

## Osteogénesis Imperfecta Tipo I. Presentación de un caso.

### Type I imperfect osteogenesis. A case presentation.

*Edelsy Consuegra Montes de Oca,<sup>I</sup> Osvaldo Pérez Estévez,<sup>II</sup> Emma Hipática Cervantes Baque,<sup>III</sup> Dulce Cira Rivera Hernández.<sup>IV</sup>*

#### Resumen

La Osteogénesis Imperfecta fue descrita por primera vez en 1840, Vrolik explicó con este nombre el origen de una condición esquelética hereditaria con susceptibilidad a fracturas y varias deformaciones óseas. Se presenta una paciente femenina de 9 años de edad, mestiza, a la que se realizó el diagnóstico de esta afección aplicando el método clínico a través de la técnica comparativa o de patrón. Es importante la realización de un diagnóstico precoz de esta entidad por la posibilidad de realizar una prevención secundaria en los pacientes, así como para brindar un adecuado asesoramiento genético a la familia.

**Palabras clave:** Osteogénesis Imperfecta, deformidades óseas, asesoramiento genético.

#### Abstract

Imperfect osteogenesis was described for the first time in 1840, Vrolik explained this way the origin of a hereditary skeletal condition prone to fractures and several osseous deformations. The case of a cross-bred 9 year-old female patient is discussed, which was diagnosed as having this disorder by applying the clinical method through the comparative or pattern technique. An early diagnosis of this entity is important due to the possibility of carrying out a secondary prevention in the patients, as well as offering an appropriate genetic advice to the family.

**Keywords:** Imperfect osteogenesis, osseous deformities, genetic advice.

#### Introducción

Las Osteocondrodisplasias constituyen un conjunto de desórdenes genéticos del esqueleto que se caracterizan por alteraciones del tejido óseo debido a anomalías en el modelaje óseo, estructura, mineralización y densidad del mismo.<sup>1</sup> Los trastornos en la densidad del hueso pueden deberse a un aumento o a una disminución de la misma. Dentro de este último grupo se encuentra la Osteogénesis Imperfecta (OI),<sup>1-3</sup> término que fue definido por Vrolik en 1840 para explicar el origen de una condición esquelética hereditaria debido a la susceptibilidad a fracturas y varias deformaciones esqueléticas, conocida también como *fragilitis ossium*, osteosartrósis y enfermedad de Ekman-Lobstein o enfermedad de Vrolik.<sup>2,4,5</sup>

La OI se caracteriza por una gran expresividad variable y heterogeneidad genética y bioquímica. Se han descrito hasta nuestros días 11 tipos, dentro de ellas la OI tipo I con dos formas: la tipo I a, con dentición normal y la I b, con dentadura opalescente; la OI tipo II; OI tipo III autosómica recesiva; OI tipo III autosómica dominante; OI tipo IV con dientes normales; OI tipo IV con dentadura opalescente; OI tipo V; OI con contracturas articulares congénitas tipo 1 (síndrome Bruck); OI con contracturas articulares congénitas tipo 2 (síndrome Burck) y OI con craneosinostosis (Cole-Carpenter, 1987). De ellas, la OI tipo I resulta la más común con una frecuencia de 1:30 000 nacidos vivos y una frecuencia similar en la población.<sup>2,4,5</sup>

<sup>I</sup> Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Servicio Municipal de Genética Comunitaria. Provincia Camagüey. Cuba. E-mail: edelsy@infomed.sld.cu

<sup>II</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Hospital Universitario Ginecobstétrico Provincial "Ana Betancourt de Mora". Provincia Camagüey. Cuba.

<sup>III</sup> Médico General. República de Ecuador.

<sup>IV</sup> Licenciada en Psicopedagogía. Hogar de Impedidos Físicos y Mentales "Henry Reeve". Provincia Camagüey. Cuba.

La OI tipo I se caracteriza por fragilidad excesiva de los huesos (la penetrancia para fracturas es aproximadamente del 90 %); la ocurrencia de deformidades a consecuencia de estas fracturas, lo cual se asocia usualmente con osteoporosis; la presencia de escleras azul-grisáceo oscuro que permanecen así a lo largo de la vida; y por la pérdida de la susceptibilidad auditiva, comenzando en la adolescencia y vida adulta, en función de cuya severidad puede existir un impacto determinado en la vida de las personas afectadas.<sup>2,4-7</sup>

La Dentinogénesis Opalescente (DO) es observada en algunas familias y no en otras. Produce un distintivo color amarillento y una aparente transparencia de los dientes los cuales con frecuencia pueden desgastarse prematuramente o romperse, algunos dientes con este trastorno pueden tener un color grisáceo oscuro.<sup>8,9</sup>

### Método

Durante la pesquisa activa de pacientes con discapacidades que se llevó a cabo en la República del Ecuador, dentro del estudio clínico-genético, psicopedagógico y social, que en este país se denominó Misión Solidaria “Manuela Espejo”, se visitó en la provincia Napo, municipio Archidona, a una paciente con baja talla y deformidades esqueléticas. Luego de discutirse el caso con los especialistas en Genética Clínica fue reevaluada por los mismos en su hogar.

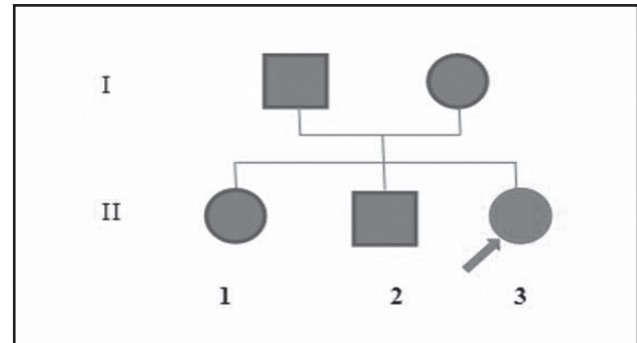
Aplicando el método clínico, a través de la técnica comparativa o de patrón, se llegó al diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tipo I.

En el proceso de consentimiento informado se obtuvo aceptación por parte de los padres para la toma de fotografías de la paciente, así como para la publicación del caso.

### Presentación del caso:

Paciente femenina de 9 años de edad, mestiza, hija de padres sanos no consanguíneos y sin antecedentes patológicos familiares de interés, según se muestra en la genealogía (Figura 1). Los antecedentes prenatales y perinatales no son relevantes, nació a término y normopeso por parto eutócico. A los 3 meses de vida comienza a presentar fracturas sin causa aparente y al examen físico presenta baja talla, cifoescoliosis, deformidades óseas, hiper movilidad de las articulaciones, escleras azules, color amarillento de los dientes, e hipoacusia (Figura 2).

**Figura 1.** Árbol Genealógico en el que se identifica una nueva mutación.



**Figura 2.** Aspecto fenotípico de la paciente presentada. Observe la baja talla desproporcionada, con estrabismo ocular, cuello y torax corto, *pectus carinatum*, acortamiento rizo-mesomérico de las extremidades superiores e inferiores, artrogriposis en la articulación del codo y de la mano, deformidades de las extremidades superiores e inferiores por las múltiples fracturas óseas, abdomen globuloso, pies varo y plano.



Foto tomada y publicada con el consentimiento de los padres y la paciente.

## Discusión

La OI es un grupo de enfermedades genéticas con una característica común: formación “imperfecta” del hueso, producida principalmente por defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno tipo I. Su principal consecuencia desde el punto de vista clínico es la tendencia a fracturas patológicas por fragilidad ósea excesiva, que provoca muchas veces una calidad de vida limitada en las personas afectadas, con frecuentes deformidades e invalidez. El diagnóstico de OI es eminentemente clínico y constituye una característica importante su marcada heterogeneidad clínica y genética.

En el aspecto clínico se pueden encontrar pacientes con muy pocas fracturas y talla conservada y otros con marcada reducción de la talla, deformidades secundarias y un número considerable de fracturas. El comportamiento clínico se corresponde ante todo con la mutación genética que haya producido la enfermedad y en segundo lugar, con particularidades propias de cada individuo.<sup>1,2, 4-7</sup>

Las fracturas son el resultado de la exposición hasta de un mínimo trauma y son las responsables de las deformidades óseas de los miembros. Existe hipermovilidad excesiva en las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies, hay presencia de sordera, empeorando la audición a medida que avanza la edad, siendo la de tipo conductiva la que predomina, aunque en algunos casos es mixto: conductivo- sensorial. Hay presencia del arco de la córnea en adultos con OI tipo I, no existiendo otras anormalidades visuales en esta afección.<sup>2,4-7</sup>

Los pacientes con OI tipo I frecuentemente, y con facilidad, tienen magulladuras, lo cual en niños puede ser confundido con maltrato infantil cuando están asociadas a fracturas inexplicables.<sup>4,5,10</sup>

Desde el punto de vista molecular las primeras mutaciones encontradas en las personas con OI se localizaron en los genes COL1A1, mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.31-q22) y COL1A2, con locus en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22.1) que codifican para las cadenas pro- $\alpha$ 1 y pro- $\alpha$  2 del colágeno tipo I. Este colágeno es una proteína formada por tres cadenas (dos cadenas  $\alpha$ 1 y una  $\alpha$  2) y contiene un residuo de glicina en cada tercera posición; puede tener otros aminoácidos en su estructura, pero jamás debe contener triptófano, cisteína ni tirosina, si estos se presentan provocan defectos importantes en la función y estructura de dicha proteína.

Hasta la actualidad hay más de 250 mutaciones

descritas en la OI, pero el mecanismo mutacional más común en la OI tipo I es la delección de un nucleótido que produce un cambio con generación de nuevos codones de terminación prematura de la transcripción y traducción desde un alelo COL1A I.<sup>5,11,12</sup> La marcada heterogeneidad genética de la OI es uno de los factores que permite su diferenciación clínica y en dependencia del tipo de mutación, se presentará un tipo u otro de OI, con diferencias individuales en cada persona y familia.<sup>5,11-14</sup>

La OI tipo I tiene una herencia autosómica dominante por lo que el riesgo de recurrencia de la afección es de un 50 %. Cuando dos adultos con OI tipo I tienen descendencia existe la posibilidad de un 25 % de un hijo afectado homocigótico para esta condición, quien pudiera morir prenatalmente o ser muy severamente afectado.<sup>5,14</sup>

El caso presentado muestra hallazgos clínicos compatibles con una OI tipo I como: baja talla, cifoescoliosis, deformidades óseas, hipermovilidad de las articulaciones, escleras azules, color amarillento de los dientes e hipoacusia, considerando que el defecto genético se debe a una mutación espontánea (*de novo*) por carecer de antecedentes familiares como ocurre en el 25 % de estos pacientes.

En la OI, durante la adolescencia, es observado el mejoramiento espontáneo de las manifestaciones óseas, con una reducción marcada en la frecuencia de fracturas. Se reporta una pérdida exagerada de hueso postmenopáusica y los adultos, quienes no han tenido fracturas por muchos años, pueden comenzar a tenerlas otra vez entre los 40 y 50 años de edad.<sup>2,7</sup> La frecuencia de las fracturas en la niñez y las deformidades esqueléticas se correlacionan con la presencia o ausencia de DO en las familias afectadas. Los pacientes con OI tipo I y DO tienen manifestaciones más tempranas y más marcadas que aquellos con OI tipo I y dentición normal.<sup>4,7</sup>

En la OI tipo I, como en la mayoría de las enfermedades genéticas, no existe tratamiento curativo específico sino que se ofrece una rehabilitación completa, un meticuloso cuidado ortopédico con un manejo apropiado de todas las fracturas para evitar la deformidad. En la actualidad se realizan varios estudios terapéuticos sobre la eficacia de la hormona de crecimiento humano en el incremento de la masa ósea. El mayor avance en los últimos años ha sido el uso de Bisfosfonatos, la cual posibilita una reabsorción lenta de osteoclastos, posiblemente estimula la osteogénesis y resulta en la formación de la trabécula ósea.<sup>15-18</sup>

## Referencias bibliográficas

1. McCarthy EF. Genetic diseases of bones and joints. *Semin Diagn Pathol*. 2011 Feb;28(1):26-36.
2. Siddiqui YS, Sherwani MA, Khan AQ, Gupta A. Osteogenesis imperfecta. *Med J*. 2011 Jun;32(6):645-6.
3. Das RR. Hypocalcemia Associated with Zoledronic Acid for Osteogenesis Imperfecta.. *Horm Res Paediatr*. 2011 Sep 9.
4. Qi M. Classical investigation of incomplete collagen C-propeptide processing reveals a distinctive high bone mass OI phenotype. *Hum Mutat*. 2011 Jun;32(6).
5. Mouna Ben Amor, Francis H. Glorieux, and Frank Rauch. Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Osteoporosis*. 2011. Article ID 540178, 9 pages, 2011. doi:10.4061/2011/54017.
6. Hatz D, Esposito PW, Schroeder B, Burke B, Lutz R, Hasley BP. The incidence of spondylolysis and spondylolisthesis in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2011 Sep;31(6):655-60.
7. Kaur S, Kulkarni KP, Kochar IS, Narasimhan R. Management of lower limb deformities in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*. 2011 Aug 8;48(8):637-9.
8. Alania KN, Iverieli MB, Abashidze NO, Gogishvili KhB, Chigladze TT. Oral cavity features in patients suffering from osteogenesis imperfecta. *Med News*. 2011 Apr;(193):34-41.
9. Milano M, Wright T, Loechner KJ. Dental implications of osteogenesis imperfecta: treatment with IV bisphosphonate: report of a case. *Pediatr Dent* 2011 Jul-Aug;33(4):349-52.
10. Singh Kocher M, Dichtel L. Osteogenesis imperfecta misdiagnosed as child abuse. *J Pediatr Orthop B*. 2011 Nov;20(6):440-3.
11. Zhang ZL, Zhang H, Ke YH, Yue H, Xiao WJ, Yu JB, Gu JM, Hu WW, Wang C, He JW, Fu WZ. The identification of novel mutations in COL1A1, COL1A2, and LEPRE1 genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*. 2011 Jun 14.
12. Fuccio A, Iorio M, Amato F, Elce A, Ingino R, Filocamo M, Castaldo G, Salvatore F, Tomaiuolo R. A Novel DHPLC-Based Procedure for the Analysis of COL1A1 and COL1A2 Mutations in Osteogenesis Imperfecta. *J Mol Diagn*. 2011 Aug 29.
13. Xiao J, Madhan B, Li Y, Brodsky B, Baum J. Osteogenesis imperfecta model peptides: incorporation of residues replacing Gly within a triple helix achieved by renucleation and local flexibility. *Biophys J*. 2011 Jul 20;101(2):449-58.
14. Amor IM, Rauch F, Gruenwald K, Weis M, Eyre DR, Roughley P, Glorieux FH, Morello R. Severe osteogenesis imperfecta caused by a small in-frame deletion in CRTAP. *Am J Med Genet A*. 2011 Sep 30. doi: 10.1002/ajmg.a.34269.
15. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 14;7(9):540-57.
16. Abdelmoula LC, Ben M'barek R, Ben Hadj Yahia C, Tekaya R, Testouri N, Chaabouni L, Zouari R. Bisphosphonates: Indications in bone diseases other than osteoporosis. *Tunis Med*. 2011 Jun;89(6):511-6.
17. Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, Wass JA, Russell RG, Brown MA, Duncan EL. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. *Osteoporos Int*. 2011 Jul 8.
18. Audran M, Cortet B. Prevalence of osteoporosis in male patients with risk factors. *Presse Med*. 2011 Oct 1.