

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Dña. Lorena Chavarrías Izquierdo¹ / Dr. Joan Izquierdo Alabau² / Dña. Laura Sánchez Tormos³ / D. Ángel Izquierdo Alabau⁴

¹ Graduada en enfermería. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Ensanche. Teruel

³ Diplomada en enfermería. Hospital Clínico Universitario. Valencia

⁴ Diplomado en enfermería. Centro Diálisis en Diaverum Gamapal

RESUMEN

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) se trata de un trastorno genético del tejido conectivo, a causa de mutaciones autosómicas en los genes que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno, generando anomalías esqueléticas identificadas por fragilidad y deformidades óseas, que llevan a que los huesos se fracturen muy fácilmente o sin causa aparente.

Caso clínico: Estamos ante un caso de una niña nacida por cesárea programada por situarse en posición podálica, diagnosticada prenatalmente de displasia esquelética, y que, tras ser valorada al nacer por el servicio de Neonatología, se encuentran signos de osteoporosis. Tras revisiones posteriores, se comienza a sospechar de una Osteogénesis Imperfecta, por lo que comienza con tratamiento de fisioterapia además de con ciclos de bifosfonato (Pamidronato). Por lo general la progresión de la enfermedad es estable, a pesar de presentar esporádicamente fracturas producidas por impactos mínimos.

PALABRA CLAVE

osteogénesis imperfecta, enfermedades hereditarias, enfermedades raras, huesos de cristal, fracturas óseas

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder of connective tissue, due to autosomal mutations in the genes encoding the $\alpha 1$ and $\alpha 2$ chains of collagen, generating skeletal abnormalities identified by bone fragility and deformities, leading to bones fracturing very easily or without apparent cause.

Clinical case: This is a case of a girl born by cesarean section programmed for breech position, prenatally diagnosed with skeletal dysplasia, and who, after being evaluated at birth by the neonatology service, signs of osteoporosis were found. After subsequent revisions, Osteogenesis Imperfecta is suspected, so she begins with physiotherapy treatment in addition to cycles of bisphosphonate (Pamidronate). In general, the progression of the disease is stable, in spite of sporadic fractures produced by minimal impacts.

KEY WORDS

osteogenesis imperfecta, hereditary diseases, rare diseases, crystal bones, bone fractures.

Notas Clínicas

INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI), es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, generalmente relacionado con mutaciones de los genes del colágeno tipo 1, que, por su baja incidencia, pertenece al grupo de las llamadas enfermedades raras¹.

Se caracteriza principalmente por fragilidad ósea, deformidad y alteración del crecimiento. El diagnóstico está basado en hallazgos clínicos y radiológicos, y (en las formas más severas) se realiza por lo general en la infancia, tras presentar múltiples fracturas de repetición.

El manejo de la OI es multidisciplinar y comprende principalmente fisioterapia, rehabilitación y cirugía ortopédica. Como principal tratamiento farmacológico se dispone del uso de bifosfonatos, actuando en la disminución de la resorción ósea.

CASO CLINICO

Paciente de 7 años, diagnosticada prenatalmente de displasia esquelética no letal, hipo/displasia femoral bilateral, ingresando al nacer en pediatría para observación tras cesárea programada por podálica. Buen estado general al nacer, Apgar 9/10. Se constata tras RX, varias fracturas en ambas extremidades, que tras valoración por traumatología, son inmovilizadas con férulas de escayola.

Se decide derivarla al Servicio de Neonatología del Hospital Miguel Servet para completar estudio, presentando resultados normales en los estudios realizados por parte de nefrología, cardiología, oftalmología, y endocrinología, aunque presentando ligera anemia y osteoporosis generalizada, con ecografía cerebral y potenciales auditivos normales, quedando pendiente los resultados del estudio genético.

En ese momento, la paciente inicia rehabilitación suave con buena tolerancia, aunque requiere analgesia al presentar dolor con la manipulación y movilización.

Se comienza a sospechar de Osteogénesis Imperfecta Severa.

A los 28 días de vida, se administra primer ciclo de Bifosfonato (Pamidronato) IV con buena tolerancia al tratamiento. Además se le realiza

la transfusión de un concentrado de hematíes por la anemia presentada, con buena respuesta de hematocrito post-transfusional.

A pesar de realizar buenas tomas por succión (lactancia materna y suplemento de leche materna extraída), presenta un estancamiento ponderal en las 3 primeras semanas de vida, por lo que se comienza a dar suplemento con fórmula de inicio, consiguiendo un ascenso ponderal en la curva en el momento del alta.

Se va de alta con la recomendación de la importante manipulación cuidadosa por el riesgo de fracturas, además de con el normal complemento de vitamina D recomendado.

Siguiendo las correspondientes revisiones del niño sano, la paciente se encuentra por debajo de sus percentiles con respecto al peso y talla, además de presentar discreta disimetría de las extremidades inferiores, con ligero predominio de la extremidad derecha sobre la izquierda.

Mientras tanto, continua con el tratamiento de ciclos de Bifosfonato (Pamidronato), cada 2-3 meses, con una evolución estable.

Es a los 12 meses, cuando se complica su evolución presentando un estatus convulsivo secundario a deshidratación hipernatémica grave y sepsis, lo que le deriva a un ingreso en UCI pediátrica.

Su evolución es buena, permaneciendo afebril, manteniendo constantes estables, y presentando ligera mejoría en la fijación y en los movimientos de extremidades, aunque sin llegar a sostener la cabeza.

Tras este hecho, se le añade como tratamiento habitual el Valproato.

La paciente a pesar de presentar estabilidad en el curso de la enfermedad, continúa sufriendo fracturas con el mínimo impacto, de predominio en fémur y en humero, con la necesidad de colocar incluso tracción blanda y yeso, y que por lo general cursan con evolución satisfactoria. Continúa su tratamiento con ciclos de Pamidronato cada 2-3 meses, además de con el complemento en gotas de vitamina D, presentando buen estado general, teniendo en cuenta una ya reconocida macrocefalia relativa y escleras azuladas.



Fig. 1. Radiografía de pelvis.

DISCUSIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI), también llamada “enfermedad de los huesos de cristal”, es diagnosticada habitualmente en la infancia, y hay que tenerla en cuenta ante la presencia de fracturas en pacientes jóvenes sin causas de osteoporosis secundaria².

Por su baja incidencia (1:10.000-1:25.000 recién nacidos), pertenece al grupo de las enfermedades raras.

La mayoría de estos pacientes de edad pediátrica, presentan la enfermedad con fracturas de repetición, siendo las más frecuentes las de cadera, y deformidades óseas. Además, es frecuente encontrarnos con escleróticas azules, seguido de cifoescoliosis, hipoacusia y dentinogénesis imperfecta².

En los pacientes con OI, los niveles de calcio son generalmente normales, siendo la vitamina D la que presenta valores más bajos².

En las formas más leves, las fracturas tienden a disminuir en número después de la adolescencia. Las formas severas pueden presen-

tarse como muerte fetal o con varias fracturas y deformidades poco después del nacimiento³.

Aunque al principio se considerara una displasia ósea autosómica dominante (AD), se ha descubierto que generalmente está relacionado con mutaciones de los genes del colágeno tipo 1². El colágeno tipo 1 es un componente estructural de la matriz ósea extracelular del tejido conectivo, que tiene como función proporcionar soporte y resistencia a los tejidos. El 90% de los casos de OI se originan por mutaciones heterocigóticas en uno de los genes que codifican las cadenas pépticas de procolágeno^{1,2,3}.

Podemos diferenciar varios tipos de OI según los hallazgos clínicos, radiológicos y genéticos encontrados. OI tipo I, la más frecuente, leve y clínicamente homogénea con herencia AD, OI tipo II, letal en el nacimiento con herencia AD, OI tipo III, grave, progresivamente deformante, que conduce a morbilidad extrema, discapacidad y mortalidad, con herencia AD, y OI tipo IV, de severidad intermedia, con escleróticas normales y herencia AD^{2,3}.

Notas Clínicas



Fig. 2. Radiografía de femur.

Actualmente, el hallazgo de nuevos genes implicados y la heterogeneidad fenotípica en las mutaciones del gen del colágeno I han generado la aparición de hasta 7 subtipos^{2,4}.

No hay criterios mínimos acordados que establezcan un diagnóstico clínico de la enfermedad; el análisis de los genes de colágeno tipo 1, puede tener un papel importante, investigando la cantidad y estructura de las moléculas de procolágeno tipo 1 que se derivan de los fibroblastos cutáneos cultivados del paciente. El

ADN genómico, se puede extraer de los glóbulos blanco, de la región de codificación de los genes se examinan las mutaciones, confirmando así un caso positivo de OI⁶.

El diagnóstico de la OI está basado en hallazgos clínicos y radiológicos. La principal característica son las fracturas ante traumatismos leves, acompañada de deformidades en los huesos largos y en el tórax, escoliosis, cifosis, deformación de la pared torácica, retraso en el crecimiento o ligamentos laxos^{3,4}. Además, podemos encontrar manifestaciones extraesqueléticas, como la coloración azulada de las escleróticas, la dentinogénesis imperfecta, la pérdida de audición, la disminución de la función pulmonar, alteraciones en las válvulas cardíacas o alteraciones craneoencefálicas^{2,4,3}.

Debido a la fragilidad ósea, la localización de las fracturas predomina en las zonas corporales más expuestas a sobrecarga mecánica, siendo en su mayoría en los miembros inferiores (fémur, tibia, peroné, calcáneo, metatarsos, rótula y falanges del pie), y con un porcentaje algo menor en miembros superiores (húmero, cúbito, radio muñeca, codo, metacarpos y falanges de la mano)⁴.

La densidad mineral ósea (DMO), puede ser un indicador de la gravedad de la enfermedad según algunos trabajos, siendo de utilidad en la monitorización de los cambios en la masa ósea tras el tratamiento².

La coloración azul de las escleróticas, a pesar de ser algo significativo, tiene cierta limitación a la hora de fijarlo como criterio diagnóstico en recién nacidos, ya que es muy típico en bebés sanos, siendo un signo clínicamente más evidente la dentinogénesis imperfecta en los dientes primarios de pacientes con OI^{3,6}.

En cuanto a la pérdida auditiva, es rara observarla en los dos primeros años de vida, aunque se podrían encontrar alteraciones en las audiometrías realizadas en gran número de niños y adolescentes con OI, de ahí la importancia de una evaluación audiométrica periódica en todos los pacientes con OI desde la infancia^{3,6}.

Dada la incapacidad de curar esta enfermedad crónica, es importante definir los objetivos del tratamiento en cada caso, para prevenir o mejorar las complicaciones y prevenir los

Notas Clínicas

efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico a largo plazo³.

El manejo de la OI es multidisciplinar y comprende principalmente fisioterapia, rehabilitación y cirugía ortopédica. El objetivo de éstos es ampliar al máximo la movilidad y otras capacidades funcionales, adaptando programas de actividades en la medida de lo posible, con el riesgo elevado de fractura, para prevenir contracturas y pérdida ósea inducida por la inmovilidad^{2, 6, 7}.

En individuos que presentan casos leves, podría ser útil requerir restricciones sutiles como evitar deportes de contacto, dejando la terapia ortopédica para el manejo de fracturas, sin embargo, en pacientes con una OI moderada a severa, se exige una rehabilitación y tratamiento ortopédico no sólo en fracturas agudas, sino también para abordar la movilidad reducida, la deformación de huesos largos y la escoliosis^{3, 7}. Para proteger las piernas y facilitar el movimiento durante los ejercicios de fisioterapia y rehabilitación, se utilizan a menudo las ortesis⁶.

En formas graves de OI, puede ser necesaria la inserción mediante cirugía, de una varilla intramedular, para endurecer fémures y tibias arqueadas⁷.

En cuanto a la terapia farmacológica, concretamente en niños con OI moderada-grave con antecedentes de múltiples fracturas de huesos largos y/o fracturas vertebrales, se dispone del uso de bifosfonatos incluso en edades tempranas para el tratamiento sintomático de la enfermedad, demostrando un aumento en la DMO lumbar y mejorando la altura y la geometría vertebral, observándose además una disminución en el número de fracturas^{2,3}. La administración intravenosa de bifosfonatos durante el crecimiento, da lugar a la aparición de la clásica imagen radiológica en "líneas de cebra", al aumentar la densidad de los huesos, observándose radiológicamente mas opacos a través de las metafisis de los huesos de crecimiento⁵.

Por lo general, el tratamiento con bifosfonatos no está relacionado con la modificación de la calidad de vida de los pacientes con OI.

Como efecto adverso al tratamiento con bifosfonatos, sobre todo en los primeros ciclos, podemos encontrar un síndrome similar a la gripe, que se caracteriza por fiebre, dolor muscular y vómitos, que simplemente cedería con antipiréticos, y raramente se repite.

Otro efecto adverso más a tener en cuenta es la osteonecrosis de la mandíbula, relacionado con altas dosis de bifosfonatos⁷.

La evolución de la enfermedad suele ser invalidante, sobre todo en las formas más severas con aparición de fracturas desde la infancia, aunque la administración temprana de bifosfonatos, influye en el aumento de la masa ósea, y por lo tanto, en una disminución de las fracturas⁴.

Otro fármaco que se ha demostrado que presenta resultados esperanzadores es la Teriparatida, aunque éste sí que depende más del tipo de OI, además del tratamiento con anticuerpo monoclonal anti- RANKL (Denosumab), como terapia antirresortiva, que incrementa la formación ósea, generando una banda hiperdensa a nivel de la metafisis^{2, 3, 5, 7}.

A diferencia de los bifosfonatos, que tienen una larga vida media en los huesos, el efecto del Denosumab es limitado a unos pocos meses, dándose a conocer además, un marcado efecto rebote tras la interrupción del tratamiento que produce hipercalcemia, con lo que se debería llevar un seguimiento, aunque, curiosamente, rara vez se daba en casos de niños con OI que previamente habían sido tratados con bifosfonatos⁷.

La mayor complicación de la OI es la presencia de fracturas vertebrales, asociadas a morbilidad esquelética y cardiopulmonar¹.

Una cohorte reciente del año 2017, demostró que los pacientes con OI tienen mayor riesgo de muerte por enfermedades respiratorias y gastrointestinales y por traumatismos⁷.

Notas Clínicas

BIBLIOGRAFIA

1. A. M. Sepúlveda, C. V. Terrazas, J. Sáez, M. L. Reyes. Fracturas vertebrales en niños con osteogénesis imperfecta tipo I. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88 (3):348-353
2. M. Díaz López, J.J. Alegre Sancho, A. Martínez-Ferrer. Osteogénesis imperfecta. Descripción de 15 casos.. *Reumatol Clin.* 2017.
3. S. Tournis , A. D. Dede. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism clinical and experimental* 80(2018)2 7-3 7.
4. S. Gimeno-Martos, C. Pérez-Riera, S. Guardiola-Villarraig, C. Ca-vero-Carbonell. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. *Rev Esp Salud Pública.* 2017; Vol.91: 28 de noviembre e1-e10.
5. M.A. Molina Gutiérrez, B. Sagastizabal Cardelus, M.L. Lorente Jareño, M. P. Gutiérrez Díez. Una nueva imagen en osteogénesis imperfecta: “nube de humo”. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91 (3):209-211.
6. F. Rauch, F.H. Glorieux. Osteogenesis Imperfecta. Seminar. *The Lancet.* Vol 363. April 24, 2004.
7. T. Palomo, T. Vilaça, M. Lazaretti-Castro. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Review Current Opinion.* Volume 24 . Number 6 . December 2017.