

## Casos Clínicos

### Osteogénesis Imperfecta. A propósito de un caso tipo II.

Mileidy Egleet Mejias Quintero. Facultativo Especialista del Área de Ginecología y Obstetricia. Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas. Ciudad Real-España.  
Haidar Salem Salem. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas. Ciudad Real-España.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Osteogénesis Imperfecta (OI) tipo II está dentro del grupo de trastornos del tejido conectivo de origen genético- hereditario que se caracteriza por fragilidad ósea, fracturas múltiples, huesos largos anchos y acortados, además de una pobre mineralización ósea.

Su frecuencia de aparición se calcula en aproximadamente 1: 55.000 nacidos vivos y es el resultado de mutaciones de dos genes que codifican las cadenas de colágeno tipo 1.

El riesgo de recurrencia es alrededor de 6 % pero si ambos padres fueran heterocigotos, aumentaría a 10-25 %. También se han reportado casos esporádicos por mutación de novo.

El diagnóstico se suele realizar por los hallazgos ecográficos en el segundo trimestre o en ecografías previas si los hallazgos son muy evidentes. Las pruebas invasivas son útiles sobretodo en casos de antecedentes familiares con formas leves de OI.

En nuestro caso, encontramos durante la ecografía de las 20 semanas una notable hipomineralización de la calota fetal sospechada por hiporrefringencia de la misma, acortamiento de extremidades superiores e inferiores con múltiples fracturas óseas, arcos costales cortos, arqueados y una desproporción toraco-abdominal. En los casos en donde se prosigue con el embarazo más de 60% de los recién nacidos mueren el primer día de vida, el resto lo hace durante el primer mes y la sobrevivencia más allá de un año es rara. La principal causa de muerte postnatal suele ser por falla respiratoria.

**PALABRAS CLAVE:** Osteogénesis imperfecta, huesos largos cortos, displasia esquelética.

#### SUMMARY

Osteogenesis Imperfecta (OI) type II is within the group of connective tissue disorders hereditary genetic-origin characterized by bone fragility, multiple fractures, broad long bones and shortened, and a poor bone mineralization.

Their frequency is estimated at approximately 1: 55,000 live births, and is the result of mutations of genes which encoding chains of type 1 collagen.

The risk of recurrence is around 6% but if both parents were heterozygous, increase to 10-25%. There has also been reported sporadic cases with de novo mutation.

The diagnosis is usually made by ultrasound findings in second trimester or previously if the findings are very obvious. Invasive tests are useful especially in cases of family history with mild forms of OI.

In our case, we found during ultrasound 20 weeks a remarkable hypomineralization of fetal calvarial, shortening of upper and lower extremities with multiple bone fractures and short costal arches, arched and thoraco-abdominal disproportion. In cases where continued pregnancy more than 60% of newborns die during the first day of life, 80% die in the first month and survival beyond one year is rare. Death can occur prenatally or postnatamente from respiratory failure.

---

**KEYWORDS:** Osteogenesis imperfecta, short long bones, skeletal dysplasia.

## INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas (DE) son una patología de difícil diagnóstico prenatal y su prevalencia está en torno a 2.4 por cada 10.000 nacimientos (1). Constituyen un trastorno óseo importante y pueden ocurrir a partir de anomalías en, el crecimiento de los huesos; ocasionando una alteración de la forma y tamaño del esqueleto; en el número ya sea aumentado o disminuido los mismos y en la textura ósea; aumentando o disminuyendo la actividad del proceso de remodelación y depósito mineral óseo.

Las DE se clasifican según los segmentos acortados de las extremidades en:

.-Micromelia: acortamiento de toda la extremidad o acortamiento de una extremidad sin especificar segmento.

.-Rizomelia: acortamiento del segmento proximal.

.-Mesomelia: acortamiento del segmento intermedio.

.- Acromelia: acortamiento del segmento distal de los huesos de manos y pies.

Por otra parte también se suelen clasificar según el pronóstico, en displasias letales y no letales.

Displasias letales:

.-Displasia tanatófica (1/10.000)

.-Acondrogénesis (1/40.000)

.-Osteogénesis imperfecta tipo II (1/60.000)

.-Hipofosfatasa congénita (1/100.000)

.-Condrosplasia punctata (1/110.000)

Displasias no letales:

Acondroplasia heterocigótica (1/30.000)

Osteogénesis imperfecta tipo I (1/30.000)

Displasia torácica asfixiante (1/70.000)

En general, la displasia tanatófica y la acondrogénesis representan el 62% de las displasias esqueléticas letales, mientras que la acondroplasia constituye la displasia esquelética no letal más común (1,2).

Dentro de los criterios ecográficos que permiten establecer el carácter letal de las DE encontramos:

.-Micromelia grave: considerada cuando la longitud de los huesos largos es de 4 o más DS por debajo de la media esperada, con una relación LF/CA <0.16

.-Hipoplasia torácica grave: cuando la circunferencia torácica se ubica por debajo del percentil 5 para la EG o cuando la relación entre la circunferencia cardíaca/circunferencia torácica >60% lo que indicaría la presencia de un tórax hipoplásico.

Una relación circunferencia torácica/ circunferencia abdominal <0.89 se asocia con hipoplasia pulmonar (3).

.-Otros rasgos asociados específicos: cráneo en forma de hoja de trébol y fracturas múltiples.

La importancia del diagnóstico de las DE radica en la diferenciación entre displasia letal y no letal para la correcta orientación prenatal de los padres.

En relación a nuestro caso tenemos que la osteogénesis imperfecta (OI) se define como un grupo de desórdenes genéticos que afecta principalmente a los huesos y se caracteriza por una disminución de la masa ósea que ocasiona una deformidad esquelética progresiva y fracturas a repetición.(4,5) Su origen es congénito y es ocasionado por alteraciones en la síntesis de colágeno tipo I, lo que produce una importante fragilidad y susceptibilidad a fracturas incluso con traumas muy débiles o sin ellos, así como también se puede observar una hiperlaxitud articular(6).

Esta condición afecta a 6-7 de cada 100.000 personas a nivel mundial y hay al menos ocho formas reconocidas de OI designadas desde el tipo I al tipo VIII (4,5), cada una de las cuales con sus propias características; signos y síntomas, aunque es frecuente que se superpongan algunas de estas características. El tipo I es la forma más leve de OI mientras que la tipo II la más severa (4,5), los otros tipos de esta enfermedad presenta signos y síntomas que caen a algún lugar de estos extremos y es por ello que cada vez más, se utilizan las pruebas genéticas para definir las diferentes formas de OI.

La OI tipo II constituye el extremo más severo de esta enfermedad causando fracturas frecuentes incluso antes del nacimiento y con frecuencia mueren poco después de nacer.

Presentación de caso clínico:

A continuación describimos un caso clínico de OI tipo II diagnosticado en nuestro hospital a las 20 semanas de gestación.

Se trata de una paciente de 35 años de edad con IIG IP eutócico hace 4 años, obteniendo un feto varón sano de 3250 grs. Acude a control de su segunda gestación de curso aparentemente normal con serologías negativas y cuya translucencia es reportada como normal (TN 1.8mm) resultando un cribado del 1er T de bajo riesgo. Durante la ecografía morfológica de las 20 semanas, se evidencia un acortamiento generalizado de las extremidades superiores e inferiores con arqueamiento significativo

(Fig.1) y patológico de todos los huesos largos a expensas de múltiples fracturas óseas. Arcos costales notablemente cortos y arqueados condicionando una importante hipoplasia torácica y desproporción toraco-abdominal (Fig.2). Además se evidencia una hipomineralización de la calota fetal (Fig.3) siendo todos estos hallazgos compatibles con Osteogénesis imperfecta tipo II. Diagnóstico confirmado en un centro de III nivel.

#### Discusión:

La OI es una de las DE que se origina por mutaciones de los genes involucrados en la síntesis del colágeno tipo I como el COL1A1, COL1A2, CRTAP, y los genes P3H1. Las mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 están ubicados en los cromosomas 17 y 7 respectivamente (7) y son responsables de más del 90% de todos los casos de la OI. Estos genes proporcionan el sustrato que se utilizan para el ensamblaje del colágeno tipo I, la cual es la proteína más abundante en el hueso, la piel y otros tejidos conectivos. La mayoría de las mutaciones en el gen COL1A1 causan OI tipo I, mientras que las mutaciones responsables de los casos de OI tipo II, III y IV se producen en COL1A1 y/o COL1A2. Por otro lado las mutaciones en los genes CRTAP y P3H1 son también responsables de casos de graves de OI.

La mayoría de estos casos tienen un patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que una copia del gen alterado es suficiente para causar la afección. Muchas personas con OI tipo I o tipo IV heredan una mutación del padre o la madre que tiene el trastorno. Sin embargo, la mayoría de los niños con formas más graves de la OI (por ejemplo, tipo II y tipo III) no tienen antecedentes familiares de la enfermedad; en estos niños, la afección es causada por mutaciones de novo o esporádicas en estos genes.

Con menos frecuencia, la OI tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, para ello se debe alterar dos copias del gen en cada célula. Los padres de estos niños, por lo general no se ven afectados, pero cada uno lleva una copia del gen alterado. Algunos casos de OI tipo III son autosómica recesiva; y resultan de mutaciones en genes distintos de COL1A1 y COL1A2, tales como las mutaciones en el gen CRTAP o P3H1.

El riesgo de recurrencia de este tipo de enfermedad es relativamente bajo, alrededor de 6 % pero si fuera causada por una herencia autosómica recesiva, entonces el riesgo de recurrencia

aumentaría de 10 a 25 % para los siguientes embarazos (8).

La OI forma parte de un extenso grupo de alteraciones en la formación y crecimiento de los huesos y cartílagos conocidas como displasias esqueléticas.

Las manifestaciones clínicas de la OI en general, varían desde individuos relativamente asintomáticos con mayor predisposición a fracturas, talla baja, laxitud ligamentaria e hipotonía (4) en los que la esperanza de vida no se ve afectada, hasta individuos con una alta letalidad perinatal con deformidades esqueléticas severas, incapacidad motora y talla extremadamente baja. Por otro lado las manifestaciones extraesqueléticas de la osteogénesis imperfecta incluyen escleras azules, dentinogénesis imperfecta, y malformaciones cardíacas y pérdidas de audición.

La OI tipo II es la forma más grave de la enfermedad, siendo mortal incluso en el período prenatal. Su causa suelen ser mutaciones autosómicas dominantes esporádicas o de novo y su incidencia varía entre 1 por 20 000 a 1 por 60 000 nacidos vivos. Los cuadros de recurrencias se deben a mosaicos en las células germinales de algunos de los padres que no sufren la enfermedad, pero la transmiten a su descendencia en forma recesiva (9).

En el cuadro clínico de los que sobreviven hasta el nacimiento se aprecia; prematuridad y muy bajo peso al nacer además de una facies características con escleras azul intenso, nariz pequeña y puente nasal bajo, bóveda craneana muy suave y escasamente mineralizada, con fontanelas amplias y múltiples huesos wormianos. Las extremidades son cortas y gruesas, las piernas arqueadas y la cavidad torácica es generalmente pequeña. Se observan múltiples fracturas, en especial en los miembros inferiores. Otras alteraciones pueden ser vértebras aplanadas, hipotonía, hernias inguinales e hidrocefalia.

En casos extremos, se puede presentar una alteración tan acentuada de la osificación, que los fetos presentan aplastamiento del cráneo y de la región tóraco-abdominal, con un aspecto casi gelatinoso. Estos casos se observan con muy poca frecuencia, pues mueren en etapas tempranas del desarrollo prenatal.

La muerte usualmente se produce por hipoplasia pulmonar y frecuentemente ocurre durante las primeras horas posteriores al nacimiento.

En cuanto al diagnóstico prenatal la valoración ecográfica es la principal herramienta de diagnóstica ya que se puede sospechar de esta enfermedad a

partir de las 14 semanas de gestación por la presencia de acortamientos, curvaturas o fracturas óseas fetales, así como una disminución de la ecorrefringencia lo que haría sospechar de una baja mineralización ósea. En ocasiones una translucencia nucal aumentada en el 1er trimestre puede estar asociada a modificaciones en la composición de la matriz extracelular dada por alteraciones en las proteínas, alteraciones del metabolismo, de los receptores o de los factores de crecimiento de los fibroblastos.

Una vez hecha la valoración fetal, si la sospecha ecográfica de displasia esquelética es elevada, es fundamental intentar establecer el tipo de displasia que más se aproxime (en este caso asociado casi siempre a disminución de la densidad ósea) además de acercarse al pronóstico fetal. Son hallazgos de mal pronóstico: la presencia de micromelia grave de las 4 extremidades, hipoplasia torácica medido en un corte de 4 cámaras con un  $<P5$  o una circunferencia torácica/ circunferencia abdominal  $<0.6-0.79$ . Presencia de Polihidramnios. Relación fémur/ abdomen  $<0.16$  o Hidrops fetal.

La triada micromelia grave, hipoplasia torácica y polihidramnios es una de las más ominosas presentaciones de una displasia esquelética en general. El resto pueden en menor o mayor grado ser compatibles con la vida.

Otras pruebas de imagen adicionales que pudieran servir de utilidad serían la ecografía 3D, Resonancia Magnética Nuclear (RMN), radiografías, tomografía computarizada 3D (TC-3D)

Dentro de los procedimientos invasivos disponemos de la biopsia de vellosidades coriales entre las 11-14 semanas y la amniocentesis a partir de las 15-16 semanas para la obtención de ADN fetal que nos permitiría realizar estudios genéticos moleculares mediante técnicas de microarrays al ADN genómico o secuencias de cADN para determinar así la cantidad o calidad del colágeno tipo I, cuya alteración que está presente en aproximadamente el 90 % de los casos de OI. (8). Los tipos de pruebas disponibles en este momento pueden encontrarse en la página web del Registro Pruebas genéticas (GTR). Los estudios negativos no excluyen el diagnóstico, debido a los tipos de OI que no están asociados con mutaciones del colágeno tipo I (tipos II B y los tipos V a IX) y la tasa de falsos negativos de aproximadamente el 10 por ciento(10)

En la actualidad, la caracterización molecular de este tipo de patología permitirá el diagnóstico prenatal mediante el uso de pruebas no invasivas como la

detección de ADN libre fetal en sangre materna, algunos estudios hablan ya de la posibilidad de diagnóstico de la displasia tanatofórica mediante este tipo de pruebas lo que mejoraría tanto el diagnóstico precoz como el consejo prenatal sobretodo de las DE letales (11).

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP): tras un tratamiento de fertilización in vitro permite testar genéticamente los embriones y seleccionar los sanos, para ello es necesario conocer la mutación responsable de la enfermedad en esa familia (12).

En cuanto al tratamiento de las formas menos severas, tenemos que los últimos estudios continúan en la búsqueda de terapias más efectivas ya que los resultados del uso de Bifosfonatos no son del todo satisfactorio debido a que, aunque producen un claro aumento de la densidad mineral ósea, no mejora ni la calidad ósea ni la tasa de fracturas, es por ello que se han puesto en marcha estudios con fármacos de acción anabólica que en los actuales momentos se encuentra en fase de estudio animal(13).

En conclusión, debido a que las displasias esqueléticas son anomalías congénitas de las cuales se han descrito más de 350 variedades, su diagnóstico exacto es difícil por lo que la importancia radica en establecer de forma prenatal la letalidad del cuadro la cual está determinada en gran parte por la hipoplasia pulmonar que produce además de intentar ofrecer a los padres el asesoramiento más acertado posible. También es fundamental informar en los casos más graves la posibilidad de autopsia fetal para estudios histológicos y moleculares lo que permitiría identificar su origen y conocer si esto puede influir o no en el futuro reproductivo de la pareja.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. In Papadatos CJ, Bartsocas CS (eds): Skeletal Dysplasias. Alan R Liss, New York, 1982:441-449.
- 2.-Jeanty P, Valero G. La valoración del feto con displasia esquelética Women's Health Alliance, Nashville, TN, USA.
- 3.-Yeh P, Saeed F, Paramasivam G, Wyatt-Ashmead J, Kumar S. Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. Prenat Diagn 2011; 31(5):515-518. DOI: 10.1002/pd.2729

- 4.-Forlino A, Marini JC. Seminar Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016; 387(10028): 1657–1671. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X
  - 5.-Frank Rauch, Francis H Glorieux, Osteogenesis imperfecta. Review Article. *Lancet*. 2004; 363(9418):1377–1385.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
  - 6.-Guaglione CA y cols. Osteogénesis imperfecta tipo II *Rev. Mex. Ortop. Ped.* 2013; 15(2):111-117.
  - 7.-Feng ZY, Chen Q, Shi CY et al. A type IV osteogenesis imperfect family and pregnancy: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(7): 1358-1360.
  - 8.-Lima Rodríguez UD, Hernández Rodríguez AR, Pérez Espinosa LM, Alberro Fernández M. Osteogénesis imperfecta tipo II. Reporte de 1 caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 1999; 13(1-2):115-8.
  - 9.-Valadares E, Carneiro T, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J. Pediatr.* (Versão em Português). 2014; 90(6): 536-541. doi:10.1016/j.jped.2014.05.003
  - 10.-Pavón de Paz I, Gil B, Navea C, Gómez S, Ramiro MS. Opciones reproductivas en pacientes con osteogénesis imperfecta. A propósito de 2 casos de la misma familia con una nueva mutación en COL1A1. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(8):1-3. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.002
  - 11.-Chitty L, Khalil A, Barret A, Pajkrt E, Griffin D, Cole T. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn.* 2013 May; 33(5):416-423. Doi 10.1002/pd.4066
  - 12.- Beary JF, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis Literature review current through: May 2016. | This topic last updated: Sep 03, 2015. Busqueda en junio 2016
  - 13.-Forlino A, Marini JC. Osteogénesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387(10028):657–1671. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00728-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00728-X)
-

**Anexos:**

**Figura 1:** Extremidades superiores arqueadas y huesos fracturados.



**Figura 2:** Hipoplasia torácica.



**Figura 3:** Calota fetal hipomineralizada.

