

Nota clínica

Osteogénesis imperfecta: Más que fracturas

Este caso fue presentado como póster en las 23 jornadas de Pediatría de Atención Primaria celebradas en Cádiz el 30 de marzo de 2019 con el título de: "Fracturas múltiples y osteogénesis imperfecta: un diagnóstico a considerar en pediatría de atención primaria."

.....
 Lorena Fernández Ruiz¹, Francisco Javier Navarro Quesada²

¹Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Áreas Específicas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ²Unidad de Gestión Clínica Lucano. Distrito Sanitario Córdoba Guadalquivir, Córdoba.

Recibido: 4/2019 Aceptado: 6/2019

Fernández Ruiz L, Navarro Quesada FJ. Osteogénesis imperfecta: Más que fracturas. Vox Paediatr 2019; 26:16-18

Resumen La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por fragilidad ósea secundaria a un defecto del colágeno tipo I. La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 1 de cada 20000 nacidos. Debido a su baja incidencia y a su amplio espectro de gravedad, se requiere conocer su clínica para poder elaborar una sospecha diagnóstica incluso en los casos más leves, y de esta forma poder establecer un plan terapéutico precozmente y prevenir, en la medida de lo posible, sus complicaciones. Presentamos el caso de una niña de 4 años con OI leve-moderada. Su singularidad radica en la sutileza y sucesiva progresión de la clínica presentada, más allá de la fragilidad ósea. La historia de múltiples fracturas en su corta edad, junto a los hallazgos de la exploración física y radiológicos observados, su historia clínica, y sus antecedentes familiares permitieron establecer un diagnóstico de sospecha, que ha sido confirmado genéticamente, al igual que en su hermana y en su padre. Actualmente, ambas hermanas se encuentran en seguimiento por endocrinología pediátrica.

Palabras clave: Osteogénesis Imperfecta, fragilidad ósea, defectos del colágeno, colágeno tipo I.

Abstract Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited connective tissue disorder characterized by bone fragility secondary to a defect of type I collagen. The incidence of this disease is 1 in 20000 births, approximately. Due to its low incidence and its wide spectrum of severity, it is necessary to know the clinical features to be able to make a suspicion diagnosis even in the milder cases, and in this way to be able to establish an early therapeutic plan and to prevent to the extent possible its complications. We show the case of a 4-year-old girl with mild-moderate OI. Its uniqueness lies in the subtlety and successive progression of the clinic presented, beyond bone fragility. The presence of multiple fractures in her young age, together with the findings on the physical and radiological examinations, her medical history, and her family history allowed establishing a suspicion diagnosis, which has been lately genetically confirmed, as in her older sister and her father. Currently, both sisters are being followed up by pediatric endocrinology.

Key words: Imperfect osteogenesis, bone fragility, collagen diseases. collagen type I.

Introducción

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad caracterizada por fragilidad ósea secundaria a un defecto del colágeno tipo I. Su herencia es autosómica dominante, ocasionada por un fallo en uno de los dos genes que codifican el colágeno I: *COL1A1* (cromosoma 1) o *COL1A2* (cromosoma 7)¹. Presenta penetrancia completa, aunque su expresividad es muy variable, pudiendo haber individuos en una misma familia con formas graves y otros prácticamente asintomáticos. En ocasiones se presenta como una mutación de novo. Inicialmente se realizó una clasificación (Sillence 1979)² en cuatro grupos (I-IV) en función de la gravedad de las lesiones las características radiológicas y la genética; sin embargo, esta clasificación se ha ido ampliando en los últimos años conforme se han ido descubriendo nuevos defectos genéticos.

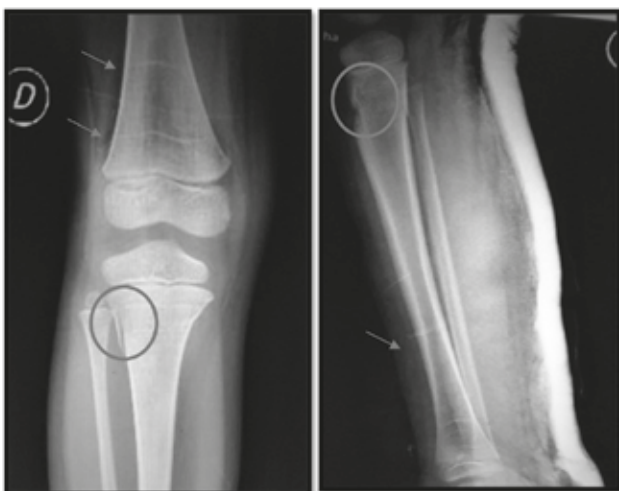
Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 4 años que acude a Urgencias por traumatismo en pierna derecha, por caída accidental de su prima de dos años desde su propia altura, golpeándole a dicho nivel.

En la exploración física destacaba: escleras azules-grisáceas, cráneo prominente con mandíbula más pequeña; a la auscultación presentaba un soplo sistólico I/VI y en la exploración del miembro inferior derecho mostraba dolor a la palpación de la tuberosidad tibial anterior con discretos signos inflamatorios locales.

Se realizó una radiografía anteroposterior y lateral de pierna derecha donde se apreciaba una fractura metafisaria proximal de tibia derecha y líneas escleróticas transversas múltiples en un hueso con aparente baja densidad mineral (Fig. 1.)

Figura 1. Radiografía anteroposterior y lateral de pierna derecha. Señalada con un círculo se aprecia la fractura transversa metafisaria de tibia proximal. En ambas proyecciones son visibles líneas escleróticas transversas múltiples en tibia y fémur proximal, señaladas con flechas.



Precisó inmovilización con férula inguinopédica durante tres semanas, quedando residualmente una deformidad en valgo tibial (fractura de Cozen) (Fig. 2).

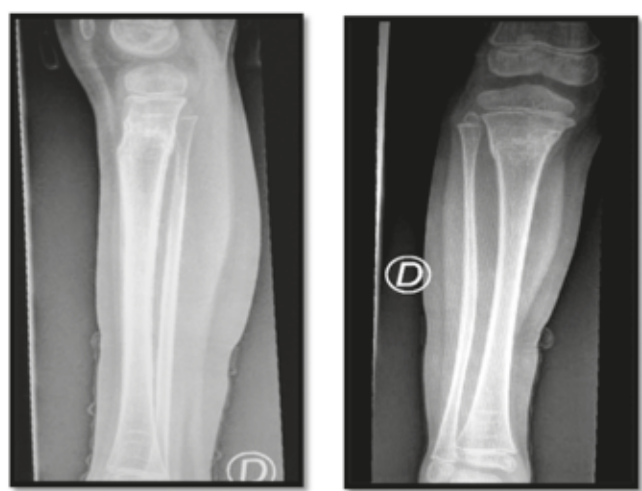
Entre sus antecedentes personales destacan un episodio de hematuria macroscópica a los 2 años autolimitado con urocultivo negativo; una fractura de tercio medio de clavícula derecha a los 2 años tras caída desde la cama; una fractura tibial izquierda con 1 año de vida y una fractura de clavícula derecha al nacimiento.

Entre sus antecedentes neonatales, fue un parto a término de 39 semanas, vaginal eutócico con fórceps; embarazo bien controlado con serologías negativas. Su antropometría al nacimiento era la siguiente: peso: 4330 g (percentil 97); longitud: 55 cm (percentil 97); perímetro cefálico (PC): 35 cm (percentil 81). Despistaje metabólico, otoemisiones y potenciales auditivos superados.

Rehistoriando a la paciente de forma dirigida, pudimos descubrir que la hermana de su padre y sus dos hijos (varón 19 años y mujer de 12 años) padecen osteogénesis imperfecta confirmada genéticamente (mutación c.2324G>A (p.Gly772Ser) en el gen *COL1A2* (Autosómica Dominante) y que su abuelo de rama paterna presentaba una malformación de columna y murió a los 45 años.

La paciente fue derivada a Endocrinología pediátrica para despistaje de OI. Se le realizó una valoración antropométrica que consta así: peso: 13.5 kg (percentil 7, -1.51 desviación estándar); talla: 100cm (percentil 15, -1.07 desviación estándar); PC: 50cm (percentil 48, -0.07 desviación estándar). Se realizó un análisis de sangre con hemograma, bioquímica y metabolismo óseo normales (PTH 37.7 pg/mL, Ca 9.2 mg/dL, P 5 mg/dL), a excepción de unos niveles en rango de insuficiencia de calcidiol (23.3 ng/dL).

Figura 2. Radiografía anteroposterior y lateral de pierna derecha tras 10 días de inmovilización con férula inguinopédica. Se observa una deformidad en valgo tibial secundaria a fractura de tibia (Fractura de Cozen).



Las determinaciones en orina aislada mostraron un cociente calcio/creatinina de 0.12 mg/mg, encontrándose ambos en rango de normalidad en el momento de la determinación. La radiografía de columna mostraba una disminución aparente de densidad ósea en cuerpos vertebrales, sin signos de fractura ni deformidad ósea. La densitometría ósea cuello femoral mostró una densidad de 0.376 g/cm² y la densidad en columna lumbar (L2-L4) fue de 0.374 g/cm² (percentil 1, -3.38 desviación estándar). Finalmente se solicitó un estudio genético de OI, que concluyó con la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.2314 (p.Gly772Ser) en el gen *COL1A2*, la cual se identificó también en su padre. Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con colecalciferol y alendronato.

La hermana de 9 años de nuestra paciente fue igualmente derivada para estudio y se confirmó genéticamente la misma variante patogénica del gen *COL1A2*. Entre sus antecedentes personales solo hay historia de una fractura de muñeca tras caída desde su propia altura y dorsolumbalgia ocasional. En el estudio realizado en Endocrinología Pediátrica se objetivó un déficit de vitamina D (calcidiol 15.8 ng/dL) con niveles normales de calcio y PTH. En la densitometría ósea se observó una densidad ósea en rango de osteoporosis (L2-L4: 0'378 g/cm² (percentil 1, -4.53 desviación estándar)) y en la radiografía de columna vertebral se constataron fracturas por aplastamiento D6-D8 y L3. Actualmente ha iniciado tratamiento con colecalciferol y zolendronato intravenoso.

Por último, el padre de ambas niñas, quien siempre ha permanecido asintomático, fue estudiado tras el diagnóstico de sus hijas y se confirmó la misma mutación encontrada en su familia.

Conclusiones

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico, por lo que es importante conocer sus manifestaciones para poder diagnosticarla.

La presencia de antecedentes familiares de la misma ya nos debe alertar, ya que es una enfermedad de herencia principalmente autosómica dominante. Sin embargo, en ocasiones es posible que los familiares del paciente jamás hayan hecho referencia a dichos antecedentes, pues los individuos pueden estar prácticamente asintomáticos, como le ocurre a la hermana mayor de nuestra paciente o a su padre, debido a la expresividad variable de la enfermedad. Por otro lado, la presencia de múltiples fracturas, fracturas de baja energía, que consolidan erráticamente, o con deformidades es característico de la OI. Como hallazgos radiográficos reseñar la osteopenia aparente de estos huesos y las conocidas como líneas de Park y Harris³, líneas radiodensas transversales paralelas a la fisis, ubicadas en la metáfisis de los huesos largos, que cuando son

asimétricas implican una detención del crecimiento fisario, visibles en la radiografía de nuestra paciente (Fig 1.). Desde el nacimiento pueden presentar ya una facies triangular (mandíbula pequeña y cráneo ancho), fontanelas y suturas ensanchadas, y huesos wormianos a nivel craneal (huesos supernumerarios). Sin embargo, aunque lo más característico de esta enfermedad es la afectación ósea, debido a que el colágeno tipo I forma parte de la composición de múltiples órganos y tejidos del cuerpo humano, la OI es una enfermedad multiorgánica¹. Así, analizando la historia clínica de nuestra paciente, podemos encontrar otras manifestaciones como las escleras azuladas, o el soplo cardíaco, que en ocasiones es secundario a un prolapso valvular mitral. A nivel renal, puede haber episodios de hipercalciuria directamente proporcional a la gravedad de la OI, que podría ser clínicamente visible con hematuria, como ocurrió a nuestra paciente. Otras manifestaciones son: hiperlaxitud articular, sordera neurosensorial, dentinogénesis imperfecta y maloclusión dentaria. Por último, el colágeno tipo I interviene en la contractilidad de los pequeños vasos, siendo posible la presencia de sangrados anormales y frecuentes hematomas.

La singularidad de nuestro caso radica en el desconocimiento de los antecedentes familiares de OI de nuestra paciente, y la clínica larvada de la misma, con hallazgos aparentemente casuales, pero que al relacionarlos entre sí quedarían explicados dentro del espectro de la enfermedad. Respecto al tratamiento, en la actualidad es sintomático y multidisciplinar, consistente en prevenir y manejar las fracturas, corregir las deformidades y combatir la osteoporosis con aportes extra de calcio, vitamina D, y bifosfonatos⁴ con objeto de aumentar la densidad mineral ósea. Están en marcha nuevas terapias génicas, con células madre y el uso de anticuerpos monoclonales anti TGFβ y anti-esclerostina⁵.

Bibliografía

- 1.- Van Dijk FS, Sillence DO; Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A* 2014;164:1470-1481.
- 2.- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16:101.
- 3.- Vázquez I, Masquijo J. Líneas de Park-Harris. *Rev Arg Radiol* 2014; 78:120-121.
- 4.- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD005088.
- 5.- Shaker J, Albert C, Fritz J, Harris G. Recent developments in osteogenesis imperfect. *F1000Research* 2015. 4. F1000 Faculty Rev:681