

# Osteogénesis imperfecta tipo IV. Reporte de un caso

(Osteogenesis imperfecta type IV. A case report)

Noé Hernández-Romero,\* Judith Rodríguez-Méndez,\*\* Leonardo Cruz-Reynoso,\*\*\* Luisa Sánchez-García\*\*\*\*

## RESUMEN

La osteogénesis imperfecta es la enfermedad ósea de origen genético con mayor incidencia, es caracterizada por fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera (conocida como triada de van der Hoeve), generalmente se manifiesta con un defecto de tipo autosómico dominante que da lugar a trastornos en la síntesis del colágeno, el diagnóstico se puede sospechar desde la etapa prenatal y su evolución depende del tipo de defecto de la osteogénesis. Se informa de un recién nacido en el que se sospechó este defecto en la etapa prenatal y se confirmó al interrumpir el embarazo identificando una osteogénesis imperfecta tipo IV.

**Palabras clave:** Osteogénesis imperfecta, recién nacido, osteoporosis, fracturas.

## SUMMARY

*Osteogenesis imperfecta is the genetic bone disease with the higher incidence; characterized by bone fragility, blue sclerae, and deafness (triad of van der Hoeve), osteoporosis, fractures. It is, usually, autosomal dominant, which produces disorders in the synthesis of collagen. The diagnosis may be suspected from prenatal stage and their evolution will depend on the type of osteogenesis imperfecta diagnosed. We report a newborn case, in which was detected in the prenatal form, and after confirmed the diagnosis of osteogenesis imperfecta type IV.*

**Key words:** Osteogenesis imperfecta, newborn, osteoporosis, fractures.

La osteogénesis imperfecta (OI) fue difundida por Vrlik (1849) al describir un síndrome congénito caracterizado por la fragilidad ósea, osteoporosis y fracturas, como sus principales alteraciones orgánicas, debido a que los recién nacidos pueden presentar la llamada triada de van der Hoeve: fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera. La incidencia registrada por otros autores oscila entre 1/10,000 y 1/25,000.

## CASO CLÍNICO

El caso que se presenta fue producto de la primera gestación de una mujer de 28 años, residente del estado de Hidalgo; con antecedentes genéticos de hipertensión arterial, cardiopatías y neoplasias en su familia.

Durante su embarazo fue controlada desde el primer trimestre con ácido fólico y fumarato ferroso. A las 24 semanas de gestación tuvo una infección en las vías urinarias de la que fue tratada. El estudio de ultrasonido durante su embarazo mostró imágenes con una deficiente calcificación de los huesos tubulares y alteraciones en su forma y acomodamiento óseo, sugestivo de fracturas; especialmente en ambos huesos del fémur, además las medidas óseas estuvieron por debajo del percentil 5.

A las 36 semanas de su gestación se interrumpe el embarazo por vía abdominal bajo bloqueo peridural y se reporta placenta adelgazada y presencia de líquido amniótico de apariencia normal.

\* Pediatra Neonatólogo. Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

\*\* Pediatra. Servicio de Neonatología.

\*\*\* Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

\*\*\*\* Jefe de División de Pediatría.

Hospital Gineco-Obstetricia Núm. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez. CMN La Raza. IMSS.

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

Al nacer se identificó de sexo femenino con peso 2,360 g, longitud de 45 cm. El Apgar fue de 8/9, y los criterios de Capurro se estimó que tenía 36 semanas de gestación y su valoración de Silverman fue de 0-1.

Se le encontró clínicamente irritable a la exploración, normocéfalo escleróticas azul-grisáceas, cuello normal, tiraje intercostal bajo y cardiopulmonar sin compromiso agregado, su abdomen era normal y se apreció acortamiento rizomélico de sus extremidades inferiores. Evolucionó con dificultad respiratoria secundaria a taquipnea.

El estudio radiológico mostró discreta disminución de la densidad ósea, cráneo normal con fracturas en las costillas tercera a sexta derechas, en distintas fases de osificación (*Figura 1*); tenía acortamiento de ambos fémures principalmente del izquierdo, además mostraba ensanchamiento metafisario de huesos largos, osteopenia generalizada y reducción de la corteza ósea (*Figura 2*). Al nacimiento se reporta calcio sérico 8.8 mg y magnesio 2.4 mg, fósforo 5.6 mg; en la orina, calcio 6 mg, fósforo 0.98 mg y magnesio 6 mg. Al mes de edad registra elevación de la fosfatasa alcalina y de la deshidrogenasa láctica y discreta elevación de fósforo sérico.

Después de nacer, su seguimiento fue hecho por genética, que diagnosticó osteogénesis imperfecta tipo IV, posteriormente su seguimiento en la consulta externa fue hecho por pediatría, ortopedia y genética, y fue además referida a rehabilitación.

## DISCUSIÓN

Esta enfermedad es generalmente de herencia autosómica dominante, pero son comunes las muta-

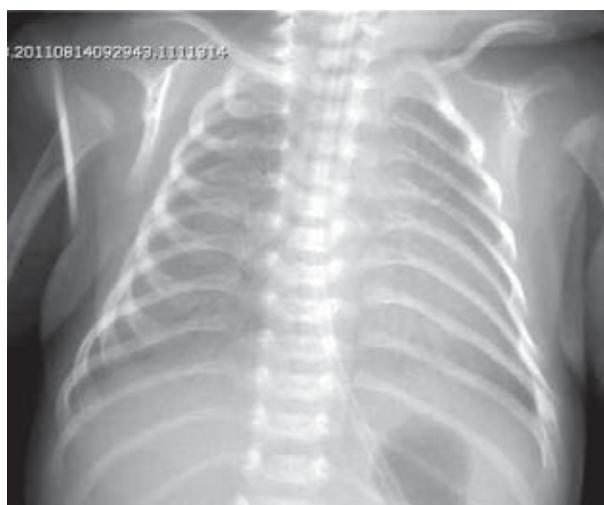
ciones y se presentan casos de herencia autosómico recesiva.<sup>1-6</sup>

Es posible identificar entre 80 y 90% de los casos una delección de los genes Col IA1 y IA2, que codifican para las cadenas  $\alpha$  del colágeno tipo I, situados en 7q22.1 y 17q21.3-q22.5 respectivamente, condicionando un trastorno en la síntesis del colágeno (cambios en los aminoácidos glicina, cisteína y arginina, se modifican cadena pro-alfa-1 y pro-alfa-2), produciendo una mineralización ósea anormal, además de alteraciones en escleróticas, piel, dientes y oídos.<sup>7-9,14</sup>

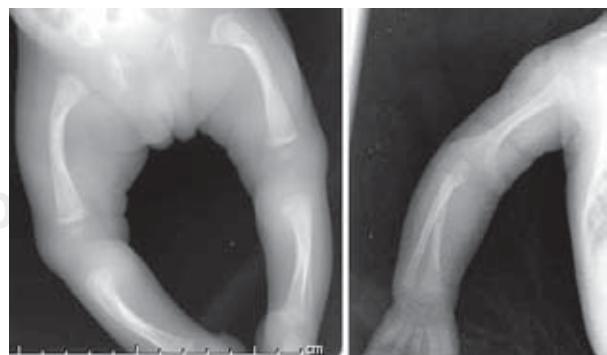
Este caso se sospechó en su etapa prenatal y se confirmó mediante un estudio radiológico a su nacimiento por las fracturas en las costillas tercera a sexta derechas durante distintas fases de osificación, deformación y el ensanchamiento metafisario de huesos largos, aunado a la osteopenia generalizada con la disminución de la corteza ósea, defectos compatibles con los que caracterizan la osteogénesis imperfecta.

Esta enfermedad se presenta en diversas formas clínicas que van desde las menos graves con osteoporosis, corticales finas y en la médula la presencia de trabéculas muy finas descrita como la «imagen de plumas». Hay también remodelación ósea en las metáfisis que dan una imagen semejante a una trompeta y se observa una desmineralización generalizada de los huesos.

En términos generales los huesos muestran una cortical muy delgada y, por otra parte, una esponjosa pobremente trabeculada. Las imágenes óseas muestran la evidencia de fracturas, unas recientes otras antiguas, en distintas fases-estados de consolidación. En la variedad congénita (de carácter recesivo) la cortical de las diáfrasis de los huesos largos están muy ensanchadas y es evidente la deformación de las metáfisis que están muy ensanchadas. No hay óseas pese a que puede presentar una forma de «hongo» con la bóveda muy delgada, esca-



*Figura 1.* Radiografía de tórax (5 días de vida). Fracturas en las costillas de la región posterior en últimas fases de osificación.



*Figura 2.* Acortamiento y deformación de huesos largos. Ensanchamiento metafisario de huesos largos. Discreta osteopenia generalizada.

sa osificación y a la vez tardía, con severo retardo en su osificación y un mosaico típico de huesos wormianos.<sup>4</sup>

Generalmente se aceptan cuatro formas clínicas de la osteogénesis imperfecta (*Cuadro 1*), según los criterios propuestos en 1979 para su clasificación por Sillence, la más empleada, es de acuerdo a las características clínicas, radiológicas y de severidad.<sup>4,11-12</sup> En cuanto al tipo de herencia, ésta varía según los tipos y subtipos de la osteogénesis imperfecta, en cuanto a su severidad, está es muy variable.<sup>13</sup>

Los tipos I y IV son de evolución más lenta, sin embargo la IV es de aparición tardía. Hay dos subtipos (A y B) según que haya o no dentinogénesis imperfecta: el tipo I es el subtipo clínico más común, excepto en los casos reportados en África meridional, donde el tipo más común es el III.

En cuanto a la incidencia del tipo I se estima en una frecuencia de 3 a 5 por 100,000 nacimientos; en cuanto al tipo deformante severo (tipo III), se estima de 1 a 2 por 100,000 nacimientos; y el tipo perinatal mortal de la forma de II (congénita), se registra 1 por 40,000 a 60,000 nacimientos. El tipo intermedio de la forma IV es muy raro, con una frecuencia no establecida.

Entre 2004 y 2007 se agregaron otros cuatro grupos de pacientes que presentan un diagnóstico clínico de osteogénesis, con rasgos diferentes, los tipos V, VI, VII y VIII; ya que estos grupos son identificados por las anomalías óseas y sin mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 (*Cuadro 2*).<sup>8,10,12,14-17</sup>

El diagnóstico es clínico,<sup>18</sup> pero se fundamenta en la evolución de los casos, la historia familiar, los estudios radiológicos, los estudios de colágeno y la genética mo-

**Cuadro 1.** Clasificación de Sillence para la osteogénesis imperfecta (1979).

Tipos	I Leve no deformante	II Perinatal letal	III Severamente deformante	IV Moderadamente deformante
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva/dominante	Autosómica recesiva/dominante	Autosómica dominante
Inicio	Variable	Recién nacido	Recién nacido	Tardío
Peso al nacer	Normal	Disminuido	Normal	Disminuido
Talla al nacer	Normal	Disminuido	Normal/disminuido	Normal
Escleras	Azules	Azules	Normal	Normal
Fracturas	++	++++	+++	+
Osteoporosis	+++	+	+	+++
Deformidades	+	++	++++	+
Facies	Triangular	Peculiar	-	-
Sordera	Tardía	-	Rara	No
Talla final	Baja/normal	-	> 130	Baja/normal
Evolución	Leve	Letal	Progresiva	Leve
Subtipos	IA IB			IVA IVB
Dentinogénesis	--- ++			----- +

**Cuadro 2.** Expansión de la clasificación de osteogénesis imperfecta.

Tipo	Severidad	Características clínicas
V	Moderadamente deformante	Leve a moderada, baja talla, luxación de la cabeza del radio, membrana interósea mineralizada, callo hipertrófico en los sitios de fractura, escleras blancas, sin dentinogénesis imperfecta
VI	Moderada/severamente deformante	Talla baja moderada, escoliosis, acúmulos de osteoides en tejido óseo, sin dentinogénesis imperfecta. Se caracteriza por defecto en la mineralización del cartílago
VII/ VIII	Moderadamente deformante	Talla baja leve, fémur y húmeros cortos, coxa vara, escleras azules, dentinogénesis imperfecta. Tipo VII pacientes tienden a tener anomalías esqueléticas y huesos quebradizos y tipo VIII pacientes tienen defectos en el crecimiento y mineralización

Basado en Rauch F, Glorieux FH. Osteogénesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.

lecular. Usando marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, la densitometría y la biopsia ósea. El uso de ultrasonido prenatal, muestra información acerca de las fracturas, acortamiento de los huesos y otras anomalías, contribuyendo de manera particular el diagnóstico de esta enfermedad durante la gestación.<sup>4,19,20</sup>

Se puede también hacer el diagnóstico prenatal, si previamente se reconoce la mutación, mediante el estudio de las vellosidades coriales o del líquido amniótico, mediante biología molecular<sup>13</sup> ante la sospecha clínica, se sugiere llevar a cabo estudios radiológicos de cráneo, tórax, huesos largos y pelvis.<sup>19</sup>

En los tipos I y IV, el cráneo está adelgazado, las costillas pueden estar normales o con fracturas ocasionales; la plastipondilia es excepcional, los huesos largos son curvados (sobre todo el fémur) y generalmente, en presentación neonatal, hay costillas con imágenes «arrostrariadas», y los huesos tubulares bien modelados.

Conforme a las características del caso que se presentan, se clasificó como tipo IV, dado que presentaba fragilidad ósea intermedia entre el tipo I y III. El pronóstico en este caso es bueno en general, pues el tipo IV se manifiesta en términos de una herencia autosómica dominante o por mutaciones de *novo* frecuentes. Es importante comentar que no existía la carga genética o algún compromiso óseo entre los antecedentes.

Cabe mencionar que hay fracturas en la etapa neonatal temprana que consolidan bien y deformidades óseas en los huesos de las extremidades que pueden ser moderadas o leves, o bien, mostrar escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante) que generalmente mejoran en la pubertad. Sin embargo, en la mayoría de los casos del tipo IV las escleróticas se aprecian normales, pero hay casos que pueden presentarse de color azul al nacimiento, tal como sucedió en este caso. Cabe decir, que existe un subtipo IA sin alteración de la dentinogénesis y un subtipo IB con alteraciones de este tejido. La sordera es rara.<sup>13,21</sup>

Es conveniente mencionar que las deformidades de los miembros y la cifoescoliosis se presentan en 20% de los casos y la necesidad de usar férulas y prótesis se presenta en uno de cada diez enfermos, por otra parte, el crecimiento corporal suele corresponder al percentil tres. No existe tratamiento para resolver cabalmente este problema porque no puede actuarse directamente sobre la formación del colágeno tipo I.

Aun cuando se han usado múltiples tratamientos con calcitonina, esteroides anabólicos y otros medicamentos, para intentar aumentar la masa ósea, no ha sido posible obtener resultados satisfactorios. Por otra parte,

se ha intentado aumentar la masa ósea mediante el trasplante de células del mismo paciente que no expresan el gen mutante<sup>2,8-9</sup> sin lograr un éxito completo, por lo que el tratamiento de elección en la actualidad es sintomático y se enfoca de manera multidisciplinaria, pero los mejores resultados se han logrado con la hormona de crecimiento y los bifosfonatos.<sup>21-23</sup>

Actualmente la atención de estos pacientes es de carácter multidisciplinario: mediante intervenciones quirúrgicas (cuando sea necesario), con fisioterapia proactiva y con el uso de bifosfonatos con el propósito de mejorar la calidad de vida.<sup>7</sup> Este paciente fue referido para su seguimiento por pediatría, ortopedia y genética, además del apoyo del personal de rehabilitación.

## Referencias

1. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos* 2011; 2011: 1-9.
2. Deyle DR, Khan IF, Ren G, Wang PR, Kho J, Schwarze U et al. Normal collagen and bone production by gene-targeted human osteogenesis imperfecta iPSCs. *Mol Ther* 2012; 20: 204-13.
3. Scaramuzzo L, Raffaelli L, Spinelli MS, Damis G, Maccauro G, Manicone PF. Orthopaedic and dental abnormalities in osteogenesis imperfecta: a review of the literature. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011; 25(3): 313-21.
4. Valenzuela AG, Zárate AH, Salvatierra FI. Osteogénesis imperfecta: Caso clínico y actualización. *Revista Cuadernos* 2007; 52: 69-77.
5. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(1): 11-9.
6. Zhao X, Yan SG. Recent progress in osteogenesis imperfecta. *Orthop Surg* 2011; 3(2): 127-30.
7. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genet Med* 2009; 11(6): 375-85.
8. Marijanović I, Radnić M, Matić I, Erceg-Ivković I. Osteogenesis imperfecta and achievements in cell and gene therapy. *Acta Med Croatica* 2010; 64(3): 191-200.
9. Tarnowski M, Sieroń AL. Osteogenesis imperfecta, etiology, characteristics, current and future treatment. *Wiad Lek* 2008; 61(4-6): 166-72.
10. Hasegawa K. Genetic basis for skeletal disease. Osteogenesis imperfecta and genetic abnormalities. *Clin Calcium* 2010; 20(8): 1190-5.
11. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16.
12. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010; 53(1): 1-5.
13. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas: Revisión del tema. *Pediatr Asunción* 2008; 35: 33-8.
14. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1): 30-8.
15. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.

16. Hernández GI, Fernández MM, León PS, García GA, Riaño EJ. Osteogénesis imperfecta: mosaicismo germinal o evidencia de heterogeneidad genética. Presentación de una familia y revisión bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79(3): 1-8.
17. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31: 12-8.
18. Rauch F, Glorieux F. Osteogénesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
19. Carvajal MA, Saylin IR. Osteogénesis imperfecta (revisión bibliográfica). 2007; 64: 161-5.
20. Morgan JA, Marcus PS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine fracture. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(4): 249-59.
21. Gracia BR, González CI. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. *An Esp Pediatr* 2002; 56(Supl 4): 72-5.
22. Tanaka H. Genetic basis for skeletal disease. Osteogenesis imperfect. *Clin Calcium* 2010; 20(8): 1245-52.
23. Shapiro JR, Sponseller PD. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(6): 709-16.

Correspondencia:

Dr. Noé Hernández Romero  
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.  
Hospital Gineco-Obstetricia Núm. 3 «Dr. Víctor  
Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez». CMN  
La Raza. IMSS.  
Avenida Vallejo sin número esquina Antonio  
Valeriano, Colonia La Raza. Deleg Azcapotzalco  
02990, México D.F.  
Tel 5583 5067 extensión 23744  
E-mail: noenatologo@hotmail.com