

Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: Reporte de un caso clínico

Claudia Olivares L.^{1,*}, Vicente Hernández P.¹

Metaphyseal Chondrodysplasia Type Schmid: Case Report

RESUMEN

Las osteocondrodisplasias son un grupo heterogéneo de anomalías en el desarrollo de huesos y cartílagos. La condroplasia metafisaria tipo Schmid es la más frecuente dentro de su subgrupo, sin embargo, tiene una baja incidencia en comparación con los trastornos esqueléticos que aparecen en la infancia, lo que limita su sospecha diagnóstica debido al limitado conocimiento sobre esta patología. Es causada por una variante del gen COL10A1, que altera la osificación endocondral. Se caracteriza por extremidades cortas con genu varo o valgo, además de estatura cada vez más baja con la edad. Se presenta este caso relacionado a paciente femenina de 4 años de edad, quien presentó desarrollo antropométrico adecuado hasta el año de edad y que actualmente tiene talla baja patológica proporcionada asociado a deformidad evidente en varo. Se realiza análisis genético de secuencias y de delección/duplicación mediante un panel de trastornos esqueléticos, en el cual se informa una variante en el gen COL10A1, que, en conjunto con los hallazgos fenotípicos y radiológicos. La confusión surge del hecho de considerar que todas las piernas arqueadas se deben a raquitismo o a la categorización de estos niños como genu varo idiopático. Es importante conocer y visibilizar las osteocondrodisplasias explicadas bajo otra patología. La importancia de un diagnóstico temprano radica en la implementación de un tratamiento multidisciplinario para evitar limitaciones de movilidad y dolor crónico en el paciente. Además, el cribado genético familiar, debido a su dominancia genética, facilita el asesoramiento genético si la pareja biológica se encuentra en edad reproductiva.

¹Centro Comunitario de Salud Familiar (CECOSF) Lo Herrera, Corporación de Educación y Salud de San Bernardo, San Bernardo, Chile.

*Correspondencia: Claudia Olivares L. / colivareslarra@gmail.com
CECOSF Lo Herrera, Corporación de Educación y Salud de San Bernardo, San Bernardo, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 05 de mayo de 2023.
Aceptado: 09 de abril de 2025.

Palabras clave: *Genu Varum; Osteochondrodysplasias; Pruebas Genéticas; Síndrome de Shwachman-Diamond.*

ABSTRACT

Osteochondrodysplasias are a heterogeneous group of abnormalities in bone and cartilage development. Metaphyseal chondroplasia Schmid type is the most frequent within its subgroup, however it has a low incidence when compared to skeletal disorders that appear in childhood, which limits its diagnostic suspicion due to the limited knowledge about this pathology. It is caused by a variant of the COL10A1 gene, which alters endochondral ossification. It is characterized by short limbs with genu varum or valgus, in addition to increasingly shorter stature with age. This case is related to a female patient of 4 years old, who presented adequate anthropometric development until the age of one year old and exhibits currently pathological proportionate short stature with an evident varum deformity. Sequence and deletion/duplication analysis was performed by a skeletal disorders panel, in which a variant in the COL 10A1 gene is reported, which together with the phenotypic and radiological findings, confirms the diagnosis. The confusion arises from the fact of considering that all bowlegs are due to rickets or the categorization of these children as idiopathic genu varum. It is important to know the osteochondrodysplasias to be able to make an adequate diagnostic suspicion in a patient with these characteristics, which are not explained under another pathology. The importance of an early diagnosis lies in the implementation of a multidisciplinary treatment, to avoid limitations in mobility and chronic pain in the patient. In addition to the family genetic screening due to its genetic dominance, facilitating genetic counseling if the biological couple is in reproductive age.

Keywords: *Genetic Testing; Genu Varum; Osteocondrodysplasias; Shwachman-Diamond Syndrome.*

Las osteocondrodysplasias (displasias esqueléticas) son un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizados por anomalías en el desarrollo y crecimiento de huesos y cartílago¹. Están compuestas por más de 450 trastornos debidos a variantes en genes vitales para la maduración y el crecimiento del esqueleto. Estos trastornos se han clasificado históricamente en 3 grandes subtipos: osteodisplasias, condrodysplasias y distosis. Con frecuencia, la clasificación de los distintos subtipos de displasias esqueléticas su-

pone un reto debido a la variabilidad genética de estos trastornos².

El tipo Schmid es el tipo más común y menos grave de condrodysplasia metafisaria. El patrón clínico varía ampliamente y este tipo de variación es la causa real de la subestimación de la incidencia de esta enfermedad³. Como resultado de la expresión génica, los fenotipos de este grupo de afecciones siguen evolucionando a lo largo de la vida de la persona. Los huesos y articulaciones que antes no parecían afectados pueden

mostrar anomalías posteriormente. Suelen estar afectados múltiples huesos del esqueleto axial y apendicular, así como huesos que se forman tanto por osificación membranosa como por osificación endocondral⁴.

La condrodisplasia metafisaria tipo Schmid está causada por variantes del gen COL10A1, que se transmite de forma autosómica dominante. A nivel fisiopatológico, las variantes reducen cuantitativamente la producción de colágeno tipo X, con lo que disminuye su presencia en la zona hipertrófica adyacente al cartílago calcificante³. La osificación endocondral, el proceso por el que se alargan los huesos largos, queda finalmente alterada. Esto explica la localización metafisaria de la enfermedad y la debilidad mecánica de los cartílagos de crecimiento en estos pacientes⁵.

Se trata de un trastorno hereditario muy poco frecuente que se caracteriza por una estatura baja con brazos y piernas anormalmente cortos (enanismo de extremidades cortas). Otras características físicas pueden ser "ensanchamiento" de la caja torácica inferior, genu varum, dolor en las piernas y/o deformidades de la cadera (coxa vara). Estas anomalías de las piernas y las caderas suelen dar lugar a una marcha "de pato" inusual⁶. Los rasgos clínicos y radiográficos no suelen estar presentes al nacer, pero se manifiestan en la primera infancia. Los rasgos faciales y el tamaño de la cabeza son normales⁴.

Dentro de los años de estudio médico, es aprendido de manera sistemática a analizar radiografías con alteraciones orientadas hacia tumores, fracturas, luxaciones, y artrosis, pero el diagnóstico de displasias y otras alteraciones constitucionales del hueso y cartílago, no son ampliamente conocidas, lo que dificulta su diagnóstico. Se realiza esta presentación de caso con algunas consideraciones sobre características clínicas y diagnósticas al respecto.

Material y método

Presentación de evidencia de un caso clínico, incluyendo anamnesis, examen físico, resultados de imágenes y genéticos, siguiendo una línea temporal desde la consulta inicial hasta el diagnóstico.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 4 años de edad, procedente del pueblo Lo Herrera en San Bernardo, quien es traída por representante por talla baja y genu varo.

Los datos perinatales informan madre de 20 años, sin antecedentes mórbidos, escolaridad media completa, dueña de casa. Embarazo normal vía cesárea segmentaria, de 40 semanas de gestación, sin complicaciones. Peso del neonato 4.040 g y talla 52 cm. Producto de segundo embarazo. Durante el primer año de vida, la paciente presenta un desarrollo neurológico y crecimiento pondoestatural normal. Pesquisa radiológica de displasia de cadera al tercer mes dentro de límites normales. Alimentada con lactancia materna exclusiva hasta los 5 meses de edad. Sin antecedentes de cirugías, alergias u hospitalizaciones. Ante la consulta dirigida a antecedentes familiares se relata padre con antecedente de deformidad desde la cadera hacia las extremidades inferiores, con genu varo que estuvo en tratamiento ortopédico durante la infancia, el cual no terminó. Además de tío y abuela paterna con estatura baja y deformidad en genu varo, sin estudios, diagnóstico ni tratamiento realizado.

En el control de niño sano de 12 meses, con enfermería, se evidencian parámetros antropológicos: Peso/Edad: -1 DS, Talla/Edad: -1 DS, Peso/Talla: Mediana, Perímetro craneal: Mediana. Sin controles posteriores hasta el tercer año de vida.

Acude a médico pediatra quien diagnostica alteración leve en la marcha debido a genu varo y talla baja según los parámetros obtenidos: Peso: 12.8, talla 86 cm. PE Mediana, TE -2 y PT +1. Sin cambios en carril de crecimiento desde el año de edad. Madre talla: 163 cm, Padre talla: 161 cm, Talla diana: 155 cm +/- 5 cm. Por lo que deriva para evaluación por traumatología.

Al examen físico se encuentra paciente con talla baja patológica proporcionada. EEII: Pulsos + simétricos, se observa deformidad evidente en varo con separación de cóndilos femorales y orientación de segmento distal hacia medial, sin edema ni signos de TVP. Impresionan extremidades simétricas. Examen neurológico dentro de límites adecuados para la edad.

Se obtuvieron resultados normales de perfil renal, hormona tiroidea estimulante, T4 libre, calceemia, fósforo, electrolitos plasmáticos y proteínas.

Los hallazgos radiológicos informaron una estructura ósea conservada. Deformación en genu varo bilateral que puede considerarse fisiológico dada la edad de la niña (Figura 1). No se observan disimetrías en la longitud de los huesos largos de ambas extremidades inferiores. No se observan lesiones óseas localizadas.

Es derivada posteriormente a genetista quien solicita un Análisis de secuencias y pruebas de delección/duplicación de los 358 genes enumerados en la sección de genes analizados: panel de

trastornos óseos. El reporte informa 7 variantes de significado clínico incierto, destacando una en el gen COL10A1, que, en conjunto con los hallazgos fenotípicos y radiológicos, permite establecer el diagnóstico de Condrodisplasia Metafisaria tipo Schmid (Tabla 1).

Discusión

En la formación del esqueleto se produce diferenciación en células cartilaginosas (condrocitos) o células óseas (osteoblastos). El crecimiento posterior durante la fase de organogénesis genera modelos de cartílago de futuros huesos o membranas. Estos modelos son sustituidos por hueso y médula en un proceso denominado osificación endocondral. Las variantes en genes que intervienen principalmente en la organogénesis causan trastornos denominados osteocondrodisplasias, que afectan al desarrollo y crecimiento de elementos del esqueleto. Muchos genes tienen funciones importantes en ambos procesos, de modo que trastornos hereditarios pueden presentar rasgos de osteocondrodisplasia⁷.

La condrodisplasia metafisaria tipo Schmid es una alteración genética hereditaria autosómica causada por una variante del gen COL10A1, localizado en el cromosoma 6q21-q22.3. Hasta la fecha, se han identificado más de 40 tipos de variantes heterocigotas en este gen⁸. Es una displasia esquelética que afecta a las metafisis de los huesos largos; se caracteriza por baja estatura, piernas arqueadas y coxa vara, entre otras⁹. Las características clínicas más llamativas que aparecen en los primeros 2-3 años de vida, son: extremidades moderadamente cortas y baja estatura, marcha de pato y estatura cada vez más baja con la edad.

Es un trastorno infrecuente que se confunde con mucha facilidad con los tipos de raquitismo cuando no se realizan los estudios bioquímicos en sangre y en orina que descartan este último, además es necesario de realizar un estudio renal completo que confirme funcionamiento renal normal¹⁰.

Radiológicamente, las metafisis están abocinadas, ahuecadas, rasgadas y separadas, sobre todo en las extremidades inferiores. La



Figura 1: Radiografía de miembros inferiores bilateral completa, realizada a los 2 años de edad, con evidente genu varo.

Tabla 1. Resultado de análisis de secuencia y deleción/duplicación de 358 genes, que describe variante de significancia incierta en gen COL10A1.

RESULTADO: INCIERTO			
Variante(s) de significado incierto identificada(s)			
Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación de la variante
B3GAT3	c.560A>C (p.Gln187Pro)	Heterocigoto	Significancia incierta
COL10A1	c.1925T>G (p.Ile642Ser)	Heterocigoto	Significancia incierta
CUL7	c.2693C>G (p.Ser898Trp)	Heterocigoto	Significancia incierta
GALNT3	c.1204G>A (p.Gly402Ser)	Heterocigoto	Significancia incierta
HGSNAT	c.1099G>A (p.Ala367Thr)	Heterocigoto	Significancia incierta
NIN	c.5346G>A (p.Met1782Ile)	Heterocigoto	Significancia incierta
P3H1	c.1417G>A (p.Val473Met)	Heterocigoto	Significancia incierta

Resultados de las pruebas de diagnóstico de invitae

Tipo de muestra: Sangre

Fecha del reporte: 02-jul-2022

Invitae #: RQ3733937

Fecha de la toma de muestra: 15-jun-2022

Fecha de aceptación de la muestra: 20-jun-2022

Motivo de la prueba: Prueba diagnóstica para antecedentes personales de enfermedad.

Prueba realizada: Análisis de secuencia y prueba de deleción/duplicación de los 358 genes enumerados en la sección de Genes Analizados.

Panel de trastornos esqueléticos de Invitae

Esta prueba diagnóstica evalúa 358 genes en busca de variantes (cambios genéticos) asociadas con trastornos genéticos. Las pruebas genéticas diagnósticas, al combinarse con los antecedentes familiares y otros resultados médicos, pueden proporcionar información para aclarar el riesgo individual, respaldar un diagnóstico clínico y ayudar en el desarrollo de un tratamiento personalizado y una estrategia de manejo.

afectación leve de las manos (acortamiento de los huesos tubulares, ahuecamiento metafisario de los metacarpios y las falanges proximales) es frecuente. La metafisis femoral proximal es particularmente irregular y extendida, asociada a un biselado medial. El grado de coxa vara es variable. En casos graves de coxa vara, puede haber un fragmento óseo triangular en la cara inferior del cuello femoral. La platispondilia de leve a moderada y las irregularidades de la placa terminal no son frecuentes³. Las alteraciones de la osificación se observan, principalmente de la metafisis distal del fémur¹¹.

El diagnóstico molecular de la condroplasia metafisaria tipo Schmid se basa en la secuenciación completa del gen COL 10A1 cuya variante afecta el colágeno tipo X, homotrimerico de cadenas alfa I(X). Este tipo de colágeno es sintetizado específicamente y temporalmente por condrocitos hipertrofiados ubicados en los sitios de osificación endocondral¹².

El raquitismo por déficit de vitamina D es el primer diagnóstico establecido en casi todos nuestros pacientes. La confusión entre los pediatras surge del hecho de que se considera que todas las piernas arqueadas se deben a raquitismo por carencia de vitamina D, o debido a la categorización de estos niños como genu varum idiopático. Los cambios esqueléticos se desarrollan al soportar peso a los 3-5 años de edad, momento en el que el arqueamiento de las piernas se hace visible a los padres y médicos³.

Conclusión

Debido a la gran variedad de trastornos esqueléticos que aparecen en el periodo infantil, y la baja incidencia conocida de esta patología según estudios epidemiológicos, es factible ignorar la posibilidad de este diagnóstico ante la presencia de talla baja y/o arqueamiento de piernas en el control infantil. Es importante conocer las osteocondrodisplasias para poder realizar una sospecha diagnóstica adecuada ante un paciente con estas características, que no sean explicadas bajo otra patología o alteración existente en laboratorios

e imágenes. La importancia de un diagnóstico precoz radica en poder realizar un tratamiento y seguimiento multidisciplinario, además del estudio genético familiar, de esta manera evitar limitaciones en la movilidad y dolor crónico en el paciente (Figura 1).

Referencias

1. Rasmussen S, Bieber F, Benacerraf B, Lachman R, Rimoin D, Holmes L. Epidemiology of Osteochondrodysplasias: Changing Trends Due to Advances in Prenatal Diagnosis. *American Journal of Medical Genetics* 1996; (61): 49-58.
2. Michaeli D, Rajendra R, Kim D, Goodlett M, Humphries J, Nimityongskul P. Schmid Type Metaphyseal Chondrodysplasia in a Large Single Genetic Lineage. *J. Human Clin Gen.* 2021; 3(1): 1-8.
3. Al Kaissi A, Chachem M, Nabil N, Kenis V, Melchenko E, Morenko E, et al. Schmid's Type of Metaphyseal Chondrodysplasia: Diagnosis and Management. *Orthop Surg.* 2018; 10(3): 241-246.
4. Richmond C, Savarirayan R, Adam MP, Mirzaa G, Pagon R, Wallace S et al. Schmid Metaphyseal Chondrodysplasia. *GeneReviews.* 2019; (10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547823/> [Consultado el 10 de abril de 2023]
5. Bissonnette B, Luginbuehl I, Engelhardt T. Metaphyseal Chondrodysplasia, Schmid Type. Eds. *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications*, 2e. McGrawHill; 2019. Disponible en: <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2674§ionid=220538208> [Consultado el 04 de abril de 2023]
6. Offiah A, Hall C. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatric Radiology*, 2003; (33): 153-161.
7. Zelzer E, Olsen B. The genetic basis for skeletal diseases. *Nature.* 2003; (423): 343-348. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.1668>
8. Matsui Y, Yasui N, Kawabata H, Ozono K, Nakata K, Mizushima T, et al. A novel type X collagen gene mutation (G595R) associated with Schmid-type metaphyseal chondrodysplasia. *J Hum Genet.* 2000; 45(2): 105-108.
9. Hernández E, Tamayo V. Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: Presentación de un caso. *Rev Arch Med Camagüey.* 2015; (119): 6.
10. Lizcano L, Hernández A, García D. Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: Aspectos clínicos, radiológicos y diagnóstico diferencial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; (52) 5: 310.
11. Garcés-Constain C, Rodríguez-Velez G, Acosta-Aragón M. Condrodisplasia metafisaria tipo Schmid: Un caso de presentación familiar. *Medicina & laboratorio* 2015; (21): 93-98.