

Síndrome de Kniest. Aportación de 2 casos

J. GASCO, C. I. FERNANDEZ, R. FERNANDEZ-GABARDA y F. SEGURA

*Unidad Docente de Traumatología y Ortopedia. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.
Universidad de Valencia.*

Resumen.—Se comunican dos casos de síndrome de Kniest, con distinta evolución, ya que el primero fallece a los 3 meses y medio de vida en tanto que el segundo evoluciona normalmente. Se discute su etiopatogenia, se valora la anomalía de la colágena tipo II, como posible factor causal de las alteraciones metafisoepifisarias, enanismo y lesiones oculares. Se revisa la anatomía patológica de ambos pacientes en un caso por biopsia de cartílago condrocostal y en el otro de cartílago accesorio de la cresta ilíaca. Se insiste en el diagnóstico diferencial con aquellas formas de displasia que posiblemente se le parecen más, tales como el enanismo metatrópico y la displasia disegmentaria en su forma más leve o tipo Rolland-Desbuquois.

KNIEST'S SYNDROME. REPORT OF TWO CASES

Summary.—Two cases of Kniest's Syndrome with different evolution are reported. One died before reaching the fourth month of life, while the other is still alive at 6 years of age. The etiology and pathogenesis of this syndrome are discussed, paying special attention to the type II collagen. A defect of this collagen would induce physes and epiphyses alterations, dwarfism and ocular lesions. The chondrocostal cartilage in one case and accessory cartilage of iliac bone in the other were biopsied, showing in both cases cytoplasmatic vacuolization of chondrocytes. The differential diagnosis with metatropic dwarfism and disegmentarie dysplasia, in its midler from or Rolland-Desbuquois type, is presented.

INTRODUCCIÓN

En 1952, Wilhelm Kniest (1) describió una forma no usual de enanismo desproporcionado en una niña de 3 años que denominó «Condrodistrofia atípica». Hasta hace poco tiempo era confundido con el enanismo metatrópico. Posteriormente el mismo autor y Leiber (2) publican en 1977 la evolución de este mismo caso 25 años después. Se trata de una condrodisplasia cuyos rasgos clínicos característicos son enanismo patente desde el momento del nacimiento, anomalías raquídeas con cifoescoliosis, anomalías faciales y acortamiento rizomélico de extremidades con ensanchamiento articular.

El motivo de la presente publicación es la descripción clínica, radiológica, microscopía óptica y electrónica de 2 casos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

C.F. V., varón, recién nacido trasladado de otro Centro el mismo día de su nacimiento.

Como único antecedente la madre relata metrorragia en el primer trimestre de la gestación. El parto fué espontáneo y su presentación cefálica. El peso era de 2.860 gr. y la altura de 42 cm.

A la inspección presenta malformaciones múltiples en cráneo, cara, tórax y miembros, (Fig. 1). El cráneo presenta una macrocefalia y en la cara es evidente la existencia de un exoftalmos con megalocórnea, platirrinia, micrognatia y una fisura del paladar blando y óseo. El examen oftalmoscópico dio como resultado una miopía magna con exoftalmos bilateral y simétrico y megalocór-

Correspondencia:
Dr. D. JOSÉ GASCO
Departamento de Cirugía
Facultad de Medicina
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia



Figura 1. Aspecto general del paciente de nuestro primer caso en el que se observan las malformaciones en cráneo, tórax y miembros.

nea (Fig. 2). El fondo de ojo únicamente mostró humor vítreo turbio.

La radiografía del cráneo muestra bóveda grande y huesos de la cara pequeños. Debido al macrocráneo se solicitó una TAC que mostraba dilatación de cisternas basales, cisura de Silvio e interhemisférica. La desproporción entre las órbitas y el tamaño de los globos oculares se puso de manifiesto (Fig. 3).



Figura 2. Detalle de la cara del mismo paciente con el exoftalmos bilateral y simétrico y la megalocórnea.

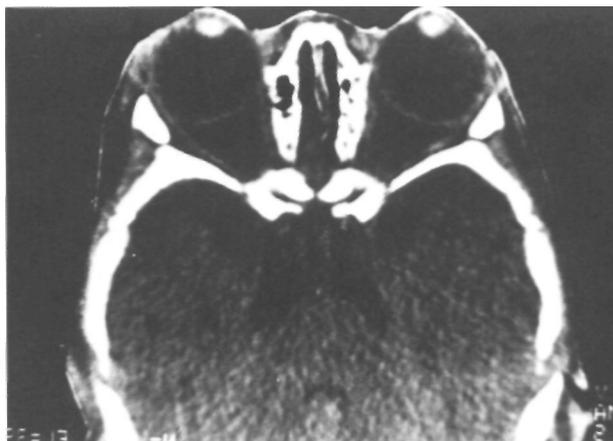


Figura 3. Tomografía axial computarizada craneal en la que se pone de manifiesto la desproporción entre las órbitas y los globos oculares.

El tórax estaba ligeramente ensanchado en su diámetro transversal y disminuido en el anteroposterior, con aspecto campaniforme. La radiografía anteroposterior de tórax presentaba disposición horizontal de las costillas y ensanchamiento espatuliforme en su parte distal.

El raquis a la inspección no presentaba desviaciones patológicas pero en la radiografía (Fig. 4) se apreciaba una platiespondilia generalizada, siendo más intensa en la región torácica baja.

En la pelvis se observan ilíacos anchos, acetábulos horizontales y unas ramas isquiopúbicas separadas como

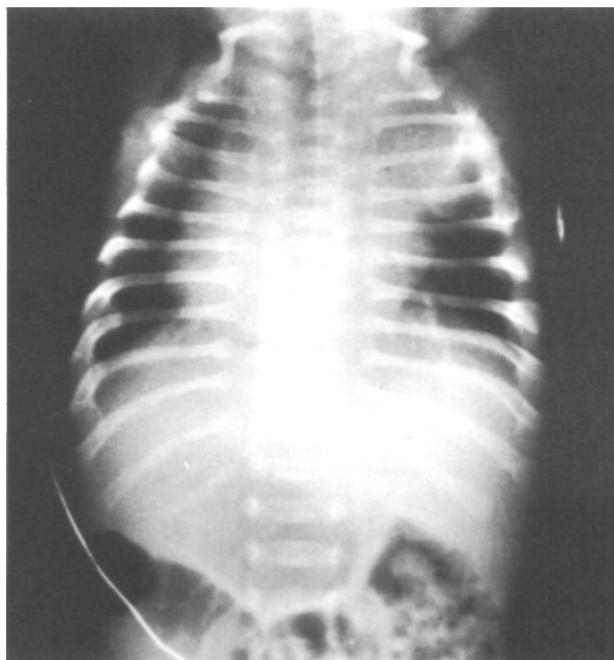


Figura 4. Radiografía anteroposterior del raquis en la que se aprecian la platiespondilia generalizada, horizontalización de las costillas e incluso el foco neumónico que fue el origen del desencadenamiento de los problemas respiratorios.



Figura 5. Radiografía anteroposterior de pelvis y ambos fémures en la que aparecen el ensanchamiento de los huesos ilíacos, horizontalización acetabular, separación de las ramas isquiopúbicas, y la cortedad de ambos fémures con ensanchamiento metafisario en sus extremos.

recordando la extrofia vesical. La escotadura sacrociática estaba más abierta (Fig. 5).

Los miembros inferiores muestran acortamiento rizomélico y múltiples clínicodactilias en los dedos. La radiografía de los mismos mostraba un acortamiento y ensanchamiento metafisario. Semejante aspecto tenían los miembros inferiores, con sus extremos ensanchados recordando halteras de gimnasio.

El paciente a los 13 días de su ingreso presenta un cuadro de insuficiencia respiratoria, con empeoramiento brusco y fallece a los 3 meses tras presentar una crisis de bradicardia. En esta fecha se realizó una toma de cartílago costal para su estudio mostrando a microscopía electrónica la dilatación del retículoendoplasma de las células cartilaginosas (Fig. 6).

Caso 2

V.P.M., niña de 6 años edad, nacida de parto a término con presentación cefálica y pesando al nacer 3.250 gramos.

Como antecedente la madre en el 5.º mes de embarazo sufrió un cuadro febril que duró un mes y fué etiquetado de fiebre tifoidea.

La enferma acude remitida por su pediatra etiquetada de «condrodysplasia» no catalogada. El motivo de la consulta es la deformidad en flexión de ambas rodillas y caderas con hiperlordosis lumbar. Ambas originan cansancio precoz con dolor lumbar bajo, durante la marcha (Figs. 7 y 8).

La niña tiene un peso de 17 kg, y su talla es de 102,5 cm. encontrándose en percentiles muy bajos.

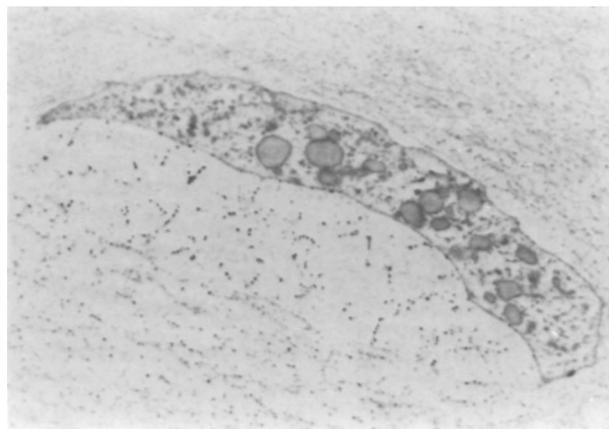


Figura 6. Examen a microscopía electrónica de la biopsia tomada de cartílago costal en la que se muestra la dilatación del retículoendoplasma en las células cartilaginosas.

Presenta aplanamiento facial. La base de la nariz es ancha y aplanada. La mandíbula queda un poco retrasada, pero sin constituir una hipoplasia. Cráneo macrocefálico. Silla turca estrecha y huesos propios pocos prominentes.

El examen ocular (Dra. A. Fons) dio como resultado una hipopigmentación retiniana y áreas maculares sin reflejo foveolar con acúmulo de pigmento xantófilo, compatible con inicio de degeneración macular.

En ortostatismo muestra una cifoescoliosis sinistroconvexa ligera con hiperlordosis lumbar acusada. Ambas manos llegan cerca de las rodillas, y el abdomen es prominente.

El decúbito supino ambas caderas presentan una actitud fija en ligera flexión y la movilidad de ambas caderas está francamente limitada a expensas de la abducción y adducción. También ambas rodillas presentan contractura en flexión.

En miembros superiores existe una brevedad de tipo rizomélico, siendo llamativo el ensanchamiento a nivel de los codos. Las manos presentaban articulaciones interfalángicas proximales y distales ensanchadas y globulosas, pero sin hiperplasia sinovial.

Las radiografías del raquis muestran un «dens» corto y ensanchado y una platiespondilia generalizada, más acusada en raquis torácico bajo y una distancia interpedicular estrechada al acercarnos el nivel de L5 (Figs. 9 y 10).

En la radiografía de pelvis se observan ilíacos anchos con apariencia de anillos obturadores más pequeños. Acetábulos horizontales y grandes (fig. 11).

La radiografía de miembros superiores muestra el ensanchamiento globulosos de la paleta humeral con alteración morfológica de la tróclea (Fig. 12). En la muñeca y mano son abundantes los hallazgos, con epífisis radial y cubital alteradas, alteración de huesos carpianos escafoides y semilunar, y engrasamiento de los extremos de los metas y falanges, simulando una artropatía degenerativa juvenil (Fig. 13).

En los miembros inferiores, destacan ensanchamientos similares a los observados en los miembros superiores.

res, con osificación pluricéntrica en núcleos trocántericos femorales y coxa vara bilateral.

Con ocasión de la cirugía practicada para liberar la contractura flexora de la cadera derecha y tenotomía bilateral de adductores, se practicó biopsia de la cresta ilíaca, cuyo resultado muestra fuerte vacuolización citoplasmática en células cartilaginosas y escasez de grupos isogénicos. A microscopía electrónica dichos condrocitos acumulan en su reticuloendoplasma material amorfo que progresivamente recondensan, existiendo signos degenerativos grasos con vacuolas uni o multinucleadas (Fig. 14).

La paciente aún con un plan de Rehabilitación, aumentó su contractura flexora en rodilla derecha hasta 30°, por lo cual se practicó una liberación posterior que permitió alcanzar una extensión completa. La rodilla izquierda se mantiene con extensión casi completa.

DISCUSIÓN

El estudio histoquímico y electrónico de los cartílagos epifisarios y fisarios muestra una extensa degeneración de la matriz extracelular ya señalada por Horton y Rimoin (3) en 1970, que hacía sospechar

se tratase de una alteración de un componente principal de la matriz.

Bajo microscopio electrónico Stanescu y Maroteaux (4) en 1975, y Stanescu, Stanescu y Maroteaux (5) en 1984 observaron intracelularmente las cisternas reticuloendoplasmáticas dilatadas y cuyo contenido era una proteína anormal que identifican con una alteración de los proteoglicanos. Posteriormente Robin Poole, y cols. (6) lo identifican con una alteración de la colágena tipo II, señalando que la formación intracelular de la triple hélice del protocógeno se realiza normalmente como muestra el que la longitud de sus fibras sea normal y que la anomalía parecía existir a nivel del C-propéptido. Normalmente el C-propéptido, junto al N-propéptido, se separan de la molécula de procolágeno para dar lugar al tropocolágeno en la superficie o fuera de la célula. Esta acción la realizan peptidasas específicas.

En el síndrome de Kniest, el procolágeno se sintetiza normalmente, pero el C-propéptido se escinde prematuramente en el reticuloendoplasma celular, Robin Poole y cols. (7). Otros como Byers (8) lo inter-



Figura 7. Aspecto general de la paciente que corresponde a nuestro segundo caso observándose, el ensanchamiento generalizado de las metáfisis, aplanamiento y ensanchamiento de la pirámide nasal y la deformidad de las pequeñas articulaciones en ambas manos.



Figura 8. Aspecto de perfil de la misma paciente. Se observa la cifosis dorsal alta, hiperlordosis lumbar, anteversión pélvica y las contracturas en flexión en caderas, rodillas y codos.



Figura 9. Radiografía anteroposterior del raquis de la paciente anterior donde es evidente la platiespondilia generalizada y la disminución de la distancia interpedicular a nivel de L5.



Figura 10. Aspecto del raquis toracolumbar en proyección de perfil en la que es visible la anomalía de los somas vertebrales y la disminución en altura relativa de los discos intervertebrales.

pretan como debido a mutaciones que interfieren con la estructura normal de la triple hélice de la colágena y posteriormente interferir con la secreción de moléculas anormales.

Parece que la displasia de Kniest es la única afección humana conocida donde existe una anomalía de la colágena tipo II. Esto podría explicar las alteraciones metafiso-epifisarias, reducción de la talla y alteraciones oculares ya anteriormente descritas y vistas en nuestros casos, así como que la diferente penetración genética determinaría las diferencias en la clínica de éstos y otros casos descritos en la literatura médica.

Hay autores como Stanescu y cols. (5), que describen a microscopía óptica la imagen de «cartilago en queso suizo», pero que lo atribuyen a un defecto de procesado al ser la matriz anormal. La mayoría de autores lo consideran como un hallazgo característico (3-6), junto a los hallazgos bajo microscopía electrónica de la dilatación de cisternas del reticuloendoplásmico que aunque no es hallazgo patognomónico, sí aparece en los casos de síndrome de Kniest. En los dos casos que comunicamos aparecían las alteraciones a microscopía electrónica, pero

no era evidente el aspecto en «queso suizo» de la matriz, sobre todo en el primero de ellos en el que a pesar de ser clínicamente muy recortado las dilataciones del reticuloendoplásmico, eran menores que en el segundo caso. Probablemente porque tal como



Figura 11. Radiografía anteroposterior de pelvis de la misma paciente, observando la mayor anchura de los huesos ilíacos, disminución del anillo obturador, horizontalización acetabular y ambas metafisis femorales con ensanchamiento bulboso, además de la coxa vara bilateral.

señalan Horton y Rimoin (3) las alteraciones en dicha matriz son secundarias al trastorno celular y posible degeneración condrocítica.

El aspecto clínico de esta displasia es evidente desde el momento mismo del nacimiento. En el recién nacido aparece ya un acortamiento rizomélico de las extremidades pero sin talla corta aparente, macrocefalia con cara aplanada y base de la nariz deprimida. Paladar hendido, articulaciones ensanchadas, miopía, megalocórneas y ojos prominentes, tórax ensanchado. Signos todos ellos presentes en nuestro primer caso y que se hacen más patentes con la edad y con el crecimiento se hace ostensible el enanismo alcanzando una talla de 1,30-1,40 m., apareciendo la cifoescoliosis, platispondilia, rigideces articulares, con ensanchamiento de los extremos óseos y limitación de la movilidad articular en las caderas, rodillas, codos, etc., contracturas flexoras precoces como sucedía en nuestro segundo caso, que llevan a la aparición de alteraciones estáticas y dolor, por las que requieren atención ortopédica.

La marcha pronto se hace claudicante y algo dificultosa.



Figura 12. Radiografía anteroposterior del codo en la que se observa el ensanchamiento metafisario en la paleta humeral y la alteración morfológica de la tróclea.

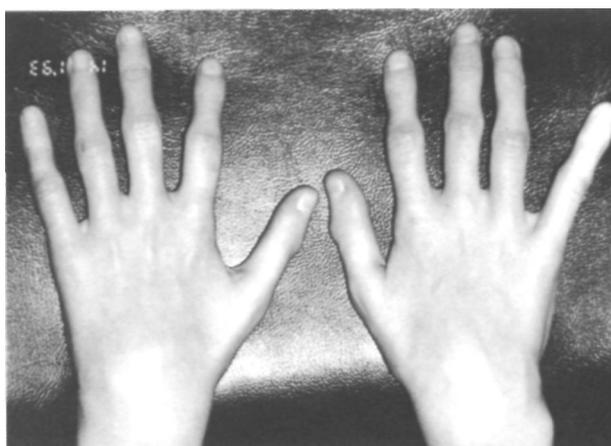


Figura 13. Aspecto clínico de ambas manos con el ostensible ensanchamiento a nivel de articulaciones interfalángicas.

Frayha y cols. (9) en 1980 describen como las articulaciones interfalángicas de las manos tienen un aspecto único en la displasia de Kniest y que este aspecto puede ser clave para el diagnóstico unido al resto de los hallazgos clínicos.

Se trata de una auténtica artropatía que simula un proceso degenerativo articular clínico de tipo reumático. Dichas articulaciones tienen ensanchamientos simétricos con contracturas en flexión y aunque inicialmente la radiografía puede parecer normal, tal como ocurría en el primer caso en el que eran manifiestas las clinodactilias y una mano zamba, con el crecimiento de los pacientes se hacen más evidentes estas alteraciones morfológicas, con pinzamientos de las interlíneas articulares, aplanamiento de las epífisis, núcleos de osificación carpianos grandes y malformados.

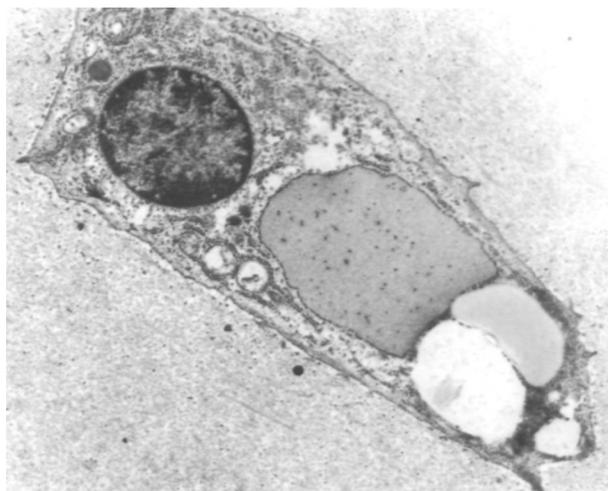


Figura 14. Biopsia tomada de cresta ilíaca de nuestra segunda paciente, en la cual se observa un condrocito a microscopía electrónica con los típicos acúmulos de material amorfo en el retículo endoplasmático y la aparición de vacuolas de tipo degenerativo.

Tan llamativos pueden llegar a ser estos hallazgos que algunas publicaciones advierten la posibilidad de confusión con la artritis reumatoidea juvenil. Hay que señalar, que siempre falta la hiperplasia sinovial típica de la artritis reumatoide. Nuestro caso n.º 2 presentaba estas alteraciones en ambas manos, lo cual junto al resto de las manifestaciones clínicas, tal como la platiespondilia, enanismo de tipo rizomélico, limitación de la movilidad articular con ensanchamiento de las mismas debido al mayor tamaño de las metafisis y las alteraciones oculares, hacen que el diagnóstico se facilite.

El diagnóstico radiológico es más demostrativo en el niño mayor que en el recién nacido. En este último solamente es apreciable una platiespondilia muy moderada con ligero acuñaamiento a nivel de la 12 vértebra torácica y con un acuñaamiento inverso en L5 (10-13). Antes del primer año de edad suelen aparecer unas hendiduras verticales en los somas vertebrales que posteriormente desaparecen y que en nuestro caso no observamos.

En la pelvis del recién nacido sí se observan los agujeros sacrociáticos estrechos, ángulos acetabulares ligeramente aumentados y la ausencia de osificación de los huesos púbicos, tomando un aspecto la pelvis del primer caso parecido al que es habitual en las extrofías de vejiga.

Posteriormente en el niño mayor los signos radiológicos se hacen más ostensibles, persistiendo el acortamiento rizomélico de los huesos largos, ensanchamiento metafisario de los huesos y apareciendo epífisis grandes y aplanadas.

En el raquis aparece una cifoescoliosis torácica y persiste la platiespondilia más acusada a nivel de vértebras torácicas con acuñaamiento somático a nivel de T12 o de L1 e inverso en L5. Igualmente las manifestaciones radiológicas de la mano se pondrán más de manifiesto y es lo que en alguna ocasión ha llevado al diagnóstico erróneo de artritis reumática. Todos estos signos radiológicos estaban patentes en nuestro segundo caso.

Desde una de las primeras descripciones del propio Kniest (1) en la que ya trata el glaucoma congénita, se han descrito otras oftalmopatías que se han atribuido al defecto en el procesamiento del proco-

lágeno como comentamos anteriormente (14-17). Entre otras, córneas grandes, con destacado aumento en sus diámetros y miopías severas como la presentaba el primero de nuestros casos. Hemorragias vitreas, luxaciones del cristalino, cataratas y un signo que se describe como constante que es la vitreoretinopatía con área de degeneración en la red perivas-cular que presentaba el segundo caso.

En cuanto al diagnóstico diferencial en el niño pequeño, antes del año de edad, puede confundirse con otras displasias esqueléticas que presentan características clínicas y radiográficas similares. Una de ellas es el enanismo metatrópico. Por ello recibió el nombre de enanismo pseudometatrópico. Las diferencias fundamentales residen en las alteraciones faciales que aparecen en el síndrome de Kniest, alteraciones oculares y que la platiespondilia es moderada. Aún con esta diferencia Fisher (18) señala que ambos procesos deben estar estrechamente relacionados.

Otros síndromes con los que se puede confundir son las llamadas displasias disegmentarias que son formas letales de enanismo de miembros cortos que cursan con defectos de segmentación en raquis, huesos diafisarios gruesos y cortos, tórax estrecho, hendidura del paladar y movilidad articular limitada. Se ha descrito una forma más leve que es el tipo de Rolland-Desbuquois que como señalan Aleck y cols. (19), Fasanelli y cols. (20) es el que recuerda a la displasia de Kniest y otra forma grave, de Silverman-Handmarker con muerte en los primeros días del nacimiento, y acortamiento de miembros más grave que en el síndrome de Kniest, pues se trata de una auténtica micromelia.

Quizás los errores de segmentación vertebral encontrados en alguno de los casos publicados sean este tipo de displasias.

Olivan Gonzalvo y Bueno, (21) y Sconyers y cols. (22) señalan como constantes las siguientes diferencias: En el síndrome de Rolland-Desbuquois hay cuello corto, alteraciones de segmentación raquídea, braquidactilia del segundo metacarpiano, costillas acortadas, miembros cortos y arqueados, tórax estrecho, ilíacos anchos. A microscopía óptica y electrónica no se han encontrado los hallazgos que tienen lugar en el síndrome de Kniest y sí trastornos de columnización condrocítica en el cartílago de crecimiento.

Bibliografía

1. Kniest W. Zur Abgrenzung der Dysostosis enchondralis von der Chondrodystrophie. *Eur J Pediatr* 1952; 70: 633-40.
2. Kniest W, Leiber B. Kniest-Syndrom. *Mschr. Kinderheük* 1977; 125: 970-3.
3. Horton WA, Rimoin DL. Kniest Dysplasia. A Histochemical Study of Growth Plate. *Pediat Res* 1970; 13: 1266-70.

4. **Stanescu V, Maroteau P.** Gel electrophoretic studies on proteoglycans and collagen of abnormal human growth cartilage: proteoglycan abnormalities in pseudoachondroplasia and in Kniest's disease. *Pediatr Res* 1975; 9: 779-82.
5. **Stanescu V, Stanescu M, Maroteaux P.** Pathogenic Mechanisms in Osteochondrodysplasia. *J Bone Joint Surg* 1984; 66A: 817-36.
6. **Robin Poole A, Pidoux I, Reiner A, Rosemberg L, Hollister D, Murray L, y cols.** Kniest dysplasia is characterized by an apparent abnormal processing of the C-propeptide of type II cartilage collagen resulting in imperfect fibril assembly. *J Clin Invest* 1988; 81: 579-89.
7. **Robin Poole A, Rosemberg L, Murray L, Rimoin D.** Kniest dysplasia: a probable type II collagen defect. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 95-8.
8. **Byers PH.** Molecular heterogeneity in chondrodysplasias. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 1-4.
9. **Frayha RA, Frayha H, Melhem R.** Hand arthropathy: a clue to the diagnosis of the Kniest (Swiss cheese cartilage) dysplasia. *Rheumatol Rehabil* 1980; 19: 167-9.
10. **Lachman RS, Rimoin DL, Hollister DW.** The Kniest syndrome. *Am J Roentgenol* 1975; 123: 805-14.
11. **Siggers CD, Rimoin DL, Dorst JP, Doty SB, Williams BR, Hollister DW, y cols.** The Kniest syndrome. *Birth Defects* 1974; 10: 193-208.
12. **Maroteaux P.** Les maladies osseuses de l'enfant. Paris, Flammarion Medecine-Sciences, 1974.
13. **Resnick D, Niwayama G.** Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia, WB Saunders Company, 1981.
14. **Siggers DC.** Kniest disease. *Birth Defects* 1974; 10: 432-42.
15. **Mawn LA, O'Brien JE, Hedges TR.** Congenital glaucoma and skeletal dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990; 27: 322-4.
16. **Douglas GR.** The ocular findings in Kniest dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 860-1.
17. **Maumenee IH, Traboulsi EL.** The ocular findings in Kniest dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 155-60.
18. **Fisher RL.** Unusual spondyloepiphyseal and spondylo-metaphyseal dysplasias of childhood. *Clin Orthop* 1974; 100: 78-95.
19. **Aleck KA, Grix A, Clericuzio C, Kaplan P, Adomian GE, Lachman R, y cols.** Dyssegmental dysplasias: clinical, radiographic, and morphologic evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet* 1987; 27: 295-312.
20. **Fasanelli S, Kozlowski K, Reiter S, Sillence D.** Dyssegmental dysplasia (report of two cases with a review of the literature). *Skeletal Radiol* 1985; 14: 173-7.
21. **Olivan G, Bueno M.** Evidence of heterogeneity in dissegmental dysplasia. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 213-23.
22. **Sconyers SM, Rimoin DL, Lachman RS, Adomian GE, Crandall B.** A distinct chondrodysplasia resembling Kniest dysplasia: clinical, roentgenographic, histologic and ultrastructural findings. *J Pediatr* 1983; 103: 898-904.