

Conocimientos Básicos Sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta

Basic Knowledge About the Diagnosis and Treatment of Imperfect Osteogenesis

Verónica Antonio Cenobio¹; Lilián Guadalupe Córdova Castro²

¹ Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas, veronica.antonio@iest.edu.mx

² Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas, lilian.cordova@iest.edu.mx

Palabras clave: Deformidades, Fracturas, Fragilidad, Genética, Huesos.

Resumen: La osteogénesis imperfecta (OI) es un tipo de trastorno genético autosómico dominante en la mayoría de los casos sin embargo, también puede presentarse como herencia autosómica recesiva del tejido conectivo hereditario, se le suele llamar la enfermedad de los huesos de cristal o huesos frágiles. En la osteogénesis imperfecta el tejido óseo y conectivo son frágiles y como consecuencia de esta fragilidad se pueden ocasionar diferentes tipos de fracturas, malformaciones, baja estatura, etcétera.

El objetivo de este documento es saber, ¿qué es la OI?, ¿cómo diagnosticarla de manera temprana? y ¿cuáles los posibles tratamientos?. Para esta revisión sistemática se consultaron bases de datos tales como, EBSCO, Scielo y UpToDate y artículos originales, algunos de estos artículos son “Tratamiento de la Osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico” y “Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunidad Valenciana”, que cumplieran con el estado del arte.

Keywords: Deformities, Fractures, Fragility, Genetics, Bones.

Abstract: Osteogenesis imperfecta (OI) is a type of autosomal dominant genetic disorder in most cases, however, it can occur as an autosomal recessive inheritance of hereditary connective tissue, often called the disease of crystal bones or fragile bones. In osteogenesis imperfecta the bone and connective tissue are fragile and as a result of this fragility can cause different types of fractures, malformations, short stature, etc.

The intention of this document is to know what it is OI, such as how to get an early diagnosis and identify the possible treatments. EBSCO, Scielo and UpToDate Database were using for this systematic review, and the original articles were consulted as "Treatment of pediatric osteogenesis with zoledronic acid" and "Epidemiology of Osteogenesis Imperfecta: a rare disease in the Valencian Community". All of them complied with the state of the art.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es un tipo de trastorno genético del tejido conectivo con predominio de herencia autosómica dominante y en menor grado con herencia autosómica recesiva, se le suele llamar la enfermedad de los huesos de cristal o huesos frágiles (Moreta, et al., 2019; Beary, Chine, 2019a, 2020b; Cammarata et al., 2019; Folkestad et al., 2016; Matsukura & Takashima, 2020). En pacientes que tienen defectos moleculares ya identificados, la causa principal de OI son las mutaciones de genes que se encargan de codificar cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo I o de proteínas que modifican su estado postraducciona (Cammarata et al., 2019; Cuevas et al., 2019).

Las fibras de colágeno tipo I son polímeros de tropocolágeno, cada uno de los cuales es una triple hélice que contiene porciones de una cadena de polipéptidos alfa 2 y dos cadenas de alfa 1. El colágeno es una proteína estructural importante para los huesos, tendones, ligamentos, piel y escleras, aunque su principal función es la de proporcionar soporte y resistencia. La calidad ósea defectuosa explica muchos aspectos clínicos de la OI (Cuevas et al., 2019; Beary, Chine, 2019a, 2020b;). A pesar de no ser una enfermedad común, saber que es y cómo tratarla es de gran importancia.

¿Qué es la Osteogénesis Imperfecta?

Es una anomalía congénita poco frecuente de carácter heterogéneo que afecta el tejido óseo y conectivo, la principal característica es la fragilidad del tejido óseo, causada por mutaciones en los genes codificantes de colágeno que afectan su producción y estructura. Los siguientes tipos: I, II y III son de herencia autosómica dominante que puede presentar mutaciones nuevas no heredadas y el tipo IV de herencia autosómica recesiva o dominante. (Espínola, et al., 2015; Gimeno, et al., 2020; García, et al., 2019; Borde et al., 2020; Saldarriaga, et al., 2019; De Paz, et al., 2016).

Las personas con OI son propensas a presentar múltiples fracturas sin necesidad de sufrir algún traumatismo, esto resulta en una limitada calidad de vida. El objetivo que se busca en pacientes con OI, es tratar de reducir en la medida de lo posible las fracturas, deformidades, la escoliosis, disminuir el dolor, y tratar de mejorar la movilidad. El 85% de los pacientes presentan mutaciones de *COL1A1* o *COL1A2* que deterioran la cantidad y calidad estructural del colágeno (Beary, Chine, 2019a, 2020b; Borde et al., 2020; Hoyer et al., 2019).

Manifestaciones clínicas

Según los artículos consultados (Moreta, et al., 2019; Beary, Chine, 2019a, 2020b; Cammarata et al., 2019; Matsukura & Takashima, 2020; Cuevas et al., 2019; Zhytnik et al., 2020; Hoyer et al., 2019; Hoyer et al., 2016).

- Múltiples fracturas
- Fracturas patológicas
- Baja estatura
- Escoliosis

- Deformidades que pueden causar compresión nerviosa
- Huesos wormianos
- Macrocefalia
- Dentinogénesis Imperfecta
- Esclera azul
- Pérdida de la audición
- Disminución de masa ósea

Diagnóstico

Para el diagnóstico de OI muchas veces solo se necesita saber identificar las características clínicas, signos y síntomas, pero es posible realizar estudios bioquímicos y moleculares centrados en el colágeno, como pruebas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y en casos de sospecha por antecedentes familiares con OI confirmada, realizar estudios prenatales, como por ejemplo ultrasonido y pruebas genéticas para poder confirmar el diagnóstico de OI, aunque en estos se debe tener en cuenta, que en su mayoría los resultados tardan algunas semanas (Moreta, et al., 2019;).

La OI de tipo I, es la más frecuente y de menor severidad, de tipo homogénea, en su mayoría no es deformante, se observa una disminución de la actividad física pasando la pubertad, la estatura de estos pacientes en ocasiones puede ser considerada una talla promedio. La mayor complicación que se observa en este tipo de OI son las fracturas vertebrales leves, las cuales se ven relacionadas con estatura baja, morbilidad esquelética y cardiopulmonar (Sepúlveda et al., 2017). Los adultos suelen presentar fatiga, y esta tiene una mayor intensidad en la OI tipo IV (Harsevoort, et al., 2020).

Para el diagnóstico prenatal se puede recurrir a métodos invasivos y no invasivos:

- Métodos invasivos:
 - Biopsia de vellosidades coriales (11-14 semanas).
 - Amniocentesis (15-16 semanas) para determinar la cantidad y calidad del colágeno tipo I mediante la obtención del ADN fetal (Borde et al., 2020).
- No invasivos:
 - Mediante la detección del ADN fetal en la sangre materna (caracterización molecular).
 - Ecografía; Suelen presentar bajo crecimiento en huesos largos (huesos largos más cortos de lo esperado), curvatura evidente en fémures, defectos en calota craneal, mineralización ósea baja, también presentan una disminución en los movimientos fetales (Borde et al., 2020).

Los bebés que padecen de OI, durante el nacimiento suelen presentar fracturas e incurvaciones de los huesos largos, principalmente en las extremidades inferiores (huesos largos de la extremidad inferior: fémur, tibia y peroné), dentinogénesis imperfecta, escleras normales (sin coloración azul), cifoescoliosis (curvatura en la columna vertebral), ligamentos laxos y no se observa padecimiento alguno de sordera (García, et al., 2019). Paciente con OI

tienen el 50% de probabilidad de transmitir la enfermedad a su descendencia (Borde et al., 2020).

Expresión de fenotipo en las diversas clases:

- OI Tipo IV: en el fenotipo se presenta de manera media o moderada.
- OI Tipo VII, VIII, IX: el genotipo se puede presentar clínicamente de manera severa, e incluso letal.
- OI Tipo II: fenotípicamente se presenta de manera letal.
- OI Tipo XIV, XV: presenta una severidad variable (García, et al., 2019).

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta, las situaciones sociales, psicológicas, y también las relacionadas con el ambiente familiar, como puede ser un caso de abuso infantil, bullying, entre otras; de igual manera se tienen que considerar situaciones patológicas, como por ejemplo, un caso de osteomalacia; para el correcto diagnóstico de esta enfermedad es necesario que se revisen los casos extremos y cualquier factor que podría ser el causante de los diferentes tipos de fracturas que se pueden presentar (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Situación de abuso infantil: los niños presentan de manera frecuente algunas fracturas en diferentes fases de curación, siendo las más comunes, traumatismos en las costillas y el cráneo (debido al proceso temprano de desarrollo en el que se encuentran estos huesos) esto ayudó al diagnóstico diferencial pues en la OI es muy poco frecuente encontrar este tipo de fracturas. Cómo se puede encontrar expuesto en el artículo "*Differential diagnosis of the orthopedic manifestations of child abuse*" (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Raquitismo: en este padecimiento los huesos tienen un crecimiento lento y con deformidades, puede estar acompañada de alcalosis o formaciones anormales de los dientes. Las características principales para lograr realizar esta diferenciación es la presencia de los márgenes borrosos, un mayor crecimiento en las metafisis del hueso y en especial, la apariencia de bola en copa que se pueden observar en las radiografías. Esto se expone en los artículos 'Osteogenesis imperfecta' y "*Overview of rickets in children*" (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

En caso de la existencia de lo que conocemos como una resistencia hereditaria a la vitamina D especialmente en los niños, o la osteomalacia que se presenta en su gran mayoría en adultos, este tipo de resistencia puede presentar alguna relación con la hipofosfatemia (concentración sérica de fosfato menor a 2.5 mg/dl) este espectro se ve explicado en los artículos de la "*Etiología y tratamiento del raquitismo calcipenico en niños*" y el "*Raquitismo hipofosfatémico hereditario y osteomalacia inducida por tumores*" (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Osteomalacia: en personas adultas presenta, dolor óseo, elevación de la fosfatasa alcalina y fracturas por insuficiencia, sin embargo, no tiene presencia de una pérdida auditiva o esclera azul. Se puede observar en las radiografías que la densidad de los huesos muestra una importante reducción, las pseudofracturas, líneas estrechas de radiolucidez en los extremos de los huesos y se pierde la distinción de las trabéculas en las vértebras. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Tratamiento

Según la información recabada, el tratamiento para pacientes con OI debe de estar dirigido por un equipo de especialistas coordinados paralelamente para el mejor manejo y monitoreo del paciente con el propósito de brindarle una mejor calidad de vida y para esto es de vital importancia iniciar el tratamiento de manera temprana. Entre los especialistas que se recomiendan están los, ortopedistas, genetistas, fisioterapeutas y de ser necesario buscar apoyo psicológico para los pacientes o familia (Beary, Chine, 2019a, 2020b; Cuevas et al.,2019).

El tratamiento farmacológico estándar para la OI son los antirresortivos (por ejemplo, bifosfonatos) (Beary, Chine, 2019a, 2020b; Hoyer et al., 2019). El tratamiento con bifosfonato intravenoso ha probado su eficacia al aumentar la masa ósea, aunque se ha de aclarar que no se ha reconocido su uso específico para paciente con OI (Beary, Chine, 2019a, 2020b; Cuevas et al.,2019; Hoyer et al., 2019). Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y su uso en mujeres con osteoporosis posmenopáusica han reducido las fracturas y en niños con OI los informes son alentadores ya que se reduce la frecuencia de fracturas (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

En el artículo “Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta – a first prospective trial”, se aborda la preocupación de los efectos secundarios a largo plazo en el uso de bifosfonatos intravenosos, y aunque sus efectos en niños con OI grave a tenido buenos resultados en el aumento de la masa ósea, los bifosfonatos se unirán al hueso durante años. Se recomienda el uso del denosumab ya que en su aplicación para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se obtuvieron buenos resultados (Hoyer et al., 2016).

El denosumab, un anticuerpo, la inmunoglobulina G2 (IgG2) humano que actúa inhibiendo al activador de RANK, que provoca disminución en la producción de osteoclastos. El denosumab es administrado por vía subcutánea y ha sido totalmente aprobado en el tratamiento de osteoporosis posmenopáusicas en mujeres. El denosumab a diferencia de los bifosfonatos no permanecen en el hueso durante años, al contrario, si se llega a detener su aplicación en aproximadamente en 12 o 18 meses la masa ósea reducirá nuevamente (Beary, Chine, 2019a, 2020b; Cuevas et al.,2019; Hoyer et al., 2019).

En caso de embarazo donde la paciente y el feto ya han sido diagnosticado con la enfermedad de OI, se recomienda finalizar el embarazo en un promedio de 37 semanas mediante cesárea, ya que existe un mayor riesgo de sufrir fracturas en la cesárea (Borde et

al., 2020). El caso de la OI tipo IV, es la que se presenta en menor frecuencia y que ocupa el segundo lugar en severidad. El manejo integral ha demostrado disminuir de manera considerable el número de fracturas y lograr mejorar la calidad de vida del paciente (Saldarriaga, et al., 2019).

Terapias experimentales

Terapia con hormona del crecimiento (GH): a pesar de ser una terapia estudiada desde el año 1975 aún es considerada una terapia experimental. Esta terapia se basa en fomentar el crecimiento del hueso. Según el documento revisado, “*Osteogenesis imperfecta; Management and prognosis*” en un estudio donde participaron 22 pacientes diagnosticados con OI, se obtuvieron buenos resultados en el recambio óseo, aumento de la masa ósea y en la estatura, así como también una disminución del número de fracturas (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Terapia de reemplazo celular: según el documento revisado, “*Osteogenesis imperfecta; Management and prognosis*” se realizó un estudio piloto de trasplante alógeno de células hematopoyéticas (TCH), en esta investigación se obtuvo como resultado un menor número de fracturas. Este tipo de estudio también se ha realizado en las células estromales de médula ósea, esto basándose en la teoría de corrección de los defectos genético del hueso y cartílago. Es necesario realizar más estudios en estas terapias (Beary, Chine, 2019a, 2020b).

Conclusión

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario raro de tipo autosómico dominante en la mayoría de los casos y recesiva en unos pocos, el cual presenta mutaciones en genes codificantes *COL1A1* y *COL1A2* para colágeno tipo 1, por consecuencia la densidad ósea se reduce. Es una enfermedad rara pero no por eso menos importante, se necesita la promoción de la investigación no para la OI, sino para todas las enfermedades raras.

El pronóstico de vida de los pacientes con OI depende en gran medida del tipo de OI que se padezca, siendo la más leve la OI de tipo I y la más agresiva la OI tipo V, pero también influye en gran medida el diagnóstico temprano, el monitoreo prenatal, teniendo en cuenta si hay alguna predisposición genética, y el tratamiento personalizado de acuerdo a las características y necesidades del paciente.

Para el correcto diagnóstico es necesario un seguimiento adecuado por el equipo de especialistas, tratamiento farmacológico, fisioterapia, y una orientación psicológica para que el tratamiento dirija al paciente hacia una mejor calidad de vida. Este tratamiento debe de ser específico para cada paciente tomándose en cuenta los antecedentes y factores de riesgo de cada uno, así como estar conscientes del costo-beneficio de las diferentes terapias médicas y la búsqueda del mejor resultado posible.

Referencias bibliográficas

- Beary, J., & Chine, A. (2019). Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-management-and-prognosis?search=osteogenesis%20imperfecta&source=search_result&selectedTitle=2~70&usage_type=default&display_rank=2
- Beary, J., & Chines, A. (2020). Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis, UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-diagnosis?search=osteogenesis-imperfecta-clinical-features-and-&source=search_result&selectedTitle=1~77&usage_type=default&display_rank=1
- Borde, M., Othaix, D., & Viroga, S. (2019). Osteogénesis imperfecta y embarazo: reporte de un caso. *Revista Horizonte Médico*, 19(3), 84–88. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n3.12>
- Cammarata, F., Ramos, C., & Da Silva, G. (2019). Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de pacientes pediátricos. *Bol Med Hops Infant Mex*, 76(6), 259-264: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000600259&lng=es&nrm=iso
- Cuevas, R., Alejo, L., Alejó, L., & Campos, G. (2019). El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta. *Acta Ortopédica Mexicana*, 33(2): <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2019/or192a.pdf>.
- De Paz, I., Fournie, B., Aguilera, C., León, M., Móstoles, N., & de Armas, G. (2016). Osteogénesis imperfecta forma clásica no deformante. Comunicación de una nueva mutación en el gen COL1A1 en dos casos de la misma familia. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 8(1), 36-39 :<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=116233361&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live>
- Espínola, J., Colín, Ó., Delgado, J., & Isunza, A. (2015). Tratamiento de la Osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico. *Rev Esp Méd Quir*, 20(2), 178-183:<https://www.redalyc.org/pdf/473/47345917009.pdf>
- Folkestad, L., Hald, J., Canudas, V., Gram, J., Hermann, A., Lagdahl, B., Abrahamsen, B., & Brixen, K. (2016). Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *The American Society for Bone and Mineral Research*, 31(12), 2159-2166.
- García, A., Rives, Y., & Álvarez D. (2019). Embarazada con Osteogénesis Imperfecta tipo IV. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 45(1): <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=138875296&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live>.
- Gimeno, S., Pérez, C., Guardiola, S., & Cavero, C., (2020). Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunidad Valenciana. *Revista Española de Salud Pública*: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-5727201700010042.
- Harsevoort, A. G. J., Gooijer, K., van Dijk, F. S., van der Grijn, D. A. F. M., Franken, A. A. M., Dommissie, A. M. V., & Janus, G. J. M. (2020). Fatigue in adults with Osteogenesis Imperfecta. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-3000-7>
- Hoyer, H., Franklin, J., Allo, G., Kron, M., Netzer, C., Eysel, P., Hero, B., Schoenau, E., & Semler, O. (2016). Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta – a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interaction*, 16 (1),24-32: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089451/>

Hoyer, H., Rehberg, M., Netzer, C., et al. (2019). Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta: follow up of a trial cohort. *Orphanet J Rare Dis*, 14(219): <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1197-z>

Matsukura, H., & Takashima, Y. (2020). Femur Fracture Caused by Falling of a Boy with Osteogenesis Imperfecta. *American Journal of Medical Case Reports*, 8(4), 98-99.

Moreta, H., Revelo, E., Borja, P., & Vela, M. (2019). Osteogénesis imperfecta. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, 3(2), 915-933.

Saldarriaga, W., Lizcano, K., & Ramírez, J. (2019). Osteogénesis imperfecta tipo IV originada en una rara variante de cambio de sentido en COL1A2. *CES Medicina*, 33(3), 215–23: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=139279135&authtype=athens&lang=es&site=ehost-live>.

Sepúlveda, A. M., Terrazas, C. V., Sáez, J., & Reyes, M. L. (2017). Fracturas vertebrales en niños con osteogénesis imperfecta tipo I. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(3), 348–353. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000300006>

Zhytnik, L., Maasalu, K., Reimand, Ti., Duy, B., Koks, S., & Martson, A. (2020). Inter- and intrafamilial phenotypic variability in individuals with collagen related Osteogenesis Imperfecta. *Clin Transl Sci*: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cts.12783>