

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO III, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

María Amparo Acosta Aragón*, Freddy Israel Pantoja Chiamorro**

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 2 años de edad de etnia afrocolombiana con un cuadro clínico que data desde su nacimiento manifestado por episodios de irritabilidad y llanto fácil frecuente. A los 2 meses de edad la madre identifica dolor a la palpación en muslo derecho. Se toma radiografía que evidenció fractura de fémur en su tercio medio. A los 8 meses presentó nuevamente fractura de la cabeza del fémur derecho. No hay antecedentes de traumas importantes. Ecografía de III nivel en el 5 mes de gestación mostraba acortamiento femoral, con angulación femoral, tibial y perónea. Se realizó estudio y descripción clínica del fenotipo y se detectaron las siguientes anomalías: facies triangular, proptosis, escleróticas azules, esmalte dental amarillo y deformidades en miembros inferiores. En el estudio radiográfico se observaron fracturas múltiples de diversa evolución en ambos radios, fémures y tibia derecha. El estudio clínico de la madre fue normal. Se realizó cariotipo que reportó constitución cromosómica normal 46 XX. Se plantea como diagnóstico una osteogénesis imperfecta tipo III, que probablemente tenga como causa una mutación de novo. La madre y la paciente recibieron atención multidisciplinaria que incluyó el asesoramiento genético.

Palabras Clave: Osteogénesis imperfecta, fragilidad ósea, fracturas.

ABSTRACT

We report a case of a 2-year-old with a clinically dating from birth manifested by episodes of irritability and crying often easy. At 2 months old mother identifies pain on palpation of the right thigh of the patient, so take that x-ray revealed a fractured femur. Then at 8 months fracture of the femur head right. No history of major trauma. It was from the fetal stage III level of ultrasound showed that femoral shortening, femoral angle, and tibial peronea. Study was conducted and clinical description of habit and external abnormalities were detected following: Face: eye orbits little deep, blue sclerotic, yellow tooth enamel and deformities in limbs. In the radiographic study were observed multiple fractures of varying developments:

Recibido para evaluación: diciembre 1 de 2008. Aprobado para publicación: diciembre 20 de 2008

* Genetista Clínico, Profesor Titular Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.
** Residente I año Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca

Correspondencia: Dra. María Amparo Acosta, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca., e-mail: morin1924@gmail.com

two radios, two femures and right tibia. The clinical study of the mother was normal. We performed karyotype reported that normalcy 46 XX. It raised a diagnosis of Imperfect Osteogenesis osteogenesis imperfecta type III, which has probably caused by a mutation de novo. The mother and the patient received care multidisciplinary including genetic counseling.

Key Words: *Imperfect Osteogenesis, bony (osseous) fragility, fracture .*

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) también conocida como “enfermedad del hueso frágil” corresponde a un grupo heterogéneo de desórdenes con la característica común de fragilidad congénita del hueso causada por mutaciones en los genes que codifican el procolágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2). Estos genes se localizan en los cromosomas 7 y 17, respectivamente (1,2,3,4) Requiere de de una evaluación semiológica inicial acuciosa para así identificar los hallazgos y posteriormente correlacionarlos con las respectivas clasificaciones. Se reporta un caso de osteogénesis imperfecta procedente de una región del sur-occidente Colombiano.

La incidencia varía según la literatura aunque se han reportado cifras de 1 en 5.000 a 7 en 100.000 nacidos vivos. Todas las razas y géneros son afectados por igual. El tipo I y IV, las formas leves, acaparan la mayor parte de los casos. (5)

La Osteogénesis imperfecta de tipo I no es sinónimo de OI leve. Los pacientes frecuentemente tienen estatura normal. Pueden tener pocas o ninguna fractura, la mayor parte durante los primeros años de vida o incluso al nacimiento o numerosas fracturas a lo largo de sus vidas. Por lo general pueden valerse por sí mismos completamente. Las escleras son azules, aunque en ocasiones va disminuyendo el tono azulado y en la pubertad o adultez temprana pueden verse completamente blancas. A nivel abdominal son frecuentes los hallazgos de hernias umbilicales e inguinales. (1,6)

Aquellos niños con OI tipo II son pequeños para la edad gestacional al momento del nacimiento. La mayoría de los recién nacidos no sobrevive al período perinatal. La causa de muerte son fundamentalmente las malformaciones y hemorragias del sistema nervioso central, la fragilidad de las costillas y la hipoplasia pulmonar. Los infantes presentan múltiples fracturas intrauterinas, incluyendo el cráneo, huesos largos y vértebras, y graves deformidades de los huesos largos. (1,6)

Es importante evidenciar la dentinogénesis imperfecta que puede ocurrir cuando hacen erupción los dientes en los tipos I, III y IV, la cual se refiere a la aplasia o hipoplasia congénita de la dentina, caracterizada por dientes grises translucidos o amarillo-café. (6,8)

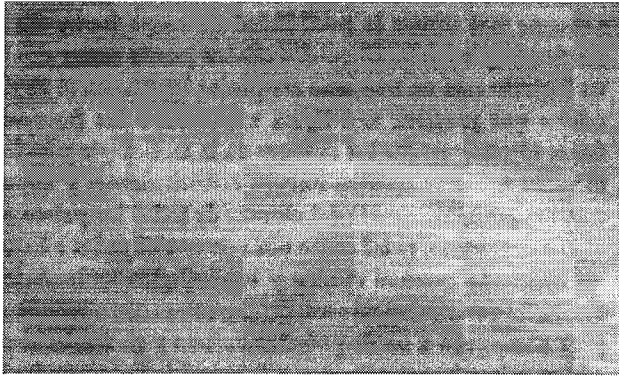
En la *osteogénesis imperfecta de tipo III* (OI grave) los pacientes tienen una facies descrita como triangular producto del sobrecrecimiento de la cabeza y del poco desarrollo de los huesos de la cara. Existen graves deformidades torácicas y de huesos largos, baja talla marcada, además de fracturas vertebrales y escoliosis. Se pueden encontrar pectus excavatum o pectus carinatum, así como la formación de callos en las costillas. Generalmente los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas. Las escleras son azules en la infancia y la sordera comienza en la juventud. El diagnóstico prenatal es difícil pero posible por medio de ultrasonografía. Muchos casos pueden tener complicaciones vertebrales que comprometen la supervivencia. La pérdida auditiva es frecuente. Se describe herencia dominante y muy rara vez recesivos. (6,8)

En la *osteogénesis imperfecta de tipo IV* los individuos tienen moderada y baja estatura, pero presentan además angulación de los huesos largos y fracturas vertebrales. Pueden estar presentes la escoliosis y la laxitud articular. Los pacientes con este tipo de OI generalmente son capaces de deambular, pero requieren ayuda para caminar. Basado en la presencia o no de dentinogénesis imperfecta (DI) se ha subdividido este tipo en las formas ‘a’ y ‘b’. Ambas formas tienen escleras normales. Es la forma más variable de OI. (6,8)

La *osteogénesis imperfecta de tipo V* se confundió en un inicio con las formas III y IV debido a la baja talla y la naturaleza de las fracturas. Las escleras son generalmente normales. Dos hallazgos lo distinguen especialmente: la formación de un callo hipertrófico en el sitio de las fracturas y la calcificación de la membrana interósea entre el cúbito y el radio que lleva a la incapacidad de supinar y pronar completamente el antebrazo (figura1). No se detectan anomalías del colágeno en las biopsias. Se hereda con un carácter autonómico dominante. (8)

Los hallazgos clínicos en la *osteogénesis imperfecta de tipo VI* son similares a los de la OI de tipo IV, como la baja talla y la angulación de los huesos largos. La biopsia del hueso es necesaria en el diagnóstico de los tipos V y VI, y en este último muestra un defecto grave de la mineralización, que lo distingue del resto de las formas clínicas. En este grupo tampoco se detectan anomalías del colágeno. Se desconoce

Figura 1. Fractura de radio derecho con formación de callo óseo.



su patrón de herencia. Los tipos V y VI se estima constituyen menos del 5 % de los casos de OI. (8)

La *osteogénesis imperfecta de tipo VII* se ha encontrado hasta la fecha solo en poblaciones nativas de Canadá, específicamente en la provincia de Québec. Se distingue por el acortamiento rizomélico de todos los miembros y es heredada de forma autosómica recesiva. Ninguno de los tipos V, VI o VII tiene una mutación identificable en los genes *COL1A1* o *COL1A2*. (8)

Las radiografías de huesos largos revelan fracturas antiguas o recientes. En la OI se puede evidenciar colapso de los huesos largos, compresión vertebral, costillas delgadas y con callosidades, platispondilia y curvatura cóncava exagerada vertebral. Se debe realizar ecografía de caderas en búsqueda de displasia del desarrollo de la cadera. (1)

Para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia de piel y estudios de colágeno, determinando sus características cualitativas y cuantitativas, además de las pruebas moleculares en DNA que identifiquen las mutaciones específicas de los genes. (1)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico y radiológico de una paciente de dos años de edad, procedente del Bordo (Cauca) con un cuadro clínico que data desde su nacimiento manifestado por irritabilidad y llanto fácil frecuente. A los 2 meses de edad la madre identifica dolor a la palpación del muslo derecho de la paciente. Se toma radiografía que evidencia fractura de fémur. Evaluado por las especialidades de pediatría, traumatología, se remite para valoración por genética. Se interroga a la madre, se realiza un examen clínico

completo al paciente y se extraen otros datos de registros clínicos pertenecientes a la madre.

RESULTADOS

Luego del interrogatorio los datos informaron a una madre de 42 años G2P2V1M1, mortinato sin causa reportada conocida, siendo un pretérmino de 32 semanas al momento de su nacimiento y falleciendo 24 horas después.

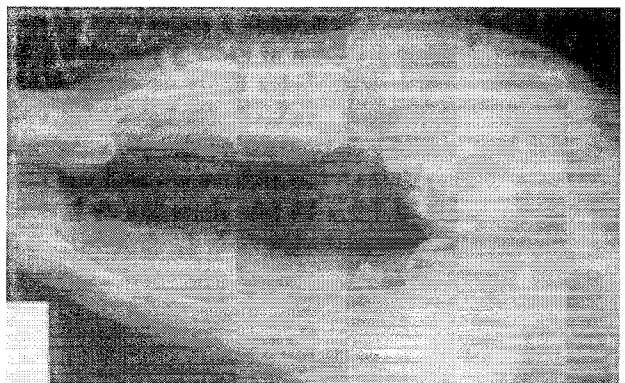
Durante los primeros 4 meses del embarazo del caso índice la madre presenta amenaza de aborto en 3 ocasiones siendo hospitalizada y estabilizada en el Hospital de El Bordo. Hubo exposición a fumigantes a los 6 meses de edad gestacional. Fue valorada por medicina materno-fetal con diagnóstico ecográfico de III nivel de "displasia esquelética" debido a los hallazgos de acortamiento femoral y, angulación femoral, tibial y peronea (figura 2).

Al examen: paciente de sexo femenino, etnia afrocolombiana, en buenas condiciones generales, normocéfala, frente prominente, línea de implantación del cabello baja, cara triangular, escleróticas azuladas, telecanto, puente nasal alto, narinas antevertidas, filtrum largo, dientes apiñados, esmalte dental amarillo, máculas hiperocrómicas múltiples a lo largo de columna lumbosacra y parte posterior del tórax. Deformidad en varo de muslos bilateralmente con acortamiento de miembros inferiores.

DISCUSIÓN

Con la anterior información es posible caracterizar r clínicamente el tipo de Osteogénesis imperfecta presentándose en este caso como una enfermedad de herencia autosómico dominante de tipo III o IV. (6)

Figura 2. Deformidad de fémur bilateral, angulación de tibia y peroné



Descartamos la OI Tipo II por ser la forma letal perinatal ya que el porcentaje de sobrevivencia es mínimo, además presentando escleras oscuras y fracturas costales letales.

Descartamos las OI tipo V y VI por que en estas no se alteran las escleras y no hay evidencia de dentinogénesis. (6)

La biopsia del hueso es necesaria en el diagnóstico de los tipos V y VI, y en este último muestra un defecto grave de la mineralización, que lo distingue del resto de las formas clínicas.

Descartamos la OI tipo VII por epidemiología ya que se ha encontrado hasta la fecha solo en poblaciones nativas de Canadá, específicamente en la provincia de Québec. Se distingue por el acortamiento rizomélico de todos los miembros y es heredada de forma autosómica recesiva. (1)

Epidemiológicamente nos podríamos inclinar por la tipo I por ser la más frecuente, pero ésta se caracteriza por ser leve y no deformante, las fracturas son ocasionales y sobre todo en la edad escolar, talla final normal y retraso ligero del crecimiento, además de la ausencia en la mayoría de los casos de dentinogénesis imperfecta, lo que no correspondería a este caso. (1,6,4)

Clínicamente este caso correspondería a la OI tipo III por los hallazgos encontrados tales como:

TIPO III: Autosómica dominante, mutaciones *de novo*, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Microcefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera. (6, 8)

TIPO IV: Autosómica dominante o mutaciones *de novo* frecuentes. Existen fracturas al nacer y posnatales, que consolidan bien, deformidades óseas de extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante). Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) e IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara. (6,8)

CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad que clínicamente nos ofrece la posibilidad de sospecharla, diagnosticarla y tratarla. El cuadro clínico puede variar desde un lactante con un trastorno congénito letal hasta el de un adulto que presente una ligera tendencia a las fracturas óseas (3); hoy en día los avances en la tecnología y en las ciencias médicas aportan nuevos conocimientos y herramientas pero que no son del alcance de todos los países en vía de desarrollo, es así como nos vemos obligados a hacer un adecuado examen clínico y semiológico teniendo en cuenta las características sociodemográficas de un individuo para acercarnos a un diagnóstico certero y un tratamiento eficaz evitando así secuelas e incapacidades posteriores que aunque son inherentes a la enfermedad las podemos atenuar en intensidad. Sugerimos en este caso tratamiento con bisfosfonatos los cuales disminuyen notablemente la incidencia de las fracturas y mejorando así la calidad de vida de estos pacientes. (3, 5,6,7)

Agradecimientos: Al paciente y a su familia por la colaboración prestada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández I, Fernández M, León S, García, Riaño J. Osteogénesis imperfecta: mosaicismo germinal o evidencia de heterogeneidad genética. Presentación de una familia y revisión bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79(3).
2. Elmrini A, Boujraf S, Marzouki A, Agoumi O, Daoudi A. Osteogenesis Imperfecta Tarda. A case Report, *Nigerian Journal of Orthopaedics And Trauma* Vol. 5 No 2: 61 - 62
3. Plotkin H, Glorieux F. ¿Qué hay de nuevo en osteogénesis imperfecta?. *Arch argent pediatr* 2002; 99 (2):127- 130.
4. Loja D, Vilca M, Avilés R. Síndrome de escleras azules, *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 2002; 63 (3): 233-240.
5. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos, *Medicina* 2007; 389-395.
6. Gracia B, González C. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta, *Annales Españoles de Pediatría* 2002; 56 (Supl 4): 72-75.
7. Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogénesis imperfecta: *Current Concepts, Current Opinion in Pediatrics* 2008; (20): 52-57.
8. Hackley L, Merritt L. Osteogénesis Imperfecta in the Neonate. *Advances in Neonatal Care* 2008; 8(1): 21-30.