



## ***Actualización en Osteogénesis imperfecta.***

**Dra. Alina García García.**

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad o más bien un grupo de enfermedades genéticas con una característica común: *formación imperfecta del hueso*, producida principalmente por defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno tipo I. Su principal consecuencia desde el punto de vista clínico es la tendencia a fracturas patológicas por fragilidad ósea excesiva, que provoca muchas veces una calidad de vida limitada en las personas afectas, con frecuentes deformidades e invalidez. Las fracturas pueden producirse sin trauma aparente, o ante maniobras tan simples como el cambio de pañal al bebé o al cargarlo o cambiarlo de posición en la cuna.

Es característica importante de la OI su marcada heterogeneidad clínica y genética. En el aspecto clínico, se pueden encontrar pacientes con muy pocas fracturas y talla conservada y otros con marcada reducción de la talla, deformidades secundarias y un número considerable de fracturas. El comportamiento clínico se corresponde ante todo con la mutación genética que haya producido la enfermedad y en segundo lugar, con particularidades propias de cada individuo, que hace que en una misma familia, heredándose la misma mutación, puedan encontrarse personas con diferente grado de afectación.

### ***Clasificación de OI:***

Se han hecho varias clasificaciones de la OI, la más usada es la de Sillence (1979), quien dividió a los pacientes según características clínicas en 4 tipos:

- **OI tipo I:** Forma leve, talla generalmente conservada o poco afectada, escleróticas azules en grado variable, puede haber dentinogénesis imperfecta (DI) o no, se acompaña de hiperlaxitud articular, prolapso mitral y frecuente sordera que aparece a partir de la segunda década de la vida. Si es bien tratada desde el punto de vista ortopédico, puede quedar poca deformidad. El validismo puede ser normal y generalmente conservan la deambulación, aunque en ocasiones requieren de algún apoyo para la misma. Su herencia es autosómica dominante
- **OI tipo II:** Forma letal neonatal, se producen fracturas múltiples intraútero. Generalmente es letal al nacimiento, hay marcado acortamiento de miembros, severa osteoporosis y desmineralización de huesos como la calota, presencia de huesos wormianos. Aunque anteriormente se pensaba que su herencia era tanto autosómica dominante como recesiva, actualmente se propone un patrón dominante exclusivamente y se sospecha que el nacimiento de más de un hijo de padres sanos con este tipo de OI se debe a un mosaicismo germinal.
- **OI tipo III:** OI severa, deformante progresiva, con mayor afectación de miembros y columna. Son características las fracturas prenatales y neonatales que se mantienen a lo largo de la niñez y pueden haber sufrido mucho más de 25 fracturas al llegar a la adolescencia. La talla está severamente afectada y es común que no logren deambular. Las escleras son azules al nacer, luego blanquean. Manifestaciones craneofaciales: cara triangular, macrocráneo, prognatismo relativo, maloclusión; tienen generalmente DI importante, sobre todo en la primera dentición. Su herencia es autosómica dominante, aunque se ha propuesto también un modelo autosómico recesivo en algunas familias, pero éste último no es muy aceptado por la mayoría de los genetistas.
- **OI tipo IV:** OI con escleras normales (blancas), es clínicamente parecido al tipo I, pero se afecta más la talla. Se considera una forma moderada de OI. Hay frecuente escoliosis y deformidad de miembros, pueden deambular con apoyo e incluso sin éste, pero con claudicación.

Existen 2 subtipos en dependencia de la presencia o no de DI. Su herencia es autosómica dominante.

A la clasificación original de Silience, se han sumado en la actualidad otros 3 tipos de OI, que se fueron delineando con el conocimiento más profundo de la enfermedad, ellos son:

- **OI tipo V:** OI con hipercallo. Hay una producción anormal de matriz extracelular, con desorganización de la misma y se forma un callo óseo hiperplásico en la zona de fractura, éste se presenta como un tumor doloroso, caliente, que parece inflamatorio y se confunde frecuentemente con osteosarcoma. Es característica de este tipo de OI la dislocación de la cabeza del radio y calcificación de la membrana interósea entre radio y ulna, con dificultad para la pronación-supinación de miembros superiores. Las escleróticas son blancas, no tienen DI. Es autosómica dominante.
- **OI tipo VI:** OI con defectos severos de la mineralización ósea, la estructura del colágeno no se afecta, sino la capacidad de depósito de los minerales en la formación del hueso. Clínicamente similar a la OI severa, con numerosas fracturas intraútero y neonatales. No tienen DI, no se ven huesos wormianos en los Rx. Su herencia es posiblemente autosómica recesiva, también se sospecha mosaicismo gonadal en algunas familias.
- **OI tipo VII:** OI rizomélica (es decir, con acortamiento del segmento proximal de los miembros), con deformidades tempranas sobre todo de miembros inferiores, escleróticas azules y ausencia de DI. Sólo descrita en una comunidad de Québec, Canadá. Clínicamente moderada a severa, presenta fracturas neonatales ocasionalmente y su progreso es desfavorable. Herencia autosómica recesiva.

A pesar de estas clasificaciones, existen pacientes que no pueden ser encuadrados exactamente en uno de estos subtipos, por lo que muchos autores

prefieren no ponerle un “apellido” a la OI y simplemente clasificarla según su severidad.

Existen otros síndromes que cursan con OI, como son:

- OI con microcefalia y cataratas
- OI con atrofia óptica, retinopatía y retardo psicomotor severo
- OI – Ehlers Danlos
- OI con craneosinostosis y proptosis ocular (síndrome Cole-Carpenter)
- OI con contracturas articulares (síndrome Bruck)

### ***Genética de la OI***

Las primeras mutaciones encontradas en las personas con OI se localizaron en los genes COL1A1, mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.31-q22) y COL1A2, en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22.1) que codifican para las cadenas pro- $\alpha$ 1 y pro- $\alpha$ 2 del colágeno tipo I. Este colágeno es una proteína formada por 3 cadenas (2  $\alpha$ 1 y 1  $\alpha$ 2) y contiene un residuo de glicina en cada 3ª posición; puede tener otros aminoácidos en su estructura, pero jamás debe contener triptófano, cisteína ni tirosina, si están presentes estos aminoácidos provocan defectos importantes en la función y estructura de dicha proteína. Hasta la actualidad hay más de 250 mutaciones descritas en la OI. No obstante, alrededor del 20 – 30% de los casos no tiene mutación demostrable en estos genes del colágeno. Por ejemplo, la OI tipo VII ha sido mapeada en 3p22 y se plantea como candidato el gen de la proteína asociada al cartílago (CRTAP). La marcada heterogeneidad genética de la OI es uno de los factores que permite su diferenciación clínica también y en dependencia del tipo de mutación que asiente en los genes mencionados, se presentará un tipo u otro de OI, con diferencias individuales en cada persona y familia.

### ***Diagnóstico:***

Es eminentemente clínico, se pueden realizar estudios metabólicos de Ca y P para descartar otros trastornos que cursen con fracturas. Son útiles también un survey óseo y la densitometría ósea, que da una idea bastante exacta de la densidad del hueso y por tanto de la necesidad o no del tratamiento

medicamentoso. En algunos países desarrollados se hace biopsia de piel y/o hueso para estudio bioquímico del colágeno y el estudio molecular del gen, aunque este último estudio resulta en ocasiones difícil por la ya mencionada heterogeneidad genética de la OI.

El diagnóstico prenatal se puede lograr en casos severos por ultrasonido en el segundo o tercer trimestres del embarazo, al visualizar deformidades esqueléticas y otras secuelas de fracturas óseas intraútero.

### ***Tratamiento:***

Un tratamiento integral de la OI debe sostenerse fundamentalmente en 3 pilares: tratamiento farmacológico, ortopédico y rehabilitador y acompañarse además, según las necesidades del paciente, de seguimiento por otros especialistas como el odontólogo, psicólogo, endocrinólogo, cardiólogo, otorrinolaringólogo, etc.

El tratamiento ortopédico está encaminado a la corrección de las fracturas y deformidades mediante inmovilización o cirugía, empleo de órtesis e implementos que ayuden al validismo. En nuestro hospital se espera comenzar en un futuro no muy lejano el uso de clavos telescópicos en la cirugía de niños con OI, sobre todo en huesos largos, que permiten un crecimiento y corrección del hueso deformado y débil y evita nuevas fracturas en el mismo.

En el tratamiento farmacológico se han empleado a lo largo de la historia calcitonina, flúor, magnesio, GH, vitaminas, calcio, pero en la actualidad los medicamentos de elección para personas con OI son los bifosfonatos. Estos son compuestos derivados del pirofosfato que tienen la capacidad de unirse al hueso y estimular a los osteoblastos, provocando mediante este estímulo una inhibición de la función de los osteoclastos, disminución de su número y de su tiempo de supervivencia y por tanto, una inhibición de la resorción ósea. El uso de los bifosfonatos en el mundo está ampliamente difundido, se han empleado fundamentalmente en en osteítis de Paget, osteolisis

tumoral, hipercalcemias y osteoporosis de cualquier causa. Los bifosfonatos más usados son Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Zolendronato e Ibandronato.

En el hospital William Soler, desde hace aproximadamente 5 años, hemos comenzado a tratar a niños con OI moderada o severa con Pamidronato disódico endovenoso. Se han tratado hasta el momento 13 niños con edades entre 5 meses y 10 años y los resultados han sido bien alentadores. En todos los casos se ha constatado reducción en el índice de fracturas anuales, aumento evidente en la actividad física y el validismo, incremento en el ritmo de crecimiento y ganancia de peso y disminución de los dolores óseos crónicos. Se logró la sedestación, bipedestación y marcha en pacientes que antes del tratamiento no lo habían conseguido y todos los niños tratados han mostrado una mayor incorporación a la vida social.

La terapia rehabilitadora es un pilar fundamental en el tratamiento de las personas con OI, tanto en la prevención de las fracturas como en la movilización temprana después de las mismas, para evitar el círculo vicioso fractura – inmovilización – osteopenia – fractura. La fisioterapia debe ser muy gentil, cuidando de no causar daño, pues un movimiento mal realizado puede romper un hueso. Se recomienda la fisioterapia en piscinas, juegos con pelotas, bandas elásticas, algunos ejercicios en el colchón, cada terapia se ajusta al paciente, teniendo en cuenta su edad, severidad de su OI, nivel de validismo, nivel de afectación muscular y articular, etc. Se recomienda la práctica de deportes como natación y ciclismo, que permitan fortalecer el sistema osteomioarticular sin traumatismos.

El equipo transdisciplinario que en el Hospital William Soler brinda atención a niños con OI, está integrado por una genetista, dos pediatras, un ortopédico y una fisiatra y esperamos incorporar en el futuro a otros especialistas con vistas a contribuir cada vez más al mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.