



Reporte de caso

Osteogénesis imperfecta tipo III con presentación inusual

Jimena Alejandra Bello MD^a
Claudia Patricia Devia MD^b

An unusual presentation of osteogenesis imperfecta type III

^a *Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá DC, Colombia.*

^b *Pediatra Neonatóloga, Universidad Nacional, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá DC, Colombia.*

RESUMEN

Introducción: la osteogénesis imperfecta (OI) es el trastorno óseo hereditario más común con incidencia mundial de 1 en 10.000 a 25.000 nacimientos, causado por mutaciones de los genes que codifican las cadenas del colágeno tipo I. La mayoría presenta patrón de herencia autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas varían de asintomáticos con mayor predisposición a fracturas, talla normal y sin incidencia en la expectativa de vida, hasta alta letalidad perinatal con deformidades esqueléticas severas, incapacidad motora y talla muy baja. **Objetivos:** reportar un paciente con presentación inusual de OI tipo III con fracturas in útero para contribuir en la orientación diagnóstica. **Caso clínico:** recién nacido con sospecha in útero de OI tipo II, nació a término vía cesárea, Ballard de 37 semanas y bajo peso con fracturas múltiples y defectos de osificación (braquicefalia). A los 4 meses con sobrevida mayor a la esperada, presentaba escleróticas grisáceas, braquicefalia, fontanelas amplias, fragilidad ósea generalizada y deformidades angulares en extremidades; confirmándose la OI tipo III mediante secuenciación exómica. **Conclusiones:** el diagnóstico de la OI se basa en la clínica y las características típicas. La supervivencia, los hallazgos radiográficos y el resultado de los estudios genéticos moleculares permiten la adecuada clasificación.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta tipo III, presentación inusual, supervivencia.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 11 de 2021
Fecha aceptado: enero 13 de 2022

Autor para correspondencia:
Dra. Jimena Alejandra Bello
jjalbegu99@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1095

ABSTRACT

Introduction: osteogenesis imperfecta (OI) is the most common hereditary bone disorder with a global incidence of 1 in 10,000 to 25,000 births. OI is caused by mutations in the genes encoding the chains of collagen type I and is mostly inherited in an autosomal dominant manner. Clinical manifestations vary from asymptomatic with increased propensity to fractures, normal stature and no impact on life expectancy, to high perinatal lethality, severe skeletal deformities, motor disability and very short stature. **Objectives:** to report a case of an unusual presentation of OI type III in an infant who had in utero fractures, as a diagnostic resource. **Case:** a full-term infant born via cesarean section, with suspected in utero OI type II, Ballard score: 37 weeks, low weight and multiple fractures and ossification defects (brachycephaly). At 4 months, a higher survival than the expected, he presented greyish sclerae, brachycephaly, large fontanel, generalized bone fragility and bowing of extremities; OI type III was confirmed by exome sequencing. **Conclusions:** OI diagnosis is based on the clinical and typical features of the disorder. Survival, radiographic findings and molecular genetic testing allow an adequate classification.

Key words: type III osteogenesis imperfecta, unusual presentation, survival.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El término osteogénesis imperfecta (OI) se usó originalmente para describir un grupo de trastornos del tejido conectivo caracterizados por fragilidad ósea que comienza desde la primera infancia. En la era moderna de los estudios genéticos avanzados, la OI incluye varios defectos cuantitativos y cualitativos del colágeno tipo I y las proteínas de la matriz no colágena, lo que conduce a una menor producción o procesamiento defectuoso del colágeno tipo I, que conlleva a una resistencia ósea deteriorada.^{1,2,3}

Es el trastorno óseo hereditario más común, con una incidencia de 1 en 10.000 a 25.000 nacimientos a escala mundial.^{4,5} Más de 90% de casos de OI se asocian con mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican para las cadenas alfa del colágeno tipo I (genes COL1A1 y COL1A2). Sin embargo, en la última década se han descubierto múltiples genes adicionales involucrados en la modificación postraduccional del colágeno tipo I, la señalización intracelular ósea y la regulación de la homeostasis de matriz ósea, lo que ha expandido su espectro clínico.⁶

Se han propuesto varios sistemas de clasificación para describir su variabilidad. En 1979 Sillence y col. describieron cuatro tipos (I-IV) basados en los hallazgos clínicos y radiológicos. Sin embargo, ante la extensa heterogeneidad genética, esta clasificación fue complementada por Rauch y col. quienes la ampliaron a 16 tipos diferentes, divididos en cinco grupos, basándose en la vía metabólica afectada con respecto a la síntesis, estructura, procesamiento, modificación postraduccional, plegamiento, reticulación, hidroxilación, mineralización y diferenciación de colágeno tipo I.^{4,5} Finalmente se han descrito seis tipos dominantes. El tipo I es poco frecuente con deformidad ósea leve y esclerótica azul. El II es el más grave y suele asociarse con

muerte perinatal debido a deformidades múltiples. El III es moderado a severo con deformidad ósea y escleróticas azules. El IV tiene deformidad ósea leve a moderada y escleróticas normales a grises. Los tipos V y VI son similares en la clínica IV, pero tienen características histológicas únicas. También se han identificado tipos recesivos debido a mutaciones en los genes CRTAP y LEPRE1 que son los tipos OI VII y VIII, respectivamente.^{7,8}

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 aquellos de alta letalidad perinatal con deformidades esqueléticas severas, incapacidad motora y talla muy baja. Entre las menos frecuentes se encuentran laxitud ligamentaria e hipotonía. Las extra esqueléticas incluyen escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, y malformaciones cardíacas.⁹ En la actualidad no existe un tratamiento específico para corregir las alteraciones biológicas de la enfermedad, la conducta terapéutica está dirigida a prevenir y controlar los síntomas, maximizar la movilidad, procurar la mayor independencia posible del enfermo, desarrollar una masa ósea óptima y suficiente fuerza muscular. Se han ensayado diferentes tratamientos para disminuir el progreso de la enfermedad, solo han tenido aceptable seguridad los bifosfonatos y los análogos de la hormona paratiroidea. En la actualidad se usan varias terapias satisfactorias con bifosfonatos en niños, adolescentes y adultos. Investigaciones recientes reportan el pamidronato en dosis intravenosa de 0,5 a 1,5/kg administrada en tres días consecutivos cada 3 a 4 meses para niños mayores de tres años y pacientes adultos con resultados satisfactorios.^{10,11}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 4 meses de edad, quien consultó por presentar limitación de movilidad del brazo derecho asociada a llanto con la movilización pasiva, así como congestión nasal, rinorrea hialina escasa, respiración rápida y dificultad respiratoria.

Como antecedentes, corresponde a la primera gestación nacido a término, con Ballard de 37 semanas, talla de 44 cm y bajo peso (2275 gr). Nacimiento vía cesárea por diagnóstico presuntivo prenatal de displasia esquelética, sin complicaciones, adecuado esfuerzo respiratorio, APGAR 8-9, adaptación neonatal inmediata espontánea, no alcanzó metas de oximetría por lo que se inició oxígeno con flujo libre. Al examen físico cadera en abducción y flexión, piernas en flexión con deformidad en varo, miembros inferiores con flexión sobre el tórax, tibias encorvadas bilaterales, implantación baja de orejas y cráneo con defectos de osificación (braquicefalia). No se logró visualizar el color de las escleróticas. Contaba con ecografía del tercer trimestre que indicaba crecimiento fetal compatible con RCIU y displasia esquelética (osteogénesis imperfecta tipo II vs displasia captomiélica). Madre niega antecedentes familiares. Se realizaron radiografías que evidenciaron múltiples fracturas en fémur derecho (**figura 1**), arcos costales izquierdos 5-6-7 (**figura 2**), húmero, radio y tibia bilaterales y peroné derecho.



Figura 1. Fractura de fémur derecho (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

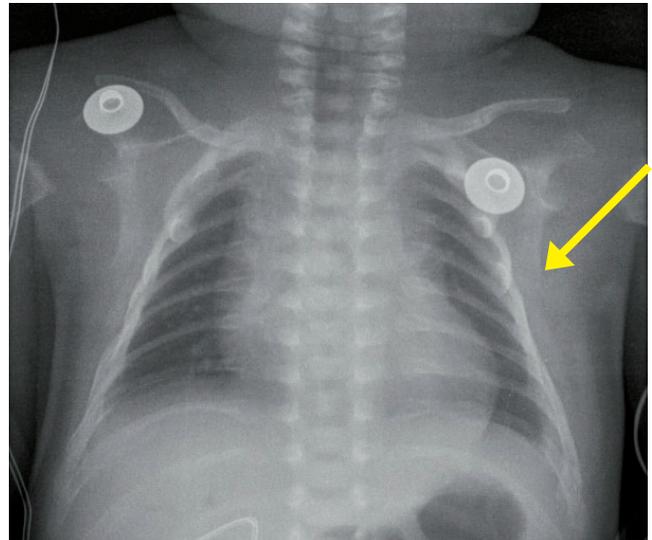


Figura 2. Fractura de arcos costales 5-6-7 izquierdos (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

Al examen físico de ingreso, paciente con braquicefalia, fontanelas y frente amplias, puente nasal deprimido y escleróticas grisáceas (**figura 3**) con peso de 3.8 kg y talla de 44 cm, con retracciones intercostales, taquipneico y auscultación pulmonar con movilización de secreciones sin agregados, extremidades con dolor a la palpación de tercio medio del brazo derecho y miembros inferiores con deformidad en varo (**figura 4**). El examen neurológico mostró hipotonía generalizada.



Figura 3. Braquicefalia y frente amplia (fotografía realizada y publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.



Figura 4. Extremidades inferiores con deformidad en varo (fotografía realizada y publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

Se realizaron paraclínicos que reportaron panel viral negativo, PCR elevada, hemograma sin alteraciones, radiografía de tórax sin consolidaciones ni derrame pleural, desmineralización ósea generalizada, adelgazamiento cortical, fractura antigua consolidada de la clavícula izquierda y fracturas por compresión de varios cuerpos vertebrales (**figuras 5 y 6**). Radiografía de humeros comparativos con importante osteopenia difusa, marcado adelgazamiento cortical, fracturas diafisarias humerales bilaterales, siendo reciente la derecha y antigua la izquierda, fracturas al parecer antiguas del cúbito y radio derecho y

del cúbito proximal izquierdo (**figuras 7 y 8**). En antebrazos comparativos el izquierdo presenta tres fracturas en el cúbito una reciente, en el tercio medio de la diáfisis y las otras antiguas, además identifican dos fracturas antiguas en avanzado estado de consolidación en la diáfisis del radio (**figura 9, A y B**) y la RMN de columna cervical, torácica y lumbar evidencian ligera disminución en la altura del cuerpo vertebral C3, sin signos de fractura aguda, fracturas recientes de los cuerpos vertebrales T7 y T8 y no recientes de los cuerpos vertebrales T1, T5, T9, T10, T11, T12 y L1.

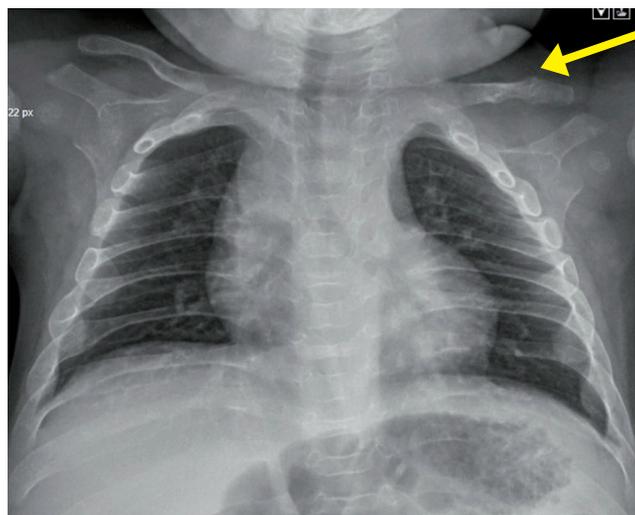


Figura 5. Fractura antigua consolidada de la clavícula izquierda (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

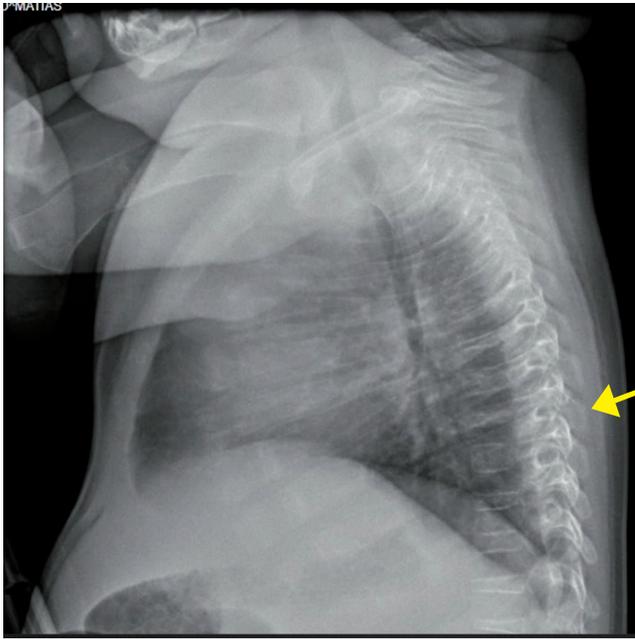


Figura 6. Fracturas por compresión de varios cuerpos vertebrales (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.



Figura 7. Fracturas antiguas de radio y cubito derechos (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

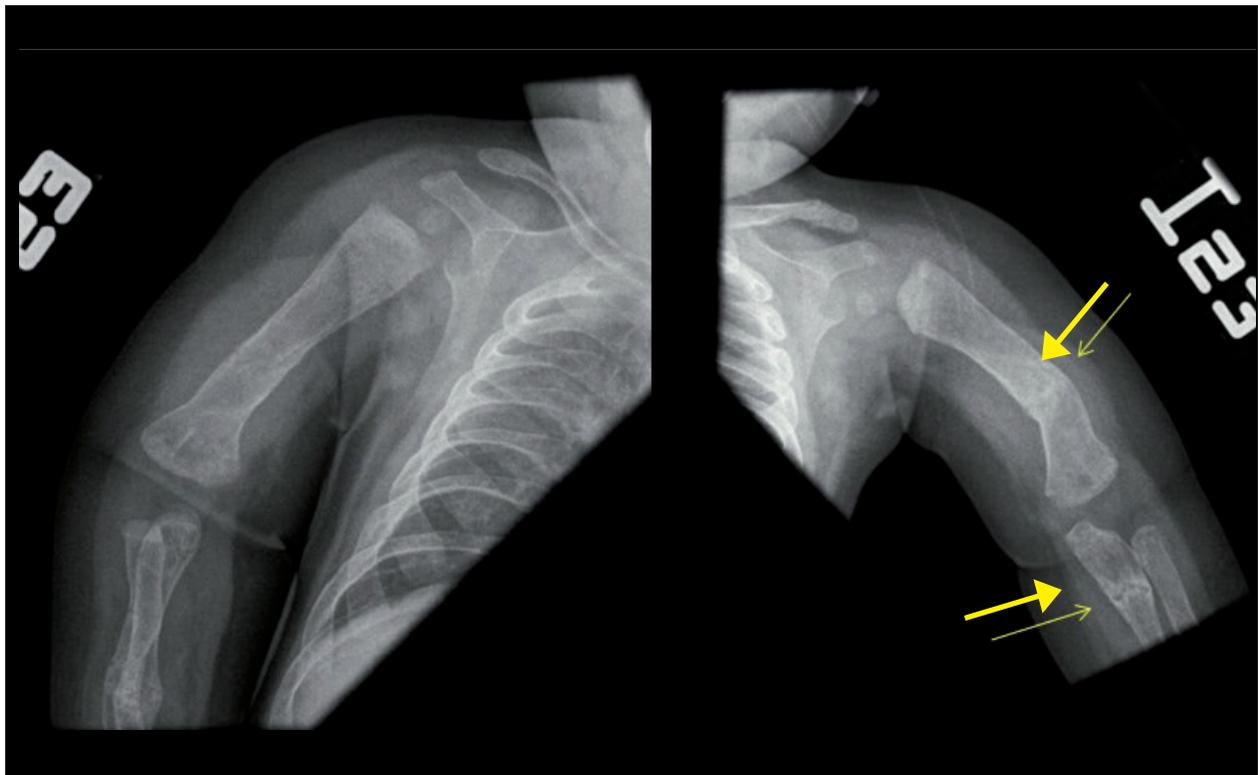


Figura 8. Fracturas antiguas de humero y cubito izquierdo (fotografía publicada con autorización de la madre). Fuente: los autores.

Se hace diagnóstico de neumonía viral manejada con oxigenoterapia, medidas de soporte y vigilancia intrahospitalaria, fractura en leño verde diafisaria sin angulación inmovilizada con férula braquimetacarpiana y fracturas vertebrales que no requieren intervención quirúrgica.

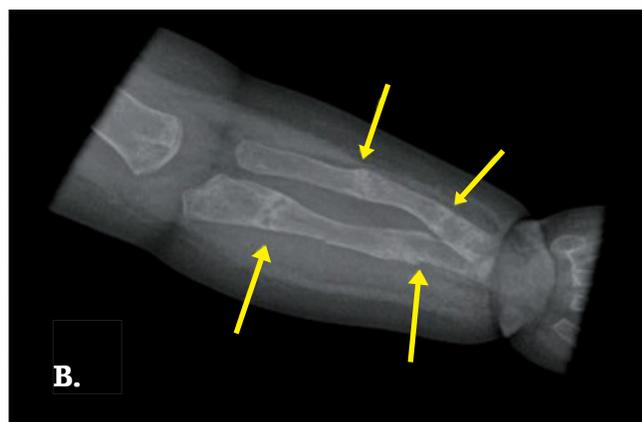


Figura 9. Fracturas de radio y cúbito izquierdos (fotografías publicadas con autorización de la madre). Fuente: los autores.

Se realiza estudio genético con secuenciación exómica que reporta Gen COL1A2 – Variación ADN/Proteína C.3277G>T p. (Gly1093Cys), variante probablemente patogénica en el gen COL1A2, asociada con osteogénesis imperfecta tipo II, III y IV, enfermedades de herencia autosómica dominante. Es valorado por endocrinología pediátrica que por los hallazgos clínicos y radiológicos, ausencia de antecedentes familiares, resultado molecular y supervivencia del paciente, hacen diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo III, probablemente con mutación de novo e indican manejo con bifosfonatos. Por ser menor de 1 año de edad la junta interdisciplinaria determinó que no había evidencia para el uso de bifosfonatos con el riesgo de efectos secundarios

como hipocalcemia, hipofosfatemia severa, fiebre y vómito. Se recomendó diferir el inicio del tratamiento por lo menos hasta los 6 meses de vida, edad en la que se cuenta con experiencia local en su administración.

DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta constituye un grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneas caracterizadas por la susceptibilidad a sufrir fracturas de los huesos, con grado variable de severidad y defectos presuntos o probados en la biosíntesis del colágeno tipo I. Otras manifestaciones incluyen dentinogénesis imperfecta, esclerótica azul y baja estatura, así como pérdida de audición en la edad adulta. Las manifestaciones clínicas varían desde casos graves con letalidad perinatal hasta individuos asintomáticos con predisposición leve a fracturas, estatura y vida normales.^{12,13}

La OI tipo III se considera un síndrome de carácter grave no mortal con deformidad ósea progresiva, Cifoescoliosis y tendencia a complicaciones cardiopulmonares; con mayor prevalencia en mutaciones autosómicas e infrecuentes recesivas. La fragilidad ósea tiene características de moderada a grave, en el caso de nuestro paciente presentaba al nacimiento fractura de fémur, de arcos costales, de humero, radio y tibias (bilateral) y de peroné. Además cursaba con escleróticas azules por una disminución del contenido de colágeno que provoca que sea translúcida y permita ver parcialmente la coroides subyacente, cifoescoliosis y braquicefalia. Todos estos signos se encontraban en nuestro paciente en el momento de la consulta, además del cuadro infeccioso pulmonar.¹⁴

A diferencia la osteogénesis imperfecta tipo II es la más grave, en general letal, se divide en tres subgrupos dependiendo de las características radiológicas. La II A (más común) se presenta con huesos largos acortados y anchos, tibia en acordeón y rosario en las costillas. La II B también con huesos largos de longitud corta, anchos y arrugados, sin el rosario a nivel de las costillas y presencia de fracturas costales, que coincide con la clínica inicial de nuestro paciente al nacimiento. En la II C revela huesos largos finos y fracturados, las costillas alargadas, finas y en rosario (muy raro).⁹ En estos pacientes el trastorno pulmonar pasa inadvertido hasta que los problemas respiratorios se vuelven severos. Un componente importante en pacientes con OI es la enfermedad pulmonar obstructiva, respiración con trastornos del sueño, así como la infección aguda y crónica a menudo relacionada con las bronquiectasias resultantes, razón por la cual en este caso hizo que consultara la madre del paciente y se logró hacer el diagnóstico de neumonía viral que requirió manejo intrahospitalario. En todos los pacientes con OI es importante reconocer y controlar las manifestaciones respiratorias y cardiovasculares para evitar una mayor progresión de cualquier complicación.¹⁵

Teniendo en cuenta las diferencias entre la OI tipo II y III y analizando nuestro caso, el paciente presentó fracturas in útero deformantes que hicieron pensar en un diagnóstico pre y neonatal de osteogénesis imperfecta tipo II; sin embargo dada la supervivencia mayor a la esperada, las características clínicas del paciente durante el crecimiento, la sintomatología respiratoria que presentaba y el estudio genético molecular, se llegó al diagnóstico definitivo de osteogénesis imperfecta tipo III, siendo probablemente una mutación de novo ya que no cursaba con antecedentes familiares.

CONCLUSIONES

Es importante siempre sospechar el diagnóstico de osteogénesis imperfecta en pacientes que desde el nacimiento presentan alteraciones esqueléticas, aún más cuando hay fracturas múltiples. También se deben tener en cuenta las infecciones respiratorias ya que son causa de una alta morbilidad y mortalidad.

Para lograr un diagnóstico y una clasificación adecuadas del tipo de osteogénesis imperfecta, hay que considerar las características clínicas, los hallazgos radiológicos, la supervivencia, los antecedentes familiares y complementarse con un estudio genético molecular para así poder garantizar un adecuado enfoque terapéutico y lograr una mejor calidad de vida para el paciente.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Tournis S, Dede A. Osteogénesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism*. 2018;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001
2. Trejo P, Rauch F. Osteogénesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427-3437. doi: 10.1007/s00198-016-3723-3
3. Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogénesis Imperfecta. *Bone*. 2017;102:40-49. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.004
4. Cammarata-Scalisi F, Ramos-Urrea C, Da Silva G. Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de pacientes pediátricos. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2019;76(6):260. <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000030>
5. Leali P, Balsano M, Maestretti G, Brusoni M, Amorese V, et al. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: a prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(2):153-156. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.153
6. Sarmiento Ramón JC, Rojas Castillo JC, Wandurraga Sánchez EA, Parra Serrano GA, Sarmiento Ramón JG. Osteogénesis imperfecta (OI) en una mujer adulta y su hija: reporte de caso. *Revista colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo*. 2016;3(3):37-40.
7. Majeed N, Oramas D, Lindgren V, Garzon S, Wiley D, Enakpene C, Emmadi R. A Case of Osteogénesis Imperfecta Type II with Additional Balanced Translocation t(1;20)(p13;p11.2). *Fetal Pediatr Pathol*. 2019;38(3):263-271. doi: 10.1080/15513815.2019.1579877
8. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F, Fratzl-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D, Montpetit K, Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52.
9. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):708-715. doi: 10.1097/MOP.0000000000000813.
10. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Feb;14(1):1-9. doi: 10.1007/s11914-016-0299-y. PMID: 26861807
11. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*. 2016;146: w14322. doi: 10.4414/smw.2016.14322.
12. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):R95-R106. doi: 10.1530/EJE-20-0299.
13. Kocijan R. Osteogenesis imperfecta: from bench to bedside. *Wien Med Wochenschr*. 2015;165(13-14):263. doi: 10.1007/s10354-015-0377-2.
14. Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*. 2015;46(8):1440-6. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.
15. Turkalj M, Miranović V, Lulić-Jurjević R, Gjergja Juraški R, Primorac D. Cardiorespiratory complications in patients with osteogenesis imperfecta. *Paediatr Croat*. 2017;61:106-112. <https://doi.org/10.13112/PC.2017.15>