

---

# Osteogénesis imperfecta tipo II. Caso clínico. Revisión de la literatura y análisis crítico de los criterios diagnósticos.

## Type II osteogenesis imperfecta. Clinical case. Literature revision and critical analysis of its diagnostic criteria.

José Egüez Rodríguez \*  
Lida Valderrama Ortiz \*\*  
Gerardo Flores Román \*\*\*  
Karla Vásconez Mero \*\*\*\*

---

### RESUMEN

La Osteogénesis imperfecta es un grupo clínico y genéticamente heterogéneo de alteraciones del colágeno caracterizado por mutaciones de los genes colágenos, que producen, huesos frágiles y fracturas múltiples. Presenta una incidencia de 1/60.000 nacidos vivos. A excepción del tipo III que sigue una herencia autosómica recesiva, todos los demás tipos son autosómicos dominantes. Se propone en este artículo una revisión bibliográfica y se describe el caso de una paciente de 32 años de edad, procedente de área rural quien acude a la consulta prenatal por presentar en ecografía previa el diagnóstico de acondroplasia.

**Palabras clave:** Osteogénesis imperfecta. Genes. Colágeno.

### SUMMARY

Osteogenesis imperfecta is a clinical and genetically heterogeneous group of collagen disorders characterized by mutations of collagen genes which cause fragile bones and hence, multiple fractures. Its incidence is 1/60,000 live births. Except for type III that follows a recessive autosomic heredity, all types are dominant autosomic. This article makes a bibliographic revision and describes the case of a 32 years old patient, coming from the country, who came to the prenatal consultation because she has an echography with the diagnosis of achondroplasia.

**Key words:** Osteogenesis imperfecta. Genes. Collagen.

---

### Introducción

La osteogénesis imperfecta es el síndrome osteoporótico de mayor prevalencia en la infancia que se caracteriza por fracturas y deformidades esqueléticas. Algunos pacientes fallecen en el periodo neonatal con fragilidad ósea extrema y numerosas fracturas (osteogénesis imperfecta congénita); otros manifiestan fragilidad ósea durante la vida y tienen una expectativa vital normal (osteogénesis imperfecta tardía)<sup>3,6,8,9,10</sup>.

### Incidencia:

- Una de cada 20,000 personas padece osteogénesis imperfecta<sup>7,8,14</sup>.
- Una de cada 50,000 a 60,000 personas desarrolla las formas más graves de la enfermedad<sup>7,8,14</sup>.

---

168 \* Médico residente, hospital clínica "Kennedy", Guayaquil-Ecuador.

\*\* Médico residente, hospital clínica "Kennedy", Guayaquil-Ecuador.

\*\*\* Pediatra nutricionista, tratante del servicio de nutrición, hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil-Ecuador.

\*\*\*\* Médico residente, clínica, "Sudamericana", Guayaquil-Ecuador.

## Etiología

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad genética que surge como resultado de una mutación espontánea de ciertos genes (COL1A1 y COL1A2 presentes en el cromosoma 17 y 7 respectivamente).

Estos genes defectuosos son los responsables de la producción del colágeno<sup>11,12,17</sup>.

El colágeno asume una función similar al del marco alrededor del cual se construye un edificio<sup>2,19,20</sup>.

Los resultados son huesos quebradizos que se rompen con facilidad y que no crecen en forma adecuada<sup>1,2,4,5</sup>.

- El defecto puede ser heredado de una madre o un padre afectados por la enfermedad<sup>4,5,11</sup>.
- El defecto puede ser causado por una mutación en el óvulo o en el espermatozoide que formó al niño. En este caso, ninguno de los padres tiene el gen para esta enfermedad o está afectado por la enfermedad misma<sup>4,5,11</sup>.
- El defecto se puede heredar de uno de los padres con óvulos o espermatozoides que portan el gen para esta enfermedad, incluso si dicho progenitor no la padece<sup>4,5,11</sup>.

## Clasificación

De acuerdo con el Centro Nacional de Recursos sobre la Osteoporosis y las Enfermedades Relacionadas con los Huesos, parte de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, su sigla en inglés es NIH), los tipos de OI son autosómicos dominantes (I, IIA, IIB, IV) y el tipo III que sigue una herencia autonómica recesiva<sup>1,2,6,7,8,9,13,15,16,18</sup>.

### Tipo I

Es el tipo más común. Se produce en 1/30000 nacidos vivos y se caracteriza por osteoporosis fragilidad ósea excesiva, escleróticas azuladas, hipoacusia de conducción presente en la adolescencia y edad adulta<sup>12,16</sup>.

Las deformidades de las extremidades inferiores son consecuencia de las fracturas. Aunque es frecuente el arqueamiento sobre todo en las extremidades inferiores (genu valgo, pie plano con metatarso varo); el 20% de los adultos afectados

presentan cifoescoliosis; además estatura corta y dientes amarillentos (dentinogénesis imperfecta)<sup>13,14</sup>.

Se produce una variedad leve y tardía de la herencia AD como consecuencia de la mutación del gen COL 1 A1 (cromosoma 17 y COL 1 A2 cromosoma 7)<sup>20</sup>.

Los huesos son de longitud normal y solo el 5% presenta fracturas al momento del nacimiento; la mayoría de las fracturas se producen en la pubertad.<sup>13,14,16</sup>

### Tipo II

Es la forma letal neonatal. Se caracteriza por una mutación dominante en el gen COL 1 A1 que puede ocasionar fracturas múltiples intraútero por defecto del colágeno lo que produce huesos frágiles<sup>2,4,7,8,9,10,15</sup>.

### Variedad IIA

Representa el 80% de los tipo II, uniformemente letal, con una prevalencia del 0.18% por cada 10000 nacimientos<sup>8,9,10,12,19</sup>.

#### Hallazgos claves:

- Micromelia: acortamiento de toda la extremidad que puede ser moderada, moderada con desviación o grave.
- Disminución del perímetro y la longitud del tórax.
- Disminución de la mineralización.
- Fracturas óseas múltiples.
- Huesos largos con contornos en acordeón o festoneada, son angulados, retorcidos, engrosados debido a las fracturas repetidas intraútero con formación de callos exuberantes.
- Huesos desmineralizados con sombra acústica disminuida o ausente. En la ecografía los huesos pueden aparecer engrosados, debido a que un hueso desmineralizado refleja las ondas de sonido en menor grado que un hueso osificado normal.
- Fracturas múltiples de costillas lo cual produce contorno torácico lateral cóncavo. Costillas hipoplásicas con aspecto en cuenta de rosario que se ondulan por fracturas repetidas.
- Platispondilia (cuerpos vertebrales aplanados) por las fracturas por compresión de los cuerpos vertebrales.

- Desmineralización de la bóveda craneal al provocar deformación localizada del marco ejerciendo presión con el transductor.
- Longitud del fémur mayor de 3 DE menor que la media.
- Desmineralización del cráneo.
- Múltiples fracturas de un solo hueso.

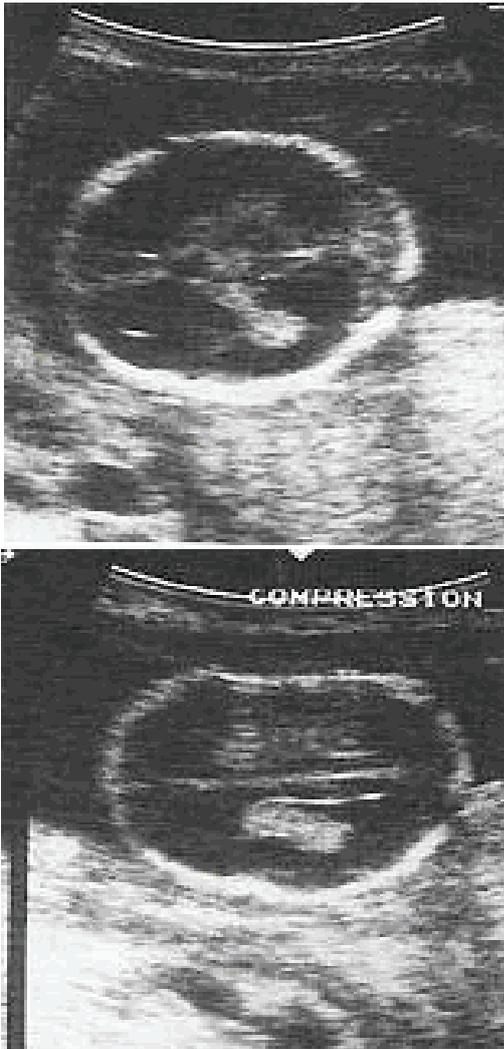


Imagen que ilustra un caso de osteogénesis imperfecta tipo II a las 17 semanas. Imagen arriba: contorno redondeado de la cabeza. Imagen abajo: la suave compresión del cráneo desmineralizado con el transductor causa el aplanamiento de los contornos craneales.

**Fuente:** Carol M. Rumack, diagnóstico por ecografía. Página 1216-Marban.

El 50% terminan en aborto y el 50% restante fallece después del nacimiento por insuficiencia respiratoria a causa de una caja torácica defectuosa.

En cara hay encorvamiento de la nariz e hipotelorismo<sup>7,8,9,10,11</sup>.

### Variedad IIB

Es una forma variablemente letal autosómica dominante con acortamiento moderado del fémur. Las costillas son relativamente normales con arrosamiento incompleto y fracturas aisladas<sup>7,18</sup>.

### Variedad IIC

Es una forma autosómica dominante letal con moderado acortamiento de todos los huesos largos, los huesos permanecen delgados con arrosamiento de las costillas 12. Las escleróticas son normales<sup>7,18</sup>.

### Variedad III

Se hereda de forma heterogénea. Es una variedad no letal progresivamente deformante de OI que con frecuencia respeta al humero, vértebras y pelvis. La afectación de las costillas es variable, las escleróticas azules se normalizan y no se altera la audición<sup>7,10,15,6,18</sup>.

### Variedad IV

Es la forma mas leve con fracturas aisladas; las escleróticas se encuentran azules al nacimiento pero se normalizan con el tiempo y no se presentan las alteraciones auditivas.

En ocasiones la única característica de este síndrome es un arqueamiento de las extremidades inferiores al nacer y deformidad progresiva de los huesos largos y columna sin fracturas; en algunos casos el arqueamiento disminuye con la edad<sup>7,8,10,15,16,18</sup>.

### Diagnóstico prenatal

1. Extracción del DNA a partir de las vellosidades coriónicas<sup>8,9,10,11,20</sup>.
2. Colágeno obtenido del cultivo de fibroblastos tomados de las vellosidades coriónicas a las 10 semanas<sup>8,9,10,11,20</sup>.
3. Ecografía obstétrica a partir de las 17 semanas de gestación.<sup>7,8,9,20</sup>

### Tratamiento

Las fracturas se deben reparar rápidamente para evitar deformidades. No existe un tratamiento específico para la osteogénesis imperfecta; sin embargo, hay diversas formas para mejorar la

calidad de vida de los pacientes que la padecen<sup>7,8,9,10,19,20</sup>.

- La buena nutrición y las formas de ejercicio aprobadas son puntos claves para ayudar a mejorar la fortaleza ósea y muscular. La natación es un excelente ejercicio de acondicionamiento para muchos pacientes con osteogénesis imperfecta. Además, la fisioterapia y la rehabilitación pueden ayudar.
- La cirugía para colocar varillas metálicas en los huesos puede ayudar a su fortalecimiento y a prevenir deformidades. De igual manera, el uso de dispositivos ortopédicos (abrazaderas) y ayudas para caminar, son útiles para algunas personas.
- El uso de bisfosfonatos en los niños con osteogénesis imperfecta se está investigando en la actualidad, con algunos resultados prometedores. En particular, una droga conocida como pamidronato ha demostrado que mejora la calidad del hueso, la capacidad para caminar y disminuye el dolor en los niños. El alendronato también puede funcionar. Sin embargo, estos medicamentos no han sido aprobados para la osteogénesis imperfecta. Los bisfosfonatos no se deben utilizar en personas con osteogénesis imperfecta tipo 4.
- Las mujeres con osteogénesis imperfecta y osteoporosis deben tomar terapia de reemplazo de estrógenos (ERT, por sus siglas en inglés).
- Tratamientos que están siendo probados:
- Los trasplantes de médula ósea han tenido éxito en unos cuantos niños.
- Los trasplantes de células madre mesenquimatosas o células estromáticas de la médula ósea han provocado mejor crecimiento en unos cuantos niños.
- La terapia genética para bloquear el gen defectuoso puede probar su eficacia en personas con osteogénesis imperfecta que tengan al menos un gen normal.
- Se ha utilizado la hormona del crecimiento con algún éxito en unos cuantos niños
- Otros tipos de tratamiento
- Se puede necesitar cirugía ortopédica para consolidar huesos fracturados

- Se puede utilizar fisioterapia y terapia ocupacional para ayudar a que la persona logre hacer el mejor uso de sus manos, brazos o piernas.
- Un trabajador social o un psicólogo le pueden ayudar a los niños a adaptarse a la vida con la osteogénesis imperfecta.

### Caso clínico

Paciente de 32 años de edad, ama de casa, procedente y residente de Milagro, que cursa con embarazo de 27 semanas sin antecedentes patológicos familiares ni personales de importancia. Acude a la consulta para que se le realice un control prenatal, ya que en una ecografía previa realizada en la ciudad de Milagro se le diagnosticó un embarazo de 25 semanas cuyo producto presentaba extremidades cortas, razón por la cual concluyen la presencia de acondroplasia. Se le solicitan exámenes complementarios para la respectiva investigación del caso. Ulteriormente se realiza ecografía obstétrica a través de la cual se diagnostica embarazo de 25 semanas mas osteogénesis imperfecta, se realiza interconsulta a genética la cual informa que se trata de una OI tipo II, mutación esporádica de mal pronóstico por los problemas respiratorios y de sangrado que se suelen presentar.

En el registro de los signos vitales todos los parámetros se encontraron dentro del rango de la normalidad.

En los exámenes de laboratorio se encontró glóbulos rojos: 3.900.000, hemoglobina: 11.4gr/dl hematocrito: 34.1%, plaquetas: 193.000, glóbulos blancos: 12.800, neutrófilos 71.3 (50-70) linfocitos 19.6 (25-40) y basófilos 0.14 (0-11).

En el examen general de orina se encontró 22 hematíes por campo, 3398 bacterias y 38 células bajas.

En la ecografía obstétrica se observó aumento de la cisterna magna, ausencia de hueso nasal, huesos largos, pequeños y fracturados (fémur y humero), ausencia de estómago, discreto nivel líquido en cavidad abdominal, tórax en embudo, extremidades cortas, abdomen globuloso y alteración del cráneo a la presión con el transductor, lo cual es muy sugestivo de la osteogénesis imperfecta.

Por todo lo mencionado anteriormente, es decir, criterios clínicos y de imágenes, se llega a la conclusión que se trata de un caso de Osteogénesis Imperfecta tipo II.

### Discusión y conclusiones

Aunque la osteogénesis imperfecta es una enfermedad poco común presentándose en uno de cada 20,000 nacidos vivos, su diagnóstico no debe ser subvalorado debido a la gravedad del pronóstico de algunas de sus variedades.

Deberá siempre establecerse la interacción entre la ecografía y el estudio genético a través de la extracción del DNA a partir de las vellosidades coriónicas, o del colágeno obtenido del cultivo de fibroblastos tomados de las vellosidades coriónicas a las 10 semanas, cuando se conoce la mutación a la alteración colágena del probando o caso índice, para determinar el tipo de osteogénesis imperfecta<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico se planteará a la paciente el pronóstico de vida del producto ya que en las formas leves se ha observado una sobrevida considerable con métodos que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes mientras que en las formas letales se sugerirá la interrupción del embarazo puesto que el 50% presentan abortos y el 50% mueren al nacer por insuficiencia respiratoria a causa de fracturas múltiples de la cavidad torácica.

Por todo lo anteriormente mencionado, el control prenatal se convierte en esta patología en una herramienta indispensable para establecer un diagnóstico y pronóstico adecuados.

### Referencias bibliográficas

1. Patel MD, Filly RA. Homozygous achondroplasia: US distinction between homozygous, heterozygous, and unaffected fetuses in the second trimester. *Radiology*; 1996:541-545; 1995.
2. Kaitila I, Ammala P, Karjalainen O et al. Early prenatal detection of dystrophic dysplasia. *Prenat Diag*; 3: 237-244; 1983.
3. Van Allen MI, Curry I, Gallagher L. Limb-body-wall complex: pathogenesis. *Am J Med Genet*; 28:529-548; 1987.
4. Langer LO et al. Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Genet*; 3: 167-179; 1987.
5. DiMaio MS, Barth R, Koprovnikar KE et al. First-trimester prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II By DNA analysis and sonography. *Prenat Diag*; 13: 589-596; 1993.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genetics*; 16: 101-116; 1979.
7. Sillence DO, Barlow KK, Garber Ap et al. Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet*; 17: 407-423; 1984.
8. Muñoz C, Filly RA, Golbus MS. Osteogenesis imperfecta type II: prenatal sonographic diagnosis. *Radiologic correlation*.: CRC Press; 1993.
9. Meizner I, Bar-Ziv J. In utero diagnosis of skeletal disorders: an atlas of prenatal sonographic and postnatal radiologic correlation: CRC Press; 1993.
10. Bowermann RA. Anomalies of the fetal skeleton: sonographic findings. *AJR*; 164: 973-979; 1995.
11. Spranger JW, Langer LO, Weidemann HR. Bone Dysplasias: An Atlas of Constitutional Disorder of Skeletal Development, Philadelphia: WB Saunders Co; 28-23; 1974.
12. Taibi H, lackmann RS: *Radiology of Syndromes. Metabolic Disorders and Skeletal dysplasias*, 3<sup>rd</sup> ed. Chicago. Yeark Book Medical, 1990.
13. Winter RM, Baraitser M: *Multiple Congenital Anomalies. A diagnostic Compendium*. London, Champman and Hall, 1991.
14. Snijders, Nicolaides, K.H. *Ultrasounds marker for setal chromosomal defects*. *Frontiers in fetal medicine series*. Eds. New York: Parthenon publishing grp; 159: 243-246 1996.
15. Goldberg JD, Chervenak FA, Lipman RA et al. Antenatal sonographic diagnosis of distal arthrogyphosis. *AM J Med Gen*; 29:501-510; 1988.
16. Mahoney BS, Filly RA. High-resolution sonographic assessment of the fetal extremities. *J Ultrasound Med*; 3:489-498; 1984.
17. Goldstein RB, Filly Ra, Simpson G. Pitfalls in femur length measurements. *J Ultrasound Med*; 6:203-207; 1987.
18. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. *J Ultrasound Med*; 13:977-985; 1994.
19. Avni EF, Rypens F, Zappa M et al. Antenatal diagnosis of short-limb dwarfism: sonographic approach. *Pediatr Radiol*; 26:171-178; 1996.
20. Van der Knaap MS, Valk J. Classification of congenital abnormalities of the CNS. *AJNR*; 9:315-326; 1988.

**Md. José Egüez Rodríguez**

**Teléfonos: 593-04-2309344; 088062174**

**Correo electrónico: josealeguez@hotmail.com**

**Fecha de presentación: 15 de marzo de 2007**

**Fecha de publicación: 25 de junio de 2007**

**Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo.**