
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. A PROPÓSITO DE UN CASO TIPO VIII

IMPERFECT OSTEOGENESIS. ON THE PURPOSE OF A TYPE VIII CASE

Saul Hernando Vallejo Chaves¹, Fanny Portilla¹

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta clásica (OI), o “enfermedad de los huesos frágiles”, es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por la susceptibilidad a fracturas óseas, escleróticas azules y deficiencia del crecimiento. La mayoría (85%) de los individuos con OI tienen mutaciones autosómicas dominantes en COL1A1 o COL1A2 que alteran la estructura o síntesis del colágeno tipo I. Las mutaciones de colágeno causan una variedad de fenotipos de OI, desde letalidad leve hasta letalidad perinatal, descritos por la Clasificación de Sillence. La OI autosómica dominante tiene una incidencia de 1/15 a 20 000 nacimientos, con > 90% de los casos como resultado de mutaciones de novo. Los “puntos calientes” de mutación en COL1A1 y COL1A2 están asociados con recurrencias independientes de mutaciones, en lugar de mutaciones fundadoras.

Cabral y col. describieron una forma de OI autosómica recesiva, a la que denominaron OI tipo VIII, caracterizada por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, mineralización esquelética extrema y metáfisis bulbosas.

Cabral y col. sugirieron que los defectos en LEPRE1 que resultan en una displasia ósea recesiva de letal a severa que se caracteriza por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, sub-mineralización esquelética extrema y metáfisis bulbosas deben clasificarse como osteogénesis imperfecta tipo VIII.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta tipo 8; huesos largos cortos; displasia esquelética, supervivencia.

ABSTRACT

Classic osteogenesis imperfecta (OI), or “brittle bone disease,” is a connective tissue disorder characterized by susceptibility to bone fractures, blue sclera, and growth failure. The majority (85%) of individuals with OI have autosomal dominant mutations in COL1A1 or COL1A2 that alter the structure or synthesis of type I collagen. Collagen mutations cause a variety of OI phenotypes, from mild to perinatal fatality, described by the Sillence Classification. Autosomal dominant OI has an incidence of 1/15 to 20,000 births, with > 90% of cases resulting from de novo mutations. Mutation “hot spots” in COL1A1 and COL1A2 are associated with independent recurrences of mutations, rather than founder mutations.

Cabral et al. described an autosomal recessive form of OI, which they called OI type VIII, characterized by white sclerae, severe growth deficiency, extreme skeletal mineralization and bulbous metaphyses.

Cabral et al. suggested that defects in LEPRE1 that result in lethal to severe recessive bone dysplasia characterized by white sclerae, severe growth deficiency, extreme skeletal sub-mineralization, and bulbous metaphyses should be classified as type VIII osteogenesis imperfecta.

Keywords: Osteogenesis imperfecta type 8; short long bones; skeletal dysplasia, survival.

Correspondencia Dr. Saul Hernando Vallejo Chaves, Pediatra Universidad Surcolombiana, Dirección Carrera 1 d #74-22, Cel 3105568460, saulhv4@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3878-5256>

OBJETIVOS

Reportar un caso clínico osteogénesis imperfecta. a propósito de un caso tipo VIII

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno del tejido conectivo caracterizado por fragilidad ósea y baja masa ósea. Debido a la considerable variabilidad fenotípica, Sillence et al. (1979)¹ desarrollaron una clasificación de subtipos de OI basada en las características clínicas y la gravedad de la enfermedad: OI tipo I, con escleróticas azules (166200); OI letal perinatal tipo II, también conocida como OI congénita (166210); OI tipo III, una forma que se deforma progresivamente con escleróticas normales (259420); y OI tipo IV, con esclerótica normal (166220). La mayoría de las formas de OI son autosómicas dominantes con mutaciones en uno de los 2 genes que codifican las cadenas alfa de colágeno tipo I, COL1A1 (120150) y COL1A2 (120160).

Cabral y col. (2007)² describieron una forma de OI autosómica recesiva, a la que denominaron OI tipo VIII, caracterizada por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, mineralización esquelética extrema y metáfisis bulbosas.

Cabral y col. (2007)² describieron 5 pacientes con una displasia ósea similar a la osteogénesis imperfecta letal / severa causada por una mutación en el gen LEPRE1. El fenotipo de los pacientes superpuso a Sillence letal tipo II / osteogénesis imperfecta grave tipo III, con osteoporosis severa, huesos largos acortados y cráneo blando con fontanela muy abierta. Sin embargo, en contraste con las clásicas escleróticas azules, la cara triangular y el tórax estrecho de la osteogénesis imperfecta severa y letal, sus pacientes tenían escleróticas blancas, una cara redonda y un pecho corto en forma de barril. Las radiografías prenatales demostraron costillas gráciles, mineralizadas y huesos largos. Hubo múltiples fracturas al nacer. Las radiografías de huesos largos de pacientes supervivientes mostraron metáfisis bulbosas y una aparente desorganización de la matriz. Sus manos parecían relativamente largas en comparación con sus antebrazos, con falanges largas, metacarpianos cortos y matriz desorganizada. Se produjeron fracturas vertebrales por compresión en 2 de los pacientes supervivientes a los 14 meses y 5 años de edad, respectivamente. Su

densidad ósea era menor que la de casi todos los individuos con osteogénesis imperfecta severa. Cuatro pacientes incluidos los 3 casos letales, eran africanos, afroamericanos o afrocaribeños. El quinto paciente era paquistaní. Los padres del paciente 1 negaron la consanguinidad y tenían un hijo afectado anterior que murió en África; los padres del paciente 2 tuvieron un segundo hijo afectado.

Mediante estudios de vinculación, Wallis et al. (1993)³ excluyeron los loci COL1A1 y COL1A2 (120160) como el sitio de la mutación en esta forma de osteogénesis imperfecta; las puntuaciones de lod combinadas fueron -10,6 para COL1A1 y -11,2 para COL1A2. Además, examinaron el procolágeno tipo I producido por cultivos de fibroblastos cutáneos derivados de 15 sujetos afectados y 12 no afectados de las 8 familias estudiadas por ligamiento más 1 familia adicional; no se encontró evidencia de defectos en la síntesis, estructura, secreción o modificación postraduccional de las cadenas del procolágeno tipo I.

Prolil 3-hidroxilasa 1 (P3H1), el producto del gen LEPRE1, hidroxila una sola prolina, pro986 de la cadena alfa-1 de colágeno tipo I (COL1A1; 120150) y forma un complejo con la proteína asociada al cartílago (CRTAP; 605497) y ciclofilina B (123841). Debido a que la actividad enzimática en el complejo de 3-hidroxilación reside en P3H1, Cabral et al. (2007)² postuló que su ausencia daría lugar a una displasia ósea grave. Examinaron individuos con displasia ósea similar a osteogénesis imperfecta letal / severa y colágeno sobre modificado, pero sin una mutación de colágeno de tipo I detectada por secuenciación completa de ADNc de ambas cadenas de colágeno. La RT-PCR en tiempo real del ARN de fibroblastos total identificó 5 individuos, 3 con displasia ósea letal y 2 con displasia ósea severa, cuyo ARNm de LEPRE1 era del 5 al 21% que el de los controles normales. Los 5 individuos portaban mutaciones LEPRE1 en ambos alelos (610339.0001 - 610339.0004). Se encontró un alelo mutante común en los pacientes africanos y afroamericanos (610339.0001).

Williaert y col. (2009)⁴ examinaron los genes LEPRE1, CRTAP y PPIB (123841) en 20 pacientes con OI grave / letal que eran negativos para la mutación en los genes del colágeno tipo I e identificaron 4 mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el gen LEPRE1

en 4 probandos, respectivamente. (610339.0005 - 610339.0007). No se encontraron mutaciones en CRTAP o PPIB. Dos de los pacientes tenían una vida relativamente larga (vivos a los 17 y 8 años, respectivamente). Los autores observaron que, aunque al nacer, las características clínicas y radiológicas de estos pacientes eran prácticamente indistinguibles de las de los pacientes con OI autosómica dominante grave / letal, la evaluación de seguimiento reveló el desarrollo de una osteocondrodisplasia grave con características distintivas, incluida la desaparición completa de la enfermedad. aglomeración trabecular tipo panal de abeja, osteoporosis extrema y ensanchamiento adicional de las diáfisis rizoméricas, acompañado de un estrechamiento y arqueamiento progresivos de la diáfisis mesomérica, con reducción de los espacios de la articulación de la rodilla a una mera línea entre los fémures y las tibias.

Para determinar la frecuencia portadora de la mutación LEPRE1 (1080 + 1G-T), Cabral et al. (2012)⁵ analizaron cohortes de ADN genómico afroamericano y africano. Entre 3.055 afroamericanos de los Estados Unidos del Atlántico medio evaluados, se identificaron 12 portadores para una frecuencia del 0.39% (1 en 255). Entre los ghaneses, se encontraron 9 portadores entre 453 individuos para una frecuencia del 1,99% (1 de cada 50). Entre los nigerianos, 10 de 818 eran portadores (1,22%, 1 de cada 182). Del total de africanos occidentales, 19 de 1284 eran portadores (1,48%, 1 de cada 68). La mutación no se detectó en África fuera de África occidental. Entre 12 familias de África Occidental no emparentadas con 16 alelos mutantes independientes, Cabral et al. (2012) identificaron un haplotipo conservado que rodea al gen LEPRE1 que se extiende desde D1S2861 hasta la región entre los marcadores STR3 y STR5. Utilizando análisis de desequilibrio de ligamiento, Cabral et al. (2012)⁵ estimaron que la mutación se originó 650 y 900 años antes del presente (1100 a 1350 EC).

Cabral y col. (2007)² sugirieron que los defectos en LEPRE1 que resultan en una displasia ósea recesiva de letal a severa que se caracteriza por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, sub-mineralización esquelética extrema y metáfisis bulbosas deben clasificarse como osteogénesis imperfecta tipo VIII.

CASO CLÍNICO

Se presenta un caso de Osteogénesis Imperfecta Tipo VIII confirmado por panel molecular para Osteogénesis Imperfecta, atendido en Clínica Uros, Neiva, Huila, Colombia. Recién nacido, hijo de madre de 25 años, raza negra, padres consanguíneos (primos hermanos) G3 P1 C1 A0, embarazo de 39 semanas por ecografía del I trimestre 19/10/2020 (9.2 semanas).

El recién nacido es producto de cesárea por múltiples malformaciones fetales con identificación temprana en ecografía del segundo trimestre de detalle con descripción de múltiples malformaciones en Sistema Nervioso Central y esqueléticas, biometría sesgada por macrocefalia, turricefalia con huesos largos cortos, peso estimado fetal 3352gr, agenesia cerebelosa, queilopalatosquisis, osteogénesis imperfecta.

Presenta adaptación neonatal: conducida, Apgar 7-9-9 por lo cual requiere apoyo con oxígeno bajo cánula nasal se traslada a unidad de cuidado intensivo neonatal para manejo y estabilización. Medidas antropométricas al nacer Peso: 3 735 gramos Talla 43 cm PC 39 cm PT 34 cm PA 33 cm.

EXAMEN FÍSICO

Braquicefalia, impresiona no formación de tabla ósea completa, a nivel de hemisferio derecho temporo parietal, región posterior e izquierda libre, impresiona masa encefálica libre, sin calota, cubierta por cuero cabelludo.

Implantación baja de pabellones auriculares bilateral.

Extremidades asimétricas, huesos largos muy cortos.

Extremidades superiores: humero derecho sensación de crepitación, sin deformidad.

Extremidades inferiores: fémur izquierdo en posición de extensión y abducción completa, no reducible, aparenta luxación de cadera izquierda. crepitación bilateral de región tibial. deformidad de tibia izquierda, fractura de tibia. palmas con líneas palmares incompletas. plantas escasas línea plantares que alcanzan tercio superior artoes muy cortos. impresiona macrocefalia y tronco grande respecto a extremidades. Figura 1

Figura 1
Osteogénesis imperfecta tipo 8



Ante diagnóstico por estudio prenatal de osteogénesis imperfecta, al nacimiento múltiples fracturas, deformidad de huesos largos.

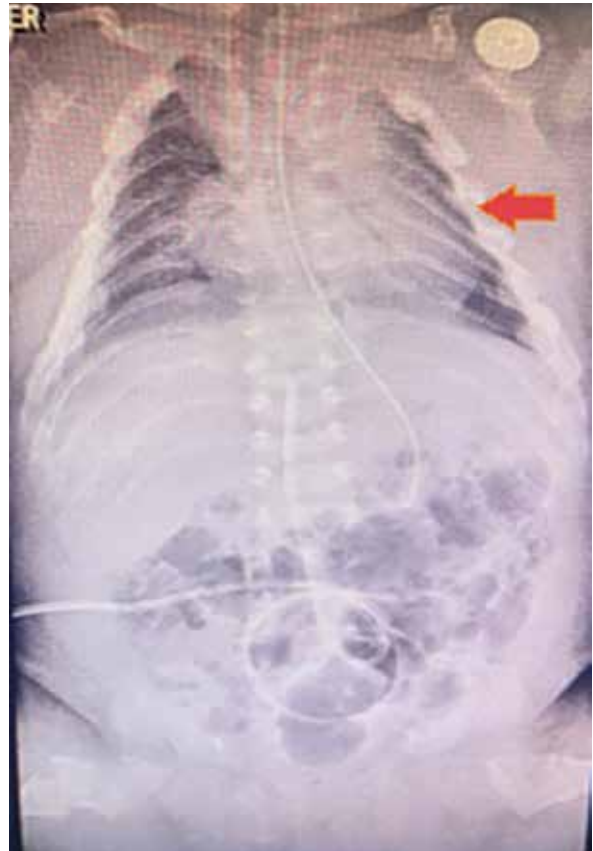
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Se solicitan estudios complementarios de salud ósea magnesio de 1,7 mg/dl normal fosforo de 6,3 mg/dl normal para la edad fosfatasa alcalina 138 U/l normal, PCR de 2,8 Mg alta positiva.

Hemograma con los siguientes resultados hemoglobina 16 g/dl, hematocrito 40%, leucocitos de 21 560, neutrófilos 55% linfocitos 31% monocitos 12% plaquetas de 112 000 cel/mm³.

Ecografía de vías urinarias dentro de límites normales, ecografía de abdomen total dentro de límites normales, la radiografía de tórax y abdomen que evidencia deformidad de caja torácica, aumento de la densidad de arcos costales y probable fractura a nivel de los fémures (figura 2).

Figura 2
Deformidad de caja torácica



Ecocardiograma ductus arterioso permeable hipertensivo Simpson de 60%; índice de excentricidad tipo I a II comunicación interauricular restrictiva. La ecografía cerebral demostró: a nivel de la fosa posterior y extra axial se observa la presencia de imagen hipo ecogénica que no produce efecto de masa, que mide 15 x 28 mm asociado a la ausencia de vermis cerebeloso con comunicación del IV ventrículo, malformación Dandy Walker.

La radiografía con evidencia de fractura a nivel de fémur derecho, húmero derecho (figura 3a y 3b), tibia y húmero izquierdo (figura 4), radiografía de fémur comparativa fracturas tibiales diafisaria y distal izquierdas y diafisarias derechas, fractura femoral distal izquierda y diafisaria derecha irregularidad y ensanchamiento metafisiario bilateral, las relaciones articulares se encuentran conservadas, edema de tejidos blandos densidad ósea normal. Diagnóstico: edema de tejidos blandos, fracturas descritas no descarto trastorno de la osificación.

Figura 3a
Fractura de fémur y tibia derecha.



Figura 3b
Fractura de húmero derecho.



Figura 4
Fractura de húmero izquierdo.



Imagen 1
Osteogénesis imperfecta tipo 8 (MIM#610915)
patrón de herencia autosómico recesivo.

Se confirma con panel molecular para osteogénesis imperfecta el gen P3H1 el cual codifica para la enzima prolil 3- hidroxilasa 1. En conclusión, en el análisis realizado a la muestra del hijo de xxxxx se ha identificado en estado de homocigosis la variante patológica c.1080 + 1G>t en la secuencia del gen P3H1 relacionada con osteogénesis imperfecta tipo VIII con patrón de herencia autosómico recesivo. (Imagen 1)

LABORATORIO CLÍNICO ASOCIADO
COLCAN

Fecha de emisión: 27/06/2021 11:43 am
Fecha de recepción: 24/06/2021 17:00 am
Empresa: COLCAN PDS S.A
Dirección: SURENAC
Fecha Validación: 28/JUL/2021 8:10:09 am

Gen	HGVS	HGVSp	Genotipo	Significado Clínico	Referencia
P3H1	NM_022386.3 c.1080+1G>T	Modificación del Splicing	Homocigosis	Patológica	rs7299931

ANÁLISIS
Gen P3H1

El gen P3H1 (HGNC:60339) se localiza en el cromosoma 1, perteneciente a la familia de enzimas proil hidroxilasa del colágeno, necesarias para la biosíntesis, el plegado y el ensamblaje del colágeno (Vasquez et al., 2004). Variantes en este gen han sido asociadas con Osteogénesis Imperfecta Tipo VIII (IM#610915) (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®; McKusick-Hashem Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD); Disponible en: <http://omim.org/>).

Variante NM_022386.3:c.1080+1G>T: En el gen P3H1 se ha identificado una variante de homocigosis, que coincide con la denominación de Quereza por Vasquez et al. (2004) (c.1080+1G>T) (edad paciente 5 de 24). Esta variante ha sido clasificada previamente por Clinvar y ACMG profesional como Patológica, en asociación con Osteogénesis Imperfecta Tipo VIII (IM#610915), con una frecuencia alélica poblacional de MAJ=0.000007, de acuerdo con gnomAD. El análisis de silbó del impacto genético realizado a través de SplicingPredict, SpliceAI, SpliceAI, SIFT, PolyPhen2, MutationAssessor y SpliceAI-Splicing sugiere que la variante en cuestión podría ser patológica, debido a la probable modificación del splicing por destrucción del sitio canónico donante del splicing en el intrón 5. De forma adicional, los valores asignados a 2/3p del silbó de splicing (cuantitativa mutua), con un reconocido mecanismo de autoexclusión, que en el gen P3H1 también asociado con Osteogénesis Imperfecta Tipo VIII (IM#610915). La variante c.1080+1G>T en el gen P3H1 ha sido citada en múltiples publicaciones relacionadas con Osteogénesis Imperfecta Tipo VIII (PMID: 16199641, 17277775, 19088125, 22261939, 27309835 y 29130905).

Basado en esta información, y en su posible correlación con el historial del paciente, se clasifica la variante **HOMOCEGOSITA c.1080+1G>T en el gen P3H1 como PATOLÓGICA**, en asociación con **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO VIII (IM#610915)**, con patrón de herencia autosómico recesivo.

CONCLUSIÓN
En el análisis realizado a la muestra de la paciente se ha identificado, en estado de **HOMOCEGOSIS**, la variante **PATOLÓGICA c.1080+1G>T** en la secuencia del gen **P3H1**, relacionada con **OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO VIII (IM#610915)**, con patrón de herencia autosómico recesivo.

Evolucionamos como la vida

Valorado por endocrinología pediátrica que refiere ameritan el uso de bifosfonatos en menores de 2 años pamidronato (2da generación), este es un antiresortivo análogo sintético del pirofosfato inorgánico que se une con gran avidez a los cristales de hidroxapatita haciéndola insoluble y resistente a los osteoclastos. Para ello se inicia optimización del metabolismo fosforo calcio. Con. Nuctis D 2. Gotas. Diarias (400 unidades de vitamina D3) Carbonato de calcio dosificar 200 mg/día, se inicia manejo con respuesta favorable, durante la estancia en unidad de cuidado intensivo neonatal y por petición de los padres se realiza junta medica con Neonatología, pediatría, Bioética, psicología, trabajo social se decide limitación del esfuerzo terapéutico, se egresa el paciente a su domicilio con oxigeno domiciliario.

DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta clásica (OI) es un trastorno genético dominante del tejido conectivo causado por mutaciones en cualquiera de los dos genes que codifican el colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2. Sin embargo, investigaciones recientes han generado un nuevo paradigma para la OI que incorpora muchas de las características prototípicas que distinguen las condiciones dominantes y recesivas, dentro de un marco de colágeno tipo I. Cabral y col. (2007)² sugirieron que los defectos en LEPRE1 que resultan en una displasia ósea recesiva de letal a severa que se caracteriza por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, submineralización esquelética

extrema y metáfisis bulbosas deben clasificarse como osteogénesis imperfecta tipo VIII.

Por lo anterior queremos presentar un caso raro, grave y letal de recién nacido con dx por panel molecular para osteogénesis imperfecta TIPO VIII y la respuesta al uso de bifosfonatos.

La OI es una enfermedad heterogénea que requiere un abordaje multidisciplinar. Parece que el tratamiento con bisfosfonatos y teriparatida aumenta la masa ósea, pero se requieren más estudios para evaluar su efecto sobre las fracturas.

CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta clásica (OI) es un trastorno genético dominante del tejido conectivo causado por mutaciones en cualquiera de los dos genes que codifican el colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2. Sin embargo, investigaciones recientes han generado un nuevo paradigma para la OI que incorpora muchas de las características prototípicas que distinguen las condiciones dominantes y recesivas, dentro de un marco de colágeno tipo I.

Cabral y col. (2007)² describieron una forma de OI autosómica recesiva, a la que denominaron OI tipo VIII, caracterizada por escleróticas blancas, deficiencia severa del crecimiento, mineralización esquelética extrema y metáfisis bulbosas.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno declarado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silience, DO, Senn, A., Danks, DM Heterogeneidad genética en la osteogénesis imperfecta. J.Med. Gineta. 16: 101-116, 1979. PubMed: 458828
2. Cabral, WA, Chang, W., Barnes, AM, Weis, M., Scott, MA, Leikin, S., Makareeva, E., Kuznetsova, NV, Rosenbaum, KN, Tiffit, CJ, Bulas, DI, Kozma, C., Smith, PA, Eyre, DR, Marini, JC La deficiencia de prolil 3-hidroxilasa 1 provoca un trastorno óseo metabólico recesivo que se asemeja a la osteogénesis imperfecta letal/grave. Geneta de la Naturaleza. 39: 359-365, 2007. Nota: Fe de erratas: Nature Genet. 40: 927 solamente, 2008. PubMed: 17277775
3. Wallis, GA, Sykes, B., Byers, PH, Mathew, CG, Viljoen, D., Beighton, P. Osteogénesis imperfecta tipo III: las mutaciones en los genes estructurales del colágeno tipo I, COL1A1 y COL1A2, no son necesariamente responsables. J.Med. Gineta. 30: 492-496, 1993. [PubMed: 8100856
4. Willaert, A., Malfait, F., Symoens, S., Gevaert, K., Kayserili, H., Megarbane, A., Mortier, G., Leroy, JG, Coucke, PJ, De Paepe, A. Osteogénesis recesiva imperfecta causada

por mutaciones LEPRE1: documentación clínica e identificación de la forma de empalme responsable de la prolil 3-hidroxilación. J.Med. Gineta. 46: 233-241, 2009.[PubMed: 19088120

5. Cabral, WA, Barnes, AM, Adeyemo A., Cushing, K., Chitayat, D., Porter, FD, Panny, SR, Gulamali-Majid, F., Tishkoff, SA, Rebbeck,

TR, Gueye, SM, Bailey -Wilson, JE, Brody, LC, Rotimi, CN, Marini, JC Una mutación fundadora en LEPRE1 que porta el 1,5 % de los africanos occidentales y el 0,4 % de los afroamericanos provoca una osteogénesis imperfecta letal recesiva. Gineta. Medicina. 14: 543-551, 2012. [PubMed: 22281939]