

## Osteogénesis imperfecta, reporte de un caso

### Osteogenesis imperfecta, a case report

Yannyk Palenzuela-Ramos<sup>1</sup> , Lázaro Raidel Moreira-Díaz<sup>1</sup>  , Jorge Enrique Padrón-Álvarez<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Filial de Ciencias Médicas “Manuel Piti Fajardo”. Artemisa. Cuba.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Hospital General Docente “Comandante Pinares”. Artemisa. Cuba.

**Recibido:** 27 de diciembre de 2019 | **Aceptado:** 10 de abril de 2020 | **Publicado:** 17 de mayo de 2020

**Citar como:** Palenzuela-Ramos Y, Moreira-Díaz LR, Padrón-Álvarez JE. Osteogénesis imperfecta, a propósito de un caso. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: Fecha de acceso] 16(2):e425. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/425>

## RESUMEN

**Introducción:** la osteogénesis imperfecta o huesos de cristal constituye el síndrome osteoporótico hereditario de mayor incidencia en la infancia.

**Presentación del caso:** escolar de 6 años y tres meses de edad que ingresa en sala de cuidados intensivos pediátricos con un cuadro de insuficiencia respiratoria severa y traqueostomía para ventilación mecánica permanente con respirador artificial. Evolutivamente el paciente comenzó a presentar fracturas diafisarias de huesos largos, deformidades craneales y alteraciones en el desarrollo dentario, escleras ligeramente azules que luego se tornaron blancas. De igual manera presentó hiperlaxitud ligamentosa en extremidades, ausencia de surcos y pliegues plantares, pectus excavatum, costillas arrosariadas y retracciones torácicas. El estudio de cariotipo en el niño y padres fue normal. La densitometría ósea mostró osteopenia significativa y el ultrasonido transfontanelar mostró signos importantes de hidrocefalia, conduciendo al diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo III. Muere por parada cardiorrespiratoria.

**Conclusiones:** la osteogénesis imperfecta puede presentarse en pacientes genéticamente sanos como una mutación de novo. Estos son diagnosticados por las manifestaciones clínicas fundamentalmente, como fracturas patológicas, deformidades óseas con hiperlaxitud ligamentosa y la dentinogénesis imperfecta. Los estudios imagenológicos sobre todo el ultrasonido transfontanelar, y la densitometría ósea son esenciales para el diagnóstico definitivo de estos pacientes. Las complicaciones respiratorias son causa de muerte importante en estos pacientes, por lo que hay que extremar cuidados y asesoramiento correcto.

**Palabras clave:** Osteogénesis Imperfecta; Enfermedad Genética Congénita; Enfermedades Del Colágeno; Enfermedades Del Desarrollo Ósea.

## ABSTRACT

**Introduction:** osteogenesis imperfecta or crystal bones constitute the hereditary osteoporotic syndrome with the highest incidence in childhood.

**Case report:** a 6-year and three-month-old school student admitted to the pediatric intensive care unit with a picture of severe respiratory failure and tracheostomy for permanent mechanical ventilation with an artificial respirator. Evolutionarily, the patient began to present diaphyseal fractures of long bones, cranial deformities and alterations in dental development, slightly blue sclera that later turned white. In the same way presented ligamentous laxity in extremities, absence of furrows and plantar folds, pectus excavatum, braced ribs and thoracic retractions. The karyotype study in the child and parents was normal. Bone densitometry showed significant osteopenia and transfontanel ultrasound showed important signs of hydrocephalus, leading to the diagnosis of type III osteogenesis imperfecta. Dies from cardiorespiratory arrest in a medical procedure.

**Conclusions:** osteogenesis imperfecta can be present in genetically healthy patients as a novo mutation. These are mainly diagnosed by clinical manifestations, such as pathological fractures, bone deformities with ligamentous laxity and dentinogenesis imperfecta. Imaging studies, especially transfontanel ultrasound and bonedensitometry are essential for the definite diagnosis of these patients. Respiratory complications are a major cause of death in these patients, extreme care must be taken and provide accurate counseling.

**Keywords:** Osteogenesis Imperfecta; Genetic Diseases, Inborn; Collagen Diseases; Bone Diseases, Developmental.

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o huesos de cristal fue definida por Vrolik en 1849, constituye un síndrome osteoporótico hereditario y tiene una incidencia de 1 por cada 30000<sup>(1)</sup>. Es causada por una alteración en la matriz proteica, que lleva a una formación anómala del hueso con rápido recambio. Entre el 80 % y el 90 % de los casos se encuentra una mutación en el colágeno tipo I, pero en el resto se desconoce su causa. Se presenta como fracturas recurrentes después de traumatismos leves, con deformaciones óseas o sin ellas<sup>(2)</sup>.

Clásicamente, esta enfermedad se ha descrito en las manifestaciones clínicas secundarias a la osteopenia generalizada; sin embargo, constituye una conectivopatía con repercusión sistémica debida a defectos cuantitativos o cualitativos en la síntesis de dicha proteína. Por tanto, quienes portan el defecto tienen menos colágeno de lo normal o es de una menor calidad; y como es una proteína importante en la estructura de los huesos, causa una fragilidad y debilidad poco usual<sup>(3)</sup>.

Genotípicamente presenta una gran heterogeneidad la cual determina la variabilidad fenotípica. En la mayoría de casos es una enfermedad autosómica dominante debida a errores en el gen COL1A1 o COL1A2; lo que quiere decir que la persona la padecerá si tiene una copia del gen mutada<sup>(4)</sup>.

El trastorno puede aparecer de novo por mutaciones esporádicas. Por lo general, se debe a la expresión defectuosa de las cadenas de procolágeno del tipo I. Existen muchos defectos diferentes que pueden afectar este gen y la gravedad de esta enfermedad depende del defecto específico de dicho gen. Por ejemplo, puede ocurrir debido a una mutación puntual de transversión (Timina por Guanina) en el procolágeno que impide la remoción de los péptidos terminales de la enzima procolágenos Peptidasa<sup>(4)</sup>.

El espectro de la enfermedad es sumamente amplio y abarca desde una forma mortal hasta formas leves cuya definición puede ser dudosa. La clasificación más utilizada es la de cuatro tipos (I, II, III, IV)<sup>(5)</sup>. El diagnóstico se realiza inicialmente con las manifestaciones clínicas y las imágenes radiográficas. La densitometría ósea, la biopsia de piel y los estudios genéticos moleculares permiten un mayor acercamiento al dictamen específico<sup>(6)</sup>.

La osteogénesis imperfecta es una entidad muy rara en el contexto de los investigadores, de manera que distinguir las características clínicas de los distintos tipos de osteogénesis imperfecta resulta difícil. La presencia de esta enfermedad genera cambios importantes en el ambiente familiar y altos costos hospitalarios y de los servicios sanitarios, por lo que es un verdadero fenómeno social, cultural y económico. Se presenta un caso de osteogénesis imperfecta como expresión de una mutación de novo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de 6 años y 3 meses de edad y color de piel blanca. Hijo de un matrimonio no consanguíneo.

Historia obstétrica de la madre del niño: gestaciones (2), partos (2), abortos (0). Tiempo de gestación 39,1 semanas, apgar 9-9, fenotípicamente normal, no presentó anemia ni infecciones. Presentación

pelviana, parto distócico, tiempo de rotura de membranas (TRM) 30 min, líquido amniótico meconial, cordón y placenta normales, peso 3800 gr.

Antecedentes postnatales: ingreso en Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Pediátrico “William Soler” por presentar un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda sospechándose la enfermedad de Werning Hoffman. Durante su estadía en el servicio (10 días) presentó una evolución tórpida con necesidad de traqueostomía para ventilación artificial al quinto día.

A la edad de un año y tres meses fue remitido al Hospital General Docente “Comandante Pinares” de San Cristóbal, Artemisa. Fue recibido en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, siendo imposible separarlo del respirador artificial (KARINA HOME) tras múltiples protocolos de destete, los cuales fueron fallidos. El niño al momento del ingreso se encontraba eutrófico y de estatura normal para su edad, según valoración nutricional.

Durante su estancia en el servicio se mantuvo con ventilación controlada en modalidad Presión Control-BIPAP con equipo KARINA HOME. Requirió múltiples tratamientos con antimicrobianos por presentar infecciones nosocomiales asociadas a las manipulaciones de la traqueostomía.

Evolutivamente se constataron varias fracturas diafisarias de huesos largos a pesar de haber realizado una manipulación adecuada. Se observaron progresivamente deformidades craneales como la hidrocefalia y alteraciones en el desarrollo dentario, escleras ligeramente azules que luego se tornaron blancas, hiperlaxitud ligamentosa en manos y pies, ausencia de surcos y pliegues plantares, pectus excavatum, costillas arrosariadas y retracciones torácicas (figura 1).



Figura 1. Aspecto clínico del paciente.

Se realizaron estudios complementarios para corroborar el diagnóstico sospechado. La radiología no fue concluyente de dicha entidad nosológica, observándose solamente gran opacidad. Los estudios metabólicos en orina (genética) hablaron a favor de un raquitismo hipofosfatémico y el estudio del cariotipo fue normal.

El ultrasonido trans fontanelar permitió detectar dilatación del sistema ventricular y desplazamiento de las estructuras intracraneales de la línea media. La densitometría ósea arrojó como resultado  $-1,8 \text{ mg/cm}^2$  mostrando una osteopenia evidente que confirmó el diagnóstico sospechado.

Durante su estadía en el servicio de 1919 días el paciente recibió estudios primarios, gestionados por la dirección de la institución y según testimonio de la profesora asignada, el paciente tenía buen desarrollo intelectual.

Debido a obstrucciones por las secreciones traqueobronquiales, obligaba a cambiar la cánula muy frecuentemente y en uno de estos cambios fue imposible encontrar el ortoma y mientras se preparaba para la intubación orotraqueal sufrió parada cardio respiratoria que lo dejó en coma profundo y tras dos meses de intensa terapéutica falleció. Los familiares se negaron al estudio anatomopatológico post mortem.

## DISCUSIÓN

Existe un consenso general para el diagnóstico de la OI, el cual se basa fundamentalmente en la herencia, las características clínicas e imagenológicas y los estudios genéticos moleculares. Estos hallazgos permiten en gran medida tipificar la enfermedad según los criterios de Silience, casos estos que constituyen un reto para los clínicos, ortopédicos, radiólogos y genetistas por la heterogeneidad de las expresiones<sup>(7)</sup>.

Existen diferentes rasgos clínicos distintivos (color de las escleras, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, deformidades óseas secundarias a las fracturas y displasia de tejidos blandos, etc.), sobre todo cuando se presentan como casos nuevos por mutaciones espontáneas que permiten categorizar adecuadamente la Osteogénesis Imperfecta desde la etapa neonatal. Los exámenes radiológicos permiten en estadios iniciales corroborar el diagnóstico de dicha entidad nosológica, aunque pueden presentarse casos como este que no son concluyentes debido a la osteopenia evidente<sup>(3,8,9)</sup>.

Sin lugar a dudas constituye la densitometría ósea, la biopsia de piel y los estudios genéticos moleculares los que permiten un mayor acercamiento al dictamen específico. Una persona con osteogénesis imperfecta tiene un 50 % de posibilidades de transmitirles el gen y la enfermedad a sus hijos en este caso.

Sin embargo, también puede deberse a errores en otros genes, como el CRTAP o el LEPRE1, los cuales siguen una herencia autosómica recesiva; es decir que sólo se manifiesta la enfermedad si el individuo lleva las dos copias del gen alterada. Por esto, sólo se transmite la enfermedad si ambos padres pasan una copia mutada del gen, cosa que puede suceder, aunque ellos no padezcan la enfermedad. La mayoría de los casos de OI se heredan de los padres, aunque algunos casos son el resultado de nuevas mutaciones genéticas<sup>(4)</sup>.

Muy asociado al caso en estudio, se encuentra la aparición de novo de la enfermedad debido a que los estudios genéticos moleculares (cariotipo) realizados resultaron ser normales y además de que no existen antecedentes en la familia de la entidad nosológica en estudio.

En un estudio realizado en Holguín por Torres Molina y col.<sup>(7)</sup> sobre un caso clínico de un lactante se hace referencia a las principales características clínicas de los distintos tipos de Osteogénesis Imperfecta. La OI tipo I, considerada la forma clínica menos grave de la enfermedad, se expresa generalmente de forma tardía en la cual se observa la clásica triada de Van der Hoeve que se manifiesta con: fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera. La dentinogénesis imperfecta puede o no estar presente, característica que permite clasificarla a su vez en dos subtipos el A y B<sup>(8)</sup>.

La OI tipo II se caracteriza por presentar las escleróticas grises azulado oscuro, el cráneo en pelota de goma, micromelia, fracturas óseas graves al nacer, aspecto arrosariado del tórax, deformidades óseas congénitas en las extremidades y aspecto radiológico de huesos arrugados. Su patrón de herencia es generalmente autosómico recesivo, aunque puede expresarse en mutaciones espontáneas (autosómica dominante). Los pacientes con esta forma clínica generalmente fallecen al nacer o a las pocas horas debido a complicaciones respiratorias, neurológicas o cardiovasculares<sup>(5,9)</sup>.

El tipo III se considera la forma progresiva deformante no mortal de la enfermedad, se hereda con carácter autosómico recesivo y dominante (mutaciones nuevas), los huesos generalmente son menos frágiles que en el tipo II a pesar de lo cual se pueden observar las fracturas desde el nacimiento, pero con menos frecuencia y severidad. Presentan facie triangular característica y graves deformidades del tórax (pectus excavatum y costillas arrosariadas). Las escleras aunque suelen ser azules al nacer generalmente se tornan blancas posteriormente. Se acompaña siempre de dentinogénesis imperfecta e hipoacusia en la juventud<sup>(5,10)</sup>.

La OI tipo IV se hereda con carácter autosómico dominante similar al tipo I pero con escleróticas normales. Estos pacientes nacen con fracturas e incurvaciones de los huesos largos de los miembros inferiores, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas blancas y no hay sordera. Suele presentar cifoscoliosis y laxitud ligamentosa<sup>(11,12)</sup>.

Por su parte en un estudio de caso reportado por Armado García y colaboradores<sup>(6)</sup>, exponen que fenotípicamente la OI tipo IV su severidad se manifiesta clínicamente de forma media o moderada, a diferencia de los tipos VII, VIII, IX. Teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas que caracterizan cada tipo de osteogénesis imperfecta el paciente comparte rasgos clínicos que hablan a favor de un tipo III.

## CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta puede presentarse en pacientes genéticamente sanos como una mutación de novo. Estos son diagnosticados por las manifestaciones clínicas fundamentalmente, como fracturas y deformidades óseas con hiperlaxitud ligamentosa y la dentinogénesis imperfecta. Los estudios imagenológicos sobre todo el ultrasonido transfontanelar, y la densitometría ósea son esenciales para el diagnóstico definitivo de estos pacientes. Las complicaciones respiratorias son causa de muerte importante, por lo que hay que extremar cuidados y asesoramiento correcto de los pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la concepción, redacción, revisión y aprobación del manuscrito y su versión final.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin HY, Chuang CK, Su YN, Chen MR, Chiu HC, Niu DM, Lin SP. Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogénesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 10:152. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627451>
2. Sterian A, Balanescu R, Barbilian A, Tevanov I, Carp M, Nahoi C, Barbu M, Ulici A. Early telescopic rod osteosynthesis for Osteogenesis Imperfecta patients. *J Med Life* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 8(4):544-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664487>
3. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, Rak MF, Simmonds BJ, Simpson MD, Tucker CA, McKiernan FE. Initial report of the osteogenesisimperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 10:146. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578084>
4. Phadke SR. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesisimperfecta. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 167(11):2868. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480307>
5. Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofe K. Classification of osteogénesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 165(13): 264-270. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10354-015-0368-3>



6. Armado García O, Rives González Y, Álvarez Bolívar D. Embarazada con osteogénesis imperfecta tipo IV, un caso. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río* [Internet]. 2016 [citado 15/06/2019]; 20(6):760-764. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000600013&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000600013&lng=es).
7. Torres Molina A. Huesos de Cristal. Presentación de un caso. *Medisur* [Internet]. 2010 [citado 15/06/2019]; 8(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1057>
8. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogénesis imperfect classification? *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2014 [citado 15/06/2019]; 90(6): 536-541. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755714001016/pdf?md5=f7a55f23f5ab75094ec87a90eb819bc5&pid=1s2.0-S0021755714001016-main.pdf>
9. Liu HY, Huang J, Wu D, Li T, Guo LJ, Guo QN, Wang HD, Wang RL, Wang Y. Collagen type I alpha 1 mutation causes Osteogenesis Imperfecta from mild to perinatal death in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2016 [citado 15/06/2019]; 129(1):88-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712438>
10. Palomo T, Andrade MC, Peters BS, Reis FA, Carvalhaes JT, Glorieux FH, Rauch F, Lazaretti-Castro M. Evaluation of a modified pamidronate protocol for the treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2016 [citado 15/06/2019]; 98(1):42-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387692>
11. Zofkova I, Nemcikova P, Kuklik M. Polymorphisms associated with low bone mass and high risk of atraumatic fracture. *Physiol Res* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 8(4):544-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664487>
12. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, Rak MF, Simmonds BJ, Simpson MD, Tucker CA, McKiernan FE. Initial report of the osteogénesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 [citado 15/06/2019]; 10:146. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578084>