

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XVII, Número 1; 2015 ISSN: 1817-5996

[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



## ESTUDIO DE CASOS

### Displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann: diagnóstico en un caso

### Progressive diaphyseal dysplasia or Camurati-Engelmann disease: diagnostic of the case

Francisco Manuel Menéndez Alejo<sup>I</sup>, Aracely Mederos Oviedo<sup>II</sup>, Tania Menéndez Alejo<sup>III</sup>, Frank Fernando Menéndez Mederos<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Especialista de 2do Grado en Reumatología. Hospital Aleida Fernández. Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Mayabeque, Cuba

<sup>II</sup> Especialista de 1er grado. Hospital Aleida Fernández. Mayabeque, Cuba

<sup>III</sup> MSc. Facultad de tecnología de la salud. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>IV</sup> Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y 2do Grado en Cirugía General. Hospital Aleida Fernández. Facultad de Ciencias Médicas de Mayabeque. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Mayabeque, Cuba

#### RESUMEN

El paciente que presentamos es el segundo caso de displasia diafisaria progresiva o enfermedad de Camurati-Engelmann, reportado en nuestro país. El diagnóstico se sospechó por los síntomas típicos de la enfermedad y se estableció por el cuadro radiográfico que presentaba. La encuesta clínica realizada a los familiares, resultó de escasa ayuda en la búsqueda del tipo de herencia, por lo que fue catalogado como una *mutación de novo*. En la presentación se detallan las manifestaciones clínicas, los elementos radiográficos y el análisis diferencial que ayudaron en el establecimiento del diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** displasia diafisaria progresiva; enfermedad de Camurati-Engelmann; hiperostosis.

#### ABSTRACT

The patient that present is the second case of progressive diaphyseal dysplasia or Camurati-Engelmann disease, reported in our country. The diagnostic suspected by the typical symptoms of the illness and established by the radiographic picture that presented. The clinical survey realized to the familiar, resulted of scarce help in the research of the type of inheritance, by what was cataloged like a new mutation. In the presentation detail the clinical demonstrations, the radiographic elements and the differential analysis that helped in the establishment of definite diagnostic.

**Keywords:** progressive diaphyseal dysplasia, Camurati-Engelmann disease, hyperostosis.

## INTRODUCCIÓN

La displasia diafisaria progresiva es una rara enfermedad descrita a comienzos de la segunda década del pasado siglo. Desde las investigaciones iniciales, quedaron claramente establecidas la naturaleza hereditaria (Camurati) y la marcada afectación del sistema osteomioarticular (Engelmann) que acompañan a este trastorno en su forma clásica, denominada también enfermedad de Camurati-Engelmann (ECE).<sup>1</sup>

De esta entidad se reportaban a nivel mundial hasta finales del 2010 alrededor de 300 casos de ambos sexos, incluyendo todas las razas y latitudes del planeta.<sup>2</sup> Aunque algunos autores señalaron una mayor prevalencia en familias del sur de Asia.<sup>3</sup>

En 1995 la Dra. Martínez de Santelices y colaboradores reportaron la existencia del primer caso con este padecimiento en Cuba.<sup>4</sup>

Nosotros informamos la presencia de otro paciente, destacando los elementos que guiaron al diagnóstico.

## PRESENTACION DEL PACIENTE

Paciente masculino, estudiante universitario de la raza negra y 19 años de edad, con antecedentes de retrasos al comenzar a caminar, que no logró hasta pasados los 5 años de edad, después de cirugía correctora del valgo de ambas rodillas que presentaba y que dejó evidente dificultad al deambular que mantiene hasta el momento.

Consulta por presentar dolor y debilidad en brazos y piernas de varios años de evolución, que inicialmente solo afectaban a los miembros inferiores y progresivamente se extendieron a los superiores respetando el tronco.

El dolor al inicio ocurría preferentemente con la actividad, pero con el tiempo se extendió al reposo, interrumpiendo incluso el sueño. Paralelamente la intensidad del síntoma se acentuó y las drogas antiinflamatorias no esteroideas que habitualmente lo aliviaban ya no producen ese efecto.

Además el paciente refiere cefaleas de topografía frontoccipital, que son mayores al atardecer y disminución progresiva de la audición a los tonos bajos desde hace algunos meses.

No refiere antecedentes de trauma, infección o enfermedad sistémica alguna y entre sus familiares no se reportan síntomas similares a los suyos.

Al examen físico llama la atención una talla alta (1.83 mts), configuración delgada, peso de 66.5 Kg y fascie con ligera proptosis ocular.

La marcha es anadina (similar a la de un pato) con aumento del plano de sustentación e inestabilidad de la pelvis. Escoliosis dorso lumbar y *genus valgum* de ambas rodillas. Las extremidades son largas y a la palpación las diáfisis resultan dolorosas y están engrosadas, con disminución del pániculo adiposo y del volumen muscular; presenta una ligera hiperreflexia aquilea bilateral. El resto del examen físico es normal

Los estudios de laboratorio realizados al paciente mostraron niveles normales en el suero de electrolitos, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y enzimas musculares. En sangre periférica se hallaron valores ligeramente bajos de hemoglobina Hb: 10 g/l y marcadamente elevada de velocidad de sedimentación globular (VSG): 100 mm/h. El factor reumatoide y la proteína C reactiva fueron negativos.

Otros complementarios realizados como electrocardiograma, ultrasonido abdominal y ecocardiograma fueron normales y la electromiografía resultó sin alteraciones específicas.

Los estudios radiográficos realizados mostraron hiperostosis de las diáfisis de los huesos largos de miembros superiores e inferiores con proliferación ósea en las superficies del periostio y el endostio que respetaba las epífisis y estrechaba el canal medular en forma irregular. [Figuras 1 – 5]



Figura 1. Engrosamiento bilateral de las diáfisis de ambos fémur con hiperostosis de la cortical.



Figura 2. Engrosamiento bilateral de las diáfisis femorales con hiperostosis de la cortical que respeta las epífisis óseas.



Figura 4. Engrosamiento con hiperostosis e irregularidad del canal medular de ambos humeros.



Figura 3. Engrosamiento irregular con hiperostosis bilateral de tibia y peroné.



Figura 5. Engrosamiento irregular con hiperostosis de la cortical bilateral de cubito y radio.



Figura 6. En la vista lateral del cráneo se observa ensanchamiento del endostio en huesos frontal, occipital, orbitas y de maxilar inferior.

Evolutivamente el paciente fue tratado con una dosis diaria de prednisona 30 mg durante 30 días y al final de ese periodo las manifestaciones clínicas de dolor generalizado y debilidad muscular desaparecieron, con normalización de las cifras de hemoglobina, VSG y progresiva ganancia de peso. La cefalea disminuyó discretamente en frecuencia e intensidad y la referida dificultad en la audición no se modificó.

Posteriormente la dosis fue descendida paulatinamente hasta alcanzar los 10 mg de prednisona en días alternos, que mantuvieron iguales resultados en el alivio de los síntomas.

**DISCUSIÓN**

La ECE es una interesante y rara entidad, de herencia dominante autosómica que se muestra con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, dependientes de la penetrancia que alcanza en cada caso en particular. El diagnóstico del cuadro se obtiene de la reunión de elementos clínicos, radiográficos y de herencia autosómica dominante confirmados con la presencia de la mutación que lo origina. Si los cuatro elementos mencionados están presentes, el ejercicio resulta fácil.<sup>5</sup> Pero, cuando falta alguno de ellos, establecer el diagnóstico pudiera ser más laborioso.

En este paciente, el diagnóstico se sospechó por los antecedentes desde la infancia de dolor y debilidad en ambos miembros inferiores, con afectación de la postura y la marcha, reconocidos como la típica presentación de la ECE y presentes conjuntamente en más del 77 % de los casos.<sup>6</sup>

Este diagnóstico se realizó definitivamente al evaluar el cuadro radiológico que resultó coincidente con el descrito en el 95 % de los pacientes con esta enfermedad.<sup>3</sup>

En el caso, resultó contradictoria la ausencia de antecedentes familiares de la enfermedad. El árbol genealógico

confeccionado con los datos de cuatro generaciones, no evidencio un patrón de herencia mendeliana como los reportados en la literatura. [Figura 7] Los datos aportados por la investigación clínica y radiográfica de los padres fueron negativos. Estos resultados son compatibles en el caso que presentamos, como una *mutación de novo* descrita en otros estudios.<sup>6-8</sup>

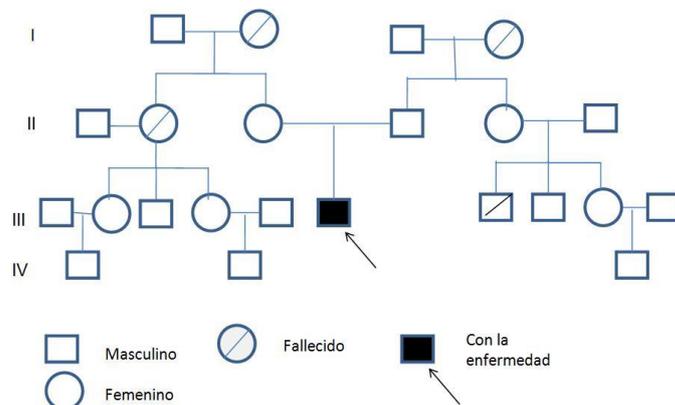


Figura 7. Árbol genealógico del paciente

Sin embargo, la amplia variedad fenotípica de la ECE incluye pacientes con escasas manifestaciones clínicas que pudieran resultar de difícil detección durante una vida aparentemente normal, pasando inadvertidas para el enfermo como su familia, sin identificar la necesidad de buscar ayuda profesional.

No se pudo definir la mutación responsable del cuadro que presento el paciente, por no disponer del estudio molecular correspondiente. En la ECE se describen alrededor de diez mutaciones diferentes, localizadas en una porción del gen del factor transformador del crecimiento  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1) causantes de la enfermedad.<sup>6</sup>

Convencionalmente las manifestaciones clínicas de la ECE se dividen en esqueléticas y extra esqueléticas atendiendo al mecanismo que las ocasiona.

En el paciente, la extensión del padecimiento a las extremidades superiores determinó la generalización del dolor y la fatiga que ya venía presentando desde su temprana infancia en los miembros inferiores; mientras que la cefalea, la disminución de la audición y la proptosis ocular que presentaba, fueron relacionados con la participación de los huesos del cráneo en el crecimiento óseo que caracteriza a la enfermedad. [Figura 6] En un estudio donde se evaluaba la participación del cráneo en a ECE se reportaba hiperostosis de esa área en el 56.5 % de los 306 encuestados con la enfermedad y los síntomas clínicos encontrados con mayor

frecuencia entre los afectados, fueron similares a los presentados por este paciente.<sup>2</sup>

Otras manifestaciones presentes en el caso, como la hipotrofia muscular y del tejido celular subcutáneo fueron relacionadas con la acción directa sobre el crecimiento de esos tegumentos del TGF- $\beta$ 1, mientras que la anemia y VSG aceleradas son demostrativas de la naturaleza sistémica de la ECE.<sup>8,9</sup>

Los niveles de afectación, observados en las radiografías del paciente, más que diagnósticos, son considerados en otros estudios como signos de enfermedad avanzada, en relación directa con los síntomas que pudiera presentarse.<sup>3-5</sup>

Por otra parte, el control del dolor y la debilidad alcanzado con el uso de los esteroides se ha informado anteriormente en la ECE.<sup>10</sup> En tanto, el fracaso con esta terapéutica en el alivio de los síntomas producidos por la afectación del cráneo, fue reportado como rasgo distintivo de la enfermedad en otros estudios.<sup>2</sup>

Precisamente el dolor, la debilidad muscular, la anemia y la VSG acelerada junto a la referida respuesta a los esteroides, son los argumentos utilizados por algunos para considerar a la ECE como una enfermedad inflamatoria del tejido conjuntivo.<sup>11</sup>

En este contexto pensamos que la ECE plantea un diagnóstico diferencial con reconocidas enfermedades de ese grupo como son las miopatías inflamatorias, que se descartan por las características y evolución de la debilidad, junto a la normalidad de las enzimas musculares investigadas en el caso.

Esto último junto a la ausencia de alteraciones específicas del electromiograma permitió rechazar a las distrofias musculares del espectro de posibles candidatos. Pero indudablemente, el diagnóstico diferencial de la enfermedad es tan amplio como marcada es la variabilidad clínica con que suele presentarse, y estará en dependencia de la forma que adopte en cada ocasión.

El grupo de procesos morbosos que más asemeja este caso, son las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo; y entre estas, al síndrome de Marfán por algunas manifestaciones clínicas encontradas en el paciente como la talla alta, extremidades largas y deformidades óseas. Esta entidad se descartó por no estar presente las manifestaciones clínicas cardiovasculares, oculares y de la dura, que aparecen clásicamente formando parte su cuadro clínico.<sup>12</sup>

En general los estudios realizados coinciden en señalar la escasa especificidad que aportan los síntomas clínicos al diagnóstico de la enfermedad. En ese sentido, la adición de elementos radiográficos resulta imprescindible, siempre que puedan descartarse otras enfermedades con hallazgos superponibles.<sup>13</sup>

En este paciente el comienzo temprano de los síntomas permite descartar otras enfermedades con hallazgos radiográficos que pudieran simular la ECE pero que aparecen en edades más tardías como son la enfermedad de Ribbing, la osteosclerosis intramedular y la enfermedad de Erdheim-Chester.<sup>14-16</sup>

La displasia de Lenz-Majewski de comienzo en la infancia se descartó por presentar anomalías que incluyen retraso mental y del crecimiento. La displasia de Kenny-Caffey se descartó por el warfarismo y la deformidad cráneo-facial que la acompaña. El síndrome de Hardcastle radiográficamente muestra múltiples radioluscencias corticales y estenosis medular diafisaria con fracturas.<sup>17-19</sup>

En la enfermedad de Paget juvenil la trabeculación de la trama ósea, las frecuentes fracturas y la elevación de la fosfatasa alcalina lo diferencian del caso presentado. Por último la displasia de Van Buchem muestra similares hallazgos en el cráneo, pero no presenta la afectación diafisaria que caracteriza a la ECE.<sup>20,21</sup>

## CONCLUSIONES

El paciente que reportamos es el segundo caso de ECE publicado en nuestro país. La encuesta clínica realizada entre sus familiares resultó de escasa ayuda en la definición del tipo de herencia. Pero el cuadro clínico y radiográfico que presentaba, la respuesta al tratamiento con esteroides, y un exhaustivo ejercicio diferencial definieron el diagnóstico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Janssens K, Vanhoenacker F, Bonduelle M, Verbrugge L, Van maldergun L, Ralston SN, et al. Camurati-Engelmann disease: review of The clinical, radiological and molecular data of 24 families and implications for diagnosis and treatment. *J med genet.* 2006;43(1):1-11.
2. Carlson ML, Beatty CW, Nef BA, Link MJ, Driscoll CL, Skull base manifestations of Camurati-Engelmann disease. *Arch otolaringol Head Neck surg.* 2010;136(6):566-75.
3. Garcia Armario MD, Vargas Lebron C. Síndrome de Camurati-Engelmann. *Semin Fund Esp Reumatol.* [Internet]. 2011 [citado 25 julio 2014];12(3):91-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2011.06.002>

4. Martínez de Santelices A, Leon Lopez R, Rodríguez Cedron T. Síndrome Camurati-Engelman. Presentación de un caso. *Rev cubana Med Gen Integr.* [Internet]. 1995 [citado 25 julio 2014];11(4):363-66. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21251995000400008&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21251995000400008&script=sci_arttext)
5. Park SJ, Yoon CS, Park HW, Choi JR, Chung JS, Lee KA; et al. The first Korean case of Camurati Engelman disease (Progressive diaphyseal dysplasia) confirmed by TGFBI Gene mutation analysis. *J Korean med Sci.* 2009;24(4):737-40.
6. Chang WW, Su H, He L, Zhao KF, Wu JL, Xu ZW. Association between transforming growth factor- $\beta$ 1 T869C polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2010 [citado 6 agosto 2014];49(4):652-6. Disponible en: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/4/652.full.pdf+html>
7. Vega Caicedo RA, Muñoz de la Calle JF, Amador JA, Lazala Vargas O. Enfermedad de Camurati-Engelmann: reporte de caso. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología.* 2013 [citado 25 julio 2014];27(2):131-6. Disponible en: <http://l.elsevier.es/es/revista/revista-colombiana-ortopedia-traumatologia-380/pdf/90219877/S300/>
8. Whyte MP, Totty WG, Novack DV, Zhang X, Wenkert D, Mumm S. Camurati-Engelmann Disease: Unique variant featuring a novel mutation in TGF (1 encoding transforming growth factor Beta 1 and a missense change in TNFSF11 encoding RANK ligand. *J Bone Miner Res.* [Internet]. 2011 [citado 6 agosto 2014];26(5):920-33. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.283/pdf>
9. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Le Merrer M, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *American journal of medical genetics* [Internet]. 2011 [citado 6 agosto 2014];155(5):943-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC305292/pdf/nihms305292.pdf>
10. Bogas M, Bogas V, Pinto F. Camurati-Engelmann disease: Typical manifestations of a rare disease. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2009 [citado 25 julio 2014];49(3): 308-14. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rbr/v49n3/en\\_12.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rbr/v49n3/en_12.pdf)
11. Morales Piga A, Alonso Ferreira V, Villaverde-Hueso A. Implicaciones del nuevo enfoque etiopatogénico en la clasificación de las enfermedades constitucionales y genéticas del hueso. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011 [citado 18 agosto 2014];07(4):248-54. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/pdf/90021388/S300/>
12. Kang S, Han I, Shin SH, Kim HS. Orthopaedic Case of the Month: lower leg pain in a 41-year-old woman. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2012 [citado 25 julio 2014];470(1):321-26. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237990/pdf/11999\\_2011\\_Article\\_2165.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237990/pdf/11999_2011_Article_2165.pdf)
13. Babb A, Carlson W. Orthopaedic. Radiology. Pathology conference: Bilateral leg pain in a 4 years old girl. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(1):317-20.
14. Noain-Sanz E, Martínez de Morentin-Garraza J, Eslava-Gurrea, E. Fresado endomedular en la enfermedad de Ribbing. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.* 2013;57(3):231-4.
15. Juanós Iborra M, Selva-O'Callaghan A, Solanich Moreno J, Vidaller-Palacin A, Martí S, Grau Junyent JM, Vilardell Tarrés M. Enfermedad de Erdheim-Chester: estudio de 12 casos. *Medicina Clínica.* 2012;139(9):398-403.
16. Vega J, Cisternas M, Bergoening M, Espinosa R, Zapico A, Chadid P, Santamarina M. Enfermedad de Erdheim-Chester. Una causa rara de derrame pericárdico: Caso clínico. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2011 [citado 18 agosto 2014];139(8):1054-9. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v139n8/art11.pdf>
17. Shoja M, Mortazavi MM, Ditty B, Griessenauer CJ, Loukas M, Harris A, Tubbs RS. Lenz-Majewski Syndrome Associated with Hydrocephalus and Multiple Congenital Malformations. *Biomedicine International* [Internet]. 2013 [citado 25 julio 2014];4(1). Disponible en: <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/viewFile/114/110>
18. Moussaid Y, Griffiths D, Richard B, Dieux A, Lemerrer M, Léger J, Bailleul-Forestier I. Oral manifestations of patients with Kenny-Caffey Syndrome. *European journal of medical genetics.* 2012;55(8):441-5.
19. Lora-Fernández AC, Montes-Cabarcas G. Luxofractura de Lisfranc, presentación de caso. *Revista Ciencias Biomedicas.* 2011;1(2):266-70.
20. García IH, Teijido MB, Orta MR, Pérez SL, García AG. Caso atípico de osteoporosis idiopática juvenil. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 2014 [citado 25 julio 2014];86(1):1. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol86\\_1\\_14/ped14114.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol86_1_14/ped14114.htm)
21. Van Lierop AH, Hamdy NA, Van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2013 [citado 25 julio 2014];28(4):848-54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.1794/pdf>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 2 de noviembre de 2014

Aprobado: 15 de diciembre de 2014

Publicado: 31 de diciembre de 2014

Contacto para la correspondencia: *Dr. Francisco Menéndez Alejo*. Email: [francisco.menendez@infomed.sld.cu](mailto:francisco.menendez@infomed.sld.cu)  
Servicio de reumatología. Hospital Aleida Fernández. Mayabeque, Cuba.