



FUCS

# Repertorio

de Medicina y Cirugía

Vol. XX  
(Núm. Supl.X)  
2024

ISSN: 0121-7372 • ISSN electrónico: 2462-991X

PREPRINT

Reporte de caso

## Osteogénesis imperfecta III: a propósito de un caso de difícil diagnóstico

Osteogénesis imperfecta III: Regarding a difficult diagnosis case

Maria Camila Gutiérrez MD<sup>a</sup>  
Henry Ostos MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médica General Universidad Surcolombiana. Neiva, Colombia.

<sup>b</sup> Mag. en Genética. Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia,

### RESUMEN

**Introducción:** la osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético raro de la estructura y síntesis del colágeno tipo I. Su incidencia global es de 1 en 10.000 a 20.000. Los genes COL1A1 y COL1A2 causan el 90% de los casos. **Objetivo:** reportar un caso de osteogénesis imperfecta tipo III con presentación heterogénea de difícil abordaje diagnóstico. **Reporte de caso:** paciente masculino de 3 años hijo de padres no consanguíneos, con diagnóstico prenatal ecográfico de displasia esquelética tipo I y múltiples fracturas en huesos largos desde el nacimiento, además de escleras azules, proptosis ocular, aumento del diámetro anteroposterior, acortamiento y deformidad de las extremidades e hipotonía generalizada. La secuenciación completa por NGS de genes COL1A2 identificó una variante heterocigota probablemente patogénica en gen COL1A2 c.2863g>a p.(Gly955Ser). **Discusión:** esta variante se asocia con la OI tipo II, III y IV; sin embargo, la edad de supervivencia, y la presencia de múltiples fracturas de huesos largos desde el nacimiento, deformidad ósea, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipotonía y pérdida de la conducta auditiva refleja, son manifestaciones que se asocian con la OI III, aunque también tiene otras menos frecuentes como proptosis ocular y talla normal. **Conclusión:** es importante brindar un diagnóstico y tratamiento oportunos, acompañados de asesoramiento genético y educación a los padres.

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta. COL1A2, fracturas patológicas, hipoacusia, hipotonía.

© 2024 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: agosto 18 de 2023

Fecha aceptado: octubre 01 de 2024

**Autor para correspondencia:**

Dra. Maria Camila Gutiérrez  
camilagargas06@gmail.com

**DOI**

10.31260/RepertMedCir.01217372.1525

Citar este artículo así: Gutiérrez MC, Ostos H. Osteogénesis imperfecta III: a propósito de un caso de difícil diagnóstico. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1525>

## ABSTRACT

**Introduction:** osteogenesis imperfecta (OI) is a rare genetic disorder of type I collagen structure and synthesis. Its global incidence is 1 in 10.000 to 20.000. Mutations in genes COL1A1 and COL1A2 cause 90% of cases. **Objective:** to report a heterogeneous, difficult to diagnose case of osteogenesis imperfecta type III. **Case Report:** a 3-year-old male patient, son of nonconsanguineous parents, with prenatal ultrasound diagnosis of type I skeletal dysplasia and multiple long bone fractures since birth, also featuring blue sclerae, ocular proptosis, increased head anteroposterior diameter, short and deformed extremities and generalized hypotonia. Complete next generation sequencing (NGS) of the COL1A2 genes identified a probably pathogenic heterozygous variant in gene COL1A2 c.2863g>a p(Gly955Ser). **Discussion:** this variant is associated with type II, III and IV OI; however, the age of survival, and the presence of multiple long bone fractures since birth, bone deformity, blue sclerae, dentinogenesis imperfecta, hypotonia and absent acoustic reflexes, are manifestations associated with OI III, although patient also presents with less frequent clinical features, such as ocular proptosis and normal stature. **Conclusion:** making a timely diagnosis and providing treatment and genetic counseling and parental education, is important..

**Keywords:** osteogenesis imperfecta, COL1A2, pathological fractures, hearing loss, hypotonia.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

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

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético raro del tejido conectivo ocasionado por alteraciones en la estructura y síntesis del colágeno tipo I. Se caracteriza por fragilidad ósea y por lo tanto mayor riesgo de fracturas patológicas. Tiene una incidencia mundial de 1 en 10.000 a 1 en 20.000.<sup>1-4</sup> En Colombia, en el boletín de enfermedades huérfanas-raras del Instituto Nacional de Salud, en 2022 se reportaron 41 casos<sup>5</sup>, una notoria reducción comparada con 2019 cuando se informaron 103.<sup>6</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen fragilidad ósea, aumento de fracturas patológicas o en lugares inusuales, baja talla, hiperlaxitud articular, escleras azules o grises, alteraciones dentales, pérdida de la audición, debilidad muscular y en casos graves manifestaciones cardiovasculares y respiratorias.<sup>1,3-7</sup>

Existen varias clasificaciones, entre ellas la de Silience y col.(1979) quienes describieron 4 tipos: I no deformante leve, II perinatal letal, III severamente deformante y tipo IV moderadamente deformante.<sup>1,3,7</sup> Esta clasificación ha sido ampliada llegando hasta el fenotipo XIX en la actualidad, siendo el más leve el tipo I, mientras que el tipo II es el más severo.<sup>2</sup>

La herencia de este síndrome puede ser autosómica o ligada al cromosoma X, tanto dominante como recesiva. La OI III es de carácter autosómico dominante. Los genes más asociados en 85 a 90% de los casos son COL1A1 y COL1A2.<sup>2,8</sup> Estos genes respectivamente componen las cadenas  $\alpha$  1 y 2 del colágeno de la triple cadena del procolágeno que forma el colágeno tipo I. En 25% de los casos existen otros mecanismos de alteración de la biosíntesis del colágeno,

como la disfunción en el plegamiento y las modificaciones postraduccionales, el transporte intracelular y el control de la calidad de la síntesis proteica, así como la respuesta al estrés del retículo endoplasmático, además de alteración en la vía de señalización del WNT1.<sup>3,9</sup>

La sospecha clínica dependerá de los antecedentes familiares y los hallazgos del examen físico y se confirma con los estudios imagenológicos y de secuenciación genética de NGS.<sup>2</sup> El tratamiento es multidisciplinario, siendo los pilares fundamentales mejorar la resistencia ósea, disminuir la incidencia de fracturas y de dolor, aumentando la movilidad e independencia.<sup>3</sup> Los mecanismos de tratamiento van desde invasivos con correcciones quirúrgicas de las fracturas, hasta farmacológicos con hormona del crecimiento, antirresortivos y más recientes mediante terapia anabólica y anticuerpos anti-TGF $\beta$ .<sup>1,3</sup> El objetivo de este estudio es reportar un caso de osteogénesis imperfecta tipo III con presentación heterogénea de difícil abordaje diagnóstico.

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 36 meses, remitido al servicio de genética con diagnóstico prenatal de displasia esquelética y múltiples fracturas desde el nacimiento, sin antecedentes familiares de importancia para el caso, gestación con perfil STORCH negativo, controles prenatales completos, conducido normalmente hasta la semana 28 cuando diagnosticaron diabetes gestacional que se manejó con dieta, reporte de ecografía con displasia esquelética fetal tipo I (OI II/III) y percentil de crecimiento inferior a 10. Dado lo anterior es valorado por ginecología y perinatología con ecografía Doppler de arterias uterinas y umbilicales

compatible con restricción temprana del crecimiento intrauterino, en consenso los especialistas conceptualizaron la finalización del embarazo a las 40 semanas por cesárea.

Sin embargo, en la última valoración se identificó oligohidramnios por lo cual se realizó cesárea de urgencia a las 38.3 semanas de gestación. Adaptación neonatal espontánea, APGAR 7-8-9, peso adecuado para la edad gestacional (2920), talla 45 cm y perímetro cefálico 33 cm. Al examen físico hidrocele y acortamiento rizomélico de extremidades inferiores, sin otras complicaciones perinatales.

Las radiografías de huesos largos revelaron fracturas de radio derecho y bilaterales de los fémures (**figura 1**), el resto de estudios fueron normales (radiografía de cráneo, ecografía transfontanelar, ecocardiograma y perfil del metabolismo óseo). Teniendo en cuenta los hallazgos, la valoración a los 5 días identificó escleras azules, leve proptosis ocular, aumento del diámetro anteroposterior torácico, deformidad en las extremidades inferiores, acortamiento rizomélico de extremidades y leve hipotonía generalizada. Por lo que se solicitaron cariotipo y estudio de secuenciación completo por NGS de genes COL1A1 y COL1A2, mientras que ortopedia y endocrinología pediátrica consideraron el manejo conservador, seguimiento ambulatorio con radiografías y perfil metabólico óseo. Reingresó en varias oportunidades al servicio de urgencias por episodios de fracturas y refracturas confirmados con radiografías. El primer episodio ocurrió a los 3 meses de edad con edema en extremidad inferior derecha sin trauma previo y evidencia de fractura del fémur derecho no desplazada (**figura 2**), por lo cual lo inmovilizaron con férula y lo remitieron a una institución de mayor nivel de complejidad para valoración por especialista en ortopedia infantil, quien consideró continuar con el manejo instaurado. A los 8 meses hubo un episodio similar con fracturas consolidadas en metafisis proximal y distal del fémur derecho y fractura metafisaria proximal del fémur izquierdo (**figura 3**).

A los 10 meses de edad el informe audiológico comportamental binaural reveló reacciones a los tonos puros que sugerían compromiso de la conducta auditiva refleja. El cariotipo fue normal, masculino (46 X, Y) y el estudio de secuenciación sugirió variante heterocigota del gen COL1A2 NM:000089 con alteración DNA c.2863g>A y en aminoácido p. Gly955Ser, localizada en EX44/CDS 44, cromosoma chr7:94055089G>A, con probable significado clínico patogénico. Aparecieron dientes opalescentes, deformidad en piernas e hipotonía generalizada. A los 15 meses el reporte del estudio de secuenciación en los padres fue negativo. Tanto los exámenes radiológicos como los moleculares eran compatibles con osteogénesis imperfecta tipo III, se brindó asesoría y consejería genética a los progenitores, al igual que educación en prevención de fracturas. A los tres años en el último control la junta interdisciplinaria consideró que el paciente se podría beneficiar con el uso de bifosfonatos.

## DISCUSIÓN

El fenotipo heterogéneo de la OI asociado con mayor susceptibilidad de fracturas patológicas constituye un desafío diagnóstico. En un estudio retrospectivo en embarazos de alto riesgo se analizaron datos ecográficos prenatales para deformidades en extremidades fetales, identificando la diabetes gestacional como factor de riesgo para alteraciones esqueléticas en 11,1%.<sup>9</sup>

El tamizaje de displasias esqueléticas a través de las ecografías prenatales constituye la principal herramienta diagnóstica imagenológica intrauterina con una precisión de 65% para OI.<sup>10-12</sup> La detección prenatal en este caso fue tardía, ya que la OI III se puede identificar alrededor de la semana 18 cuando disminuye el percentil de crecimiento inferior a 10.<sup>3</sup>

La incidencia de múltiples fracturas en un corto periodo de tiempo como las que ha padecido el paciente en los 3 años de vida, es una de las características de severidad del fenotipo de la OI III. La localización más frecuente es a nivel de fémur (96%)<sup>12</sup> como le sucedió al paciente, con fracturas y refracturas generando deformidad progresiva con arqueamiento en las extremidades.<sup>13,14</sup>

Este caso no presentó baja talla, lo cual difiere de la literatura donde hay mayor compromiso de la estatura en las formas moderadas a severas.<sup>3,8,10</sup> En relación con el aumento del diámetro anteroposterior, se recomiendan estudios radiográficos debido al riesgo de deformidades en la caja torácica y por lo tanto disminución de la movilidad y aparición de complicaciones respiratorias.<sup>3</sup>

Una de las manifestaciones extraesqueléticas más comunes es la presencia de escleras azules que se generan por la disminución del contenido de colágeno.<sup>3,12,13</sup> Los dientes opalescentes son ocasionados por alteraciones a nivel de la dentina causando fragilidad dental.<sup>3,15</sup> La proptosis ocular se ha descrito en 1 caso de OI, pero con hidrocefalia.<sup>14</sup> El desarrollo de hipotonía incrementa la severidad debido a la limitación en la movilidad.<sup>15,16</sup> La pérdida auditiva es frecuente en la OI I, II y III; puede ser conductiva, neurosensorial o mixta, siendo más frecuente la primera.<sup>17</sup>

La variante identificada tiene una frecuencia en la población normal muy baja y se relaciona con la OI tipo II, III y IV. Sin embargo, la sobrevivencia a los 3 años descarta la OI II, mientras que el historial de múltiples fracturas desde in útero, la deformidad progresiva, el arqueamiento de las extremidades, la pérdida auditiva y la hipotonía, son características de severidad del fenotipo de OI III y no con el tipo IV.

El manejo tanto conservador con férulas como el quirúrgico tienen rendimientos de consolidación similares. El inicio de la terapia antirresortiva está fundamentada en que los bifosfonatos son uno de los pilares en el tratamiento de OI en pacientes pediátricos, ya que mejoran la masa y la arquitectura ósea y disminuyen la tasa de fracturas a través

de la inhibición de la actividad de los osteoclastos y la inducción de la apoptosis de los osteoclastos.<sup>1,3</sup> Los efectos adversos suelen presentarse luego de la primera infusión e incluyen hipocalcemia y sintomatología similar a la gripe.<sup>18</sup>

### CONCLUSIÓN

La OI es una patología multisistémica con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto, es importante brindar el diagnóstico y el tratamiento oportunos debido a las secuelas y riesgos de complicaciones. En este estudio presentamos un caso pediátrico de OI tipo III con manifestaciones frecuentes (historial de múltiples fracturas de huesos largos y deformidad ósea), escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipotonía generalizada, pérdida auditiva conductiva y otros menos reportadas (proptosis ocular), sin talla baja en una variante ya informada del gen COL1A2.

### CONFLICTO DE INTERESES

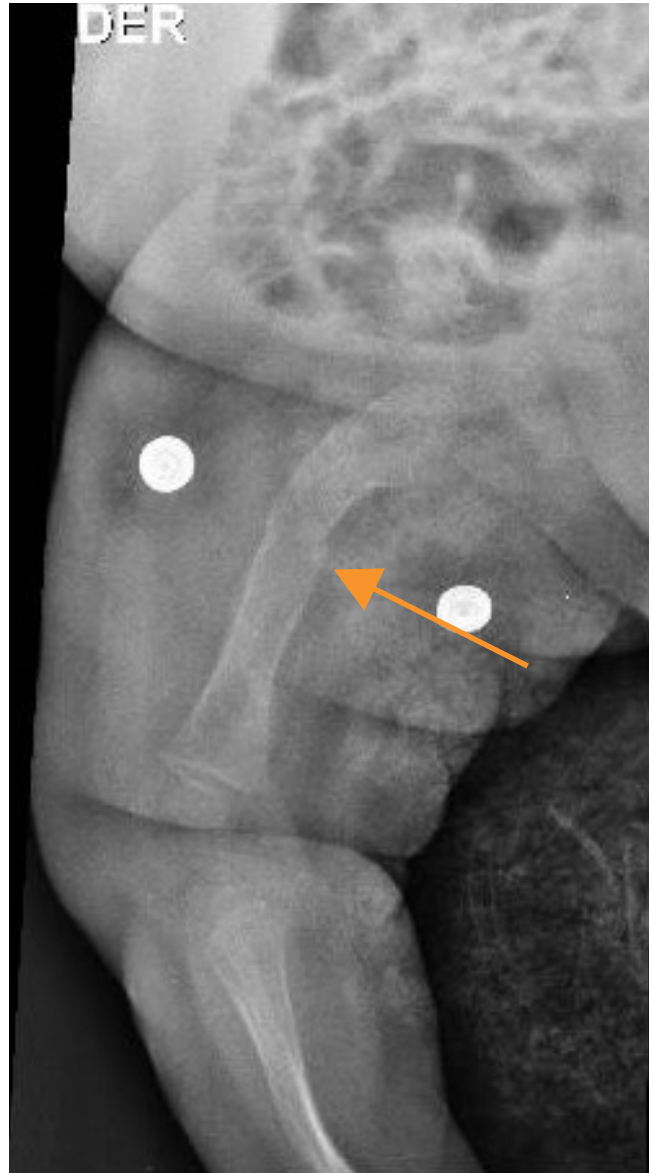
Ninguno.

### FINANCIACIÓN

A la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.



**Figura 1.** Fracturas en consolidación del radio derecho y bilateral de los fémures. Fuente: los autores.



**Figura 2.** Fractura de fémur derecho. Fuente: los autores.



**Figura 3.** Fracturas bilaterales consolidadas del fémur. Fuente: los autores.



**Figura 4.** Fractura diafisaria no desplazada en tercio medio del fémur izquierdo. Fuente: los autores.

## REFERENCIAS

- 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.
- 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.
- 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.
- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657-71. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X.
- Instituto Nacional de Salud. Informe de evento de enfermedades huérfanas-raras, Colombia 2019. Colombia: Instituto Nacional de Salud, Minsalud; 2019. p. 14–34.
- Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus.* 2019;3(8):e10174. doi: 10.1002/jbm4.10174.
- Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone.* 2019;126:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2019.04.021.
- Tüysüz B, Elkanova L, Uludağ Alkaya D, Güleç Ç, Toksoy G, Güneş N, Yazan H, Bayhan AI, Yıldırım T, Yeşil G, Uyguner ZO. Osteogenesis imperfecta in 140 Turkish families: Molecular spectrum and, comparison of long-term clinical outcome of those with COL1A1/A2 and biallelic variants. *Bone.* 2022;155:116293. doi: 10.1016/j.bone.2021.116293.
- Shi Y, Zhang B, Kong F, Li X. Prenatal limb defects: Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11471. doi: 10.1097/MD.00000000000011471.
- Weaver JS, Revels JW, Elifritz JM, Whitlow B, Retrouvey M, Wang SS. Clinical Manifestations and Medical Imaging of Osteogenesis Imperfecta: Fetal Through Adulthood. *Acta Med Acad.* 2021;50(2):277-291. doi: 10.5644/ama2006-124.343.
- Stembalska A, Dudarewicz L, Śmigiel R. Lethal and life-limiting skeletal dysplasias: Selected prenatal issues. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(6):641-647. doi: 10.17219/acem/134166.
- Li L, Mao B, Li S, Xiao J, Wang H, Zhang J, Ren X, Wang Y, Wu Y, Cao Y, Lu C, Gao J, You Y, Zhao F, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* 2019 May;40(5):588-600. doi: 10.1002/humu.23718.
- Arshad F, Bishop N. Osteogenesis imperfecta in children. *Bone.* 2021;148:115914. doi: 10.1016/j.bone.2021.115914.
- Yunisova G, Ceylaner S, Oflazer P, Deymeer F, Parman YG, Durmus H. Clinical and genetic characteristics of Emery–Dreifuss muscular dystrophy patients from Turkey: 30 years longitudinal follow-up study. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(9):718-727. doi: 10.1016/j.nmd.2022.07.397.
- Nutchoey O, Intarak N, Theerapanon T, Thaweasapthithak S, Boonprakong L, Srijunbarl A, Porntaveetus T, Shotelersuk V. Phenotypic features of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta and COL1A2 mutations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(6):694-701. doi: 10.1016/j.oooo.2021.01.003.
- Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 1987;110(1):76-80. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80292-5.
- Carré E, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(5):379-383. doi: 10.1016/j.anorl.2019.05.004.
- Cho TJ, Ko JM, Kim H, Shin HI, Yoo WJ, Shin CH. Management of Osteogenesis Imperfecta: A Multidisciplinary Comprehensive Approach. *Clin Orthop Surg.* 2020;12(4):417-429. doi: 10.4055/cios20060.