Paschal M. ***Midface Distraction to Alleviate Upper Airway Obstruction in Achondroplastic Dwarfs.*** Cleft Palate-Craniofacial Journal 2003; 40; 100-104.
19. Celenk P, Arici S, Celenk C. ***Oral Findings in a Typical Case of Achondroplasia.*** The Journal of International Medical Research 2003; 31; 236-238.
20. Takada Y, Morimoto T, Sugawara T, Ohno K. ***Trigeminal Neuralgia Associated with Achondroplasia. Case Report whit Literatura Review.*** Acta Neurochirurgica 2001; 143; 1173-1176.
21. Tanaka H, Kubo T, Yamate T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. ***Effect of growth hormone therapy in children with achondroplasia: growth***

- pattern, hipotalamic-pituitary function, and genotype.** European Journal of Endocrinology 1998; 138; 275-280.
22. Ramaswami U, Rumsby G, Spoudeas H, Hindmarsh P, Brook C. **Treatment of Achondroplasia with Growth Hormone: Six Years of Experience.** Pediatric Research 1999; 46; 435-440.
23. Grewal R P. **A Simple and Rapid Quantitative Method of Detection of the Common Achondroplasia Mutation: Analysis in Mismatch Repair Deficient Cells.** Russian Journal of Genetics 2005, 41, 932-935.
24. Rollins N, Booth T, Shapiro K. **The use of gated phase contrast and MR venography in achondroplasia.** Childs Nervous System 2000; 16; 569-577.
25. Cho J, Guo C, Torello M, Lunstrum G, Iwata T, Deng C, Horton W. **Defective lysosomal targeting of activated fibroblast growth factor receptor 3 in achondroplasia.** PNAS 2004; 101; 609-614.
26. Torley D, Bellus G, Munro C. **Genes, growth factors and acanthosis nigricans.** British Journal of Dermatology 2002; 147; 1096-1101.
27. Trotter T, Hall J. **HEALTH Supervision for Children With Achondroplasia.** Official Journal of the American Academy of Pediatrics 2005; 116; 771-783.
28. Bloom M, Murakami S, Cody D, Montufar-Solis D, Duke P. **Aspects of Achondroplasia in the Skulls of Dwarf Transgenic Mice: A Cephalometric Study.** The Anatomical Record Part A 2006; 288; 316-322.
29. De Felice C, Parrini S, Di Maggio G. **Oral Mucosal Microvascular Network Abnormalities in the novo mutation Achondroplasia.** World Scientific Publishing Company 2005; 13; 73-82.
30. De Felice C, Parrini S, Tonni G, Verroti A, Del Vecchio A, Latini G. **Abnormal oral mucosal light reflectance in achondroplasia.** Oral

- surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endocrinology (OOOOE) 2006; 101; 748-752.
31. Vefa S, Durnaz C, Pourhagher M, Nabi A. **A case of achondroplasia with severe pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea.** Eur. Arch. Otorhinolaryngology 2006; 263; 775-777.
  32. Nizankowska-Blaz T, Wisz S, Kozłowski K. **Achondroplasia and enchondromatosis in a female child.** Skeletal Radiology 2003; 32; 432-434.
  33. Numakura C, Kobayashi H, Hasegawa Y, Adachi M, Kim O, Nishimura G. **Achondroplasia and enchondromatosis: report of three boys.** Skeletal Radiology 2007; 36; S29-S33
  34. Karpagam S, Rabin K, George M, Santhosh K. **Correction of anterior open bite in a case of achondroplasia.** Indian Journal of Dental Research 2005; 16; 159-166.
  35. Ohba T, Ohba Y, Tenshin S, Yamamoto T. Orthodontic **treatment of Class II Division 1 malocclusion in a patient with achondroplasia.** The Angle Orthodontist 1998; 68; 377-383.
  36. De Coster P, Mortier G, Marks L, Martens L. **Cranial Suture Biology and dental development: genetic and clinical perspectives.** Journal of oral Pathology and Medicine 2007; 36; 447-455.
  37. Histología del tejido óseo. Monografias.com. <http://www.monografias.com/trabajos26/histologia-osea.shtml>  
Consultado en internet el 11 de marzo de 2008 a las 20:00h.
  38. Huesos y articulaciones humanas. Kalipedia. <http://www.kalipedia.com//geografia-general/tema/huesos-articulaciones-humanas.html>.  
Consultado en internet el 11 de marzo de 2008 a las 22:00 h.
  39. Sistema óseo. Introducción a las ciencias de la salud. Junta de Andalucía. <http://www.juntadeandalucia.es/averoes/osteo.html>  
Consultado en internet el 11 de marzo a las 22:30 h.

40. Introducción a la acondroplasia. Fundación Alpe acondroplasia.  
<http://www.netcom.es/acondro/medica/introduccion.htm>  
Consultado en internet el 11 de marzo de 2008 a las 23:00 h.
41. Horton W. Principales hitos en la investigación sobre acondroplasia.  
American Journal of Medical Genetics 2006; 140A; 166-169.
42. Acondroplasia, aspectos médicos. Institut Catala de Traumatologia i  
Medicina de l Esport  
[http://www.icatme.com/unidad/vertratamiento.php?id\\_unid=3&id\\_trat=1](http://www.icatme.com/unidad/vertratamiento.php?id_unid=3&id_trat=1)  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 10:00 h.
43. La mima. <http://lamima.blogia.com/2006/101102-camino-a-gijon.php>  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 16:00 h.
44. Qué es la Acondroplasia? Fundación Magar Acondroplasia.  
<http://www.acondroplasia.com/acondroplasia.htm>  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 17:00 h.
45. Acondroplasia. Portal de la Sociedad Argentina de Pediatría  
<http://www.garrahan.gov.ar/docs/2270/acondroplasia.pdf>  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 17:10 h.
46. Ecografía como medio de diagnóstico. Virginia Health System.  
[www.healthsystem.virginia.edu/.../achondro.cfm](http://www.healthsystem.virginia.edu/.../achondro.cfm)  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2008 a las 17:20 h.
47. Complicaciones de la acondroplasia. Doyma  
[db.doyma.es/.../mrevista.fulltext?pident=13798db2.doyma.es](http://db.doyma.es/.../mrevista.fulltext?pident=13798db2.doyma.es)  
Consultado en internet el 12 de marzo de 2002 a las 17:30 h.
48. Introducción a la acondroplasia. Fundación Alpe acondroplasia.  
<http://www.netcom.es/acondro/medica/introduccion.htm>  
Consultado en internet el 12 de abril de 2008 a las 20:00 h.
49. Guzmán, Hernando. La ciencia médica vista con los ojos del arte. El  
Pulso. <http://www.periódicoelpulso.com/html/0706jun/cultural>  
Consultado en internet el 25 de marzo de 2008 a las 23:00 h.



50. Juaneda Manuel. El Ka de los enanos acondroplásicos en el antiguo Egipto y su representación. Amigos de la Egiptología. <http://www.egiptologia.com/content/view/353/51>  
Consultado en internet el 25 de marzo de 2008 a las 23:00 h.
51. Las Meninas. Arte la guía 2000. <http://www.arte.laguia2000.com>  
Consultado en internet el 25 de marzo de 2008 a las 23:30 h.
52. Gerencia de división de modernización y desarrollo. <http://modsjoweb01.ccss.sa.cr.81/diccionario/categor.asp?cat=18/letra=E>  
Consultado en internet el 5 de abril de 2008 a las 20:00 h.
53. Enfermedades Raras. Intramed [www.intramed.net](http://www.intramed.net).  
[http://www.intramed.net/actulidad/not\\_1.asp?idNoticia=49248](http://www.intramed.net/actulidad/not_1.asp?idNoticia=49248)  
Consultado en internet el 5 de abril de 2008 a las 20:00 h.
54. Herreros H. B , Espínola C, Espínola V, Ayala A, Ascurra M. Síndrome de Ellis Van Creveld. A propósito de 2 hermanos. *Pediatría* 2001; 28.
55. Ellis Van Creveld syndrome. *Indian Journal of Radiology and Imaging*.  
[http://www.ijri.org/getarticleimages.asp?a=IndianJRadiolImaging\\_2002\\_12\\_4\\_549\\_28538](http://www.ijri.org/getarticleimages.asp?a=IndianJRadiolImaging_2002_12_4_549_28538)  
Consultado en internet el 5 de abril de 2008 a las 20:00 h.
56. Trastornos de la función endócrina. Alteraciones Hormonales. Icarito.  
[http://www.latercera.cl/medio/articulo/imprimir/0,0,38035857\\_\\_278411480,00.html](http://www.latercera.cl/medio/articulo/imprimir/0,0,38035857__278411480,00.html)  
Consultado en internet el 5 de abril de 2008 a las 20:00 h.
57. Dwarfism types. What is normal? [www.blogsmonroe.com](http://img101.mytextgraphics.com/photolava/2007/07/11/secklesyndrome-4743679fn.jpg)  
<http://img101.mytextgraphics.com/photolava/2007/07/11/secklesyndrome-4743679fn.jpg>