

## Osteogénesis imperfecta tipo II. Estudio de dos casos

*Drs. María Luisa Carmona de Uzcátegui\**, *Belkys Chacín\*\**, *Liliana Ramírez\*\*\**, *Franklin Moreno\*\*\*\**

### RESUMEN

*Se presentan dos casos clínicos de fetos con osteogénesis imperfecta tipo II, productos de partos vaginales de pretérmino, de sexo femenino, ambos sin signos vitales y con malformaciones congénitas evidentes desde el punto de vista esquelético. En ambos fetos se evidencia al estudio macroscópico cráneo blando y aplastado, colapso de la región tóracoabdominal, acortamiento de las extremidades y genitales externos femeninos. En la disección se aprecia hipoplasia pulmonar y malrotación intestinal. El estudio radiológico evidencia ausencia total de osificación para el primer feto y solo puntos rudimentarios para la base del cráneo, omóplato, húmero, un hueso del antebrazo, el ilíaco, el fémur y un hueso de la pierna, para el segundo feto. El tratamiento actual del que se dispone está muy lejos de ser exitoso y se restringe a terapia ortopédica y administración de bifosfonatos. El trasplante de células mesenquimáticas y su transformación a células osteogénicas, abre nuevas perspectivas en el manejo de la enfermedad*

*Palabras clave: Osteogénesis imperfecta. Osificación. Células mesenquimáticas.*

### ABSTRACT

*We present two clinical cases of fetuses with osteogenesis imperfecta type II, products of preterm vaginal deliveries, both females, without vital signs and congenital malformations evident in the skeletal system. Macroscopical study shows in both fetuses soft and crushed skull, collapse of the thoracoabdominal region, shortening of the limbs and external female genitalia. Pulmonary hypoplasia and intestinal malrotation are evident at the dissection. Radiological screening shows total absence of ossification for the first fetus and only rudimentary points for the base of the skull, scapula, humerus, a forearm bone, the ilium, femur and leg bone for the second fetus. Current treatment available is far from being successful and is limited to orthopedic therapy and administration of bisphosphonates. Transplantation of mesenchymal cells and their transformation into osteogenic cells, opens new perspectives on the management of the disease.*

*Key words: Osteogenesis imperfecta. Ossification. Mesenchymal cells.*

## INTRODUCCIÓN

El tejido óseo es un tejido conectivo especializado, que se caracteriza por su gran dureza y consistencia y a pesar de su resistencia, posee cierta elasticidad. De esta manera, provee al esqueleto la fortaleza de funcionar como sitio de inserción para la musculatura, permitiendo así de forma coordinada la locomoción.

Distinguir entre las similitudes básicas del tejido óseo y el cartilaginoso, es la forma lógica de

comprender el inicio del desarrollo de estos sistemas. Ambos tejidos tienen poblaciones celulares incluidas en una matriz cartilaginosa intercelular que ellas mismas producen y esta matriz consiste en un componente amorfo reforzado por fibrillas colágenas.

Tanto los condroblastos como los osteoblastos, se desarrollan directamente del mesénquima o tejido conjuntivo primitivo del embrión, pero con la diferencia de que los osteoblastos se desarrollan en la cercanía de los vasos sanguíneos, en cambio los condroblastos lo hacen en regiones del mesénquima desprovisto de estos vasos (1-4).

Existen dos mecanismos de osteogénesis, los cuales ocurren en sitios diferentes y por distintos mecanismos de inducción embrionaria. La osificación

\* Profesora Titular Jubilada de la Cátedra de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

\*\* Profesora Asistente de la Cátedra de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

\*\*\* Profesora Instructora de la Cátedra de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

\*\*\*\* Profesor Agregado de la Cátedra de Embriología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

intramembranosa es característica de los huesos planos y se realiza directamente en el mesénquima vascularizado que rodea al encéfalo y la cara en desarrollo, mientras que la osificación endocondral, característica de los huesos largos, se realiza en las regiones donde hay modelos cartilagosos previos. Mediante la osificación endocondral, estos cartílagos van siendo sustituidos progresivamente por tejido óseo. En este caso, los condroblastos en la periferia del cartílago se convierten en osteoblastos, bajo la acción inductora de los vasos sanguíneos, penetran hacia el centro del cartílago para formar trabéculas óseas, las células cartilaginosas se hipertrofian y luego desaparecen progresivamente, para dar paso a estas trabéculas óseas en desarrollo, que poco a poco se van uniendo una a otra, para formar progresivamente los huesos largos, del esqueleto axial y apendicular (5-8).

La osificación intramembranosa es filogenéticamente más reciente. Los animales inferiores tienen un encéfalo pequeño y muchos de ellos son invertebrados, por lo que no necesitan protección ósea para su desarrollo, ya que una base cartilaginosa es suficiente para su formación. En cambio, a medida que se asciende en la escala filogenética, ya hace falta el desarrollo de una columna vertebral, que sirva de esqueleto axial, así como para el desarrollo de los miembros y la naturaleza utiliza los cartílagos existentes en esos animales inferiores, para que sirvan de base en el proceso de osificación endocondral. En los animales superiores, el encéfalo y la cara adquieren mayor importancia, su desarrollo se hace más complejo y como no existe alrededor de ellos ningún cartílago previo, se hace necesario que el mesénquima vascularizado se modifique, para dar origen directamente a los osteoblastos, es por eso que la osificación intramembranosa también se llama osificación directa.

Entre las anomalías del tejido óseo, se ha descrito la osteogénesis imperfecta (OI), que es un grupo de enfermedades congénitas, causadas por alteraciones en la síntesis del colágeno tipo I, un pilar fundamental para el hueso en desarrollo (9). Este defecto ocasiona fragilidad ósea con fracturas a repetición y osteoporosis. Puede producirse por las siguientes causas:

- Ser heredado de una madre o un padre afectados por la enfermedad. Representa la mayor parte de los casos y corresponde a herencia autosómica dominante.
- Mutación espontánea en los genes que codifican las cadenas pro alfa 1 o pro alfa 2 del colágeno tipo I (COL 1 A<sub>1</sub>, COL 1 A<sub>2</sub>). Aquellos que cursan

sin este tipo de alteraciones, la mutación puede involucrar al complejo enzimático responsable de la hidroxilación en posición 3 de la prolina del colágeno tipo 1. En este caso, ninguno de los padres tiene el gen de la enfermedad o está afectado por la enfermedad misma (10).

- El defecto se puede heredar de uno de los padres, con óvulos o espermatozoides que portan el gen para esta enfermedad, incluso si dicho progenitor no la padece.

La OI se ha clasificado en cuatro tipos, de acuerdo a las características clínicas que varían entre cada forma de enfermedad. Por ejemplo, los pacientes afectados con la osteogénesis imperfecta tipo I, pueden tener síntomas tan leves, que la enfermedad pasa casi desapercibida, en cambio, los fetos con osteogénesis imperfecta tipo II rara vez sobreviven (11-14).

Esta enfermedad puede ser diagnosticada en la vida prenatal, mediante el estudio ecosonográfico durante el segundo trimestre de la gestación, pudiéndose ratificar el diagnóstico realizando una prueba de ADN, mediante toma de la muestra de vellosidades coriónicas a las 11-12 semanas de gestación. En el resto de los miembros de la familia, el diagnóstico se realiza a través de un análisis de ADN en sangre periférica.

La osteogénesis imperfecta, según las características clínicas que presenta, puede clasificarse en:

**Tipo I:** Es la forma más leve. Se acompaña de fracturas no deformantes en la infancia, que cesan en la pubertad. Se asocia a talla baja, laxitud articular, disminución de la audición, escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta y piel delgada.

Es de herencia autosómica dominante y su frecuencia está entre 1 en 15 000 a 1 en 20 000 nacidos vivos, pero por su presentación clínica leve, puede ser más frecuente. El diagnóstico se realiza clínicamente por la existencia de la típica triada de Van den Hoeve, que consiste en: fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera, además de tener una historia familiar dominante.

En los lactantes puede haber muerte por bronconeumonía, pero después de ese período la supervivencia es buena. En algunos casos puede haber deformidad de los miembros, en un 20 % de los casos puede presentarse cifoescoliosis y necesidad de férulas o prótesis. Con la producción de hormonas sexuales en la pubertad se produce una mejoría parcial.

**Tipo II:** Es la forma más grave de la enfermedad, siendo mortal en el período prenatal. Se produce por nuevas mutaciones dominantes esporádicas. Se observa con una incidencia 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 (15,16).

En el cuadro clínico se aprecia prematurez y bajo peso al nacer, Los infantes afectados tiene una facies característica, con escleras azul intenso, nariz pequeña y puente nasal bajo, la bóveda craneana es 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 debido a la agenesia ósea, la muerte se produce en etapas tempranas del desarrollo.

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

El diagnóstico se puede realizar mediante ecosonografía entre las 14 a 18 semanas de gestación. Para esa edad los fémures son cortos, la caja torácica es pequeña y la mineralización de la bóveda craneana es mínima. El diagnóstico se puede corroborar mediante el estudio de las vellosidades coriónicas.

**Tipo III.** Es grave, con deformación intensa de los huesos largos, escoliosis, talla baja y laxitud articular moderada. Se asocia con disminución de la audición y dentinogénesis imperfecta. Tiene la misma herencia que la forma anterior y el trastorno es también cualitativo en la síntesis de colágeno. Puede haber fracturas in útero. Por la fragilidad ósea y deformidad, muchos de estos niños desarrollan cifoescoliosis significativa y puede progresar a insuficiencia respiratoria (17-22).

El diagnóstico se puede realizar por ecosonografía del feto al segundo trimestre del embarazo.

**Tipo IV.** Se produce por herencia autosómica dominante. En el cuadro clínico se observan escleras normales o grisáceas, leve o moderada deformidad ósea y talla variable. La dentinogénesis imperfecta es común, pero la pérdida de la audición es menor que en los casos anteriores. Puede haber escoliosis en un tercio de los individuos afectados. El diagnóstico se hace por ecosonografía prenatal.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1.

Paciente de 24 años de edad, III gesta, I parto, II abortos previos, proveniente de Apartaderos, Edo. Mérida, quien consulta por amenaza de parto pretérmino a las 28 semanas de gestación. Cinco días después presenta parto pretérmino, cuyo producto es un feto de sexo femenino, talla 22 cm, peso 790 g, sin signos vitales.

La paciente refiere consanguinidad de primer grado entre los abuelos y de segundo grado entre los bisabuelos. No refiere otros antecedentes de importancia.

En la descripción macroscópica se aprecia a nivel de la cabeza, cráneo muy blando, nariz achatada, párpados ligeramente entreabiertos con presencia de pestañas. Los pabellones auriculares están ligeramente deformes y el cuello se aprecia corto. Los miembros superiores e inferiores son cortos y de consistencia blanda. La región tóraco-abdominal se encuentra totalmente colapsada. Los genitales externos están bien desarrollados y son del sexo femenino (Figura 1).



Figura 1. Caso 1 (vista ventral).

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La disección revela corazón situado en la línea media, hipoplasia pulmonar y malrotación intestinal.

En el examen radiológico llama la atención la ausencia de osificación de todos los huesos del cuerpo, tanto en aquellos con osificación endocondral, como los que tienen osificación intramembranosa (Figura 2).

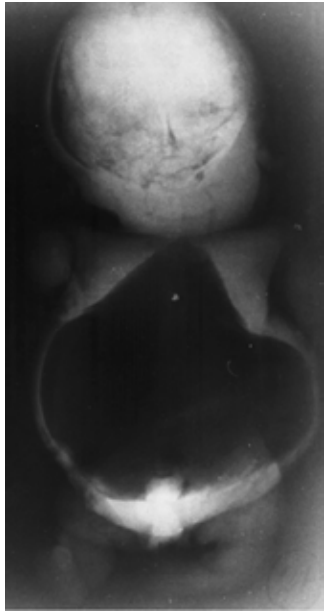


Figura 2. Caso 1 (radiografía).

ciego en posición alta, ubicado en la línea media, el colon ascendente es corto y el colon transversal forma varias asas.

El estudio radiológico revela falta de osificación de los huesos de la bóveda del cráneo y de la cara. Se aprecian puntos muy rudimentarios para la base del cráneo, el omóplato, el húmero, un hueso del antebrazo, el ilíaco, el fémur y un hueso de la pierna (Figura 4).



Figura 3. Caso 2 (vista ventral).

### Caso 2.

Paciente de 14 años de edad, I gesta, I parto, proveniente de la zona panamericana del Edo. Mérida, quien ingresó a la sala de emergencia obstétrica (IAHULA) con diagnóstico de embarazo de 32 semanas, no controlado. A las 33 semanas presenta parto pretérmino, obteniéndose feto de sexo femenino, con talla de 25 cm y peso de 810 g, sin signos vitales. Como antecedente relevante, la madre refiere fumigación en su zona de residencia durante su primer mes de embarazo.

Macroscópicamente se aprecia que la cabeza y la región tóraco-abdominal se encuentran colapsadas, de aspecto gelatinoso, los miembros superiores e inferiores son cortos. La cabeza está aplastada, la nariz achatada y los párpados cerrados (Figura 3).

En la disección se aprecia hipoplasia pulmonar severa y tórax ocupado por un gran depósito de fibrina. En la región abdominal se diferencia el



Figura 4. Caso 2 (radiografía).

## DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta forma parte de un grupo de enfermedades hereditarias, causadas por alteraciones en la síntesis de colágeno tipo I. Se clasifican de I a IV, siendo la tipo II la más grave, ya que suele ser incompatible con la vida. La muerte sobreviene en los primeros meses a un año de vida y solo en casos extremadamente raros la supervivencia alcanza hasta la adolescencia.

Los dos casos aquí estudiados son extremadamente raros y pueden incluirse dentro del tipo II de la clasificación de la osteogénesis imperfecta, porque uno presenta ausencia total de osificación y el otro, solo puntos de osificación muy rudimentarios en la base del cráneo y algunos huesos de los miembros. En la bibliografía consultada no se pudieron conseguir casos similares, probablemente debido a que cuando las alteraciones óseas son muy graves, los fetos mueren en etapas tempranas del desarrollo.

La incidencia de la osteogénesis imperfecta tipo II es de 1:20 000 a 1:60 000 nacidos vivos.

La osteogénesis imperfecta se asocia con fragilidad ósea, escleras azules, sordera y dentinogénesis imperfecta, hallazgos que por ser tan característicos permiten el diagnóstico rápido de la enfermedad, a excepción de aquellos casos en los cuales los síntomas son leves.

El diagnóstico siempre debe realizarse por ecosonograma prenatal, entre la semana 14 a la 18 del embarazo y debe corroborarse mediante el estudio de las vellosidades coriónicas, donde el análisis de ADN indicará donde se encuentra la falla en la producción de colágeno.

En ambos casos los fetos eran del sexo femenino. Con frecuencia la literatura refiere que los fetos del sexo femenino tienen una mayor resistencia a las anomalías óseas severas, que los del sexo masculino.

La presencia de algunos hallazgos ecosonográficos específicos tales como el acortamiento de los huesos y la disminución de la ecodensidad ósea permiten hacer un diagnóstico confiable (23).

Cuando se tiene una sospecha diagnóstica en el período prenatal, se requiere tomar las medidas necesarias que garanticen un especial cuidado durante la atención del parto, ya que por la fragilidad de los huesos se pueden producir fracturas durante este proceso.

Es difícil determinar el o los factores teratógenos que produjeron esta anomalía. Sin embargo, estos tendrían que haber influido antes de la octava semana del desarrollo, que es cuando se inicia el proceso de

osificación. Por tanto, planteamos que estos factores, podrían haber actuado inhibiendo la vascularización del mesénquima, pues son los vasos sanguíneos los que estimulan la formación de los osteoblastos.

En el caso 2, no se puede descartar la influencia de la edad, como factor de riesgo para la producción de anomalías. En la bibliografía consultada se refiere que madres muy jóvenes o de edad avanzada, presentan un mayor riesgo de tener niños anómalos.

Durante muchos años se utilizó para el tratamiento de esta anomalía las vitaminas C y D, el flúor, el magnesio, esteroides anabólicos, citokinasa, calcitonina y hormona del crecimiento, pero ninguno de estos tratamientos demostró mucha utilidad (22). Últimamente, sin embargo, el uso de bifosfonatos, cambió la calidad de vida de los pacientes con OI, ya que son potentes inhibidores de la reabsorción ósea. El mecanismo de acción de este tipo de drogas no está muy claro todavía, pero se sabe que actúan estimulando la apoptosis o muerte celular programada de los osteoclastos y retrasando la apoptosis de los osteoblastos (24-26).

## CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad que limita tanto el tiempo de vida como el nivel funcional y la calidad de la misma. En la mayoría de los casos la alteración es causada por un defecto genético dominante. En algunos niños sin antecedentes familiares de la enfermedad, la alteración ocurre por una mutación espontánea. Sea cual fuere el mecanismo, el defecto genético es dominante y por tanto, una persona con OI tiene una posibilidad del 50 % de transmitir el desorden a su descendencia. Por tal motivo es perentorio el asesoramiento genético a las parejas ya que el riesgo de recurrencia para un matrimonio no afectado, de tener un segundo hijo con OI se calcula entre el 5 % al 7 %, lo que está relacionado con la probabilidad de que alguno de los padres tenga un mosaicismos en sus células germinales (27).

En el último decenio, el auge de la biología molecular ha cambiado y/o ampliado los conceptos del desarrollo, lo cual ha abierto un nuevo campo para la investigación. En lo que respecta al sistema óseo, nuevas teorías han surgido con respecto a los factores que influyen en el desarrollo del mismo. Se ha descrito que la morfogénesis ósea se encuentra regulada por complejos sistemas de control, que van desde la expresión del gen Hox durante la embriogénesis, hasta efectos inductores de tejidos

que rodean al hueso en formación y también de influencias mecánicas que pueden actuar desde las primeras etapas de la morfogénesis esquelética, hasta la vida posnatal tardía.

El tratamiento actual de la osteogénesis imperfecta dista mucho de ser el ideal y se encuentra limitado al manejo con terapia ortopédica y dispositivos que ayuden a la marcha, así como a la administración de bifosfonatos. El trasplante de células mesenquimáticas y su posterior transformación a células osteogénicas que tomen a su cargo la función de formación de hueso de calidad óptima, abre nuevas perspectivas en el control de este desorden que conduce a minusvalía física y franca reducción de la calidad de vida.

### REFERENCIAS

- Sadler TW. Langman, Embriología Médica con Orientación Clínica. 8ª edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana; 2001.p.162-166.
- Larsen W. Embriología Humana. 3ª edición. Madrid: Editorial Elsevier SA; 2003.p.315-324.
- Moore K, Persaud T. Embriología Clínica. 6ª edición. México DF: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana; 2001:428-445.
- Carlson B. Embriología Humana y Biología del desarrollo. 3ª edición. Madrid: Editorial Elsevier SA; 2006:184-193.
- Mohan S, Baylink D. Bone growth factors. Clin Orthop. 1991;263:30-48.
- Puzas J, Niller M, Rosier R. Pathologic bone formation. Clin Orthop. 1989;245:269-281.
- Raisz L, Kream B. Regulation of bone formation. Part I. N Engl J Med. 1983;309:29-35.
- Raisz L, Kream B. Regulation of bone formation. Part II. N Engl J Med. 1983;309:83-89.
- Lisse T, Thiele F, Fuchs H, Hans W, Przemec K, Rathkolb B, et al. E R stress-mediated apoptosis in a new model of osteogenesis imperfecta. PloS Genet. 2008;4(2):e7.
- Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. Genet Med. 2009;11(6):375-385.
- Jones K. Atlas de Malformaciones Congénitas. 4ª edición. México DF. Editorial Interamericana; 1999.p.479-483.
- Fernández M, Gutiérrez A. El niño con osteogénesis imperfecta. Plan de cuidados. Rev Enferm. 2002;25:50-54.
- Álvarez R, García R, Luis J, López J, Gutiérrez A, González M, et al. Densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta. Rev Esp Med Nucl. 2005;22:224-228.
- Cole D, Cohen M. Osteogenesis imperfecta. An update. J Pediatr. 1991;119:73-74.
- Bonadio J, Byers P. Subtle structural alterations in the chains of type I procollagen osteogenesis imperfecta type II. Nature. 1985;316:363-366.
- Sosa Olavarria A. Ultrasonografía y Clínica Fetal. Valencia, Venezuela: Editorial Tatum CA; 1993:150.
- Sillence D. Osteogenesis imperfecta an expanding panorama of variants. Clin Orthop. 1981;159:11-25.
- Marini J. Osteogénesis imperfecta. 16ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 2000:2128-2129.
- Rowe D, Shapiro J. Osteogénesis imperfecta. En: Metabolic bone disease and clinically related disorders. 2ª edición. Filadelfia: W B Saunders; 1990.p.659-701.
- Aronso J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogénesis. Clin Orthop. 1990;241:106-116.
- Canalis E. Effect of growth factors on bone cell replication and differentiation. Clin Orthop. 1985;193:246-263.
- Carter D. Mechanical loading history and skeletal biology. J Biomech. 1987;20:1095-1109.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirianguk S. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta tipo II. Int J Gynaecol Obstet. 1998;61:33-38.
- Goldring M, Goldring S. Skeletal tissue response to cytokines. Clin Orthop. 1990;258:245-278.
- Roodman G. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. J Bone Miner Res. 1995;10(10):1478-1487.
- Plotkin L, Mathov I, Aguirre J, Parfitt A, Manolagas S, Bellido T. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, src kinases and erks. Am J Physiol Cell. 2005;289:633-643.
- Marini J. Osteogénesis imperfecta. En: Nelson's Textbook of Pediatrics. 18ª edición. Filadelfia: Saunders Elsevier editors; 2007.p.237-243.

### CORRESPONDENCIA:

Email: maguisauz@hotmail.com

Dirección: Urb. Santa María Sur. Calle Loma Redonda. Qta. Malonca. Mérida. Edo. Mérida.