

Osteogénesis imperfecta: revisión de la literatura actual

Telenchana Chimbo Paulo Fernando¹, Rivera Toala Oscar Jefferson, Coronel¹
Andrade Elizabeth Faviola¹, Jiménez Pinto Felipe Fernando²

¹Médico de postgrado de Ortopedia y Traumatología de la Universidad San Francisco de Quito.

²Coordinador de Postgrado de Ortopedia y Traumatología de la Universidad San Francisco de Quito.

PALABRAS CLAVE

Osteogénesis imperfecta;
Fragilidad ósea;
Fractura

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta (OI) abarca un grupo de enfermedades de origen genético, caracterizadas por un aumento de la fragilidad ósea, debido a una alteración cualitativa y cuantitativa de la masa ósea, que conlleva un riesgo mayor de recurrencia de fracturas y produce deformidades de diversa magnitud, especialmente en los huesos largos. La incidencia en el ámbito mundial es de aproximadamente 1 en 12 000 a 15 000 nacidos vivos. En nuestro país esta patología es poco conocida y además se lleva un sub-registro de los casos que se presentan.

Conclusión: La OI es el trastorno hereditario más común del tejido conectivo; en el 90 % de los casos, se debe a las mutaciones de colágeno tipo I. Los tipos I a V son autosómicos dominantes y del VI al XIII son autosómicos recesivos. Las intervenciones terapéuticas existentes no son curativas. El manejo con bifosfonatos puede mejorar significativamente la historia natural de la enfermedad de tipo III y IV.

KEYWORDS

Osteogenesis imperfecta;
Bone fragility;
Fracture

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) covers a group of diseases of genetic origin, is characterized by an increase in fragility of the bones due to a qualitative and quantitative alteration of bone mass, which entails a higher risk of fractures and produce deformities specially of long bones. The incidence worldwide is approximately 1 in 12,000 to 15,000 live births. In our country this pathology is little known and there is an under-reporting of OI cases.

Conclusion: OI is the most common inherited disorder of connective tissue. 90% is due to mutations of type I collagen. Type I to type V are autosomal dominant and type VI to type XIII are autosomal recessive. The existing therapeutic interventions are not curative. Management with bisphosphonates can improve the natural history of type III and type IV disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oscar_river87@hotmail.com (Oscar Rivera Toala) / Teléfono: (04) 2 - 560300 ext. 2021 / +593 992513428.

Hospital Roberto Gilbert

Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (1); 4 - 9

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una patología de carácter genético que afecta principalmente a la masa ósea, provocando fragilidad y deformidades óseas; por tal motivo, también se la conoce como la "enfermedad de huesos de cristal" ^{1, 2}. Por lo tanto, se caracteriza por alteraciones cuantitativas y cualitativas de la mineralización y homeostasis de la matriz extracelular ^{2, 3}. En el 85-90 % de los pacientes es causada por una mutación de uno de los dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo I (COL1A1 y COL1A2). Sin embargo, cada año se descubren nuevas mutaciones recesivas que causan la OI ^{3, 4}.

Los primeros estudios sobre OI fueron realizados por Olof Jakob Ekman en 1788; desde entonces se han utilizado más de 40 epónimos. En 1833 Jean Lobstein describió la osteogénesis imperfecta tipo I como "Enfermedad de Lobstein". El término osteogénesis imperfecta, que en latín significa formación ósea imperfecta, fue empleado por primera vez por Vrolik en 1849 ^{2, 4}.

Epidemiología

Se estima que la OI es el trastorno de fragilidad ósea más común, con una incidencia de aproximadamente 1 en 12 000 a 15 000 y una prevalencia estimada en los Estados Unidos de entre 25 000 y 50 000 individuos afectados. Esto significa que en el Ecuador, en donde existen alrededor de 350 000 nacimientos por año, nacerán anualmente alrededor de 30 niños con OI; se calcula entonces que podría haber 1166 casos en el ámbito nacional ^{2, 5}, pero debemos indicar que no contamos con un registro adecuado de los casos en nuestro país.

La OI ocurre con igual proporción en hombres y mujeres y con igual frecuencia en los distintos grupos étnicos. Las formas leves y moderadas de OI no afectan la esperanza de vida de los pacientes.

Etiología

La mayoría de estas afecciones (90 %) son causadas por mutaciones autosómicas dominantes en los genes COL1A1 y COL1A2, lo cual provoca una disminución o una afectación de la estructura del colágeno tipo 1. Se han descrito más de 800 mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que están localizados en los cromosomas 7 y 17, respectivamente ^{1, 5}.

El resto de casos de OI están asociados a mutaciones recesivas o ligados al gen X, implicado en los diferentes procesos de la síntesis del colágeno. Existen otras formas raras de OI, cuya causa genética no está definida ^{2, 5}. En una noticia de octubre del 2017 (www.le.ac.uk/ge/collagen/) se indica que se reportaron más de 1500 variantes de ADN COL1A1 y COL1A2 (combinadas) ².

Clasificación

En 1979 Sillence realizó la primera clasificación, que se basó en la presentación clínica y el patrón

de herencia que definía; sin embargo, debido a los avances realizados en genética sobre OI, se elaboró una clasificación basada en el defecto genético específico de la deformidad, puesto que se descubrían nuevas mutaciones que causaban confusión al correlacionar el defecto genético específico con la presentación clínica y la gravedad ¹.

Por tal motivo, en el 2009 el Grupo de Nomenclatura Internacional para Trastornos Constitucionales del Esqueleto (INCDS) planteó que los síndromes de OI se clasificaran en cinco grupos diferentes basados solo en el fenotipo ^{1, 4}. Esta nueva clasificación consta de cinco grupos: los cuatro primeros respetan las características de gravedad de la clasificación inicial de Sillence y a ellos se agregó el tipo V, debido a que presenta características radiológicas diferentes a los otros (Tabla 1).

Tabla 1: Grupo de Nomenclatura Internacional para Trastornos Constitucionales del Esqueleto (INCDS), 2009

Clasificación nueva OI/tipo OI	Fenotipo y genotipo
1/I	Leve, no deformante, autosómico dominante.
2/II	Severa, presentación perinatal, forma letal, autosómico recesivo.
3/III, VI, VIII, IX, X: síndrome de Bruck tipo 1	Moderadamente severa, deformidad progresiva, autosómico recesivo.
4/IV, VII, XI, XII, XIII	Moderada, autosómico dominante.
5/V: síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, osteoporosis idiopática juvenil, síndrome de Bruck tipo 1 y tipo 2.	Moderada, presenta calcificación de las membranas interóseas y/o callo hipertrófico, autosómico dominante.

*Fuente: Sam JE, Dharmalingam M. "Osteogénesis Imperfecta". *Indian J Endocrinol Metab.* 2017

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de la deformidad es amplia y va desde la forma leve hasta la letal perinatal; las manifestaciones clínicas se clasifican en dos grupos: esqueléticas y extraesqueléticas. Dentro de las características clínicas esqueléticas más frecuentes, tenemos fracturas espontáneas y atípicas, estatura baja, arqueamiento de los huesos largos, cifoescoliosis, protuberancia acetabular y deformidades de la pared torácica, como pectus excavatum y tórax en barril. Las fracturas afectan, principalmente, a las vértebras, costillas y miembros superiores e inferiores, y su tasa de presentación varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad ^{1, 2, 3, 4} (Gráfico 1).

Gráfico 1: paciente femenina de 3 años, 7 meses, con antecedente de OI, presenta fractura del tercio distal del húmero izquierdo.



Fuente: radiografía tomada de los archivos del Hospital Pediátrico Roberto Gilbert, Guayaquil, 2019.

Las manifestaciones extraesqueléticas son: pérdida de audición, dentinogénesis imperfecta, escleróticas color azul o gris, hiperlaxitud, hipercalcemia, dilatación de la raíz aórtica, prolapso de la válvula mitral, macrocefalia, hidrocefalia e invaginación basilar⁴.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SEGÚN EL GENOTIPO

Tipo I: es la forma más leve y más común de la enfermedad (50 %); se manifiesta con fragilidad ósea, siendo frecuentes las fracturas vertebrales; estas no se asocian a deformidades como la escoliosis. Además, presenta con frecuencia escleróticas azules (50 % de los casos), sordera presenil y regurgitación aórtica^{4,5}.

Tipo II: se presenta en el período neonatal-perinatal y es letal; la muerte puede estar asociada

a la hipoplasia pulmonar, malformaciones del SNC y hemorragias; en el esqueleto se asocia con las fracturas intrauterinas de las costillas, huesos largos o vértebras. También presenta escleróticas azules y dentinogénesis imperfecta^{4,5}.

Tipo III: es el más grave entre los niños que sobreviven al período neonatal; las manifestaciones pueden comenzar en el útero o al nacer; estos niños presentan estatura baja y deformidades graves de los huesos largos. Además, pueden tener insuficiencia respiratoria por hipoplasia pulmonar, fracturas y pérdida de la audición frecuente^{4,5}.

Tipo IV: indica una deformidad progresiva; se presenta al nacer y se manifiesta con estatura baja, arqueamiento de los huesos largos, escoliosis y laxitud articular. Además, hay escleróticas gris o blanca y dentinogénesis imperfecta^{4,5}.

Tipo V: es moderada en severidad; su característica principal es formar callos hipertróficos en la mayoría de los huesos en sitios de fracturas o procedimientos quirúrgicos. Además, presenta calcificación de la membrana interósea entre el radio y el cúbito del antebrazo, restringe la rotación y puede causar luxación de la cabeza radial^{4,5}.

Tipo VI: moderada en severidad; poco frecuente, se identifica por un defecto característico en la mineralización ósea que se observa en la biopsia de hueso. También pueden tener la esclerótica azul⁵.

Tipo VII: presenta deformidades de moderadas a severas, acortamiento del húmero y del fémur, muestra esclerótica azul, cabeza pequeña y cara redonda; la talla baja es muy común^{4,5}.

Tipo VIII: es similar a los tipos de OI II o III en apariencia y síntomas, excepto porque presenta escleróticas blancas. También muestra rizomelia y baja estatura⁵.

Tipo IX: presenta deformidades severas, talla baja y esclerótica azul⁴.

Tipo X: muestra deformidades severas y esclerótica azul; también presenta cálculos renales.

Tipo XI: se observan deformidades severas y se asocia con las contracturas⁴.

Tipo XII: fracturas recurrentes y leves deformidades óseas, además de retraso en la erupción dental⁴.

Tipo XIII: fracturas recurrentes y articulaciones hiperextensibles, además de una gran masa ósea⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico es más sencillo cuando hay individuos con fragilidad ósea y antecedentes familiares o algunas manifestaciones extraesqueléticas; hasta la actualidad no hay pruebas específicas para la detección de la OI. Los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo pueden aparecer como normales. La fosfatasa alcalina se eleva en la OI tipo VI; la hipercalciuria es frecuente en OI tipo X; el telopéptido C del colágeno tipo I suele estar elevado^{2,3,4}. El análisis de la síntesis de colágeno se realiza mediante el cultivo de fibroblastos dérmicos, obtenidos durante la biopsia de la piel. La prueba de ADN prenatal en la sangre para detectar los defectos genéticos muestra una precisión del 60 % al 94 %. La USG prenatal es más útil en la evaluación de los tipos II y III y es capaz de detectar anomalías en la longitud de las extremidades desde las 15 hasta las 18 semanas de gestación⁴.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras patologías pueden presentar algunos de los signos clínicos de la OI, entre los cuales tenemos la hipofosfatemia, la enfermedad de Paget juvenil, el raquitismo, la osteoporosis idiopática juvenil, los defectos hereditarios en el metabolismo de la vitamina D, la enfermedad de Cushing, la deficiencia y mala absorción del calcio y el síndrome de Ehlers Danlos^{3,5}.

Examen radiográfico

- Las RX simples pueden mostrar:
- Categoría I: huesos largos y frágiles.
- Categoría II: acortamiento de las extremidades.
- Categoría III: cambios quísticos.

Características radiológicas

- Fracturas: comúnmente, se trata de fracturas transversales, especialmente en los miembros superiores e inferiores.
- Excesiva formación de callos con huesos: múltiples áreas radiolúcidas festoneadas con bordes radiodensos.
- Cráneo: huesos wormianos, agrandamiento de los senos frontales y del mastoideo.
- Caja torácica: costillas fracturadas, pectus excavatum.
- Cambios pélvicos y femorales proximales: pelvis estrecha, fracturas por compresión, protrusión acetabular y deformidades.

OTROS EXÁMENES

Densitometría: la DEXA se puede usar para evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en los niños con formas más leves de OI. La DMO, medida con DEXA, es baja en los niños y adultos con OI.

También se puede usar la microscopía de luz polarizada o microrradiografía en combinación con la microscopía electrónica de barrido para evaluar la dentinogénesis imperfecta. La biopsia ósea puede mostrar cambios en las concentraciones de

proteínas óseas no colágenas, como la osteonectina, la sialoproteína y la decorina.

TRATAMIENTO

El manejo de esta patología debe ser multidisciplinario y personalizado para satisfacer las necesidades de cada paciente. Dentro del equipo de especialistas se deben incluir genetistas, endocrinólogos, neurólogos, ortopedistas, expertos en fisioterapia y rehabilitación, otorrinolaringólogos, etc. También puede ser necesario el asesoramiento psicológico y en nutrición, la terapia de lenguaje, entre otros^{3,5}. Hasta la actualidad no existe cura para esta afección, por lo cual los objetivos del tratamiento son disminuir las tasas de fracturas, corregir en forma quirúrgica la deformidad, reducir la fragilidad ósea con el aumento de la densidad ósea, disminuir al mínimo el dolor y mejorar la motricidad y la función independiente^{5,6,7}. En la actualidad los tratamientos se los puede agrupar en farmacológicos, de intervención quirúrgica, terapia física y terapias experimentales.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

PRETRATAMIENTO

La ingesta de calcio y vitamina D se basa en la cantidad diaria recomendada para la edad del niño (700-1300 mg al día de calcio y 400-600 UI de vitamina D); debe complementarse antes de iniciar el tratamiento si la ingesta dietética es inadecuada. La prueba de la función renal debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y realizarse cada seis a doce meses. Los niveles de calcio deben también medirse antes de cada infusión de bifosfonatos IV para asegurar que el niño no sea hipocalcémico^{4,8}.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato que inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos en la superficie endóstica del hueso, mediante la unión a la hidroxapatita. Como resultado, la nueva formación ósea osteoblástica en la superficie perióstica produce un aumento en el grosor cortical. La evidencia sugiere que la terapia con bifosfonatos puede mejorar significativamente la historia natural de la enfermedad de los tipos III y IV. Uno de los bifosfonatos que tiene más utilidad es el pamidronato, que se administra por vía intravenosa en ciclos de tres días consecutivos con intervalos de dos y cuatro meses, con dosis que varían entre 0,5 y 1 mg/kg/día, dependiendo de la edad, con una dosis anual correspondiente de 9 mg/kg^{4,5,9,10}.

En nuestro medio no se recomienda el uso de pamidronato IV, debido a los efectos adversos, como la reacción febril aguda, la hipocalcemia leve, la leucopenia, el aumento transitorio del dolor óseo y la escleritis con o sin uveítis anterior. El fármaco que consta en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB) de nuestro país es el

ácido zolendrónico, en dosis de 0,05 mg/kg y con un ciclo de infusión lenta de una hora, con un máximo de 3 mg al día cada cuatro o seis meses, según el resultado de la densitometría ósea y la presencia de fracturas^{5,10}. En los niños que han sido sometidos a cirugías recientes se debe esperar al menos cuatro meses antes de retomar el tratamiento, con el fin de evitar el retraso en la formación del callo óseo.

La teriparatida es una forma humana recombinante de la hormona paratiroidea que aumenta el número y la actividad de los osteoblastos. Aunque ha sido aprobada por la FDA para su uso en la osteoporosis, tiene el riesgo potencial de inducir la aparición de osteosarcomas; su uso en la OI está aún por definirse^{1,5}.

MANEJO ORTOPÉDICO Y QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico es flexible, dependiendo de cada paciente y de las siguientes características:

- La gravedad de la OI.
- Las deformidades presentes.
- La limitación funcional del miembro afectado.
- La frecuencia de las fracturas.
- El retraso en la edad de la deambulación por encima de los dos años por deformidad.
- Las fracturas repetidas en el mismo hueso.
- La deformidad severa (en los miembros superiores mayor a 20°/25°).
- La debilidad del hueso de carga que impide la deambulación independiente⁵.

Para el manejo quirúrgico de las fracturas y la corrección de las deformidades, se recomienda el uso de clavos intramedulares y/u osteotomías (gráfico 2). Las dos principales categorías de clavos son telescópicos y no telescópicos. Los clavos telescópicos están diseñados para alargar durante el crecimiento y, por lo tanto, aplazar la necesidad de reemplazo. Algunos ejemplos son los siguientes:

- Clavo de Dubow-Bailey.
- Fassier-Duval y los no telescópicos, agujas de Kirschner (clavos-K).
- Clavos Rush, entre otros.

TERAPIA FÍSICA Y OCUPACIONAL

Los fisioterapeutas son los encargados de diseñar el programa de actividad física que minimiza el riesgo de fractura, asegurando la movilización para prevenir las contracturas y la pérdida ósea por inmovilidad. Los terapeutas ocupacionales pueden abordar las deficiencias en las actividades de la vida diaria, secundarias a las deformidades de las extremidades superiores o inferiores^{4,7}.

TERAPIAS EXPERIMENTALES

La hormona del crecimiento actúa sobre la placa de crecimiento y también estimula la función de los osteoblastos. Puede ser beneficiosa en los

pacientes con un defecto cuantitativo de colágeno, pero su papel en el control de la OI no se ha definido claramente⁵.

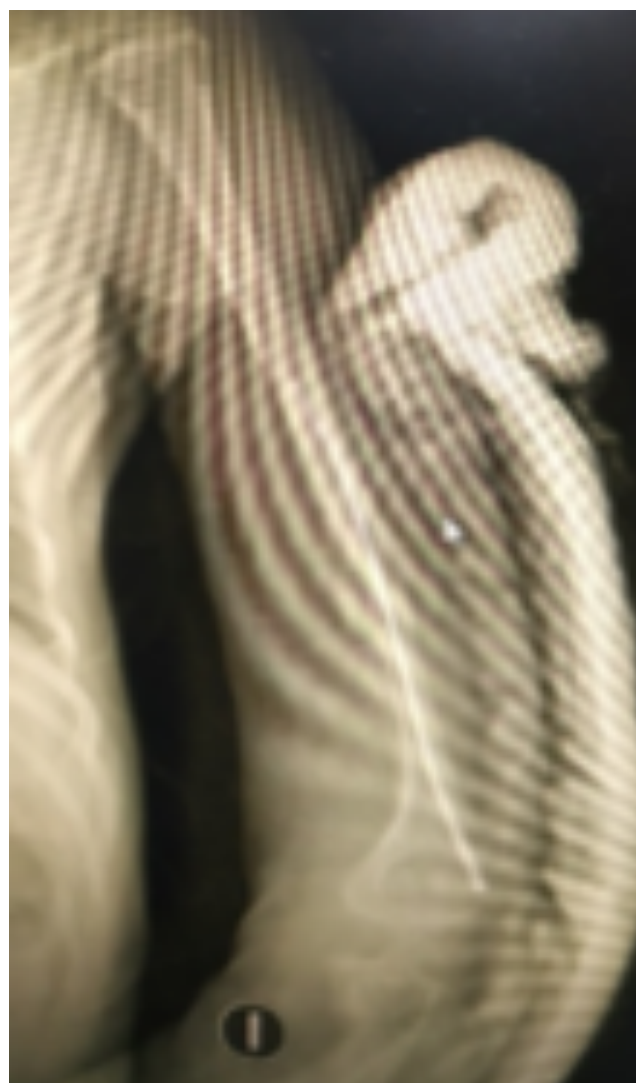
TERAPIAS DE REEMPLAZO CELULAR

Se realizó un estudio piloto de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en cinco niños con OI; tres de ellos tuvieron un injerto exitoso y se notaron mejoras en la velocidad de crecimiento y en la reducción de la tasa de fracturas después del trasplante. Se necesita más investigación clínica para explorar esta modalidad⁴.

TERAPIA DE GENES

Se ha realizado solo en modelos animales por medio dos técnicas; por el momento se encuentra en etapa de estudio^{4,8}. El ranelato de estroncio y el denosumab dirigidos a la vía RANKL se están estudiando para su uso en la OI^{4,6}.

Gráfico 2: Fractura del tercio distal del húmero tratado con clavo intramedular.



Fuente: radiografía tomado de los archivos del Hospital Pediátrico Roberto Gilbert, Guayaquil, 2019.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

El apoyo para los pacientes con OI y las familias se puede brindar mediante la administración de información, el contacto con otros pacientes y sus familias y las referencias para asesoramiento formal o informal.

CONCLUSIONES

- La osteogénesis imperfecta (OI) es la causa más común de fragilidad y deformidad ósea en los niños y en el 90 % de los casos de OI se debe a mutaciones autosómicas dominantes de los genes del colágeno tipo 1.
- Las pruebas genómicas son útiles para el análisis de colágeno de fibroblastos y el pronóstico es variable.
- El tratamiento de las fracturas en OI tiene como objetivo disminuir el tiempo y el alcance de la inmovilización para minimizar la osteoporosis por desuso secundario.
- En el manejo quirúrgico de las fracturas y deformidades óseas largas se recomienda el uso de dispositivos de fijación intramedular.
- La terapia con bifosfonatos puede aumentar la densidad mineral ósea y disminuir el dolor óseo y la incidencia de fracturas; cabe indicar que no se ha determinado el régimen de dosificación óptimo y la duración del tratamiento.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Propio de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tournis Symeon, Dede Anastasia D. "Osteogénesis Imperfecta-a clinical update, Metabolism Clinical and experimental". Vol. 80 (2018), p. 27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.00.
2. Roy Morello, "Osteogénesis imperfecta and therapeutics", Matrix Biology, Volumes 71-72, 2018, pages 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.010>.

3. Gimeno-Martos Silvia, Pérez Riera Carlos, Guardiola Vilarroig Sandra, Caverro Carbonell Clara. "Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana". Rev. Esp. Salud Pública. 91:e201711045. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100421&lng=es. Epub 28-Nov-2017.
4. Sam JE, Dharmalingam M. "Osteogénesis Imperfecta". Indian J Endocrinol Metab. 2017; 21 (6): 903-908. doi: 10.4103/ijem.IJEM_220_17.
5. Ministerio de Salud Pública. "Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta". Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014. Disponible en: www.salud.gob.ec.
6. Jennifer Harrington, Etienne Sochett, Andrew Howard, "Update on the Evaluation and Treatment of Osteogénesis Imperfecta", Pediatric Clinics of North America, Volume 61, Issue 6, 2014, Pages 1243-1257. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.08.010>.
7. Subramanian S, Viswanathan VK. "Osteogenesis Imperfecta". [Updated 2019 Feb 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536957/>
8. Brizola E, Zambrano MB, Pinheiro BS, Vanz AP, Félix TM. "Clinical features and pattern of fractures at the time of diagnosis of osteogenesis imperfecta in children (Características clínicas e padrão de fraturas no momento do diagnóstico de osteogênese imperfeita em crianças)". Rev Paul Pediatr. 2017; 35 (2): 171-177. doi: 10.1590/1984-0462/; 2017; 35; 2; 00001.
9. Greeley CS, Donnaruma-Kwoh M. "Diagnóstico en bebés y niños con osteogénesis imperfecta". J Pediatr Orthop. 2015; 35 (7): e82. Doi: 10.1097/BP O.0000000000000564
10. Chia-Hsuan et al. "Cyclic Pamidronate Infusion for Neonatal-onset Osteogenesis Imperfecta Lin". Pediatrics & Neonatology, Volume 55, Issue 4, 306-311. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.12.001>.