

# OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Leslyn Brenes-Coto<sup>1</sup>

Brenes-Coto. Osteogénesis imperfecta. Crónicas Científicas. Vol.10. No. 10. Pág. 16-21 ISSN: 2215-4264

Fecha de Recepción: 13/8/2018  
Fecha de Aceptación: 20/8/2018

<sup>1</sup> \*Leslyn Andrés Brenes Coto, médico general, Lic. en Medicina y Cirugía, médico general INS Cartago, Costa Rica labc80@ gmail.com

## RESUMEN

Las osteogénesis imperfectas (OI) son un grupo de patologías genéticas hereditarias del tejido conectivo; se caracterizan por fragilidad ósea y fracturas. Las osteogénesis imperfectas se clasifican en tipos: I, II, III, IV, V y VI. La prevalencia estimada de todos los tipos combinados es de 0.5 en 10 000 nacimientos. Las OI son causadas por mutaciones en los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo 1, COL1A 1, localizado en el cromosoma 17 y COL1A 2, localizado en el cromosoma 7. Se puede realizar el diagnóstico prenatal de las OI por ecografía y, si previamente se conoce la mutación, por el estudio de vellosidades coriales o líquido amniótico por biología molecular, que es altamente confiable. La introducción del tratamiento con bisfosfonatos en la última década ha demostrado una disminución en la cantidad de fracturas, alivio del dolor y ha mejorado la capacidad funcional y la calidad de vida de estos pacientes.

### Palabras clave

Osteogénesis imperfecta, fractura, colágeno, mutación.

## ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a group of hereditary genetic conditions of the connective tissue characterized by brittle bones and fractures. Osteogenesis imperfecta is classified as type I, II, III, IV, V, or VI. The combined prevalence for all types is 0.5 for every 10,000 live births. OI are caused by mutations in two genes that code the 1 type collagen chain COL1A1, which is located on chromosome 17, and the COL1A2, located on chromosome 7. OI can be diagnosed prenatally by ultrasound, and if the mutation is known in advance, by testing the chorionic villi or amniotic fluid using techniques of molecular biology, which have a high confidence level. The introduction of bisphosphonates treatment in the last decade has demonstrated to decrease fracture rate, relief pain, and improve functional status and quality of life of the patients.

### Keywords

Osteogenesis imperfecta, fracture, collagen, mutation.





## Introducción

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad que ha sido descrita desde la antigüedad; hay piezas momificadas que se encuentran en el Museo de Historia Natural de Gran Bretaña, y existen múltiples comunicaciones realizadas por diferentes autores desde 1788. Recibió inicialmente el nombre de Síndrome de Volnik en honor al profesional que describió la patología y determinó el nombre con el que ahora se lo conoce (Sanjurjo, M., 2010).

La osteogénesis imperfecta (OI) es conocida como la enfermedad de los huesos quebradizos o huesos de cristal. Farreras y Rozman (1996, p. 1043) la definen como los “procesos hereditarios del tejido conjuntivo que cursan con fragilidad ósea”. Según Tau (2007), la incidencia de la enfermedad es de 1/10 000 a 1/20 000 nacidos. El Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Músculoesqueléticas y de la Piel (NIAMS, 2009) manifiesta que 20 000 a 50 000 personas en los Estados Unidos tienen OI. Dada la naturaleza de la enfermedad, es importante conocer los mecanismos de fractura, periodos de recuperación, tratamientos y exámenes realizados.

## Etiología

Osteogénesis Imperfecta (OI), también llamada “enfermedad de los huesos de cristal”. Es un trastorno heterocigótico raro del tejido conectivo, causado por mutaciones de los genes que afectan el colágeno, que resulta en una fragilidad ósea de diversa severidad. En 70% de los pacientes es causada por una mutación de uno de los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2), localizados en los genes 7 y 17, respectivamente.

## Incidencia

Varía de aproximadamente 1 por cada 10 000 hasta 1 por cada 20 000 nacidos vivos; la

incidencia de la osteogénesis grave es alta, 1 por cada 25 000 nacidos vivos. Los padres con osteogénesis imperfecta tienen probabilidades de 50% de tener un niño afectado en cada embarazo.

## Clínica

Esta patología se caracteriza por fragilidad ósea, baja estatura, escleróticas azules y dificultades de locomoción. También se asocia a menudo con problemas dentales graves, como la dentinogénesis imperfecta. Además, los ligamentos laxos y las alteraciones craneofaciales pueden ser evidentes y a menudo viene acompañado también de una pérdida de audición (Hoyer-Kuhn, 2015).

La evolución de la enfermedad suele ser invalidante, sobre todo en las formas más severas, con la aparición de fracturas desde la infancia (Marini, J., 2014). Los adultos suelen tener osteoporosis por distintos motivos (no alcanzaron una masa ósea adecuada durante la infancia, por períodos de inmovilización tras alguna fractura y/o la vida sedentaria); pero con los niños es distinto, ya que la administración temprana de bifosfonatos puede incurrir en una mayor masa ósea y, por lo tanto, en un menor número de fracturas (Liu, H., 2014). Es muy importante realizar una ultrasonografía prenatal que puede diferenciar un feto afectado por las fracturas de uno que no lo está. Radiográficamente, las placas de crecimiento se observan fragmentadas y dispuestas en formas circulares, con forma de "rosetas de maíz"; las lesiones en la columna se deben a fracturas por compresión y resultan en déficit de estatura.

## Manifestaciones extraesqueléticas

Son la coloración azulada de las escleróticas con una incidencia de 80% en el tipo I, 70% en el tipo III y 60% en el tipo IV, aproximadamente. La pérdida de la audición

es progresiva con una prevalencia de entre 5 y 25%. Hay lesiones del cayado de la aorta hasta en 12%, prolapso de la válvula mitral, mayor tendencia al sangrado, elevación del metabolismo basal, problemas renales como hipercalcemia idiopática, además de retraso o detención del desarrollo psicomotor en las formas más graves.

Clasificación de acuerdo a Silence et al. (2004)

Tipo IA: herencia AD, aparición infancia, clínica fragilidad ósea variable, escleras azules, fracturas generalmente después del primer año, sordera, baja estatura, deformidades moderadas, laxitud articular.

Tipo IB: herencia AD, aparición infancia, clínica igual que IA asociado a dentinogénesis imperfecta.

Tipo II: herencia AD y mutaciones, aparición en útero, clínica letalidad perinatal, dentinogénesis imperfecta, sordera, micrognatia, fragilidad del tejido conectivo, fracturas en útero 100%.

Tipo III: herencia AD raro AR, aparición útero/neonatal, clínica dentinogénesis imperfecta, escleras azul (variable), fracturas 50% en útero/50% neonatal, deformidades, fragilidad severa, fascias triangular, frente ancha, hipertensión pulmonar.

Tipo IV A: herencia AD, aparición infancia, clínica moderadamente severa, baja estatura variable, acortamiento de huesos largos.

Tipo IV B: herencia AD, aparición infancia, clínica igual que IVA asociado a dentinogénesis imperfecta.

Tipo V \*: herencia AD, clínica moderadamente deformante, estatura de media a moderada,

dislocación de la cabeza radial, mineralización de la membrana interósea, callo hiperplásico.

Tipo VI \*: herencia AD, clínica de moderadamente a severamente deformante, baja estatura, escoliosis, acumulación de osteoide en hueso.

Tipo VII \*: herencia AR, clínica moderadamente deformante, baja estatura, coxa vara, húmero y fémur pequeños.

\*Subtipos del IV, aún sin incluir en la Clasificación de Sillence.

## Diagnóstico diferencial

Hay una serie de condiciones que incluyen la fragilidad ósea y/o deformidad esquelética como características comunes con la osteogénesis imperfecta, dentro de las cuales están la osteomalacia, el raquitismo, el síndrome de Bruck (McPherson, E., 1997), el síndrome osteoporosis pseudoglioma (Capoen, J., 1993), la enfermedad de Paget juvenil (Whyte, M., 2002), el síndrome de Cole-Carpenter y la osteoporosis idiopática juvenil (Smith, R., 1995), sin asociarse en ninguno de los casos a anomalías de escleras, ni a la pérdida de la audición propias de la osteogénesis imperfecta..

El maltrato infantil es otro de los diagnósticos diferenciales por tener en cuenta, debido que estos pacientes también pueden presentar múltiples fracturas en distintas etapas de consolidación, incluidas las costales y de cráneo (Nieves, M., 2009), por lo que la anamnesis es un punto clave para definir el diagnóstico.

## Tratamiento

No existe tratamiento para la enfermedad,

por lo que la prevención de las fracturas es el manejo más apropiado, apoyado con terapia física y soportes óseos como férulas, ortodoncia o silla de ruedas.

El tratamiento médico actual con bisfosfonatos, en particular con pamidronato y ácido zoledrónico, ha mostrado incremento en la densidad mineral ósea reduciendo el número de fracturas, el dolor, mejorando la función, incluyendo la deambulacion, por lo que deben formar parte del tratamiento de la osteogénesis imperfecta; sin olvidar que no tienen efecto en el arqueamiento femoral y tibial y que necesitan una fuerza muscular adecuada para obtener un resultado funcional satisfactorio. (Astrom, E., 2002)

El manejo quirúrgico solamente está indicado en la reparación de las lesiones o la corrección de ellas, apoyado con el uso de medicamentos que fortalezcan la matriz ósea, como la hormona de crecimiento o bifosfonatos, de los cuales el pamidronato es el de mayor uso. (Hoyer-Kuhn, H., 2015)

## Tratamiento futuros

Trasplante de médula, en fase experimental. Terapia génica. El futuro del tratamiento en esta enfermedad está enfocado en la corrección del gen alterado a través de la terapia de supresión antisentido, que tiene como función disminuir la expresión del RNA mensajero, o el trasplante alogénico de médula ósea, que tiene como función la proliferación de un hueso normal, que si bien son terapias en desarrollo, pretenden ser usadas en un corto plazo. (Hoyer-Kuhn, H., 2015)

## Conclusiones

El diagnóstico es básicamente clínico, en

función de los hallazgos, perinatales y postnatales del individuo, debiéndose clasificar en los subtipos correspondientes en función de las características clínicas evidentes. De igual forma, la observación de las alteraciones genéticas confirmará el diagnóstico de sospecha, así como la observación radiográfica de las lesiones. No existe tratamiento para la enfermedad, por lo que la prevención de las fracturas es el manejo más apropiado, apoyado con terapia física y soportes óseos como férulas, ortodoncia o silla de ruedas. El manejo quirúrgico solamente está indicado en la reparación de las lesiones o la corrección de ellas, apoyado con el uso de medicamentos que fortalezcan la matriz ósea, como la hormona de crecimiento o bifosfonatos, de los cuales el pamidronato es el de mayor uso.

## Referencias bibliográficas

- 1- Astrom, E., Soderhall, S. (2002). Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*, 86, 356-364.
- 2- Capoen, J. DPA, Lauwers, H. (1993). The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *Journal Belge de Radiologie*, 76, 224-5.
- 3- Farreras, V., Rozman, C. (1996). *Medicina Interna*. (13ª ed.). Madrid: Mosby/Doyma Libros. 1043
- 4- Hoyer-Kuhn, H., Netzer, C., Semler, O. (2015). Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr*, 165, 278-84.
- 5- Liu, H. Y., et al. (2014). Collagen Type I Alpha 1 Mutation Causes Osteogenesis Imperfecta from Mild to Perinatal Death in a Chinese Family. *Chin Med J (Engl)*, 129, 88-91.
- 6- Marini, J. C., Reich, A., Smith, S.M. (2014). Osteogenesis imperfecta due to mutations in noncollagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr*, 26, 500-7.
- 7- Mc Pherson, E. CM. (1997). Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *American Journal of Genetics*, 70, 28-31.
- 8- Nieves, M. (2009). Maltrato infantil: una dolorosa realidad puertas adentro. *Desafíos*, 23, 1-12.
- 9- Technosite/Fundación ONCE. (2009). Salud: *Osteogénesis Imperfecta*. Madrid.
- 10- Sanjurjo, M. (2010). Características Genéticas de la Osteogénesis Imperfecta: 3-5. Recuperado de <http://www.osteogenesis.info/almacen/sanjurjo.pdf>. [Consulta 11 jun. 2014].
- 11- Smith, R. (1995). Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *British Journal of Rheumatology*, 34, 68-77.
- 12- Tau, C. (2007). Tratamiento de osteogenesis imperfecta con bisfosfonatos. *Fundación Revista Medicina*, 67, 389-395. Recuperado de [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S002576802007000400013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S002576802007000400013&script=sci_arttext)
- 13- Whyte, M. P. OS. (2002). Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *New England Journal of Medicine*, 347, 175-84.