

Osteogénesis imperfecta tipo III: reporte de un caso

Dra. Nora Elizabeth Chávez Salazar, Est. Franklin Rouselbel Correa Prieto

Universidad Cesar Vallejo, filial Piura. Perú. Av. Chulucanas s/N. Piura.

Centro de la Investigación: C. S. Los Ejidos de Huan, Piura. Perú.

Resumen

Introducción: La osteogénesis imperfecta es un trastorno hereditario del tejido conectivo, debido a mutaciones autosómicas en los genes que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno.

Caso clínico: Paciente masculino de once meses de edad, el cual presentó dificultad respiratoria, irritabilidad y taquipnea; y con el uso de músculos accesorios; nació por cesárea con fractura de húmero derecho y ambas tibias, con puntaje APGAR 5 - 7 - 10; y diagnóstico presuntivo de acondroplasia. Su peso al nacer fue de 2,670 kg y talla de 48 cm. A los cuatro meses de edad, se internó por presentar un episodio de bronconeumonía y diarrea aguda bacteriana. Se confirma el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo III e Insuficiencia Cardíaca Izquierda, grado II. El paciente falleció al año de edad, por insuficiencia respiratoria y falla cardíaca.

Discusión: Las afecciones de la vía respiratoria en pacientes con OI son comunes, destacándose una anomalía de la caja torácica y parénquima pulmonar. Además suelen presentar neumonías severas; y patologías cardiogénicas, lo que aumenta la morbimortalidad (que condicionan a una limitación del espacio disponible para la expansión pulmonar, disminuyendo la capacidad de inhalación y exhalación, con pronóstico crítico, y alta probabilidad de fallecimiento).

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, enfermedades hereditarias, fracturas óseas, insuficiencia cardíaca.

Summary

Background: Osteogenesis imperfecta is an inherited disorder of connective tissue due to autosomal mutations in the genes encoding $\alpha 1$ and $\alpha 2$ chains of collagen.

Case report: Male patient eleven months old, who presented respiratory distress, irritability and tachypnea, and with the use of accessory muscles, born by cesarean with fractured right humerus and both tibias, with APGAR score 5 - 7 - 10; and presumptive diagnosis of achondroplasia. Her birth weight was 2.670 kg and height of 48 cm. At four months old, was admitted presenting an episode of bronchopneumonia and acute bacterial diarrhea. It confirms the diagnosis of osteogenesis imperfecta type III and left heart failure, grade II. The patient died at age, respiratory failure and heart failure.

Discussion: The conditions of the airway in patients with OI are common, highlighting an abnormality of the chest and lung parenchyma. Also often have severe pneumonia, and cardiogenic diseases, increasing morbidity and mortality (that condition limiting the space available for lung expansion, decreasing the ability of inhalation and exhalation, with forecasting, and high probability of death).

Key words: osteogenesis imperfecta, hereditary diseases, fractures, bone, heart failure.

Correspondencia

Franklin Rouselbel Correa Prieto

E-mail: fcorreap@ucvvirtual.edu.pe / fcp.med@gmail.com

Introducción

Las osteogénesis imperfectas (OI) son un conjunto de desórdenes hereditarios del tejido conectivo, afectando la síntesis del colágeno; especialmente el tipo I, el cual se encuentra como principal componente de la matriz ósea y también en otros tejidos del organismo como piel, tendones y vasos sanguíneos. Debido a la existencia de colágeno defectuoso, las propiedades fisicoquímicas del hueso también sufren alteraciones, caracterizadas por: fragilidad ósea, disminución de la masa ósea y fracturas múltiples. Además presentan escleróticas azules de variada intensidad, hipoacusia. Popularmente, la osteogénesis imperfecta recibe el nombre de «enfermedad de los huesos de cristal». Se le da este nombre porque en el examen radiológico el hueso aparenta una cierta transparencia debido a su reducida masa ósea. Presenta un rango de severidad variable, desde presentaciones letales neonatales, hasta fracturas ocasionales^{1,2}.

Las osteogénesis imperfectas se clasifican en seis tipos: I, II, III, IV, V, VI. La herencia es generalmente autosómica dominante, transmitiéndose a lo largo de generaciones en una familia; sin embargo, se presentan mutaciones de tipo autosómica recesiva o pueden aparecer como mutación espontánea^{1,2,3}.

La prevalencia estimada de casos de todos los tipos de osteogénesis imperfecta es de 0,5 en 10.000 nacimientos. Su etiología radica en la mutación de dos genes que codifican las cadenas de colágeno I; COL1A 1 localizado en el cromosoma 17 y COL1A 2 localizado en el cromosoma 7. El tipo de desorden hereditario varía según el subtipo de osteogénesis imperfecta: OI tipo I resulta de mutaciones del gen COL1A 1. La OI tipo II, III y IV se deben a mutaciones en el gen COL1A 1 y COL1A 2; sin embargo, en la OI tipo II, la mayoría son mutaciones esporádicas con un riesgo de recurrencia del 6%. La OI tipo V no se asocia a mutaciones del colágeno I y la OI tipo VI no se ha documentado anomalías en de COL1A 1 ni COL1A 2^{3,4}.

El diagnóstico se basa en la historia familiar, características físicas y hallazgos radiológicos. Además se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante ultrasonido y por estudio molecular de las vellosidades coriales o líquido amniótico. El diagnóstico diferencial prenatal es necesario realizarlo con Displasia Tanatofórica, Displasia Campomelítica y la Acondrogénesis tipo I; en el neonato con la Hipofosfatasa y en niños mayores con la Osteoporosis juvenil. El diagnóstico diferencial más importante para las OI, I y IV es el maltrato infantil^{3,5}.

Caso clínico

Paciente masculino de once meses de edad, natural y procedente del distrito, provincia y departamento de Piura, en



Figura 1. OI tipo III, tórax en quilla, micromelia en ambos MS y MI. Hernia inguinal derecha.

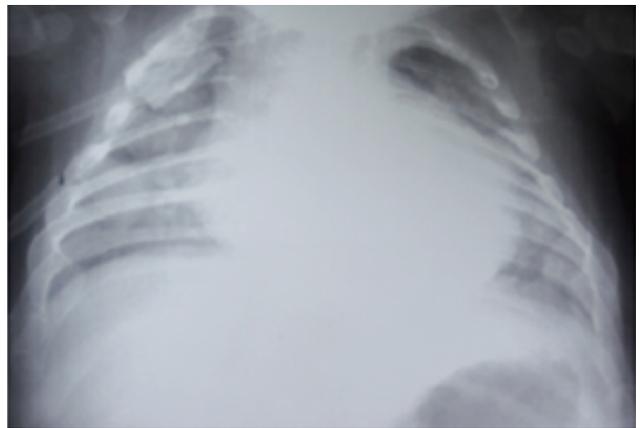


Figura 2. Rx. Tórax, evidencia: densidades confluentes difusas, aumento del ángulo costodiafrágico y el ICT aumentado.

el norte de Perú; ingresa al centro de salud Los Ejidos de Huan, por presentar dificultad respiratoria, irritabilidad y taquipnea; con respiración profunda y uso de músculos accesorios; asociado a fiebre intermitente, con picos febriles de hasta 39°C; y tos productiva, con esputo mucoso blanquecino.

El embarazo fue vigilado, con siete controles prenatales. Nació por cesárea, debido a hidrocefalia aparente, encontrado en estudios de ultrasonografía de control. Nació con fractura de húmero y ambas tibias, con puntaje APGAR 5 al minuto, 7 a los cinco minutos y 10 a los diez minutos; y diagnóstico presuntivo de acondroplasia por evidencia de micromelia en los miembros inferiores. Su peso al nacer fue de 2,670 kg y talla de 48 cm.

Los problemas respiratorios se presentaron al nacimiento, por lo que se le indica oxigenoterapia domiciliar; sin embargo, a los cuatro meses de edad, es internado en el Hospital III José Cayetano Heredia, de la ciudad de Piura, por presentar un episodio de bronconeumonía, y diarrea aguda, de etiología bacteriana, recibiendo tratamiento

antibacteriano combinado con aminoglucósidos (amikacina) y cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona), y oxigenoterapia; además los estudios radiográficos revelaron un crecimiento de la silueta cardíaca. Se confirma el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Izquierda, grado II (Clasificación Ross pediátrica) con hipertrofia ventricular izquierda y la osteogénesis imperfecta tipo III, motivo por el cual recibe tratamiento con digitálicos (digoxina) y bifosfonatos (Pamidronato). Desde los seis meses de edad, presentó cuatro episodios de excreción de cálculos de 0,5 mm de diámetro y color marrón durante la micción.

Durante el examen físico, se observó un paciente irritable, con oxigenoterapia; además de la visualización de vasos sanguíneos por piel fina; braquicefalia y escleróticas ligeramente azuladas. Su peso fue de 5,070 kg, y su estatura de 54 cm. El tórax tenía forma de quilla, con una expansión torácica disminuida; disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, además de estertores (roncantes y crepitantes) en ambos campos pulmonares. En el examen genitourinario se evidenció una protrusión en la región inguinal derecha, con afección del testículo derecho, la cual fue diagnosticada como hernia inguinal (ver Figura 1). Miembros superiores e inferiores cortos, y micromelia; conjuntamente fracturas en húmero derecho y ambas tibias. Además de presentar desviación izquierda de la columna vertebral, alterando su proceso de crecimiento y desarrollo. La radiografía de tórax mostró densidades confluentes difusas, aumento del ángulo costodiafrágico, indicando la posible presencia de líquido libre en cavidad; además presenta el índice cardiotorácico aumentado (ver Figura 2). En la analítica sanguínea se encontró los leucocitos en 16.000.

El diagnóstico diferencial de la osteogénesis imperfecta tipo III, corresponde en menor grado a acondroplasia, síndrome tanatóforico y osteogénesis imperfecta tipo I; sin embargo, no presenta el signo del tridente, y fracturas al nacer; descartando las dos primeras patologías; y se diferencia de la osteogénesis imperfecta tipo I, por el nivel de fragilidad ósea.

Su pronóstico fue reservado, desde el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo III, por la fragilidad ósea grave que generó las fracturas en el nacimiento, y las complicaciones cardiopulmonares a la que era propenso. El pronóstico se volvió crítico, al no continuar con el pamidronato, recibiendo 2 ciclos endovenosos de los 4 (por motivos económicos), y no responder al tratamiento con digoxina. Paciente fallece al año de edad, por insuficiencia respiratoria y falla cardíaca, a causa de bronconeumonía severa a repetición e insuficiencia cardíaca.

Discusión

La osteogénesis imperfecta tipo III se considera un síndrome de carácter grave no mortal con deformidad ósea

progresiva, cifoscoliosis y tendencia a complicaciones cardiopulmonares; con mayor prevalencia en mutaciones autosómicas, e infrecuentes las mutaciones recesivas. Sin embargo, el paciente no registra ningún antecedente de alguna variante de osteogénesis imperfecta y de ningún desorden hereditario del tejido conectivo^{3,6}.

La fragilidad ósea tiene características de moderada a grave, siendo en este paciente una fragilidad ósea grave, generándole fracturas en húmero (derecho) y tibias (bilateral) en el momento del nacimiento. Además, la OI tipo III cursa con escleróticas azules, causada por una disminución del contenido de colágeno que provoca que la esclerótica sea translúcida y permita ver parcialmente la coroides subyacente; cifoscoliosis y braquicefalia; signos presentes en este paciente^{3,6,7}.

Las afecciones de la vía respiratoria en pacientes con OI son comunes, destacando una anomalía de la arquitectura de la pared torácica, como el tórax en quilla que presentó el paciente. Además suelen presentar neumonías severas, motivo por el cual el paciente fue internado a los cuatro meses de edad, siendo estas infecciones respiratorias de carácter repetitivo, razón que obliga a la madre del paciente, ingresarlo al centro médico^{6,8}.

Los lactantes son propensos a padecer de Enfermedad Diarreica Aguda; sin embargo, no se ha demostrado ninguna predisposición o relación en especial con la OI (de ningún tipo), presentándose en el paciente, de manera independiente a su desorden hereditario. Sin embargo, las enfermedades diarreicas suelen ser una de las principales causas de mortalidad infantil en el Perú, siendo la *E. coli*, *Campylobacter* y rotavirus, los agentes patógenos más frecuentes⁹.

La morbilidad y mortalidad infantil presente en la OI tipo III está asociado igualmente a patologías cardiogénicas, como la insuficiencia cardíaca izquierda, por una valvulopatía aórtica, generando una hipertrofia del ventrículo izquierdo, de carácter progresivo; afectando la funcionalidad pulmonar, al abarcar gran espacio de la cavidad torácica y demandar mayor oxigenación sanguínea^{6,10,11}.

Los niveles de calcio sérico se mantienen en un equilibrio dinámico mediante la absorción intestinal, los niveles sanguíneos y la excreción renal y digestiva. Los reguladores fisiológicos del calcio son las paratohormonas, vitamina D y en menor grado la calcitonina, siendo el intestino delgado, los huesos y el túbulo renal los órganos diana. Al presentarse una alteración en el metabolismo del colágeno, la calcemia será elevada, para poder regularse por la paratohormona; asociado a la acción de las citoquinas y otros agentes proinflamatorios; liberados por las fracturas. Estos mecanismos compensatorios predisponen al paciente a desarrollar nefrolitiasis^{11,12}.

El colágeno defectuoso también afecta la fascia transversalis compuesta por colágeno tipo I y tipo III; produciendo

una falla en el conducto inguinal, dando origen a la hernia inguinal. Esto, a causa de la asociación de cisteína en una molécula de triple hélice con una cadena $\alpha 2$ normal de colágeno I (colágeno I normal, no presenta residuo de cisteína) además de la alteración de los residuos fisiológicos de cisteína en las cadenas del colágeno III, debido a la sustitución de citosina, adenina, guanina por timina en el ácido desoxirribonucleico^{13,14,15}.

La OI tipo III, aún con su carácter deformante progresivo, siendo la forma grave no mortal de las OI; la expectativa de la vida se puede ver reducida por factores como infecciones respiratorias a causa de la alteración del colágeno pulmonar; además de la deformidad del tórax, la cifoscoliosis y la baja estatura que condicionan a una limitación del espacio disponible para la expansión pulmonar, disminuyendo la capacidad de inhalación y exhalación, asociado a la insuficiencia cardíaca; vuelve el pronóstico crítico, con alta probabilidad de alta mortalidad, como presentó el paciente^{4,8}.

Bibliografía

1. Valenzuela Arce Gustavo, Zarate Arce Hugo. Ontogénesis Imperfecta: caso clínico y actualización. *Revista-cuadernos*. 2007;52(1).
2. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
3. Herreros MB. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. *Pediatría (Asunción)*. 2008;35(1).
4. Carvajal Montoya Álvaro. Osteogénesis Imperfecta. Revisión bibliográfica. *Revista médica de Costa Rica y Centro América*. 2007;64 (580):161-165.
5. Javiera Hansen S. Osteogénesis imperfecta, reporte de un caso. *REVISTA ANACEM*. 2011 Dic.; 5(2):116-119.
6. Marini Joan C. Osteogenesis Imperfecta. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson tratado de pediatría*. 18a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2008; 2:2887-2893.
7. Rosenberg Andrew E. Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas. En: Robbins & Cotran. *Patología estructural y funcional*. 8a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 2012; 1211-1212.
8. Osteogenesis Imperfecta Foundation. *Respiratory Issues in Osteogenesis Imperfecta*. 2008.
9. Gonzales S. Carlos, Bada M. Carlos. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en pediatría Perú – 2011. *Rev. Gastroenterolog. Perú*. 2011 Sept.; 31(3):258-277.
10. Rose S, MD. Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *The Annals of Thoracic Surgery*. El Sevier. 60(5).
11. Vetter U. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr*. 149(3):184-7.
12. MacLaughlin, Myriam; Berardini Claudio. Metabolismo del potasio, calcio, magnesio y fósforo. En: DVORKIN, Mario; CARDINALI, Daniel; IERMOLI, Roberto editores. *Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. Argentina, 2010; 515-530.
13. Nicholls AC. An abnormal collagen alpha chain containing cysteine in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *Br Med J*. 288(6411):112-113.
14. Carlson BM. Sistema urogenital. En: *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. 4ta ed. Madri: El Sevier, 2009.
15. Salazar Barrantes Sofía. Formación embriológica del canal inguinal. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. 2010 Marz;4(1):89-94.