CASO CLÍNICO

Síndrome de la esclerótica azul: manejo perinatal en un hospital especializado. Blue sclera syndrome: perinatal management in a specialized hospital.

Cynthia Judith Escumbarti Morcillo

RESUMEN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) se presenta en 1 de cada 20.000 a 1 de cada 60.000 nacimientos. Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizados por anomalías del colágeno tipo I que interfieren en el proceso normal de osificación del hueso. Debido a lo complejo del manejo del manejo de un niño con OI es recomendable manejar dicho diagnóstico en la etapa fetal de manera a estar preparados tanto los padres como los profesionales para el cuidado y seguimiento, de ahí la importancia de los estudios ecográficos, más los antecedentes genéticos y otros estudios ideales durante el control prenatal de la madre. El ultrasonido es el procedimiento menos invasivo para el diagnóstico prenatal y por lo tanto comporta un menor riesgo utilizarlo. El médico puede examinar el esqueleto del feto buscando curvaturas (torceduras de los huesos de la pierna o el brazo), fracturas, acortamientos o cualquier otra anormalidad ósea que pueda indicar la presencia de OI. Se presenta un caso de OI del Hospital Distrital de Lambaré.

Palabras claves: osteogenesis imperfecta, ecografía, colágeno.

ABSTRACT

Osteogenesis Imperfecta (OI) occurs in 1 in 20,000 to 1 in 60,000 births. It is a heterogeneous group of disorders characterized by abnormalities of type I collagen that interfere with the normal process of bone ossification. Due to the complexity of handling the management of a child with OI is advisable to handle that diagnosis in the fetal stage so be prepared both parents and professionals for the care and monitoring, hence the importance of ultrasound studies plus genetic background and other ideals studies during antenatal mother. The ultrasound is less invasive procedure for prenatal diagnosis and therefore is less risky use. The doctor can examine the fetal skeleton looking curvatures (sprained bones of the leg or arm), fractures, bone shortening or other abnormalities that may indicate the presence of OI. A case OI District Hospital of Lambaré is presented.

Keywords: osteogenesis imperfecta, ultrasound collagen.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las displasias esqueléticas más frecuente la Osteogenesis Imperfecta (OI) es una enfermedad cuyo principal problema es la fragilidad ósea. En la mayoría de los casos, la enfermedad se genera en forma espontánea pero una vez adquirida, puede transmitirse a la descendencia¹. El primer caso es de "novo", pero de ahí en adelante esta patología puede ser trasmitida a la descendencia de la persona afectada.

El hueso normal está formado por la matriz ósea y fibras de colágeno, constituyendo un tejido, y sobre este se depositan los minerales como el calcio y los fosfatos. En la OI el problema no está en la matriz ósea, ni en el calcio, sino en las fibras de colágeno, que son anormales. La alteración del colágeno es muy variable, puede ser una disminución de la cantidad pero con una estructura normal, o una alteración de la calidad de la fibra. Estas variaciones determinan distinta gravedad de la enfermedad. Si bien los huesos, son frágiles la capacidad de reparación no está perturbada y las fracturas sueldan muy bien¹.

Debido a lo complejo del manejo de un niño con OI, es recomendable manejar dicho diagnóstico desde la etapa antenatal de manera a estar preparados tanto los padres como los profesionales para el cuidado y seguimiento, de ahí la importancia de los estudios ecográficos que pueden realizarse en todos los centros de salud pública en forma gratuita a todas las pacientes, más los antecedentes genéticos y otros estudios son ideales durante el control prenatal de la madre².

Causas: la OI se produce por un defecto congénito en la producción de una sustancia denominada colágeno. El colágeno es la proteína principal del tejido conectivo, que es el tejido de sostén del cuerpo. En la OI hay menor cantidad de colágeno o éste es de "mala calidad", por lo que los huesos son débiles y se fracturan con facilidad³.

En la mayoría de los casos, la OI es ocasionada por un fallo en uno de los dos genes que codifican el colágeno I. El defecto influye en la producción de colágeno. En la OI tipo I se produce demasiado poco colágeno, pero de calidad normal. En los otros tipos el colágeno es de mala calidad estructural, mientras que la cantidad puede estar también reducida³.

La mayoría de los casos de OI se producen por una mutación dominante. Cuando un gen con una mutación dominante se une a un gen normal, el gen defectuoso "domina" al gen normal.

En la OI, se pueden dar dos circunstancias:

- El gen dominante cambiado provoca alteraciones en la calidad del colágeno: tipo II, III y IV.
- Problema de cantidad de colágeno (disminución de la cantidad total): tipo I.

Cuando una mutación es dominante es suficiente recibir un gen defectuoso para tener un desorden genético.

Cuando la herencia es recesiva, ambas copias del gen deben ser defectuosas para que la descendencia tenga un desorden genético; ambos progenitores tienen que tener una copia cambiada del gen. Los padres no tienen el desorden genético (ellos tienen sólo

1. Consultorio de Perinatología. Hospital Distrital de Lambaré. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Lambaré, Paraguay) Correo electrónico: chichiju@hotmail.com

Artículo recibido: 22 de septiembre de 2015. Artículo aprobado: 25 de octubre de 2015.

un gen defectuoso) pero son portadores del desorden. Con cada embarazo hay un 25% de probabilidades de recibir dos genes mutados, uno de cada padre, un 50% de recibir uno sólo (serán portadores), y en un 25% no serán ni portadores ni enfermos³. Se considera que 2-4 % de las familias que han tenido un hijo con OI tipo II, tendrán otro hijo afectado. Si ambos progenitores sufren OI, tienen un 75% de posibilidades de tener un niño con OI. En este caso habría un 25% de posibilidades de tener ambos genes alterados y se supone que sería una forma muy grave de la enfermedad, posiblemente mortal. Bien por herencia o por mutación espontánea, una persona con la enfermedad tiene un 50% de probabilidades de transmitir la enfermedad a sus hijos. Es muy importante el asesoramiento genético a las personas con la enfermedad, que deseen tener descendencia^{4,5}.

Epidemiología la OI es una enfermedad rara. Su incidencia se estima en 1 de cada 20.000 a 1 de cada 60.000 nacimientos. Esta estimación es un límite inferior ya que las formas livianas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. La OI ocurre en todas las razas y es independiente de género. El 0,008% de la población mundial está afectada por la OI⁵.

Sintomatología: las características de la enfermedad varían enormemente de un individuo a otro e incluso dentro de los individuos con el mismo tipo de OI⁵.

Tipo	Severidad clínica	Rasgos típicos	Herencia
I	OI leve no deformante	Fragilidad ósea, escleras azules, sordera presenil, no presenta dentinogénesis imperfeta	Autonómico dominante
II	Perinatal letal	Fragilidad ósea extrema, mortinato o muerte perinatal. Costillas fracturadas	Autonómico dominante Autosómico recesiva
III	Severamente deformante	Talla baja extrema, facies triangular, severa escoliosis, fragilidad ósea, deformación severa y progresiva de los huesos largos, escleras normales o grises, dentinogénesis imperfecta	Autosómico dominante. Autosómico recesiva
IV	Moderadamente deformante	Moderada baja talla, leve escoliosis a moderada, escleras blancas o grises, dentinogénesis imperfecta	Autosómico dominante
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	
VII	Moderadamente deformante	Talla baja leve, fémur y húmeros cortos, coxa vara, escleras azules, dentinogénesis imperfecta	Autosómico recesiva

Tabla 1. Clasificación de Sillence para la osteogénesis imperfecta⁶

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal: debido a la relativamente pequeña posibilidad (2-4%) de tener otro hijo con OI tipo II, muchos centros de asesoría genética recomiendan estudios precoces de ultrasonido para determinar si el feto tendrá este desorden. Las mujeres con OI que se encuentren embarazadas o si el padre tiene la enfermedad, también pueden querer realizar un diagnóstico prenatal de la enfermedad. El diagnóstico prenatal de la enfermedad no obliga a los padres a la interrupción del embarazo y la información obtenida puede ser útil para llevar un embarazo mejor dirigido y un planteamiento de vida futura más consciente⁶.

El ultrasonido procedimiento es el menos invasivo. Dentro de un examen rutinario se puede sospechar la existencia de la enfermedad en el niño, sin existir una historia familiar previa. Es importante la edad del feto cuando se realiza la ecografía para llegar a un diagnóstico más certero, los estudios que se realizan durante el primer trimestre descubren la enorme fragilidad de los huesos largos e innumerables fracturas en los miembros y en el tórax. (Fig. 1).



Fig. 1: Imagen ecográfica del primer trimestre de embarazo.

Etapa postnatal: en ocasiones con los rasgos clínicos es suficiente para diagnosticar la enfermedad. Se pueden realizar pruebas bioquímicas para analizar el colágeno o pruebas de ADN para confirmar el diagnóstico. Estas pruebas requieren semanas para tener los resultados, y además tienen un margen de error que oscila entre el 5 y el 15%. Se puede realizar una densitometría, una prueba no invasiva que mide la masa ósea en general o en zona específicas. Es importante medir la masa ósea de la columna vertebral, en caderas y brazos porque son las zonas donde más frecuentemente de dan las fracturas cuando la masa ósea es baja. La densitometría ósea no proporciona un diagnóstico de seguridad de la enfermedad, pero si lo combinamos con la historia médica personal y familiar puede ayudar bastante. La densidad del hueso puede ser normal en las personas con poca afectación. Las personas que más se pueden beneficiar de estas pruebas son las pertenecientes al tipo I, pues tienen una vida más larga y tendrán que afrontar la pérdida de hueso asociada a la menopausia, la inmovilización o la medicación. En otros tipos de OI la densidad de hueso puede ser muy baja y el manejo de la enfermedad muy difícil⁶.

CASO CLINICO

Madre adolescente de 17 años proveniente del Departamento de Itapuá. Sus diagnósticos de ingreso: nulípara gestante de 38 semanas por ecografía del segundo trimestre, fecha de última menstruación desconocido, sin trabajo de parto. Sospecha de retardo del crecimiento intra uterino. Sospecha de OI. La ecografía que presenta a su ingreso informa gestación única viva de 34 semanas, líquido amniótico normal, placenta posterior heterogénea, llama la atención el hueso craneal con poca calcificación y deformable a la compresión. Fémur derecho e izquierdo arqueado y corto con fracturas múltiples, los demás huesos con poca calcificación.

Se realiza una nueva ecografía en el Servicio que informa gestación única viva correspondiente a las 35 semanas por circunferencia cefálica y circunferencia abdominal, edema subcutáneo generalizado, líquido amniótico normal, placenta heterogénea grado dos, llama la atención polo cefálico con deformación a la presión (Fig. 2), fémur derecho e izquierdo acortado y con angulaciones, siendo todas esta imágenes compatibles con OI. Luego de 4 días de internación la paciente se halla con dinámica uterina y modificaciones cervicales, se decide la interrupción por vía alta: cesárea abdominal. Se da nacimiento a feto vivo sexo femenino con 2800 gr, de 39,7 semanas, Apgar 8-8, circunferencia cefálica 35 cm y longitud 49 cm, en buenas condiciones generales (Fig. 3). Pasa a cuidados transicionales durante 2 días. Se realiza radiografía (Fig. 4) de miembro inferior y se verifica fractura de fémur izquierdo el cual también está ligeramente acortado. El recién nacido se encuentra en colchón de aire en buena condición general, con buena succión, queda internado durante 8 días más en la sala de recién nacido externo. Luego se indica interconsulta con médico especialista, además se orienta sobre los cuidados especiales que requiere la niña.



Fig. 2. Polo cefálico con deformación a la presión



Fig. 3. Feto vivo sexo femenino en buenas condiciones generales



Fig. 4. Radriografía postnatal de miembro inferior: se verifica fractura de fémur izquierdo el cual también está ligeramente acortado.

DISCUSION

Las displasias esqueléticas que constituyen un amplio y heterogéneo grupo de trastornos genéticos caracterizados por anomalías de la forma, crecimiento o integridad de los huesos, con diferentes patrones de la herencia. Se han descripto más de 271 displasias esqueléticas, el número de ellas que se pueden reconocer mediante el empleo de ecografía prenatal es considerablemente pequeño. Existen cuatro displasias esqueléticas más frecuentes: la displasia tanatofórica, acondroplasia, osteogenesis imperfecta y acondrogénesis⁷. En el caso clínico presentado estamos hablando de la OI que se presenta en 1 de cada 20.000 a 1 de cada 60.000 nacimientos. La OI se trata de un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizado por anomalías del colágeno tipo I que interfieren en el proceso normal de osificación del hueso⁸. En sus formas no letales los afectados por OI presentan escleróticas azules, huesos largos y columna vertebral deformados, articulaciones con aumento de la laxitud y sordera. El tipo II, letal perinatal, se describe con más detalle pues es el que se detecta frecuentemente por ultrasonido y en donde encontramos: mala identificación de la estructura ósea de la calota, visualización inusualmente clara de la masa encefálica, aplanamiento de la bóveda craneana con la compresión del transductor a través del abdomen materno9. El tórax suele ser pequeño, con múltiples fracturas costales y los huesos largos anchos se presentan incurvados, fracturados y muy acortados. Se puede describir en algunos casos polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Existen tres patologías con las que debemos hacer un claro diagnóstico diferencial: la hipofosfatasia (huesos largos incurvados y acortados), la acondrogénesis (micromelia severa y agrandamiento de la cabeza) y la displasia tanatofórica (anomalías craneales con osificación normal). En el caso presentado no se conoce antecedentes familiares que se relacione con la OI, pero si presenta estudios ecográficos prenatales y hallazgos postnatales que nos llevan al diagnóstico de OI.

CONCLUSION

En el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2006 al mes de abril del 2010, del total de 15182 nacimientos, se encontró 1 caso (0,00065%) con diagnóstico de OI tipo I basados en los hallazgos ecográficos en el periodo prenatal, los hallazgos físicos y radiológicos en el periodo postnatal.

La ecografía es el procedimiento menos invasivo para el diagnóstico prenatal y por lo tanto comporta un menor riesgo utilizarlo. Un médico puede examinar el esqueleto del feto buscando curvaturas (torceduras de los huesos de la pierna o el brazo), fracturas, acortamientos o cualquier otra anormalidad ósea que pueda indicar la presencia de OI10. En este caso fueron los hallazgos durante la gestación los que ayudaron a orientar y pensar en displasia esquelética, y luego en la OI, de ahí la importancia de que toda gestante realice las ecografías en las edades gestacionales adecuadas siendo en total cuatro las recomendadas: entre las 6-8 semanas, entre las 11-14 semanas, 22-26 semanas y 32-34 semanas, pues son las que van ayudar y orientar a un buen diagnóstico prenatal.

El equipo multidiplisinario integrado por Pediatra, Traumatólogo, Fisioterapeuta y Psicólogo, ayuda a los familiares a mejorar los resultados funcionales del niño proporcionándole apoyo para poder atender las necesidades de su hijo. En nuestro país contamos con un Programa de ayuda a través de una Fundación que funciona en el Hospital de Niños Acosta Ñu y el Hospital de Emergencias Médicas, proporcionando el medicamento pamidronato y también el clavo medular para las cirugías que necesiten realizar los niños con el diagnostico de OI; el programa está coordinado por el Dr. Alberto Navarro.

REFERENCIAS

- Trecet JC. Malformaciones musculo esqueléticas. En: Bajo Arenas JM (ed.). Ultrasonografía Obstétrica. España: Marbán Libros. 2002. p. 269-292.
- 2. Sillence DO, Barlow KK, Cole WG, Dietrich S, Garber AP, Rimoin DL. Osteogenesis imperfecta type III. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. Am J Med Genet. 1986; 23(3):821-32.
- 3. Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet. 1996; 61(1):49-58.
- 4. Werther AC. Evaluación Ultrasonográfica de las alteraciones esqueléticas. En: Cafici R, Mejides A, Sepúlveda W (eds). Ultrasonográfia en obstetricia y diagnóstico prenatal. Argentina: Ediciones Journal. 2003. p. 399-400.
- 5. Twining P, Mc Hugo J, Pilling (eds). Anomalías fetales: diagnóstico Ecográfico. Madrid: Ediciones Marbán. 2002;pp:250-253
- 6. Rauch F. Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. Lancet. 2004;363:1377-85
- 7. Nyberg David A, McGahan John p, Pretorius Dolores. Ecografía Malformaciones Fetales. Marban Libros. 2008.p. 559b
- 8. Barnes AM, Chang W, Morello R, Cabral WA, Weis M, Eyre DR, et al. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal Osteogénesis imperfecta. N Engl J Med. 2006;355(26):2757-64.
- 9. Pastore AR, Cerri GG. Osteogénesis imperfecta. En: Ultrasonografía y obstetricia. 23a ed. Caracas: Amolca, 2012. p. 527-528.
- 10. Pepe TM; Nichols AC; Mcpheat J: Collagen genes and proteins in Osteogenesis imperfecta. J 01med genl, 1985; 22: 466-478.