

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN

**Autor**

Génessis Rezabala ALAVA

**Curso & Paralelo**

Caurto "A"

**Asignatura**

Fisiología Patologica

**Fecha**

28-08-2017

Manta- Manabí - Ecuador



## INTRODUCCIÓN

Nuestro sistema osteoarticular puede padecer de centenares de patologías, todas ellas por muy simples o sencillas terminarán por desgastar las funciones que éste realiza, como ayudarnos a realizar actividades tan sencillas como caminar, conducir, sostener algo en nuestras manos y peor aun sostenernos a nosotros mismos.

La lista es extensa, pero de entre todas estas mencionaremos un síndrome muy extraño conocido como Camurati-Engelmann, muchos otros también las llaman por sus características como displasia epifisaria progresiva, hiperostosis generalizada, enfermedad hiperostótica múltiple congénita, displasia esclerosante y osteoesclerosis simétrica es una entidad poco común debida a mutaciones en el gen que codifica el TGF-. Se caracteriza por hiperostosis de huesos largos y cráneo, acompañada de dolor óseo intenso, ocasionalmente debilidad muscular, marcha de pato.

El diagnostico suele realizarse mediante signos clínicos y radiográficos y se puede confirmar mediante análisis genético molecular. En pacientes con esta enfermedad se sospecha inicialmente al presentar debilidad en los músculos proximales e hiperostosis en uno o más huesos largos.

## **ABSTRACT**

Our osteoarticular system can suffer from hundreds of pathologies, all of them very simple or simple will end up wearing down the functions it performs, such as helping us to perform activities as simple as walking, driving, holding something in our hands and worse still holding ourselves .

The list is extensive, but among these we will mention a very strange syndrome known as Camurati-Engelmann, many others also call them for their characteristics as progressive epiphyseal dysplasia, generalized hyperostosis, multiple congenital hyperostosis, sclerosing dysplasia and symmetrical osteosclerosis is an entity Uncommon due to mutations in the gene encoding TGF-. It is characterized by hyperostosis of long bones and skull, accompanied by intense bone pain, occasionally muscle weakness, duck gait.

Diagnosis is usually enhanced by clinical and radiographic signs and can be confirmed by molecular genetic analysis. In patients with this disease is suspected initially with weakness in the proximal muscles and hyperostosis in one or more long bones.

## **“SÍNDROME DE CAMURATI – ENGELMANN”**

El cuerpo humano es una complicada estructura de más de doscientos huesos, centenares de articulaciones y con más de 650 músculos actuando coordinadamente. Gracias a la colaboración entre huesos y músculos, el cuerpo humano mantiene su postura, puede desplazarse y realizar múltiples acciones. El hueso es un tejido sorprendente, ya que combina células vivas (osteocitos) y materiales inertes (sales de calcio). De la unión de estos dos surge la fuerza, pero también la ligereza y la resistencia de los huesos, una cosa importante que cabe resaltar es que los huesos se están renovando constantemente.

Las funciones del esqueleto son múltiples, mencionaremos entonces una de las más importantes, nuestro sistema osteoarticular sostiene al organismo y protege a los órganos delicados, a la vez que sirve de punto de inserción a los tendones de los músculos, no solo eso, además, el interior de los huesos largos aloja la médula ósea, un tejido noble que fabrica glóbulos rojos y blancos. La cabeza por ejemplo está constituida por el cráneo y la cara que es una sucesión compleja de huesos

que protegen el encéfalo y a otros órganos del sistema nervioso central. También da protección a los órganos de los sentidos, a excepción del tacto que se encuentra repartido por toda la superficie de la piel. (López, 2007)

Del sistema osteoarticular podemos mencionar varias patologías que afectan a todos ellos y por lo tanto a las funciones anteriormente mencionadas, causando dolor y muchas veces malformaciones que nos limitan a realizar actividades diarias cotidianas y simples.

La enfermedad de Camaruti-Engelmann es una entidad que se conoce también como displasia progresiva diafisaria, ésta es una enfermedad notablemente rara de herencia autosómica dominante, el curso de la misma se caracteriza por presentar esclerosis craneal. La enfermedad se debe a una alteración del crecimiento y remodelamiento óseo por las mutaciones localizadas en el gen responsable del factor de crecimiento TGF-beta 1, en el cromosoma 19q13. Para entenderlo, recordaremos un poco sobre estos procesos de crecimiento y remodelamiento.

### **¿Cómo funciona entonces el crecimiento y remodelación óseo?**

Los huesos están en constante actividad, porque embriológicamente son muy activos. Sufren dos procesos a lo largo de la vida: modelación y remodelación, desde que se empiezan a formar las maquetas óseas hasta que se acaba el crecimiento los huesos sufren el proceso de modelación, es decir, que van adquiriendo la forma que definitivamente tendrá el esqueleto de la persona, además la modelación transforma el hueso fibrilar en laminar. El proceso de

modelación se prolonga en la madurez con persistencia de osteogénesis en el periostio y de reabsorción en el endostio. Varía en tamaño y forma ligeramente a lo largo de la vida en respuesta a los cambios de carga aplicada.

Hay enfermedades donde este proceso se ve alterado, sobre todo por factores congénitos. Además de la modelación que solo se da durante el desarrollo del esqueleto, se da la remodelación que se produce para que el hueso se mantenga vivo por ello se va destruyendo el hueso viejo y se forma hueso joven. Esto quiere decir que durante el crecimiento los procesos de remodelación y modelación se dan conjuntamente, pero tras terminar el crecimiento sólo se va a producir la remodelación. La remodelación se produce durante toda la vida, aunque el ritmo decrece con la edad (20% promedio de renovación de masa ósea en cualquier momento). En el proceso de remodelación es importante que haya un equilibrio de fuerzas de destrucción y formación de hueso. El remodelado permite: reparación de zonas débiles-microfracturas, mejora la distribución vascular del hueso, mantiene la homeostasis mineral. (Barberan, 2014)

El Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla es España define a este síndrome como “una enfermedad autosómica dominante, descrita por primera vez en 19201, caracterizada por una displasia diafisaria progresiva.” (Bonilla, Damiá ; García, Francisco, 2016)

Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 300 casos en la literatura, describiéndose una elevada variabilidad en cuanto al curso clínico y tasas de progresión. Esta rara enfermedad discapacitante se expresa con engrosamiento

del endostio y periostio de la cortical de las diáfisis de huesos largos, al tiempo que las epífisis y metáfisis aparecen conservadas. En algunos casos la calota craneal o la cadera pueden verse afectas. Dentro de la variabilidad clínica, destacan el dolor de extremidades, la marcha de pato con base de sustentación amplia, la debilidad muscular, torpeza para movimientos precisos, pudiendo permanecer infra-diagnosticados durante años.

### **Etiología del síndrome de Camaruti-Engelmann**

La ECE ha sido conocida por los nombres de displasia epifisaria progresiva, hiperostosis generalizada, enfermedad hiperostótica múltiple congénita, displasia esclerosante y osteoesclerosis simétrica, pero el epónimo de ECE es el nombre más ampliamente conocido y aceptado. (Restrepo & Molina, 2016)

La displasia diafisaria progresiva es una patología genética rara, se transmite con una herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable, como ya se mencionó anteriormente el gen responsable de la displasia diafisaria progresiva fue localizado recientemente a nivel de la región 19q13 y se han podido describir a 24 familias portadoras de la enfermedad con alteraciones del gen que codifica el factor de crecimiento beta-1 (TGF- $\beta$ -1)

El TGF- $\beta$ -1 representa una proteína multifuncional de naturaleza polipeptídica que actúa sobre el crecimiento, la diferenciación y la morfogénesis celular. Sus receptores de membrana se han identificado en todos los tipos de células estudiadas. En el tejido esquelético, sirve como regulador sistémico que une la formación del hueso y la reabsorción del mismo a través de la regulación de la

función de los osteoblastos y de los osteoclastos. Además, este factor de crecimiento también tiene acción inhibitoria en la miogénesis y la adipogénesis, lo que justifica los síntomas no óseos de la enfermedad y más del 90% de los individuos con enfermedad de Camurati-Engelmann tienen mutaciones identificables en el gen del TGF- $\beta$ -1, de este tipo de mutaciones se conoce que estas y su naturaleza no se correlacionan con la severidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas. Además, algunos individuos con mutaciones heterocigotas para el TGF- $\beta$ -1 presentan radiografías normales, por lo que la penetrancia exacta de la enfermedad no es bien conocida (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España, 2011)

La presente tabla muestra un patrón diferencial para distinguir de otras enfermedades osteoarticulares que sufren afectaciones en huesos largos

<i>Tabla 3. Principales enfermedades osteocondensantes con afectación de huesos largos.</i>	
<b>Enfermedad</b>	<b>Patrón radiológico en huesos largos</b>
<b>Osteopetrosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Precoz (recesiva)</li> <li>• OAD Tipo I</li> <li>• OAD Tipo II</li> </ul>	Osteosclerosis generalizada, deformidad "Erlenmeyer flask" (femur, tibia, húmero).  Osteoesclerosis uniforme generalizada.  Osteoesclerosis generalizada con hiperostosis focal, imagen de "Rugger-Jersey" y hueso dentro de hueso. Ensanchamiento metafisario con displasia ósea.
<b>Picnodisostosis</b>	Osteoesclerosis uniforme generalizada, hiperostosis de huesos largos con canal medular estrecho, sin displasia ósea ni imagen de hueso "dentro de hueso".
<b>Hiperostosis endosteal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• van Buchen</li> <li>• Esclerosteosis</li> <li>• Tipo Worth</li> </ul>	Hiperostosis endosteal diafisaria homogénea, estrechamiento del canal medular de huesos largos. Se presenta displasia ósea.  Hiperostosis endosteal diafisaria homogénea, estrechamiento del canal medular de huesos largos y displasia ósea en sitios de hiperostosis.  Hiperostosis endosteal de huesos largos.
<b>Displasia diafisaria progresiva (Camurati-Engelmann)</b>	Hiperostosis endosteal y periosteal simétrica de diáfisis con compromiso metafisario. Disminución marcada de cavidad medular (mitad diáfisis) y aspecto fusiforme (tibia, fémur y húmero). Con displasia ósea. Sin compromiso epifisario.

Obtenido de la Revista Colombiana de Reumatología vol.18," Enfermedades osteocondensantes con compromiso de huesos largos", 2011.

Característicamente, la enfermedad comienza en la infancia y se caracteriza por la aparición de una marcha claudicante, dolor óseo, sobre todo en los miembros inferiores, y atrofia muscular y del tejido adiposo. Cuando el cráneo está afectado, pueden aparecer síntomas neurológicos, siendo el más frecuente la sordera.

El inicio puede ser anterior a los diez años de edad. Los síntomas predominantes son dolor de extremidades inferiores, alteración de la marcha, intolerancia al ejercicio y debilidad muscular. Las radiografías muestran la esclerosis de huesos largos debido al apósito perióstico. Por gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc se puede

observar la hiperactividad osteoblástica en cráneo y diáfisis de huesos largos.  
(Garcia & Vargas, 2011)

### **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad se presenta de forma específica durante la infancia, entre los 4 y 10 años de edad, suele progresar en la adolescencia y queda estacionaria o avanza lentamente en la edad adulta. La media de edad en los 199 casos comunicados es de 14 años, con un intervalo desde el nacimiento hasta los 76 años.

La enfermedad suele iniciarse con la aparición de una marcha claudicante o «de pato», dolor en las piernas, atrofia muscular progresiva y disminución de la grasa subcutánea en las extremidades, características que pueden confundirse con las de una distrofia muscular

La disminución de la masa muscular y la rigidez en las extremidades son más frecuentes en la zona proximal de los miembros inferiores, dificultando la bipedestación al estar sentado. Por ello, la marcha claudicante, que como hemos referido anteriormente es uno de los síntomas iniciales, aparece en el 64% de los individuos. Las contracturas articulares ocurren en el 43% de los individuos. El hábito marfanoide también ha sido descrito en algunos de los sujetos afectados.

En el 90% de los afectados se describe la presencia de dolor óseo. El dolor es descrito como constante y más intenso en los miembros inferiores. A menudo, el dolor aumenta con la actividad, el estrés o el frío. Muchos pacientes describen

episodios o «crisis» de intenso dolor e incapacidad, cuya duración es indeterminada desde pocas horas hasta varias semanas.

El 52% de los pacientes afectados refiere dolor óseo a la palpación. También puede detectarse de forma intermitente inflamación, eritema y calor en las extremidades. La susceptibilidad a las fracturas puede estar reducida debido al aumento de la densidad mineral ósea, pero la consolidación de estas, cuando ocurre, suele estar retrasada

Debido a estas alteraciones, los individuos gravemente afectados muestran un hábito corporal característico consistente en: megacefalia con frente prominente, exoftalmia, extremidades delgadas con huesos gruesos y masa muscular escasa. Suelen presentar un aspecto grácil, hábito marfanoide, marcha anadeante con ampliación de la base de sustentación, disminución de la fuerza con reflejos osteotendinosos exaltados, piernas arqueadas, pies planos y valgus, lordosis lumbar y escoliosis.

**¿Las manifestaciones pueden ser afectar también a otros sistemas de nuestro organismo?**

Sí, se puede encontrar manifestaciones sistémicas hematológicas tales como anemia, leucocitopenia y hepatoesplenomegalia. En los casos graves, hay una afección generalizada y se puede observar áreas de osteopenia, e incluso se puede observar en la gammagrafía áreas de aumento de captación de



radionucleótidos cuando hay lesiones activas y precoces. (Vega & Lazala, 2013)

La imagen radiológica típica en huesos largos se observa en el 94% de los pacientes con mutaciones identificables, un 54% además tiene manifestaciones craneales y un 63%, en la pelvis. En la resonancia magnética se puede observar trastornos de la médula ósea, y el microscopio electrónico puede revelar miopatía y cambios vasculares, como atrofia de fibras musculares sin cambios degenerativos.

Obtenido de la Revista BMJ Medici Genetics “Enfermedad de Camurati-Engelmann”, 2006.

### **Alteraciones óseas**

La característica más destacable del síndrome de Camurati-Engelmann es la hiperostosis de las diáfisis de los huesos largos, principalmente causada por la proliferación de hueso nuevo tanto en la superficie perióstica como endóstica, provocándose un ensanchamiento gradual de estos, que presentan superficies irregulares.

La esclerosis es simétrica y se extiende de forma gradual, pudiendo llegar a afectar a las metáfisis, pero nunca se afectan las epífisis. El canal medular muestra un estrechamiento en forma de frasco de Erlenmeyer.

Los huesos afectados por orden de frecuencia son: fémur, tibia, peroné, húmero, cúbito y radio. A veces, las tubulares de los huesos cortos, la base del cráneo, las mandíbulas, las escápulas, las clavículas y la pelvis también pueden afectarse. La columna vertebral está casi siempre íntegra. Ocasionalmente, se observan escoliosis grave y lordosis lumbar acentuada pero causada por la debilidad muscular. (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España, 2011)

### **Diagnóstico y Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico de CED se basa en los signos clínicos y radiográficos y se puede confirmar mediante análisis genético molecular. Se debe sospechar CED en pacientes con debilidad en los músculos proximales e hiperostosis en uno o más huesos largos, observable mediante radiografía. La principal característica radiográfica de este trastorno es la esclerosis ósea perióstica y endóstica, bilateral y en ocasiones simétrica, de las diáfisis de los huesos largos, que provoca el

engrosamiento cortical. En un examen radiográfico se puede encontrar afectación del cráneo, la columna vertebral y la pelvis.

En la evaluación inicial de esta enfermedad debe realizarse un examen neurológico, un estudio radiológico completo, medida de la presión arterial, un estudio auditivo, un estudio oftalmológico y un análisis general con reactantes de fase aguda. (Orphanet, 2013)

### **Tratamiento de los pacientes**

Lo más importante en los sujetos afectados por el síndrome de Camurati-Engelmann es la prevención de complicaciones secundarias.

Los glucocorticoides pueden retrasar la hiperostosis ósea y prevenir o retrasar la aparición de la participación del cráneo. Los estudios histológicos tras el tratamiento con glucocorticoides evidenciaron un aumento de la resorción ósea y de la remodelación secundaria debida al aumento de la actividad osteoblástica y la disminución del depósito de hueso laminar. Aunque existen autores que no refieren mejoría radiográfica y gammagráfica tras el tratamiento con glucocorticoides<sup>25</sup>, sí hay muchos otros que comunican una disminución de la esclerosis radiológica y una actividad disminuida por gammagrafía. En estudios de seguimiento a largo plazo, también se observó el éxito de esta terapia para prevenir la aparición de anemia, hepatoesplenomegalia, compresión de pares craneales. Se ha reportado un caso de mejoría del cuadro tras el embarazo, lo que nos habla de un posible efecto beneficioso para la enfermedad. (Garcia & Vargas, 2011)

## **Opciones quirúrgicas y terapia genética**

Se han descrito en estos pacientes son la miringotomía bilateral y el implante coclear, pero estos tratamientos son controvertidos, ya que la disminución del canal interno y la falta de funcionalidad del nervio son contraindicaciones para la colocación de un implante coclear.

En el futuro, la terapia genética podrá ser considerada como un camino hacia la curación de esta enfermedad. Se han realizado estudios in vitro en animales portadores de una mutación del gen del factor TGF- $\beta$ -1, que presentaban altos niveles de este y hallazgos en la tibia típicos de esta patología, que fueron tratados con receptor inhibidor TGF- $\beta$ -1 tipo I, modulando la actividad ósea y produciendo una mejoría de los hallazgos óseos (Vega & Lazala, 2013)

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Camaruti-Engelmann es una enfermedad notablemente rara de herencia autosómica dominante, el curso de la misma se caracteriza por presentar esclerosis craneal. La enfermedad se debe a una alteración del crecimiento y remodelamiento óseo por las mutaciones localizadas en el gen responsable del factor de crecimiento TGF-beta 1.

Característicamente, la enfermedad comienza en la infancia y se caracteriza por la aparición de una marcha claudicante, dolor óseo, sobre todo en los miembros inferiores, y atrofia muscular y del tejido adiposo se presenta de forma específica durante la infancia, entre los 4 y 10 años y suele progresar en la adolescencia y queda estacionaria o avanza lentamente en la edad adulta

El 52% de los pacientes afectados refiere dolor óseo a la palpación como también puede detectarse de forma intermitente inflamación, eritema y calor en las extremidades.

La principal característica radiográfica de este trastorno es la esclerosis ósea perióstica y endóstica, bilateral y en ocasiones simétrica, de las diáfisis de los huesos largos, que provoca el engrosamiento cortical un dato importante en el tratamiento es que los glucocorticoides pueden retrasar la hiperostosis ósea y prevenir o retrasar la aparición de la participación del cráneo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barberan, L. (21 de 05 de 2014). *Fisiopatología ósea*. Obtenido de <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-18-01%20fisiopatologia%20osea.pdf>
2. Bonilla, Damiá ; García, Francisco. (2016). *Enfermedad de Camurati-Engelmann*. Obtenido de [https://www.researchgate.net/profile/Alvaro\\_Bonilla-Damia/publication/292345650\\_Enfermedad\\_de\\_Camurati-Engelmann/links/56e92b4f08ae166360e69aa1/Enfermedad-de-Camurati-Engelmann.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alvaro_Bonilla-Damia/publication/292345650_Enfermedad_de_Camurati-Engelmann/links/56e92b4f08ae166360e69aa1/Enfermedad-de-Camurati-Engelmann.pdf)
3. Garcia, M., & Vargas, C. (09 de 2011). *Síndrome de Camurati-Engelmann*. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1577356611000583>
4. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. (07 de 2011). *Síndrome de Camurati-Engelmann*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-sindrome-camurati-engelmann-S1577356611000583>
5. López, E. (2007). *Docencia Nacional Cruz Roja Colombiana*. Obtenido de [http://docencianacional.tripod.com/primeros\\_auxilios/anato1.htm](http://docencianacional.tripod.com/primeros_auxilios/anato1.htm)
6. Orphanet. (11 de 2013). *Orphanet*. Obtenido de Síndrome de Camurati-Engelmann: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=ES&Expert=1328](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=1328)
7. Restrepo, J., & Molina, M. (2016). *Enfermedad de Camurati-Engelmann: reporte de un caso*. Obtenido de Revista colombiana de reumatología: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v23n3/v23n3a12.pdf>
8. Vega, R., & Lazala, O. (2013). *Enfermedad de Camurati-Engelmann: reporte de caso*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-ortopedia-traumatologia-380-articulo-enfermedad-camurati-engelmann-reporte-caso-S0120884513700075>

