

Osteogénesis Imperfecta. Reporte de un Caso.

Osteogenesis Imperfecta. A Case Report.

Marcio Concepción Zavaleta¹, José Cortegana Aranda¹, Daniel Aguiar Villanueva¹, Francisca Zavaleta Gutierrez².

RESUMEN

Introducción: Osteogénesis imperfecta es una colagenopatía genética rara que causa afectación de varios tejidos y fragilidad ósea causando fracturas múltiples. **Reporte:** Neonato masculino de 6 días de nacido, pretérmino de 36 semanas, de parto eutócico, procedente de Huamachuco, que ingresa por fiebre y acortamiento de extremidades. Al examen se encontró temperatura de 39°C, acortamiento de extremidades, irritabilidad e hipotonía generalizada. Radiológicamente se observaron múltiples fracturas en todo el cuerpo. Es hospitalizado con los diagnósticos de osteogénesis imperfecta y probable sepsis neonatal. **Discusión:** Neonato que es hospitalizado con el diagnóstico de probable sepsis neonatal por los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas; para determinar la causa de la sepsis se pidieron exámenes de laboratorio y radiológicos, evidenciándose pérdida de la densidad ósea, fracturas no recientes y acortamiento de miembros superiores e inferiores, diagnosticándose Osteogénesis Imperfecta. **Palabras clave:** Osteogénesis imperfecta, malformación congénita, recién nacido.

SUMMARY

Introduction: Osteogenesis imperfecta is a rare genetic collagen disease that causes impairment of various tissues and bone fragility, causing pathological fractures. **Report:** Male neonate 6 days old, preterm of 36 weeks, eutocic delivery, from Huamachuco, was admitted with fever and shortness of limbs. On examination, fever (39°C), shortening of limbs, irritability and generalized hypotonia was found. Radiologically, multiple fractures are observed on all the body. He is hospitalized with a diagnosis of osteogenesis imperfect and neonatal sepsis. **Discussion:** Neonate who is admitted with neonatal sepsis because of risk factors and clinical manifestations; in order to know the cause of sepsis, laboratory and radiological examinations were ordered, demonstrating bone density loss, no fresh fractures and shortening of upper and lower limbs, getting the diagnose of Osteogenesis Imperfect. **Keywords:** Osteogénesis imperfecta, congenital malformation, newborn.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI), también conocida como “la enfermedad de los huesos de cristal”, es una enfermedad genética autosómica dominante, en la cual existe una alteración en la formación del colágeno tipo 1^{1,2}. La OI, debido a su baja incidencia, 1/15000-1/20000, pertenece al grupo de las enfermedades raras, afecta por igual a ambos sexos, razas y grupos étnicos¹. El colágeno tipo 1 es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Constituye la proteína más abundante de la piel y los huesos. Esta anomalía del colágeno produce disminución de la masa ósea (osteoporosis secundaria) y fragilidad ósea, cuyo grado de severidad es variable, trayendo como consecuencia fracturas patológicas y afectación de diversos tejidos². Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad

1. Estudiante de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo – Perú.
Correo electrónico Marcio Concepción Zavaleta: marcio_u_tlv@hotmail.com.
2. Médico – Pediatra. Neonatóloga del Hospital Belén de Trujillo. Trujillo – Perú.
Recibido: 17 de Octubre del 2014.
Aceptado: 10 de Diciembre del 2014

incluyen dentinogénesis imperfecta, escoliosis, baja estatura, escleras azules, pérdida de la audición y laxitud de la piel y los ligamentos³.

Los niños y adolescentes con OI tienden a crecer más lentamente que sus pares sanos⁴. Como la densidad mineral ósea (DMO) depende del tamaño del hueso, los niños con OI tienen menor DMO volumétrica. En un estudio en pacientes con moderada a severa OI, la DMO volumétrica en la columna lumbar era aproximadamente la mitad de la observada en los controles sanos⁵. El déficit es menor en los pacientes con OI leve tipo I, donde la DMO volumétrica en la columna y en el hueso trabecular del radio es, en promedio, un 20% menor que en los controles⁴.

El sistema de clasificación más usado para esta patología fue propuesto por Sillence et al, el cual se basa en hallazgos clínicos, bioquímicos, radiográficos y genéticos. Esta clasificación agrupa a los pacientes en 4 grupos. Tanto en EEUU como en resto del mundo la mayor incidencia la presenta la osteogénesis imperfecta tipo I, la cual oscila aproximadamente en un 1 caso por cada 30000 nacidos vivos, para la tipo II en un caso por cada 60000 y para la tipo III la incidencia es todavía menor, 1/70000 nacidos vivos; existen pocos casos de la tipo IV, por lo que se considera que es aún más rara².

El manejo clínico de la OI es multidisciplinario, abarca desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos, al manejo de la audición, anomalías dentales y problemas pulmonares. Sin embargo los tratamientos médicos actuales son sintomáticos y no modifican el curso de las mutaciones del colágeno³.

REPORTE DEL CASO

Neonato de sexo masculino de 6 días de nacido (fecha de nacimiento: 16/08/14), procedente de Huamachuco, producto de parto eutócico, pretérmino de 36 semanas, que ingresa por el servicio de emergencia del Hospital Belén de Trujillo por presentar fiebre, irritabilidad y acortamiento de extremidades. El día del nacimiento la madre observa que los miembros superiores e inferiores están acortados y que al momento de alzarlo presenta llanto excesivo. Además nota “crujido” al momento de flexionar

las extremidades, signos que se acentúan con el transcurrir de los días. 2 días antes del ingreso presenta fiebre cuantificada en 38,5 °C. Los signos vitales en la emergencia fueron: FC: 140 lat/min, FR: 66 resp/min y T: 39°C. Se le solicitó radiografías de todo el cuerpo, observándose múltiples fracturas (Fig. 1 y 2). Al examen físico se le encontró el cráneo con fontanelas amplias, implantación baja de pabellones auriculares, escleras ictéricas, piel del tórax ictérica, abdomen distendido con ruidos hidroaéreos presentes, acortamiento de extremidades superiores e inferiores, extremidades inferiores “curvadas”, llanto excesivo al movimiento pasivo y activo e hipotonía generalizada. El peso al nacer fue de 2390 g y la talla al nacer de 45 cm. Se realizó hemograma, hemocultivo y estudio de fosfatasa alcalina, magnesio, calcio, fósforo y parathormona encontrándose dentro de los rangos normales. Es hospitalizado con los diagnósticos de sepsis probable neonatal, osteogénesis imperfecta e ictericia neonatal, iniciándose tratamiento con ampicilina y cefotaxima por vía endovenosa. Al 4° día de hospitalización se le escucha un soplo cardíaco por lo que se realiza un ecocardiograma encontrándose estenosis pulmonar supraavicular.



Figura 1: Radiografía frontal de tórax, abdomen superior y miembros superiores. Disminución difusa de la densidad ósea, miembros superiores acortados, curvados y con ensanchamiento metafisiario. Fracturas no recientes de ambos húmeros con cambios en relación a pseudoartrosis. Campos pulmonares de transparencia conservada. Arcos costales y clavículas acortadas.

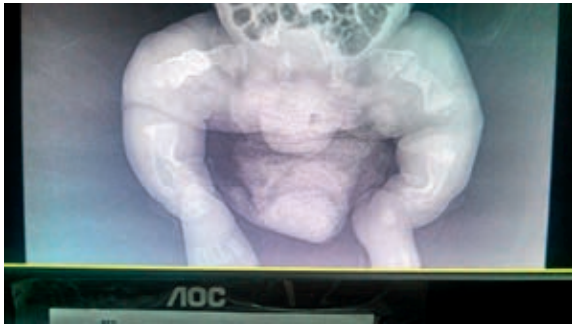


Figura 2: Radiografía frontal de pelvis y miembros inferiores. Disminución difusa de la densidad ósea, miembros inferiores acortados, curvados y con ensanchamiento metafisiario. Fractura no reciente en fémur izquierdo con cambios en relación a pseudoartrosis. Probable secuela de fractura consolidada en fémur derecho. Marcado acortamiento y curvatura de ambas tibia y peroné

DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un síndrome que comprende un conjunto de enfermedades producidas por un desorden heterogéneo y hereditario del tejido conectivo, que afecta a la producción del colágeno, principalmente del tipo 1. Estos desordenes incluyen anomalías en la estructura o cantidad de colágeno. El colágeno tipo 1 es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción de los tejidos. Esta proteína, la más abundante en hueso y piel, es sintetizada en el retículo endoplásmico en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de procolágeno $\alpha 1$ (codificada por COL1A1) y otra de procolágeno $\alpha 2$ (codificada por COL1A2), en una triple hélice. La mayoría de los casos de OI (90%) se originan por mutaciones heterocigotas bien autosómico dominantes (AD) o bien de novo, en uno de los dos genes que codifican las cadenas pépticas de procolágeno. Las anomalías genéticas más frecuentes encontradas en la OI-AD son mutaciones puntuales que afectan al residuo de glicina produciendo un fenotipo esquelético que va desde subclínico a letal, dependiendo de la cadena que se vea afectada, en qué posición de la triple hélice se produce la sustitución y del aminoácido que sustituye a la glicina. Los restantes casos de OI (10%) son autosómico recesivos (AR) y se caracterizan por una elevada heterogeneidad genética¹.

Esta enfermedad, por su baja incidencia, de 1/15000 a 1/20000 recién nacidos, pertenece al

grupo de enfermedades raras, y afecta por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos¹. En Estados Unidos se estima que 25000 a 50000 individuos nacen con esta enfermedad². El número de afectados en España es desconocido, esto probablemente puede deberse a que muchos de estos pacientes desconocen padecer la enfermedad, al tener una sintomatología leve¹. En el Perú no se han reportado estudios.

La OI se clasifica en base a consideraciones genéticas, clínicas y radiológicas. Dentro de las características clínicas, destaca la baja densidad mineral ósea generando una fragilidad ósea ("enfermedad de los huesos de cristal") observada a través de múltiples fracturas en los huesos largos, peso y talla bajos para la edad, escoliosis, deformidades esqueléticas progresivas, escleras azules, adelgazamiento de la piel, pobre desarrollo muscular, dentinogénesis inadecuada, pérdida de la audición e hiperlaxitud. Esta fragilidad ósea puede tener características de moderada a grave, siendo en este paciente una fragilidad ósea grave, generándole fracturas en ambos húmeros y en el fémur izquierdo. En estos pacientes también se describe una deficiente resolución en las fracturas óseas, lo que predispone a que desarrollen deformidades angulares en huesos largos, como las que se presenta en el caso en estudio. En cuanto a las escleras azules, esto se debe a una disminución del contenido de colágeno que provoca que la esclerótica sea translúcida y permita ver parcialmente la coroides subyacente, sin embargo la paciente presentaba ictericia, enmascarando por lo tanto dicha coloración azulada. Las afecciones de la vía respiratoria en pacientes con OI son comunes, destacando una anomalía de la arquitectura de la pared torácica, en el paciente se evidenció acortamiento de los arcos costales y clavículas, no definiéndose la presencia de fracturas en cuerpos vertebrales⁶. Aunque la fragilidad ósea es el aspecto clínico más reconocido de esta enfermedad, las alteraciones en el tejido conjuntivo pueden afectar a varios tejidos extraesqueléticos, incluyendo las estructuras cardiovasculares. Así, la matriz extracelular del miocardio está constituida principalmente por colágeno tipo 1, y son estas fibras de colágeno fijadas en el miocardio las que proporcionan rigidez y mantienen la arquitectura de los miocitos y de las miofibrillas. Se han descrito diversas alteraciones en el tejido cardiovascular en los individuos con OI, como la dilatación de la raíz de la aorta o la disfunción valvular (insuficiencia aórtica y mitral principalmente) así como la presencia de prolapso mitral⁷. En el paciente se

detectó clínicamente un soplo cardiaco a los 10 días del ingreso y por ecocardiografía la presencia de estenosis pulmonar supraavalar.

Generalmente, los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo y mineral suelen ser normales en la OI. Algunas anomalías pueden orientar el diagnóstico, tales como la elevación de fosfatasa alcalina, hipercalciuria, marcadores de formación ósea bajos y marcadores de resorción ósea elevados, principalmente en sujetos severamente afectados; parámetros que no fueron anormales en este paciente⁸.

El diagnóstico suele ser sencillo en pacientes con gran fragilidad ósea, historia familiar positiva o numerosas manifestaciones extraesqueléticas^{1,3,4,9}. Por el contrario, en ausencia de estas manifestaciones, adquieren gran importancia la sospecha clínica en el contexto de un diagnóstico diferencial complejo. Este incluye lesiones por trauma y una serie de condiciones esqueléticas asociadas con la fragilidad de los huesos, raquitismo, acondroplasia, osteoporosis idiopática juvenil, hipofosfatemia congénita y la osteomalacia⁵.

La utilidad práctica de establecer el diagnóstico adecuado y la severidad de la OI implica una vigilancia regular de posibles complicaciones para proponer e iniciar un esquema terapéutico adecuado y oportuno¹¹. Los objetivos fundamentales en cuanto al tratamiento de los pacientes con OI son, el incremento de la cantidad y mejoría de la calidad del hueso formado, la

prevención de la aparición de deformidades óseas y el tratamiento de las fracturas¹⁰. El manejo debe ser multidisciplinario y deben participar pediatría, genética, ortopedia, fisioterapia, audiología, nutrición y psicología¹¹. Los niños con OI deben embarcarse en una actividad física gradual, cuidadosamente controlada para el desarrollo óseo y motor saludable. Se debe tener en cuenta que el nivel de funcionalidad alcanzable depende de la severidad de la enfermedad y de la edad del paciente. Así, por ejemplo, conforme el niño crece se ha observado que la tasa de fracturas disminuye progresivamente, pues mejora la coordinación e incrementa la resistencia ósea. La gravedad clínica, y no la densitometría mineral ósea, orienta el tratamiento con bifosfonatos, fármacos que inhiben la función osteoclástica, disminuyendo la resorción ósea. La administración de estos fármacos a niños con formas más leves de OI es un tema controvertido. En algunos estudios, se ha demostrado que el tratamiento con bifosfonatos administrado en las primeras semanas de vida a neonatos gravemente afectados puede aumentar la densidad mineral ósea y disminuir la incidencia de fracturas, y asimismo el tratamiento temprano también puede prevenir la escoliosis y la invaginación basilar (platibasia). Sin embargo la FDA no ha aprobado el uso de bifosfonatos en la OI⁹. En cuanto a las deformidades óseas, estas pueden ser prevenidas o tratadas mediante el uso de ortesis e intervenciones quirúrgicas¹⁰.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gutiérrez MP, Molina MA, Prieto L, Parra JI, Bueno AM. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 (Suppl).
- Starr SR, Roberts TT, Fischer PR. Osteogénesis Imperfecta: atención primaria. *Pediatrics in Review*, en español. 2011;32(06):225-235.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 09(02):153-160.
- Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux F. Height and Weight Development During Four Years of Therapy With Cyclical Intravenous Pamidronate in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV. *Pediatrics*. 2003;111:1030-1036.
- Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux. Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:986-992.
- Rauch F, Land C, Cornibert S, Schoenau E, Glorieux F. High and low density in the same bone: a study on children and adolescents with mild osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2005;37:634-41.
- Bonilla J, Saavedra F, Alberca V, Díaz G, et al. Alteraciones cardiacas en la osteogénesis imperfecta. Estudio ecocardiográfico de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(15):681-684.
- Gilberto Rodríguez-Herrera, María Jesús Navarro-Charpantier. Osteogénesis imperfecta con manifestaciones en el periodo neonatal. *Acta méd. costarric*. 2009;51(02):114-118.
- Carvajal A, Iturriaga S. Osteogénesis Imperfecta. Revisión Bibliográfica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXIV*. 2007;580:161-165.
- Escribano R, Duart-Clemente J, Martínez de la Llana O, Beguiristáin G. Osteogénesis imperfecta: tratamiento y resultado de una serie de casos. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*. 2014; 58(02):114-119.
- Forlino A., et al. New perspectives on osteogénesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011;540-557.