



Osteogénesis imperfecta tipo II: Reporte de un caso con una supervivencia mayor a cuatro meses

Dr. Antonio Guaglione Cabrera,* Dr. Miguel Ángel Sánchez Durán,*

Dr. José Pedro Martínez Asención*

*Centro Médico Nacional General «Manuel Ávila Camacho», Hospital de Ortopedia y Traumatología.
Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla.*

RESUMEN

Antecedentes: En México se reporta una incidencia de 1 a 20,000 y 1 en 60,000 infantes con osteogénesis imperfecta tipo II. Presentan fragilidad ósea extrema, culminando con la muerte perinatal o durante la lactancia; los huesos largos están muy fragmentados, y la osificación craneana se retrasa de manera intensa; en la palpación del cráneo parece como si incluyiera innumerables láminas pequeñas de hueso. La muerte usualmente se produce por falla respiratoria. **Objetivo:** Presentación de un paciente con osteogénesis imperfecta tipo II que actualmente cuenta con cuatro meses de vida extrauterina. **Caso clínico:** Femenino de cuatro meses de vida extrauterina obtenida por vía vaginal con parto eutócico, peso de 2,950 gramos y talla 47 cm, Apgar 8-9, presentando fracturas múltiples al nacer, cráneo con severos defectos de osificación. Actualmente con talla de 50 cm, peso de 5.1 kg, escleras sin alteraciones en su pigmentación, con defectos craneales con huesos wormianos, fontanelas abiertas, fragilidad ósea generalizada, con deformidades angulares en extremidades, dolorosas a la palpación y movilidad activa. **Conclusiones:** La supervivencia de los pacientes con osteogénesis imperfecta en pocas ocasiones supera el primer mes de vida. El manejo y cuidados otorgados a estos pacientes incrementan la esperanza de vida y la calidad de la misma.

Nivel de evidencia: V

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta tipo II, supervivencia.
(Rev Mex Ortop Ped 2013; 2:111-117)

SUMMARY

Background: An incidence of 1 to 20,000 to 1 in 60,000 infants with imperfect osteogenesis type II is reported in Mexico. Children with this condition present extreme bone fragility, frequently culminating with the death in the perinatal period or during lactancy. Long bones are highly fragmented, and cranial ossification is highly delayed; on palpation the skull seems as formed with countless small sheets of bone. Death usually occurs by respiratory failure. **Objective:** To present a patient with imperfect osteogenesis type II with four months of extrauterine survive to date. **Case report:** Female who is four months of extrauterine life obtained eutocic, weight 2,950 grams and 47 cm height, Apgar score 8-9, presenting multiple fractures at birth, skull with severe ossification defects. Currently 50 cm height, weight 5.1 kg, sclerae without alterations in pigmentation, with cranial defects and open fontanelles, wormian bones, generalized bone fragility, with angular deformities in both thoracic and pelvic extremities, painful limbs on palpation and active mobility of the four extremities. **Conclusions:** The survival of patients with osteogenesis imperfect type II rarely exceeds the first month of extrauterine life. Adequate handling and care given to these patients may improve life quality and expectancy.

Evidence level: V

Key words: With imperfect osteogenesis type II, survival.
(Rev Mex Ortop Ped 2013; 2:111-117)

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta es un desorden genético del tejido conectivo debido, en el 70% de los individuos afectados, a mutaciones de uno de los dos genes (COL1A1 y COL1A2) que codifican la síntesis de colágeno tipo I.¹ Alteraciones menos frecuentes incluyen eventos de inserción/deleción/duplicación que

* Centro Médico Nacional General «Manuel Ávila Camacho», Hospital de Ortopedia y Traumatología. Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/opediatria>

conducen a alteraciones en la secuencia, y variantes en la terminal carboxilo del dominio codificante del procolágeno tipo I, causando una síntesis anormal del mismo, el cual interviene con las cadenas pro- α , causando una sobreproducción de enzimas responsables de modificaciones postraslacionales del (pro) colágeno tipo I.² En la literatura mundial se ha reportado una incidencia de osteogénesis imperfecta de 1 en 10,000 a 1 en 20,000 nacimientos.¹ Específicamente en México se reporta una incidencia de entre 1 a 20,000 y 1 en 60,000 infantes con osteogénesis imperfecta tipo II.

Las manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta varían desde individuos relativamente asintomáticos con mayor predisposición a fracturas, talla normal en los que la esperanza de vida no se ve afectada, hasta individuos con una alta letalidad perinatal con deformidades esqueléticas severas, incapacidad motora y talla extremadamente baja.⁴ Entre las manifestaciones clínicas menos frecuentes se encuentran laxitud ligamentaria e hipotonía.¹

Las manifestaciones extraesqueléticas de la osteogénesis imperfecta incluyen escleras azules, dentinogénesis imperfecta, y malformaciones cardíacas.⁵

La clasificación más ampliamente aceptada es la de Sillence y colaboradores, que se basa en patrones de

herencia y hallazgos radiológicos y clínicos, abarcando osteogénesis imperfecta tipo I, II, III, IV.¹

La osteogénesis imperfecta tipo I se caracteriza por osteopenia generalizada, escleróticas azules durante toda la vida y pérdida de la audición de tipo conductivo. La tipo II presenta una fragilidad ósea extrema, culminando con la muerte en el periodo perinatal o durante la lactancia; los huesos largos están muy fragmentados, y la osificación craneana se retrasa de manera intensa, en la palpación del cráneo parece como si incluyera innumerables láminas pequeñas de hueso. La tipo III se caracteriza por fragilidad ósea intensa; múltiples fracturas y notable deformidad progresiva de huesos largos, así como retraso del crecimiento. Las escleróticas son azules en el neonato pero con la edad la intensidad de la pigmentación va disminuyendo; en el adolescente tienen su color normal. En el tipo IV presentan manifestaciones inconstantes y de intensidad menor.⁶

La osteogénesis imperfecta tipo II es la más grave, en general letal; se divide en tres subgrupos dependiendo de las características radiológicas: grupo II A (la más común) se presenta con huesos largos acortados y anchos, tibia en acordeón y rosario en las costillas. La tipo II B también con huesos largos cortos, anchos y arrugados, pero no se observa el



Figura 1.

Se observan las cuatro extremidades con deformidades angulares.

rosario a nivel de las costillas y hay fracturas costales. En la tipo II C se ven los huesos largos finos y fracturados, las costillas alargadas, finas y en rosario (muy raro).⁷

La muerte usualmente se produce por falla respiratoria y frecuentemente ocurre durante las primeras horas posteriores al nacimiento.⁸ Más de 60% de los recién nacidos mueren durante el primer día de vida, 80% mueren en el primer mes y la sobrevida más allá de un año es rara.³ El patrón respiratorio restrictivo se relaciona con la severidad de la enfermedad y con deformidades esternales.⁹

El diagnóstico prenatal de la OI tipo II es posible por medio de la ecografía a partir de las 17 semanas de gestación;¹⁰ para esa edad, los fémures son cortos, la caja torácica es pequeña y la mineraliza-

ción de la bóveda craneana es mínima;⁴ también analizando la síntesis de procolágeno en células del líquido amniótico y por radiografías.¹⁰ Si hay alguna duda, el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo II puede ser confirmado por examen de las fibras de colágena sintetizadas por fibroblastos cultivados en uno o varios tejidos. Alternativamente, si no hay fibroblastos disponibles para estudiar, el examen patológico con el descubrimiento de hueso desmineralizado, células osteoblásticas dilatadas e incremento osteoide puede ayudar a confirmar el diagnóstico.³

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, por parte de neonatología, genética, ortopedia, fisiatría, audiología, nutrición y soporte psicológico.¹¹

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con osteogénesis imperfecta son reducir la incidencia de fracturas patológicas, minimizar el dolor crónico, prevenir deformidades en los huesos largos y la escoliosis, y maximizar la movilidad.¹²

El objetivo primordial del tratamiento de la osteogénesis imperfecta tipo II es la supervivencia al nacimiento. El pronóstico depende del número de fracturas, de las deformidades y la edad a la cual comienzan. Conforme el niño crece, se ha observado una disminución en la tasa de fracturas, al mejorar la coordinación e incrementar la resistencia ósea.¹³

La fisioterapia, la rehabilitación y las cirugías ortopédicas son complementos adicionales del tratamiento de la osteogénesis imperfecta. Con la actividad física se evitan las contracturas musculares y la pérdida ósea inducida por la inmovilización. Se utilizan ortesis para proteger los miembros inferiores en las primeras etapas de movilización. Los pacientes pueden pararse o caminar gracias al enderezamiento de extremidades con clavos intramedulares.

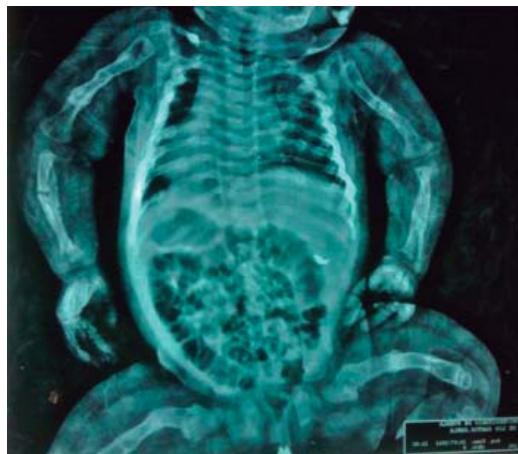


Figura 2. Radiografía anteroposterior del paciente en el que se observan múltiples fracturas en diáfisis humeral y femoral bilateral en distintos grados de consolidación, con deformidad angular de las mismas. Se observa así mismo presencia de rosario costal y fractura reciente de tercio proximal de diáfisis radial derecha, y en tercio medio de diáfisis cubital derecha.

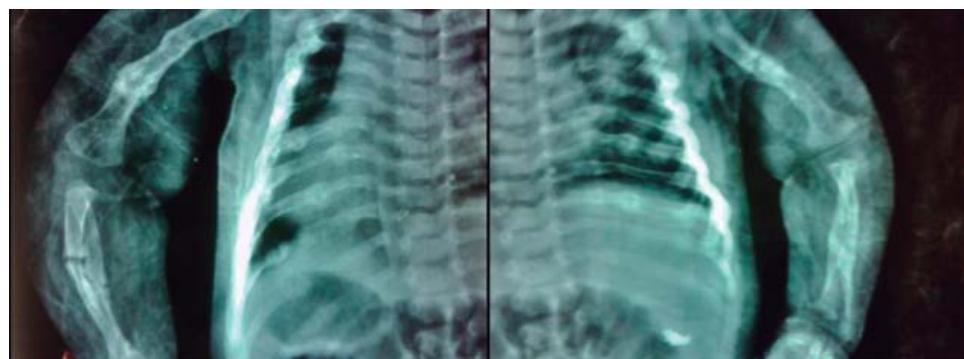


Figura 3.

Acercamiento en ambas extremidades torácicas que muestra fracturas en diáfisis humeral, cubital y radial bilateral en distintos grados de consolidación, con fracturas diafisarias radio-cubitales recientes.

Así pues, el tratamiento conservador como método de elección en la mayoría de los casos, consiste en establecer fisioterapia que mantenga los arcos de movilidad, la fuerza muscular adecuada y el control corporal, ya que la mejoría de la fuerza muscular y la fortaleza ósea están fuertemente relacionadas.¹⁴

Múltiples estudios han reportado la efectividad de los bifosfonatos para reducir el número de complicaciones y por ende la frecuencia de requerir los servicios de urgencias, así como de intervenciones quirúrgicas.¹²

Una propiedad farmacológica fundamental de los bifosfonatos es su extrema afinidad, y consecuente depósito dentro del hueso, lo que les permite alcanzar altas concentraciones locales en todo el esqueleto, por lo que se han convertido en la terapia de primera elección para patologías esqueléticas caracterizadas por una pérdida del equilibrio entre la formación y remodelación ósea, en donde la actividad osteoclástica y osteoblástica no se encuentran acopladas, provocando una mayor reabsorción ósea.

Los bifosfonatos promueven la apoptosis de los osteoclastos activos en la degradación del componente mineral óseo. El mecanismo preciso mediante el cual el uso de bifosfonatos reduce el riesgo de fracturas en osteogénesis imperfecta permanece desconocido; sin embargo, análisis histomorfométricos de biopsias óseas de pacientes con osteogénesis imperfecta han demostrado un incremento en el metabolismo óseo. Mediante la inhibición específica de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos, los bifosfonatos permiten una mayor osteogénesis por parte de los osteoblastos.

El efecto de los bifosfonatos sobre el equilibrio del metabolismo óseo se mide de manera indirecta, por medio de la reducción de marcadores bioquímicos de la resorción ósea (productos de desecho amino

y carboxilo-terminal de la colágena tipo I en sangre y orina).¹⁵

La reabsorción ósea es suprimida más rápidamente posterior a la administración intravenosa de los bifosfonatos, en comparación con su administración por vía oral.¹⁶

El tratamiento con pamidronato produce engrosamiento del hueso cortical y aumento del número de trabéculas sin engrosarlas. La magnitud de la respuesta es función de la etapa de crecimiento en la que se aplique, por lo que conviene iniciar el tratamiento lo más temprano posible.¹⁷ Sin embargo, las cirugías ortopédicas son necesarias. El tratamiento temprano previene la escoliosis y la impresión basilar.^{18,19}

Comparados con bebés no tratados, el neridronato mejoró el peso y la talla, disminuyó el número de fracturas, con desaparición del dolor. El tratamiento con neridronato no sería riesgoso para los bebés y podría usarse desde los primeros días de vida.¹⁷

Un estudio publicado en Argentina, en 2007, reportó la seguridad y eficacia del uso de alendronato por vía oral en niños y adolescentes, con pocos efectos adversos.²⁰

Cuando se ha hecho el diagnóstico de osteogénesis imperfecta severa de manera prenatal, y se ha tomado la decisión de llevar a término el embarazo, se deben tomar todas las medidas preventivas para posibles complicaciones. Se obtiene el producto por vía abdominal si se sospechan complicaciones; sin embargo, esto no incrementa la posibilidad de supervivencia y no altera la tasa de fracturas.

Debido a la insuficiencia respiratoria presente en estos pacientes, muchos de ellos presentan problemas para la alimentación, y se requiere de nutrición enteral continua para mantener la ingesta calórica adecuada. En casa, los pocos pacientes que logran abandonar el hospital, requieren de cuidados especiales. Los padres deben ser instruidos en el manejo

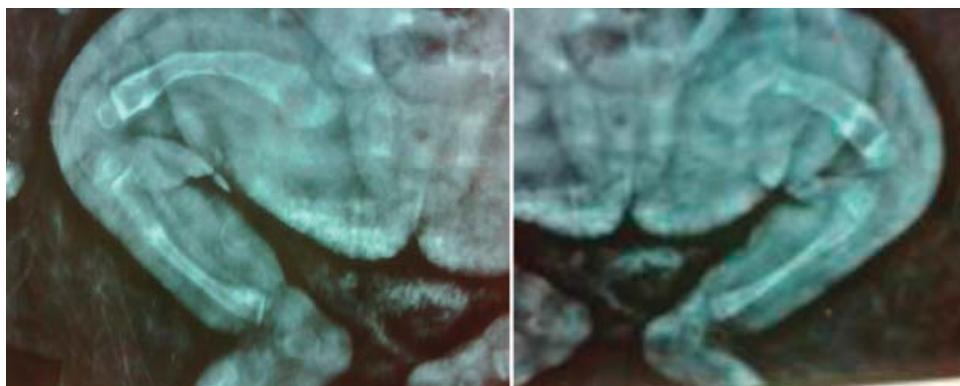


Figura 4.

Acercamiento en ambas extremidades pélvicas que muestra fracturas en diáfisis femoral y tibial bilateral en distintos grados de consolidación, con ambas tibias con antecurvatum.

del paciente, reconocer cuándo ocurren las fracturas, y al manejo del paciente con inmovilización cuidadosa. Colchones de agua o con espuma suave pueden disminuir la frecuencia de fracturas. El cambio frecuente de posición de la cabeza puede disminuir la deformidad craneal y espinal.¹³

OBJETIVO:

Describir el caso de un paciente con osteogénesis imperfecta tipo II, con una supervivencia actual superior a cuatro meses de vida extrauterina.

DEFINICIÓN:

Desorden genético del tejido conectivo originado en mutaciones de uno de los dos genes que codifican la síntesis de colágeno tipo I.¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Presenta una fragilidad ósea extrema, culminando con la muerte en el periodo perinatal o durante la lactancia; los huesos largos están muy fragmentados, y la osificación craneana se retrasa de manera intensa,



Figura 5.

Reconstrucción tridimensional de tomografía axial computada (TAC) que muestra el alargamiento de huesos costales y su aspecto arrosariado, al tiempo que se corroboran las fracturas diafisarias humerales derechas.

en la palpación del cráneo parece como si incluyera innumerables láminas pequeñas de hueso.⁶

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

El diagnóstico prenatal de la OI tipo II es posible por medio de la ecografía a partir de las 17 semanas de gestación.¹⁰

CASO CLÍNICO:

Femenino de cuatro meses de vida extrauterina que cuenta con los siguientes antecedentes:

- **Antecedentes heredofamiliares:** Ambos padres vivos, en aparente buen estado de salud.
- **Antecedentes personales patológicos:** Producto de la primera gesta, el cual cursa normoevolutivo, con siete citas de control prenatal; se realizaron siete ultrasonidos, sin reporte de anomalía aparente; obtenida por vía vaginal con reporte de parto eutóxico, con peso de 2,950 gramos y talla 47 cm, Apgar 8-9, presentando fracturas múltiples al nacer en las cuatro extremidades y en clavícula derecha, cráneo con severos defectos de osificación.

Alimentado con seno materno a libre demanda de manera inicial, con adecuada succión y aumento de peso y talla, actualmente con dieta mixta.

Valorado por el servicio de genética quien determina osteogénesis imperfecta tipo II al nacimiento.

PADECIMIENTO ACTUAL:

Posterior al parto se detectan fracturas en las cuatro extremidades con distintos grados de consolidación, fractura de clavícula derecha perinatal y cráneo con severos defectos de osificación.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Actualmente paciente activa, reactiva, con adecuado reflejo de succión, reflejos primitivos presentes, adecuada coloración de tegumentos y estado de hidratación, con talla de 50 cm, peso de 5.1 kg, perímetrocefálico 37 cm, perímetro torácico 35 cm, perímetro abdominal 35 cm, escleras sin alteraciones en su pigmentación, con defectos craneales con huesos wormianos, fontanelas abiertas, fragilidad ósea generalizada, con deformidades angulares en ambas extremidades torácicas y pélvicas, dolorosas

a la palpación y movilidad activa de las cuatro extremidades.

Tórax excavatum, con adecuados movimientos de amplexión y amplexación, abdomen globoso, blando, depresible, no doloroso, no se palpan visceromegalias y peristalsis normoaudible.

LABORATORIO:

13 de abril de 2012: fosfatasa alcalina 256, fosfataza ácida 0.8, calcio 10.0, fósforo 6.2, hemoglobina 13.30, Hto 38.7, plaquetas 729000.

Referencias

1. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K et al. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfect receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *Child Orthop.* 2011; 5(3): 217-224.
2. van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A et al. Osteogenesis imperfecta: a review with clinical examples. *Mol Syndromol.* 2011; 2(1): 1-20.
3. www.pediatria.gob.mx/asmedica_3.html
4. Feng ZY, Chen Q, Shi CY et al. A type IV osteogenesis imperfect family and pregnancy: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125(7): 1358-1360.
5. Wheatley K, Ling-Heng E, Sheppard M et al. A case of spontaneous intestinal perforation in osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop.* 2011; 5(2): 121-125.
6. Tachdjian
7. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas: revisión del tema osteogénesis imperfecta. *Pediatr.* 2008; 35:
8. Carmona de Uzcategui M, Chacin B, Ramírez L et al. Osteogénesis imperfecta tipo II: estudio de dos casos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70(2): 116-121.
9. LoMauro A, Pochintesta S, Romei M et al. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35965.
10. Lima R, Hernández RA, Pérez EL et al. Osteogénesis imperfecta tipo II: reporte de 1 caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol.* 1999; 13(1-2): 115-118.
11. Rodríguez HG, Navarro CM. Osteogénesis imperfecta con manifestaciones en el periodo neonatal. *Acta med costarric.* 2009; 51(2): 114-118.
12. Tau Cristina. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bisfosfonatos. *Medicina B Aires.* 2007; 67(4): 389-395.
13. de Graaff F, Verra W, Pruijs J et al. Decrease in outpatient department visits and operative interventions due to bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Child Orthop.* 2011; 5(2): 121-125.
14. Takken T, Cuno P, Uiterwaal S. Physical training in children with osteogenesis imperfecta. *The Journal of Pediatrics.* 2008; 152: 111-116.
15. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032-1045.
16. Monti E, Mottes M, Fraschini P et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6: 367-381.

17. Choi JH, Shin YL, Yoo HW. Short-term efficacy of monthly pamidronate infusion in patients with osteogenesis imperfect. *Arch Dis Child.* 2007; 92(4): 332-338.
18. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfect. *Arch Dis Child.* 2007; 92(4): 332-338.
19. Rauch F, Travers R, Plotkin H et al. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfect. *J Clin Med Res.* 2010; 2(4): 198-200.
20. Ward LM, Rauch F, Whyte MP et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfect: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2): 355-364.

Correspondencia:

Dr. Antonio Guaglione Cabrera
Defensores de la República, esquina 6 Poniente S/N
Col: Amor, 72140. Puebla, Puebla.
Tel: 2493099, 2493056, cel.: 2222046569
E-mail: tonyguaglione@hotmail.com