

## **Displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski** Spondylometaphyseal Dysplasia Type Kozlowski

Karin Altamirano Mampaey<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0313-9561>

Yunia Herbania Labrada Rodríguez<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0645-1967>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Clínico San Carlos, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Complutense, Facultad de Medicina. Madrid, España.

\* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [karin\\_altamirano@hotmail.com](mailto:karin_altamirano@hotmail.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La displasia espondilometafisaria es una enfermedad ósea infrecuente. La forma más habitual es el tipo Kozlowski, de carácter hereditario autosómico dominante. Se caracteriza por escoliosis, platispondilia y lesiones metafisarias de los huesos largos.

**Objetivo:** Describir una experiencia en el tratamiento rehabilitador de la displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski.

**Presentación de caso:** Paciente valorado en consulta de rehabilitación con baja talla, acortamiento de huesos largos, alteraciones radiológicas en columna vertebral, contractura bilateral de caderas y rodillas y pies equinovaro.

**Resultados:** Evolucionó favorablemente durante el tratamiento rehabilitador, mejoró de forma gradual el balance articular de miembros superiores e inferiores, el tono muscular y la función motora en general.

**Conclusiones:** La evaluación clínica, radiológica y genética resulta fundamental en la displasia espondilometafisaria para lograr una clasificación y diagnóstico certeros en aras de iniciar un tratamiento multidisciplinar precoz que permita potenciar las capacidades funcionales del paciente.

**Palabras clave:** Kozlowski; displasia ósea; espondilometafisaria.

## ABSTRACT

**Introduction:** Spondylometaphyseal dysplasia is an infrequent bone dysplasia. Kozlowski type is the most common form, with an autosomal dominant hereditary character. It is characterized by scoliosis, platyspondyly, and metaphyseal lesions of the long bones.

Presents itself a case evaluated in rehabilitation consultation with short stature, shortening of long bones, radiological alterations in the spine, bilateral contracture of hips and knees and equinus foot.

**Objective:** To describe an experience in the rehabilitation of Kozlowski-type spondylometaphyseal dysplasia.

**Case report:** This patient was assessed at a rehabilitation clinic. He is short, and showed shortening of his long bones, radiological alterations in the spine, bilateral contraction of the hips and knees and equinovarian foot. He evolved favorably during the rehabilitation treatment; he gradually improved his joint balance of upper and lower limbs, muscle tone and motor function in general.

**Conclusions:** The clinical, radiological and genetic evaluation is fundamental in spondylometaphyseal dysplasia in order to achieve an accurate classification and diagnosis in the interest of initiating early multidisciplinary treatment that allows to enhance the functional abilities of the patient.

**Keywords:** Kozlowski; bone dysplasia; osteochondrodysplasia.

Recibido: 14/09/2018

Aceptado: 06/05/2019

## INTRODUCCIÓN

La displasia espondilometafisaria es una enfermedad ósea infrecuente, definida por primera vez por Kozlowski en 1967. Existen varios subtipos en relación con la severidad y transmisión genética.<sup>(1)</sup> Realizar un diagnóstico correcto permite iniciar precozmente

tratamiento rehabilitador, emitir un pronóstico y brindar asesoramiento genético a las familias.

La forma más habitual es la de tipo Kozlowski. Su carácter hereditario es autosómico dominante y aparece debido a una mutación en el gen TRPV4 (*locus*12q24-1). Se caracteriza por escoliosis, platispondilia (aplanamiento de los cuerpos vertebrales) y lesiones metafisarias de los huesos largos.<sup>(2)</sup>

Se presenta un caso de displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski, asociado a artrogriposis de caderas y rodillas y pie equinvaro aducto bilateral, diagnosticado a través de los hallazgos clínicos, radiológicos y estudio genético. El objetivo fue describir una experiencia en el tratamiento rehabilitador de esta enfermedad.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 14 meses de edad a quien se le dio seguimiento en consultas de Rehabilitación desde su nacimiento por contractura bilateral de miembros superiores e inferiores con flexión de caderas y rodillas, y pie equinvaro aducto bilateral.

Nacido tras embarazo controlado, curso normal, con ecografía prenatal con acortamiento de huesos largos. Parto eutócico a las 38.5 semanas, Apgar 9/10, peso 2720 gramos (p 3-10), longitud 49 cm (10-50), perímetro cefálico 33 cm (10-50). Ecografía de caderas y canal vertebral realizada durante período neonatal sin alteraciones. Niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina normales.

Se hizo estudio de enfermedades de depósito: Normal para Pompe y Fabry. Estudio de metabolopatías en orina negativo. Madre sin antecedentes de interés. Padre con escoliosis congénita. Ambos padres con una talla de 150 cm y naturales de España.

A los 8 meses se practicó una intervención quirúrgica de pie equinvaro aducto bilateral, tenotomía bilateral de tendón de Aquiles y colocación de yesos con corrección ortopédica ulterior con férulas Denis-Brown bien toleradas.

A los 8,5 meses se hace evidente giba dorsal hacia la izquierda e hipotonía de tronco. En radiografía de columna vertebral se aprecia incremento del espacio intervertebral y disminución de la altura de los cuerpos vertebrales (figura 1).

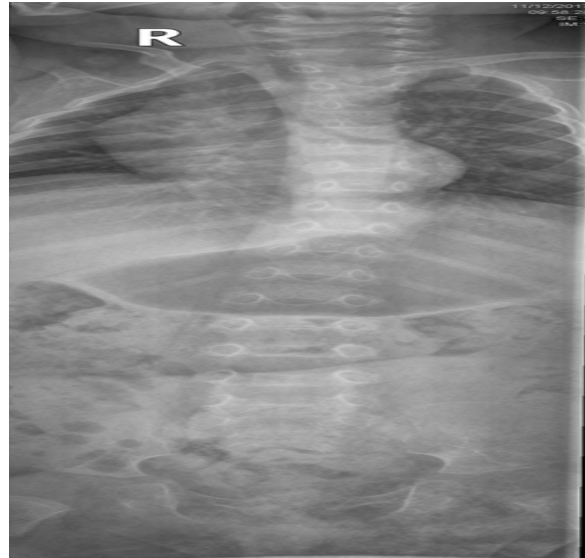


Fig.1- Radiografía de columna; proyección anteroposterior.

A los 12 meses se hizo análisis molecular del gen TRPV4 (“Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4”), estudio directo mediante secuenciación del exón 14 del gen TRPV4 (12q24-11). Se concluyó que presentaba la variante probablemente patogénica c.2332T con heterocigosis en el gen TRPV4, heredado del padre.

**Neurodesarrollo:** A los 12 meses el paciente realizó volteos y coordinación mano pie. Mantuvo sedestación pasiva con marcada hiperlordosis lumbar. No realizó arrastre. Se apoyó en codos en decúbito ventral. No mantuvo cuadrupedia, pero sí adecuado control cefálico. Su movilidad cervical fue sin restricciones articulares.

**Balances articulares de miembros superiores:** Presentó limitación de 20° de flexión y abducción de hombros bilaterales, flexo de codos bilateral reductible y prensión positiva.

**Balances articulares de miembros inferiores:** Flexo de cadera derecha -20°, flexo de rodilla -10° (derecha) y -5° (izquierda), dorsiflexión de ambos tobillos a neutro. Giba dorsal izquierda. Sensibilidad sin alteraciones.

El tratamiento rehabilitador se indicó desde los primeros 15 días de vida, a razón de tres sesiones semanales. Cada una consistía en cinesiterapia pasiva suave para el mantenimiento

de los balances articulares libres. Se introdujeron las terapias Vojta y Bobath para la facilitación neuromotora y la activación de la musculatura de columna.

Tras la cirugía se prescribió férula de Denis-Brown, que enlenteció el progreso en la movilidad y apoyo de miembros inferiores. Luego el tratamiento aumentó su frecuencia a 5 días a la semana.

A los 14 meses alcanzó un peso de 10,4 kg (p 25), talla 73,5 cm (p 3), una distancia púbica-calcánea de 27 cm. La relación corporal segmento superior/inferior es de 1,59.

Con el procedimiento rehabilitador mejoraron los balances articulares. El paciente se hizo cada vez más libre, lo cual facilitó su movilidad activa y el desarrollo psicomotor.

**Neurodesarrollo:** A los 14 meses el paciente consiguió sedestación activa, realizó arrastre, inició cuadrupedia y no gateó.

**Balances articulares de los miembros superiores:** Persistió limitación últimos 20° de flexión y abducción de hombros bilateral. Mantuvo resistencia a la rotación externa, pero con balance articular pasivo completo. Codos y manos libres.

**Balances articulares miembros inferiores:** Flexo de cadera derecha -10°, flexoextensión completa de rodillas, dorsiflexión de tobillos bilateral sobrepasa neutro, aducto de antepié flexible 8° bilateral, giba dorsal izquierda (escoliómetro 3°).

## DISCUSIÓN

La displasia espondilometafisaria es un tipo de displasia ósea caracterizada por cambios vertebrales y metafisarios de diversa gravedad. El diagnóstico de la enfermedad resulta difícil porque la gravedad del compromiso óseo difiere y los síntomas cambian según la edad del paciente.<sup>(3)</sup>

*Kozlowski* hizo la primera clasificación en 1982 y catalogó las displasias espondilometafisarias en siete tipos diferentes, de acuerdo con la severidad y segmentos óseos afectados.<sup>(3,4,5)</sup>

El tipo de *Kozlowski* es el más comúnmente diagnosticado y se sabe que tiene herencia autosómica dominante y rara vez herencia relacionada con el cromosoma X. Estos pacientes son fenotípicamente normales al nacer, pero en la infancia manifiestan retraso del

crecimiento, restricción de los movimientos articulares, acortamiento del tronco, *genu valgo* y escoliosis.

Los hallazgos radiográficos son ensanchamiento festoneado e irregularidad de la metáfisis de los huesos tubulares largos, acortamiento del cuello femoral, coxa vara progresiva, platispondilia severa y difusa de los cuerpos vertebrales, retraso en la osificación de los huesos del carpo y retraso en la edad ósea.<sup>(5,6)</sup>

Aunque la displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski es la más común por su forma de herencia, no es la única causada por mutaciones en el gen TRPV4. Se conocen formas autosómico recesivas que se producen por mutaciones distintas en este mismo gen y otras con patrón de transmisión recesivas, ligadas al cromosoma X. Esto muestra la heterogeneidad genética y clínica de estas displasias espondilometafisarias.<sup>(4,5,7)</sup>

Existen distintas clasificaciones si se toma en cuenta la alteración que presenta el cuello femoral. Para cada clase se establecen distintos subgrupos según la afectación vertebral. Otros autores definen las displasias según el primer apellido de quienes las describieron, tales como la tipo Sutcliffe, Borochowitz o Jansen. También existen las displasias tipo Argel, africana o japonesa. En otras ocasiones se les conoce con el nombre de las partes más afectadas del cuerpo.<sup>(2,5,8,9)</sup>

*Santana* y otros<sup>(2)</sup> reportan un caso diagnosticado de displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski valorado en consulta de genética clínica por baja talla, con deformidad en tórax y alteraciones radiológicas en columna vertebral, con metáfisis irregulares.

*Diez* y otros<sup>(5)</sup> estudiaron una familia afectada por displasia espondilometafisaria tipo Kozlowsky donde el caso índice presentaba alteraciones severas en los huesos ilíacos, escápulas, región anterior costal, acortamiento de cuello femoral, irregularidad de las metáfisis proximales femorales y retraso en la aparición de los núcleos epifisarios.<sup>(5)</sup>

El paciente que se presenta aún continúa en tratamiento rehabilitador con una evolución favorable durante el tratamiento, mejoría gradual del balance articular de miembros superiores e inferiores, del tono muscular y la función motora en general.

En conclusión, la displasia espondilometafisaria es una enfermedad infrecuente en la que la evaluación clínica, radiológica y genética resulta fundamental para lograr un diagnóstico y

clasificación certeros en aras de iniciar un tratamiento multidisciplinar temprano que permita potenciar las capacidades funcionales del paciente.

## REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS

1. Hines SL, Richter JE Jr, Mohammad AN, Mahim J, Atwal PS, Caulfield TR. Protein informatics combined with multiple data sources enriches the clinical characterization of novel TRPV4 variant causing an intermediate skeletal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 [acceso: 05/04/2019]; 7(3):e566. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6418443/>
2. Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ. Displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta.* 2016 [acceso: 08/03/2018]; 41(12). Disponible en: [http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/939/pdf\\_369](http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/939/pdf_369)
3. Nural MS, Diren HB, Sakarya O, Yalin T, Dağdemir A. Kozlowski type spondylometaphyseal dysplasia: a case report with literature review. *Diagn Interv Radiol.* 2006 [acceso: 08/03/2018]; 12(2):70-3. Disponible en: [http://www.dirjournal.org/sayilar/10/buyuk/pdf\\_DIR\\_67.pdf](http://www.dirjournal.org/sayilar/10/buyuk/pdf_DIR_67.pdf)
4. Matsubayashi S, Ikema M, Ninomiya Y, Yamaguchi K, Ikegawa S, Nishimura G. COL2A1 Mutation in Spondylometaphyseal Dysplasia Algerian Type. *Mol Syndromol.* 2013 [acceso: 08/03/2018]; 4(3):148-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638937/pdf/msy-0004-0148.pdf>
5. Díez López I, Rodríguez Estévez A, Marí Gonzalo A, Santolaya Jiménez JM. Displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski detectada en baja talla familiar. *Bol Pediatr.* 2008 [acceso: 08/03/2018]; 48:52-5. Disponible en: <https://docplayer.es/55276950-Casos-clinicos-displasia-espondilometafisaria-tipo-kozlowski-detectada-en-talla-baja-familiar-introduccion-resumen.html>

6. Bieganski T, Beighton P, Lukaszewski M, Bik K, Kuszel L, Wasilewska E, Kozlowski K, Czarny-Ratajczak M. El tipo de Kozlowski SMD causado por la sustitución de p. Arg594 His en TRPV4 revela una osificación anormal y restos notocordales en discos y vértebras. *Eur J Med Genet.* 2017 [acceso: 05/04/2019]; 60 (10):509-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785083/>
7. Krakow D, Vriens J, Camacho N, Luong P, Deixler H, Funari TL, et al. Mutations in the gene encoding the calcium-permeable ion channel TRPV4 produce spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type and metatropic dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2009 [acceso: 08/03/2018]; 84(3):307-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667978/>
8. Nair N, Satapathy AK, Gupta N, Kabra M, Gupta AK, Jana M. Spondylometaphyseal Dysplasia Corner Fracture (Sutcliffe) Type. *Indian J Pediatr.* 2016 [acceso: 08/03/2018]; 83: 1191. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-016-2121-3>
9. Wang Z, Iida A, Miyake N, Nishiguchi KM, Fujita K, Nakazawa T, et al. Axial Spondylometaphyseal Dysplasia Is Caused by C21orf2 Mutations. *PLoS One.* 2016 [acceso: 08/03/2018]; 11(3):e0150555. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790905/pdf/pone.0150555.pdf>

### **Conflicto de intereses**

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

Ambas autoras colaboraron de igual manera en el proceso de exploración, prescripción de tratamiento rehabilitador, seguimiento y la redacción del artículo.