



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Patrones clínicos y genéticos

Revisión de nuestra experiencia

Autor:

Pilar Caudevilla Lafuente

MIR de Pediatría de H. Infantil Miguel Servet

Director/es

José Ignacio Labarta Aizpún. Profesor asociado de la Universidad
de Zaragoza

Jesús María Garagorri Otero. Catedrático de Pediatría de la
Universidad de Zaragoza

Universidad de Zaragoza

2013

INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. HERENCIA.....	7
3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
3.3. TIPOS DE OI.....	9
3.4. FISIOLÓGÍA Y REMODELADO ÓSEO.....	16
3.5. DIAGNOSTICO.....	21
3.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	23
3.7. TRATAMIENTO.....	24
3.7.1 Bifosfonatos.....	24
3.7.2 Hormona de crecimiento.....	27
3.7.3 Ortopedia y rehabilitación.....	28
3.7.4 Perspectivas de futuro para la OI. Terapia génica.....	29
4. JUSTIFICACION.....	30
5. OBJETIVOS.....	31
6. MATERIAL.....	31
7. METODO.....	34
8. RESULTADOS.....	35
8.1. TIPO DE OI.....	36
8.2. MOTIVO DE CONSULTA.....	38
8.2.1 OI tipo I.....	38
8.2.2 OI tipo III.....	39
8.2.3. OI tipo IV.....	39
8.2.4. OI tipo VIII.....	40
8.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	41
8.3.1. Características clínicas de los pacientes con OI.....	41
8.3.1.1 OI tipo 1.....	41
8.3.1.2. OI tipo III.....	44
8.3.1.3 OI tipo IV.....	45

8.3.1.4 OI tipo VIII	46
8.3.2. Frecuencia, zona afectada y edad de las fracturas	47
8.3.2.1 OI tipo I.....	47
8.3.2.2 OI tipo III.....	49
8.3.2.3 OI tipo IV	50
8.3.2.5 OI tipo VIII	51
8.3.3 Localización de la fracturas.....	52
8.3.3.1 OI tipo I.....	52
8.3.3.2 OI tipo III.....	53
8.3.3.3 OI tipo IV	54
8.3.3.4 OI tipo VIII	54
8.3.4 Características clínicas en relación a la antropometría al nacimiento.....	55
8.3.4.1 OI tipo I.....	55
8.3.4.2 OI tipo III.....	56
8.3.4.3 OI tipo IV	56
8.3.4.4 OI tipo VIII	57
8.3.5 Características clínicas en relación a la antropometría al diagnóstico.....	58
8.3.5.1 OI tipo I.....	58
8.3.6 Características clínicas en relación a la antropometría en la última exploración física	59
8.3.6.1 OI tipo I.....	59
8.3.6.2 OI tipo III.....	60
8.3.6.3 OI tipo IV	61
8.3.6.4 OI tipo VIII	62
8.4. ALTERACIONES RADIOLOGICAS PRINCIPALES	63
8.4.1 OI tipo I	63
8.4.2 OI tipo III	65
8.4.3 OI tipo IV	65
8.4.4 OI tipo VIII.....	66
8.5. CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON OI.....	67
8.5.1 OI tipo I	67
8.5.2 OI tipo III	68

8.5.3 OI tipo IV	68
8.5.4 OI tipo VIII.....	69
8.5.3 Patrones de herencia de los pacientes diagnosticados de OI	72
8.5.3.1 OI tipo I.....	72
8.5.3.2 OI tipo III.....	82
8.5.3.3 OI tipo IV	85
8.5.3.4 OI tipo VIII	88
8.6 DIAGNÓSTICO	89
8.7. TRATAMIENTO.....	91
8.7.1 Evolución analítica del grupo de tratamiento con Bifosfonatos.....	91
8.7.2 Evolución clínica del grupo de tratamiento	93
8.8. CONSIDERACIONES ESPECIALES	95
9. DISCUSION.....	99
10. CONCLUSIONES	105
11. BIBLIOGRAFIA.....	106

1. RESUMEN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad rara de etiología genética causada por mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I, lo que provoca un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de desarrollar fracturas, en muchos casos con mínimo o sin antecedente de traumatismo.

Se ha diseñado un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de analizar las características clínicas, radiológicas, genéticas, analíticas y de tratamiento de los pacientes de edad pediátrica y adulta controlados con diagnóstico de OI en el Hospital Miguel Servet.

Se han revisado un total de 29 pacientes, 22 niños y 7 adultos, describiendo las principales características clínicas, radiológicas, genéticas y las repercusiones del tratamiento farmacológico en los pacientes que lo han precisado.

Respecto a las manifestaciones clínicas se ha objetivado un mayor grado de afectación en los pacientes con formas más severas (OI tipo III y tipo VIII), seguido de la forma moderada (OI tipo IV) y en último lugar la forma leve de OI (tipo I). El paciente afecto de OI tipo VIII (forma letal) falleció a los 25 días de vida. Esta tendencia a mayor afectación en las formas severas se aprecia también en la gravedad de las alteraciones radiológicas de los pacientes.

Se ha analizado la caracterización genética de los pacientes, siendo el gen más frecuentemente afectado el COL1A1. Cabe destacar la presencia de varios casos en los que no se ha encontrado mutación responsable de la OI, a pesar del diagnóstico clínico y en algunos casos un estudio bioquímico del colágeno tipo I alterado.

El patrón de herencia más frecuente ha sido autosómico dominante en las formas leves y recesivo o mutación de novo en las formas más severas.

En los pacientes que han recibido tratamiento farmacológico se ha observado una mejoría de la clínica (disminución del dolor óseo) y una reducción del número de fracturas tras el inicio del mismo.

Por último destacar que en nuestra experiencia se ha encontrado una gran variabilidad clínica en los pacientes con OI, incluso dentro de un mismo tipo de OI o de una misma familia. Asimismo se ha evidenciado una amplia variabilidad a nivel de las características radiológicas, genéticas y en los tipos de herencia.

2. ABREVIATURAS EMPLEADAS

OI: Osteogénesis imperfecta

BF: Bifosfonatos

n: Número de pacientes

H LARGOS: Huesos largos

FALANGE M: Falange mano

FALANGE P: Falange pie

RN: Recién nacido

IMC: Índice de masa corporal

VCTO: Velocidad de crecimiento

p: Percentil

PM CEFALICO: Perímetro cefálico

FAO: Fosfatasa alcalina ósea

OC: Osteocalcina

PICP: Propéptido C-terminal de Colágeno tipo I

3. INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad de etiología genética, causada por mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I, lo que provoca un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de desarrollar fracturas, en muchos casos con mínimo o sin antecedente de traumatismo.

El colágeno tipo I es la proteína más abundante del hueso, estando también presente a nivel de ligamentos, tendones, dentina, esclerótica y piel.

La matriz ósea normal está compuesta en un 90% de fibras de colágeno tipo I y un 10% de proteínas no colágenas. Los cristales de hidroxapatita, situados en la sustancia fundamental y entre las fibras de colágeno, proporcionan rigidez mecánica y resistencia al hueso, mientras que las fibras de colágeno proporcionan resistencia.

Las personas con OI presentan una menor cantidad y/o menor calidad de colágeno tipo I que las personas no afectadas y por este motivo sus huesos se deforman y/o fracturan con mayor facilidad.

La incidencia exacta de la OI es desconocida. Datos recientes revelan una incidencia de 1 caso por cada 20.000 personas incluyendo todos los niños diagnosticados durante el primer año de vida, y una prevalencia general de 1 caso por cada 10.000 personas¹.

Esta incidencia varía en función de los tipos de OI. La OI tipo I y tipo IV en conjunto representan más de la mitad de los casos de OI (tipo I prevalencia de 3-4 casos por 100000 habitantes). La OI tipo II presenta una incidencia de aproximadamente 1-2 casos por cada 100000 personas, sin embargo los datos de prevalencia no están disponibles debido a la letalidad asociada a este tipo de OI. La OI tipo III tiene una prevalencia de 1-2 casos por cada 100000².

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante una adecuada anamnesis incluyendo los antecedentes familiares, la exploración física, los hallazgos radiológicos y la confirmación mediante el estudio genético y/o bioquímico.

3.1. HERENCIA

La OI es una enfermedad genética en la que hasta un 90% de los casos presentan una herencia autosómica dominante que afecta a los genes que codifican el colágeno tipo I.

En la mayoría de los casos el gen se hereda procedente de uno de los progenitores afectados. En aquellos casos que no presentan antecedentes familiares aparece debido a una mutación de novo. Los genes que con mayor frecuencia determinan la aparición de esta patología son COL1A1 y COL1A2.

El colágeno tipo I está formado por dos cadenas $\alpha 1$ (codificada por el gen COL1A1 en el cromosoma 17) y una cadena $\alpha 2$ (gen COL1A2 en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete GXY, donde G es glicina, X prolina e Y hidroxiprolina. La presencia de glicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable³.

Se han descrito más de 1000 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I (principalmente COL1A1 y COL1A2), afectando aproximadamente en el 90 % de los casos al gen que codifica la cadena $\alpha 1$. Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos⁴:

1. Unas asociadas a delección funcional o inactivación del alelo mutado, siendo normal la expresión del otro alelo, produciendo un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en las formas más leves de OI.
2. Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas α , distorsionando la estructura normal de triple hélice. Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta graves.

Se estima que en un 10% de los casos de OI se deben a casos de OI letal o con grave afectación con herencia autosómica recesiva con mutaciones en varios genes descritos hasta la fecha (PPIB, SERPINH1, FKBP10, PLOD2, SP7, SERPINF1,

CRTAP, Y LERE1)⁵. Recientes investigaciones ha encontrado una mutación recurrente heterocigota en el gen IFITM5, causante de la OI tipo V⁶.

Cabe destacar el elevado riesgo de recurrencia para una pareja sana de tener otro hijo afectado (hasta 5-8 %), siendo muy elevado para corresponder a mutaciones de novo, y muy bajo para una herencia recesiva. Esto se debe a la existencia de un “mosaicismo germinal”, de forma que en un progenitor pueden existir dos líneas celulares diferentes, una con la mutación del colágeno tipo I y otra sin ella, portando la mutación en las células germinales y en un número limitado de células somáticas, por lo que es asintomático (portador mosaico)⁷.

3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La OI destaca por presentar una importante variabilidad clínica con un grado de afectación muy amplio, variando de formas severas a formas más leves incluso dentro de un mismo tipo de OI.

Las manifestaciones clínicas principales son⁸.

- Fracturas y deformidades óseas: Las fracturas aparecen en las diferentes formas clínicas, afectando principalmente a huesos largos. Aparecen con mayor frecuencia en la infancia con mejoría a partir de la 2ª década de la vida. Las deformidades óseas suelen aparecer en las formas más severas afectando principalmente a huesos largos (incurvación, huesos filiformes, arrosariados) y a nivel vertebral (cifoescoliosis).
- Baja talla: Es uno de los signos más frecuentes, con diferente severidad en función de los tipos de OI. Estos pacientes no suelen presentar un déficit de GH, sin embargo algunos estudios defienden que presentan una disminución de la respuesta del eje GH-IGF-I ya sea a nivel hipofisario o a nivel tisular periférico. Estos pacientes suelen presentar un acortamiento de tronco respecto a las extremidades.
- Fenotipo característico: Con frecuencia presentan macrocefalia relativa, frente amplia, facies triangular y prognatismo.

- Hipoacusia: La hipoacusia suelen aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad, alrededor de la 2ª ó 3ª década. Aparece debido a fracturas y aquilosis de la cadena de huesecillos o por la aparición de otoesclerosis.

Un estudio realizado sobre la hipoacusia en la OI demuestra que la pérdida de audición en la OI muestra una fuerte variabilidad intrafamiliar y que existen probablemente otros genes responsables de la expresión de la pérdida de audición en esta enfermedad⁹.

- Escleróticas azuladas: Debido a una alteración del colágeno presente a nivel de las esclera aparece una coloración azulada o grisácea de la misma. Aparece en todos los casos de OI tipo I y IV, y con menor frecuencia en las formas tipo III.
- Dentinogénesis imperfecta: Algunos pacientes con OI presentan decoloración y fragilidad dental. No aparece en todos los casos por lo que se diferencia formas clínicas sin dentinogénesis imperfecta (A) o con dentinogénesis imperfecta (B).
- Aumento de fragilidad capilar: Puede aparecer una mayor facilidad para presentar hematomas o epistaxis. Asimismo presenta mayor riesgo de hemorragia intracraneal o retiniana.
- Trastornos ortopédicos: Destaca la presencia de alteraciones vertebrales, principalmente cifoescoliosis, y de hiperlaxitud articular.
- Otras manifestaciones: Podemos encontrar asociados a los anteriores síntomas neurológicos entre los que destacan la impresión basilar, alteraciones cardiovasculares como insuficiencia aórtica o mitral¹⁰ o alteraciones coronarias, sudoración excesiva, alteraciones renales como hipercalciuria y presencia de aneurismas a nivel abdominal e intracraneal, con riesgo de rotura de estos aneurismas¹¹.

3.3. TIPOS DE OI

Tradicionalmente la clasificación de OI constaba de cuatro principales tipo de OI según el tipo de herencia, las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos (Sillence 1979). En la actualidad se acepta la existencia de hasta 8 formas clínicas diferentes de OI, al identificarse una serie de pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de OI, pero con una serie de rasgos clínicos diferentes de las formas clásicas y que no se

asocian con una mutación en los genes COL1A1 ni COL1A2, describiéndose las nuevas formas clínicas de OI (V, VI, VII y VIII).

Las principales características de cada tipo de OI son (ver tabla 1):

Tipo I:

OI tipo I es la forma más leve y más común de la enfermedad.

Representa el 50% de la población total con osteogénesis imperfecta.

Manifestaciones clínicas principales³:

- Fragilidad ósea leve, relativamente pocas fracturas y mínimas deformidades de extremidades. Pueden no presentar fracturas hasta que inician la deambulación. Tras completarse el crecimiento la incidencia de fracturas disminuye considerablemente. Los intervalos entre las fracturas pueden variar considerablemente.
- Presentan con frecuencia escleróticas azules.
- Por lo general la talla puede ser normal o baja, en comparación con miembros de la familia no afectados, pero en rango de normalidad para la edad.
- Elevada incidencia hipoacusia, desarrollándose principalmente en la edad adulta.
- No suelen presentar Dentinogénesis imperfecta.
- Mayor hiperlaxitud articular que un individuo sano.

Dentro de este tipo existe un variable grado de afectación, desde pocos signos de OI o fracturas hasta múltiples fracturas de huesos largos, compresión de las vértebras y dolor crónico.

La herencia suele ser autosómica dominante o como resultado de una mutación de novo. Es frecuente la aparición de mutaciones espontáneas.

Tipo II:

Es la forma más grave.

Manifestaciones clínicas principales:

- Frecuentes fracturas intrauterinas en cráneo, huesos largos o vertebrales.

- Escleróticas suelen ser de color azul muy oscuro o grisáceas.
- Destaca al nacimiento bajo peso, extremidades acortadas, tórax pequeño, y cráneo de consistencia más blanda, asociando en algunos casos macrocefalia.
- Secundariamente a las malformaciones torácicas presentan hipoplasia pulmonar con importantes problemas respiratorios. Asimismo asocian problemas de deglución.

Este tipo de OI aparece tras una mutación dominante de novo en un gen del colágeno tipo I o por un mosaicismo parental. Se recomienda la realización de asesoramiento genético a los padres de un niño con OI tipo II previo a futuras gestaciones.

Los pacientes afectados de OI tipo II generalmente fallecen a los pocos días o semanas del nacimiento principalmente debido a las complicaciones respiratorias y cardíacas.

Tipo III:

La OI Tipo III es el tipo más grave de aquellos niños que sobreviven el periodo neonatal.

Manifestaciones clínicas principales:

- Al nacimiento destacan la frecuente aparición de múltiples fracturas de huesos largos al nacimiento, incluyendo fracturas costales múltiples.
- Escleróticas azuladas al nacimiento que pueden atenuarse con el paso del tiempo.
- Fenotipo característico con cara triangular, macrocefalia relativa, micrognatia e hipoplasia de huesos faciales.
- Bajo peso y baja talla al nacimiento, retraso de crecimiento importante postnatal, deformidades importantes, de huesos largos arqueados), de columna vertebral (cifoescoliosis de aparición precoz) y de la caja torácica.
- Con frecuencia presentan dentinogénesis imperfecta, pero no en todos los casos.
- Dolores óseos frecuentes

Esta forma clínica está causada por mutaciones dominantes en los genes del colágeno tipo I o por mutaciones de novo; excepcionalmente se han descrito formas de herencia

recesiva y las recurrencias intrafamiliares se deben frecuentemente a la existencia de mosaicismo germinal parental.

Tipo IV:

La OI tipo IV presenta un grado moderado de afectación, con una variación de la severidad desde casos similares a la OI tipo I a casos con mayor afectación, más próximos a la tipo III.

Con frecuencia el diagnóstico suele ser más tardío debido al retraso en la aparición de fracturas.

Manifestaciones clínicas principales¹²:

- Fracturas múltiples que pueden estar presentes al nacimiento
- Escleróticas de color azul claro en la infancia, pudiendo atenuarse con la edad.
- Retraso de crecimiento moderado-grave, con afectación de la talla final en algunos de los casos.
- Incurvación o acortamiento de huesos largos (húmero y fémur) y escoliosis.
- Dentinogénesis imperfecta en algunos casos.

La OI tipo IV tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Muchos casos son el resultado de una mutación de novo.

Tipo V:

La OI tipo V presenta un grado de afectación moderado, similar a la OI tipo IV. Representa el 5% de los casos moderados-graves de OI.

Manifestaciones clínicas principales¹³:

- Fragilidad ósea moderada o severa
- No escleróticas azules
- Hilerpaxitid articular
- Peso y talla normal al nacimiento con posterior desarrollo de retraso del crecimiento.

- La principal característica que la distingue del resto de tipos de OI es la presencia de grandes callos hipertróficos a nivel de focos de fractura o en zonas postquirúrgicas. Estos callos hipertróficos también pueden aparecer espontáneamente.
- Inflamación dolorosa de huesos largos.

En los casos de mujeres afectas de este tipo de OI, previo a la gestación se debe descartar la presencia de callo hipertrófico a nivel del hueso ilíaco.

Tipo VI:

Es un tipo de OI extremadamente raro, con afectación moderada, similar a la OI tipo IV.

Manifestaciones clínicas principales:

- Escleras blancas
- No dentinogénesis imperfecta

La principal característica de este tipo de OI es la presencia de un defecto en la mineralización ósea que respeta el cartílago de crecimiento por lo que requiere la realización de biopsia ósea para su diagnóstico. A pesar de este rasgo característico no se objetiva signos radiológicos de raquitismo.

La herencia de la OI tipo IV es probablemente recesiva, pero aún no ha sido identificada.

Tipo VII o forma con rizomelia:

Se han distinguido dos variantes en este tipo de OI, algunos casos se asemejan a la OI tipo IV y otros a la OI tipo II.

Manifestaciones clínicas principales:

- Fracturas, que pueden estar presentes ya al nacimiento que producen precozmente deformidades con acortamiento de los huesos largos (fémur y húmero)
- Escleras blancas
- No fenotipo característico (cara redondeada, no macrocefalia)

- Baja talla.
- No dentinogénesis imperfecta
- Rizomelia.

La OI tipo VII presenta una herencia autosómica recesiva por mutación en el gen CRTAP. La expresión parcial (10%) de la proteína CRTAP desemboca en el desarrollo de una displasia ósea moderada. La ausencia total de esta proteína a nivel del cartílago ha sido letal en todos los casos identificados.

Tipo VIII:

Este tipo de OI destaca por un fenotipo clínico muy llamativo y severo desde el periodo neonatal, similar a la OI tipo II-III.

- Múltiples fracturas, muchas veces intraútero.
- Escleras blancas
- Importante hipomineralización ósea con gran afectación de la talla.
- Fenotípicamente destaca facies más redondeada y ausencia de macrocefalia, así como proptosis por presentar órbitas poco profundas.
- Deformidades óseas generalizadas destacando torác en forma de “tonel” y rizomelia con defecto de osificación craneal

El patrón de herencia es autosómico recesivo debido a mutaciones en los genes CRTAP y LEPRE1. Es frecuente la presencia de antecedentes de consanguinidad.

En la población de africa occidental las formas severas de OI por afectación del gen LEPRE1 parecen ser igual o más frecuentes que las debidas a mutaciones en los genes del colágeno tipo I¹⁴.

Tabla 1. Tipos de OI¹

Forma Clínica	Herencia	Mutación	Severidad	Manifestaciones Clínicas
Tipo I	AD	Codón de parada prematuro en COL1A1	Leve no deformante	talla normal o moderadamente baja, fracturas prepuberales, no deformidades escleras azuladas, dentinogénesis imperfecta, sordera
Tipo II	AD	Mutación puntual gen COL1A1 ó COL1A2	Letal perinatal	múltiples fracturas al nacimiento (costales y de huesos largos), retraso severo del crecimiento, deformidades de las extremidades y de la caja torácica, escleras oscuras, baja mineralización de la calota, osteoporosis generalizada, platiespondilia, costillas arrosariadas, hipoplasia pulmonar
Tipo III	AD AR	Mutación puntual gen COL1A1 ó COL1A2	Severa, deformante, progresiva	fracturas perinatales, talla muy baja, facies triangular, macrocefalia relativa, escleras grisáceas / azules que varían, dentinogénesis imperfecta, cifoescoliosis, fracturas múltiples en la infancia, deformidades óseas severas de huesos largos, incapacidad motora, dolor crónico
Tipo IV	AD	Mutación puntual g en COL1A1 ó COL1A2	Moderada deformante	talla baja moderada variable, fracturas repetidas, escoliosis leve o moderada, escleras grisáceas o blancas, dentinogénesis imperfecta, deformidades leves o moderadas de las extremidades, capacidad limitada para deambular, hipoacusia moderada
Tipo V	AD	Desconocido	Moderada deformante	talla baja leve o moderada, similar a la tipo IV pero con mineralización de la membrana interósea del antebrazo con limitación de la pronación-supinación, dislocación de la cabeza del radio, callos hiperplásicos, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta
Tipo VI	AR	Desconocido	Moderada deformante / Severa	talla baja moderada, más fracturas que la tipo IV, aplastamiento/fracturas vertebrales con escoliosis, defecto de mineralización con patrón de laminillas óseas en “escama de pez”, acúmulo de osteoide, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta
Tipo VII	AR	CRTAP	Severa deformante / Letal	fracturas congénitas, acortamiento precoz de las extremidades con coxa vara, talla baja, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta, osteopenia generalizada
Tipo VIII	AR	LEPRE1	Severa deformante / Letal	fracturas congénitas, deformidades de las extremidades con acortamiento, talla baja, escleras blancas, no dentinogénesis imperfecta, proptosis, facies redondeada, tórax en “tonel”, osteoporosis generalizada, aplastamiento vertebral, mala osificación de la calota

3.4. FISIOLÓGÍA Y REMODELADO ÓSEO

El mecanismo patogénico principal de las diferentes variantes de la OI es todavía en gran parte desconocido, por ello resulta fundamental continuar la investigación del remodelado óseo normal¹⁵.

El hueso está compuesto de células y matriz extracelular mineralizada, que proporciona apoyo y protección al organismo, constituye el lugar de inserción para los músculos y sirve como almacenamiento para el calcio y el fosfato.

La matriz ósea (osteóide) es secretada por los osteoblastos y se compone de colágeno de tipo I y un conjunto de sustancias compuesto por proteoglicanos y glicoproteínas no colágenas.

La resorción de la matriz ósea se lleva a cabo por los osteoclastos y es importante para la adaptación al crecimiento, la reparación ósea y la movilización mineral. El cartílago mineralizado es sustituido por hueso por el proceso de remodelado. Durante la vida, el hueso es remodelado por acción de osteoblastos y osteoclastos, que sustituye hueso viejo por nuevo.

El ciclo de remodelado óseo en el hombre se completa en 3-6 meses, y predomina la duración de la fase formativa (meses) sobre la resortiva (días). La periodicidad con la que ocurren los episodios de formación y resorción representa la frecuencia de activación y constituye el principal factor determinante del remodelado esquelético total.

En condiciones normales, existe un acoplamiento entre los fenómenos de formación y resorción, por lo que la masa ósea permanece estable. Cuando existe un desacoplamiento, generalmente con predominio de los fenómenos de resorción, aparece la pérdida de masa ósea.

Diversos estudios reflejan que el hueso de los pacientes con OI presenta una disminución de su espesor debido a una síntesis tardía de hueso perióstico, con trabéculas óseas disminuidas en número y grosor. En la OI la formación ósea global está incrementada, a pesar de existir un aumento de resorción ósea.

Marcadores de remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos u osteoclastos, o bien sustancias producidas durante la formación o la degradación del colágeno tipo I, la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso. Estas proteínas son liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de formación y/o resorción ósea, pudiendo ser determinadas posteriormente en sangre y en orina. Los marcadores relacionados con los osteoblastos, y que reflejan actividad osteoblástica, son denominados marcadores de formación ósea y los relacionados con los osteoclastos, se denominan marcadores de resorción ósea¹⁶.

La mayor importancia de los marcadores óseos está en su habilidad para detectar cambios en el metabolismo óseo. Esto va a permitir monitorizar el tratamiento antirresortivo en los pacientes afectos de OI y observar los cambios más rápidamente que lo que permite la medición de la densidad mineral ósea.

Los marcadores de remodelado óseo se pueden clasificar en:

Marcadores de formación

En Suero:

- Fosfatasa alcalina total (FA)
- Fosfatasa alcalina ósea (FAo)
- Osteocalcina (BPG)
- Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP)
- Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP)

Marcadores de resorción

En Suero:

- Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
- Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)

En Orina:

- Excreción urinaria de calcio
- Hidroxiprolinuria

- Piridolina (Pyd)
- Deoxipiridolina (D-Pyd)
- Telopéptido C-terminal del colágeno crosslink (CTx)
- Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I crosslink (NTx)

Marcadores de formación ósea

El mayor producto sintetizado por el osteoblasto es el colágeno tipo I. Sin embargo, los osteoblastos sintetizan otras proteínas no colágenas, dos de ellas son utilizadas como marcadores de formación ósea:

- Fosfatasa alcalina (FA) y Fosfatasa alcalina ósea (FAo)

Se conocen 5 isoenzimas diferentes (hepática, renal, ósea, intestinal y placentaria), y su actividad en plasma es la resultante de la suma de las cinco.

La isoenzima ósea (50% del total) es una proteína producida por el osteoblasto, y su medida refleja fielmente la actividad osteoblástica. Es el único marcador que no se encuentra influido por la variación diurna debido a su larga vida media.

Esta enzima se encuentra aumentada durante la fase de formación ósea en la infancia y en la adolescencia, y disminuye en la edad adulta sin apreciarse diferencias entre sexos. Asimismo se eleva en los trastornos metabólicos que cursan con aumento del remodelado óseo y en mujeres al llegar la menopausia.

- Osteocalcina (Bone gla protein o BGP)

Es una proteína no colágena secretada por el osteoblasto. Es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular.

Las concentraciones séricas de osteocalcina son mayores en niños y adolescentes, con un pico máximo en la pubertad. En el adulto permanecen estables, evidenciándose un aumento en mujeres a partir de la menopausia y en varones a partir de los 60 años.

Esta proteína se encuentra elevada en situaciones con recambio óseo acelerado, y se considera el mejor marcador de remodelado óseo.

- Péptidos de extensión del procolágeno tipo I

Su concentración sérica refleja los cambios en la síntesis de las nuevas moléculas de colágeno procedentes de los osteoblastos y los fibroblastos. Se debe tener en cuenta que no todo el procolágeno tipo I circulante procede del hueso, ya que éste también forma parte de otros tejidos como piel, encías, tendones, cartílago, intestino, etc...

Estos péptidos de extensión del procolágeno tipo I se denominan propéptidos carboxiterminales del procolágeno tipo I (PICP) y propéptidos aminotermiales del procolágeno tipo I (PINP) y se corresponden con el proceso de formación ósea¹⁷.

Marcadores de resorción ósea:

- Excreción urinaria de calcio

La excreción urinaria de calcio proporciona información sobre la tasa de resorción ósea. Se trata de un marcador de baja sensibilidad ya que se encuentra influida por múltiples factores como la ingesta cálcica, la absorción intestinal de calcio o el umbral renal de calcio por lo que su principal utilidad clínica es en casos de resorción ósea marcada.

- Hidroxiprolina

La hidroxiprolina es una forma hidroxilada del aminoácido prolina y se encuentra principalmente en el colágeno donde representa el 13% de su volumen. La hidroxiprolina libre excretada en orina se utiliza como marcador de remodelado óseo.

- Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)

Es el único de los marcadores de remodelado que evalúa la actividad directa del osteoclasto ya que el resto de los marcadores de resorción son indicadores del grado de destrucción de la matriz ósea.

Se encuentra elevada en situaciones de aumento de turnover óseo, pero su especificidad y sensibilidad son bajas, ya que otras células también presentan actividad TRAP.

- Piridinolina y Desoxipiridinolina

Son los dos principales aminoácidos que dan estabilidad y fuerza al colágeno en el hueso.

La piridinolina se encuentra principalmente en el cartílago y en niveles bajos en el hueso. La desoxipiridinolina se encuentra casi exclusivamente en la dentina y en el colágeno tipo I del hueso, por lo que es un excelente marcador de pérdida ósea.

La excreción de ambas está aumentada en todas las situaciones que cursan con un incremento de remodelado óseo.

- Telopéptidos carboxiterminales (ICTP, CTX) y aminoterminales (NTX) del colágeno

Ambos han mostrado una correlación significativa con la densidad mineral ósea y se consideran marcadores sensibles y específicos de la actividad osteoclástica.

Estudios realizados en modelos murinos con fenotipo de fragilidad ósea similar a la OI muestran una mayor actividad de resorción en comparación con las células sanas, lo que contribuye a la disregulación de la remodelación ósea en la OI¹⁸.

Limitaciones del uso de los marcadores de remodelado óseo¹⁶

1. La determinación de los marcadores de resorción ósea se realiza habitualmente en la orina, lo que obliga a ajustarlos según la excreción de creatinina.

Esto tiene algunas limitaciones ya que, junto a la variabilidad de los propios marcadores, hay que añadir la variabilidad en la determinación de creatinina.

2. Algunos marcadores de turnover óseo presentan un ritmo circadiano, lo cual obliga a tenerlo en cuenta a la hora de realizar la extracción de la muestra.

3. La mayoría de los marcadores de turnover óseo se correlacionan positivamente con la edad, excepto desde la adolescencia hasta los 25 años, en que la fase de consolidación del esqueleto se ha completado. Por ello, el clínico debe conocer los rangos de referencia de cada marcador en función de la edad.

4. Es importante conocer que los diferentes marcadores pueden estar aumentados o disminuidos en función de distintas enfermedades, o tener una respuesta diferente en función de la administración de determinados tratamientos farmacológicos.

5. Por último, hay que tener en cuenta la variabilidad inter e intraanálisis, así como la variabilidad de cada paciente. En términos generales, se estima que la variabilidad de los marcadores óseos urinarios es del 20-30%, mientras que los marcadores determinados en el suero presentan una variabilidad del 10-15%.

3.5. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico, basado en los hallazgos de la exploración física, las alteraciones radiológicas características y la frecuente existencia de antecedentes familiares.

Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI³⁴.

1. Clínica. Historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares.
2. Hallazgos radiológicos. Cabe destacar la presencia de fracturas incluso sin antecedente traumático, osteopenia variable en función de la gravedad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.
3. Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Confirma el diagnóstico. Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal, con la limitación de que en un 10 % de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal.
4. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. Se objetiva una disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves predomina la resorción.
5. Densidad mineral ósea. Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular el hueso es mayor. Estos procedimientos son especialmente útiles en población pediátrica¹⁹. También se puede analizar la densidad mineral ósea mediante ultrasonidos, método poco invasivo y fácil de aplicar principalmente en la edad pediátrica.
6. Biopsia ósea. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica. La biopsia puede dar información que no puede obtenerse de otra manera y ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes de la OI son¹:

- Fracturas y deformidades óseas
- Rarefacción osteoporótica progresiva
- Corticales finas o casi ausentes
- Acortamiento, de predominio proximal, de los miembros inferiores
- Incurvación de extremidades: fémur en “cayado de pastor”, tibia en “vaina de sable”
- Huesos largos de aspecto grácil con diáfisis delgadas y metáfisis comparativamente ensanchadas
- Deformidades de los huesos largos: peroné acintado y filiforme, angulaciones óseas
- Acortamiento del tronco
- Reducción de la altura de los cuerpos vertebrales: platiespondilia, cuerpos vertebrales bicóncavos
- Desarrollo de cifoescoliosis progresiva con deformidad de la caja torácica
- Bóveda craneal mal osificada
- Huesos wormianos o patrón mosaico a lo largo de las suturas lambdoidea y sagital
- Aumento del diámetro bitemporal con diámetro vertical disminuido
- Platibasia e impresión basilar
- Tronco con costillas finas
- Fémures cortos y anchos al nacimiento “arrugados”
- Costillas “arrosariadas” al nacimiento por fracturas costales
- Tórax pequeño y acampanado
- Ilíacos y pubis cortos
- Callo hiperplásico

3.6. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ante una sospecha de OI se debe relizar el diagnóstico diferencia con una serie de patologías:

- Síndrome de Bruck: síndrome congénito de fragilidad ósea que cursa con múltiples fracturas y contracturas articulares. No se ha encontrado ninguna mutación en los genes COL1A1 y COL1A2.
- Osteoporosis idiopática juvenil: forma no hereditaria y transitoria de osteoporosis de la infancia que no asocia manifestaciones extraesqueléticas y que se presenta en la época prepuberal en un niño por lo demas sano; habitualmente presentan recuperación espontánea tras 4-5 años.
- Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma: también conocido como “forma ocular” de la OI. Destaca por presentar un fenotipo leve-moderado de la enfermedad asociado a ceguera debida a hiperplasia del vítreo, opacidad corneal y glaucoma secundario.
- Maltrato infantil: es una causa frecuente de fracturas en la infancia, especialmente en los primeros años de la vida. La diferenciación entre una forma leve de OI y un maltrato infantil puede ser difícil de realizar, especialmente si no hay antecedentes familiares positivos de OI.

Puede ser necesaria la para realización de estudio de densidad mineral ósea mediante DEXA para valorar si existe una disminución de esta.

Puede ser necesario realizar estudio bioquímico de la producción de colágeno tipo I para diferenciar ambas patologías.

- Síndrome de Cole-Carpenter: cursa con fragilidad ósea, craneosinostosis y afectación ocular. Al nacimiento son niños normales, desarrollando múltiples fracturas metafisarias, baja talla, osteoporosis generalizada, craneosinostosis, hidrocefalia, proptosis ocular y dismorfia facial. Estos pacientes evolucionan hacia una baja talla severa, afectación ósea importante con incapacidad para la deambulación autónoma.
- Otras patologías: displasia fibrosa polioestótica, hiperfosfatasa idiopática recesiva (enfermedad de Paget juvenil), displasias óseas neonatales con miembros cortos y debilidad ósea e hiperparatiroidismo neonatal.

3.7. TRATAMIENTO

En la infancia el objetivo principal del tratamiento en pacientes con formas severas de OI es reducir el número de fracturas, evitar la deformidad de los huesos largos y la aparición de cifoescoliosis y mejorar finalmente la capacidad funcional motora de los pacientes²⁰.

Dada la gran variabilidad clínica, son las manifestaciones clínicas las que establecen el tipo de OI por lo que el tratamiento está orientado a mejorar estos síntomas.

3.7.1 Bifosfonatos

Los bisfosfonatos son la base del tratamiento farmacológico para la prevención de fracturas. En la OI su indicación se fundamenta como inhibidores de los fenómenos de resorción ósea.

Los BF tienen dos acciones fundamentales:

- inhibición de la calcificación (a dosis altas)
- inhibición de la resorción ósea

El mecanismo de inhibición de la mineralización normal y ectópica se debe a que inhiben la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico, bloquean la formación de los cristales de hidroxiapatita y retrasan su disolución²¹.

El bifosfonato más utilizado en los diferentes estudios ha sido el pamidronato intravenoso (3-amino-1-hidroxipropilideno-bifosfonato).

Pamidronato iv:

La mayoría de la información sobre el uso de bisfosfonatos en OI proviene de estudios no controlados de infusiones cíclicas de pamidronato en niños con OI. Estos estudios reflejan un aumento de la densidad mineral ósea con disminución de la tasa de fracturas y mejoría de las capacidades funcionales, movilidad, deambulación, un alivio importante del dolor crónico, sin efectos negativos sobre la curación de la fractura o la velocidad de crecimiento en la mayoría de los estudios, incluso en niños de menor edad^{22, 23}.

El pamidronato se administra por vía intravenosa en ciclos de tres días consecutivos de dos a cuatro meses con intervalos de dosis que oscilan entre 0,5 a 1 mg / kg / día, dependiendo de la edad, con una dosis anual de 9 mg/kg²⁰.

Durante el tratamiento con pamidronato la densidad mineral ósea vertebral aumenta más rápidamente que en los casos no tratados, debido a una mayor densidad mineral ósea y a un aumento de la altura de los cuerpos vertebrales. Este incremento de la densidad mineral ósea se mantiene estable tras la suspensión del tratamiento²⁴.

El grupo de pacientes que más se puede beneficiar a priori son aquellos por debajo de 2 años de edad ya que presentan un mayor ritmo de crecimiento y de remodelado óseo que les hace más sensibles al tratamiento²⁵.

La experiencia indica que gracias al incremento significativo que se produce en la masa ósea los BF posibilitan la realización de intervenciones ortopédicas orientadas a estabilizar la columna y los huesos largos y así, retrasar o evitar la aparición de deformidades y/o cifoescoliosis. Ocasionalmente y en pacientes aislados se ha observado un incremento en el número de fracturas que posiblemente sea debido a la mayor movilidad y actividad física que alcanzan con el tratamiento^{26, 27, 28}.

No presenta efectos negativos sobre la calidad del hueso formado o en la curación de fracturas a pesar de la reducción significativa de la tasa de recambio óseo con el tratamiento.

Se debe reservar su uso para pacientes en los que los beneficios superen los potenciales riesgos a largo plazo (deformidades de los huesos largos, fracturas vertebrales por compresión, y ≥ 3 fracturas por año), ya que los efectos a largo plazo de este tratamiento son desconocidos.

El máximo beneficio se consigue en los primeros 2-4 años de tratamiento.

Un estudio realizado analizando los efectos a largo plazo de este tratamiento con un muestra de 28 pacientes objetivó un aumento gradual en la densidad ósea, con mejoría de las variables del metabolismo óseo en suero (fosfatasa alcalina, osteocalcina, péptido C-terminal de procolágeno I, colágeno I teleopeptide) y en orina (desoxipiridinolina) lo que refleja una disminución del recambio óseo. Todos los pacientes experimentaron efectos clínicos beneficiosos, más importante en los pacientes de menor edad, con mejoría del dolor y de la movilidad sin efectos secundarios significativos²⁹.

La respuesta al tratamiento con pamidronato no muestra ninguna correlación con la presencia o no de una mutación en el gen del colágeno tipo I, con el tipo de mutación ni con la clase de cadena α que se afecta, por lo que el beneficio terapéutico es independiente del genotipo del paciente.

Respecto a la duración del tratamiento con bifosfonatos cabe destacar que no existe consenso acerca de la duración del tratamiento y las indicaciones para suspender el mismo.

Un estudio realizado para analizar la evolución tras la supresión del tratamiento con Bifosfonatos la resorción ósea fue mayor tras suspender el tratamiento, siendo significativamente menor que en individuos sin tratamiento. La masa mineral ósea continuó aumentando de manera similar al grupo que continuó tratamiento con Pamidronato iv, sin objetivarse una mayor incidencia de fracturas³⁰.

Previo al inicio del tratamiento se deben estudiar los niveles de calcio y Vitamina D y completar su aporte a las necesidades del niño en caso de déficit. Asimismo se deben estudiar otros marcadores de la homeostasis del calcio (fósforo, hormona paratiroidea, etc...) y la función renal²⁰.

Se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes en tratamiento con Pamidronato iv con controles periódicos del proceso de mineralización y crecimiento óseo, siempre estudiando los niveles de calcio antes de cada infusión intravenosa para garantizar que no existe hipocalcemia.

Se han objetivado una serie de efectos adversos durante o tras la infusión del pamidronato iv³¹:

1. Síndrome pseudogripal: fiebre, mialgias, malestar general, erupción cutánea o vómitos después de la primera administración de Pamidronato. Es poco probable que ocurra con dosis posteriores.
2. Aumento rápido de peso
3. Uveítis: este efecto adverso se resuelve tras la supresión del tratamiento.
4. Dificultad respiratoria en niños menores de dos años

El tratamiento con bifosfonatos debe ir acompañado de tratamiento fisioterapéutico y del resto de tratamientos multidisciplinarios.

Es obvio que no es un tratamiento curativo de la enfermedad por lo que los pacientes deben estar bien informados sobre sus ventajas e inconvenientes y es aconsejable un consentimiento informado explícito por parte de los pacientes y/o sus familiares.

3.7.2 Hormona de crecimiento

La GH tiene un efecto positivo sobre el hueso en crecimiento y la renovación ósea, estimulando la síntesis de colágeno, la adquisición de una determinada masa ósea y el crecimiento longitudinal del hueso. Sin embargo, durante los primeros 6 meses de terapia con GH en pacientes con Déficit de GH, la resorción ósea es generalmente mayor que la formación y se objetiva un aumento de los marcadores de resorción.

La GH estimula el metabolismo fosfocálcico, incrementando la hidroxilación renal de la vitamina D y aumenta la absorción intestinal de calcio y fosforo.

A nivel de los osteoblastos presenta una acción positiva sobre el metabolismo del colágeno, estimulando la síntesis y proliferación del mismo y la síntesis de osteocalcina y de otras proteínas de la matriz extracelular facilitando la aposición y mineralización ósea. Asimismo estimula la expresión de IGF1 y IGFBP-3, que a su vez regula la síntesis de colágeno de tipo I. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas³².

Paralelamente a estos efectos, la GH tiene efectos indirectos que benefician la ganancia de masa ósea como son el incremento de la masa muscular y de la fuerza, ya que la actividad muscular estimula la aposición cálcica y la formación de hueso nuevo.

Estudios realizados acerca del el uso de GH en el tratamiento de la OI demuestran que el tratamiento incrementa significativamente la velocidad de crecimiento sin evidenciarse una aceleración de la edad ósea, aumenta el remodelado óseo con un mayor incremento de los marcadores de formación que los de resorción ósea, produce una ganancia significativa de densidad mineral ósea lumbar, todo ello sin aumentar el riesgo de fracturas. Asimismo se ha descrito un mayor efecto de este tratamiento en la OI tipo IV que en la tipo III³³.

Sin embargo cabe destacar que algunos estudios si han evidenciado un aumento del número de fracturas tras tratamiento con GH.

El tratamiento combinado de GH y Bifosfonatos en la OI puede ser una opción terapéutica ya que ambos actúan favoreciendo la ganancia de contenido mineral óseo

por mecanismos distintos y complementarios; mientras que la GH favorece fundamentalmente los procesos de formación ósea los BF inhiben la resorción ósea.

Hay poca experiencia acerca del tratamiento con GH en pacientes con OI, por lo que su indicación no está generalizada y no existe acuerdo sobre su uso, por tanto se debe valorar su indicación individualizando cada caso.

3.7.3 Ortopedia y rehabilitación

El tratamiento rehabilitador se debe iniciar de manera precoz y supone una parte fundamental del tratamiento. Su objetivo es estimular la realización de ejercicios musculares isotónicos en condiciones aeróbicas y estabilizar las articulaciones. Desde la primera infancia debe iniciarse una fisioterapia racional incluso en las formas severas.

El ejercicio activo tonifica la musculatura y estimula la mineralización ósea; la experiencia indica que el aumento de la masa muscular se acompaña de un aumento de la aposición ósea y de una disminución del número de fracturas.

Los niños con formas leves y moderadas de OI tienen la capacidad de deambular de manera autónoma; sin embargo presentan con frecuencia fatiga, disminución de la capacidad de ejercicio o intolerancia al mismo, lo que limita en ocasiones sus actividades cotidianas. El ejercicio puede mejorar el nivel de las actividades de la vida diaria y la autoestima en muchos de estos niños³⁴.

Muchos pacientes con formas severas están confinados a una silla de ruedas y a pesar de ello tienen fracturas recidivantes. Para estos pacientes la combinación de un programa de rehabilitación y de medidas ortopédicas puede hacer mejorar su situación y aumentar su independencia y autonomía.

Las fracturas deberán ser tratadas oportunamente y debe procurarse, lo antes posible, una adecuada movilización después de cada una de ellas ya que el reposo intensifica la osteoporosis y facilita la producción de nuevas fracturas.

Para las correcciones de las deformidades de los miembros se realizan osteotomías con enclavamientos intramedulares. La implantación de clavos telescópicos permite el crecimiento longitudinal del hueso, evita deformidades y reduce el número de fracturas.

3.7.4 Perspectivas de futuro para la OI. Terapia génica.

La OI es una enfermedad debida a una alteración genética, por lo que se están planteando alternativas de tratamiento a este nivel, con el objetivo de conseguir un tratamiento curativo.

Existen dos tipos de abordaje de este tratamiento genético:

- Transplante de médula ósea con el objetivo de sustituir las células mutadas por células normales. El transplante alogénico HLA idéntico de médula ósea se ha desarrollado con el objetivo de que las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea se transformen en osteoblastos a nivel del esqueleto y permitan una síntesis normal de colágeno tipo I.
- Inhibición de la expresión del gen mutado o de su producto génico a través de la disminución o silenciamiento del alelo que contiene la variante causal.

Este tratamiento supone la eliminación o corrección de los alelos afectados consiguiendo mutaciones nulas heterocigotos en los genes COL1A1 y COL1A2 obteniendo pacientes con síntomas mínimos o sin enfermedad³⁵.

El principal inconveniente de esta alternativa es la necesaria especificidad ya que el alelo no mutado o intacto debe ser respetado.

Se han realizado múltiples estudios inicialmente en ratones con un fenotipo de fragilidad ósea similar a la OI, han objetivado un aumento de síntesis de hasta un 20% de colágeno tipo I y han reducido la mortalidad perinatal de los ratones con OI dominante. Estudios realizados en humanos reflejan signos de remodelado óseo, aumento de la masa mineral ósea, presentaron una mejoría en la velocidad de crecimiento y una reducción de la frecuencia de fracturas. Sin embargo existe la limitación de una insuficiente duración del tratamiento y un número escaso de pacientes a los que se ha realizado este procedimiento³⁶.

Todavía existe escasa experiencia respecto a estos tratamientos que se encuentran todavía en fase experimental, pero suponen una mayor esperanza de un tratamiento curativo de estos pacientes.

4. JUSTIFICACION

La OI es una enfermedad rara con una baja incidencia y en la que se han descrito hasta la fecha hasta 8 tipos con unas características propias para cada uno y múltiples genes implicados en su etiología. Estos factores desemboca en que el manejo de estos pacientes varíe ampliamente en función del grado de afectación y la severidad de su OI.

Nos encontramos ante casos muy llamativos de fácil diagnóstico y en contrapunto pacientes con una afectación leve en el que la sospecha clínica y el diagnóstico es más complicado.

Este estudio se ha diseñado con el objetivo de revisar las características de esta patología en nuestro medio y analizar esta gran variabilidad clínica incluso dentro de un mismo tipo de OI.

Existen múltiples estudios acerca de los tratamientos disponibles para estos pacientes. Se pretende revisar los pacientes que han precisado tratamiento en nuestro medio y los efectos en los pacientes controlados con OI.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Realizar una revisión de los pacientes controlados con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta en el Hospital Universitario Miguel Servet.

Objetivos secundarios:

1. Estudiar las características clínicas (fenotipo, características de las fracturas, rasgos antropométricos) del grupo de pacientes con OI.
2. Evaluar los hallazgos radiológicos (osteoporosis, deformidades vertebrales, deformidades de huesos largos, deformidades torácicas y otras alteraciones radiológicas) de los pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.
3. Revisar los resultados del estudio genético y los patrones de herencia en los pacientes controlados con osteogénesis imperfecta.
4. Evaluar los pacientes afectados de OI que han recibido tratamiento farmacológico, sus marcadores de remodelado óseo en sangre y orina y las repercusiones clínicas del tratamiento.

6. MATERIAL

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional descriptivo.

Población a estudio:

Se han recopilado los pacientes controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta, así como aquellos pacientes en edad adulta controlados por este mismo motivo en la consulta de Reumatología del mismo centro.

La muestra consta de 29 pacientes (n=29). Previamente se han excluido 3 pacientes que a pesar de cumplir el criterio de diagnóstico de sospecha de OI, no constaba seguimiento en ninguna unidad hospitalaria en su historia clínica ni aparecía registro clínico, genético ni radiológico de su patología.

Variables a estudio:

Para la obtención de los datos se han revisado las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

Variables cualitativas:

- Sexo
- Tipo de OI
- Manifestaciones clínicas de la OI (sordera, hiperlaxitud articular, fragilidad capilar, escleras azuladas, dentinogénesis imperfecta, talla baja, dolores óseos, deformidades óseas de huesos largos y vertebrales)
- Edad de aparición de la primera fractura: neonatal (previo o durante el parto, o primeros días tras el parto), lactante (de 1 mes a 3 años), prepubertad (de 3 a 11 años), pubertad (de 11 a 15 años), adulto (mayor de 15 años).
- Alteraciones radiológicas principales (osteoporosis, deformidades vertebrales, deformidades de huesos largos, deformidades torácicas y otras alteraciones)
- Antecedentes familiares
- Estudio genético del paciente
- Tipo de diagnóstico (clínico, bioquímico, genético)
- Tratamiento con bifosfonatos solo o en combinación con GH
- Evolución clínica tras el inicio de tratamiento con bifosfonatos (dolor óseo)

Variables cuantitativas:

- Edad
- Edad al diagnóstico
- Número total de fracturas
- Número de fracturas al diagnóstico
- Huesos fracturados en cada paciente a lo largo de la evolución y huesos más frecuentemente afectados en cada tipo de OI
- Características antropométricas al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) expresada en SDS ajustado a la edad gestacional y sexo, características

antropométricas en último control clínico (peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento) expresadas en SDS para la edad y sexo

- Estudio bioquímico: calcio (expresado en mg/dL), fósforo (expresado en mg/dL), PTH (expresada en pg/mL), estudio de remodelado óseo: 25 OH Vitamina D expresada en ng/mL, cociente calcio/creatinina en orina, fosfatasa alcalina ósea (expresada en U/L), osteocalcina (expresada en ng/mL), propéptido C terminal de Colágeno tipo I (expresado en ng/mL), hidroxiprolina en orina (expresada en mg/L), piridinolinas en orina (expresado en nmol/L), cociente hidroxiprolina/creatinina en orina (expresado en mg/mgCr), cociente piridinolinas/creatinina en orina (expresado en nmol/mmol) en los pacientes en tratamiento con Bifosfonatos
- Evolución clínica tras el inicio de tratamiento con bifosfonatos: número de fracturas en año previo y en año posterior a iniciar tratamiento con bifosfonatos
- Valores de densidad mineral ósea (por US y por DEXA) en año previo y año siguiente a tratamiento con Bifosfonatos.

7. METODO

En este estudio se han analizado una serie de características mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes controlados con diagnóstico de OI:

1. Características clínicas: hipoacusia, hiperlaxitud articular, escleras azuladas, fragilidad capilar, dentinogénesis imperfecta, fenotipo, talla baja, dolor óseo, deformidades a nivel vertebral, deformidades de huesos largos. Así como la antropometría al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico) y en la última exploración física (peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento).
2. Densidad mineral ósea: realizada por DEXA lumbar expresada en Z score o masa vertebral de L1 a L4 y DMO por ultrasonidos, ambas exploraciones complementarias realizadas en nuestro centro.
3. Analítica de sangre y orina: calcio, fósforo, PTH, 25 OH Vitamina D, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, propéptido C terminal de Colágeno tipo I, en suero y cociente calcio/creatinina en orina, hidroxiprolina en orina, piridinolina en orina, cociente hidroxiprolina/creatinina en orina, cociente piridinolina/creatinina en orina. Estudios realizados en el laboratorio de bioquímica del HUMS.
4. El estudio bioquímico de la estructura del colágeno tipo I, realizado en el Hospital Infantil de Zürich tras recogida de muestra de biopsia de piel.
5. El estudio genético (estudio de mutaciones en los genes COL1A1, COL1A2 y otros genes) ha sido realizado en un laboratorio externo, el laboratorio Reference.

8. RESULTADOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes en seguimiento en la Unidad de Endocrinología pediátrica y en la unidad de Reumatología del Hospital Miguel Servet

La muestra a estudio consta de 29 pacientes (n=29), 22 de ellos controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Miguel Servet y 7 de ellos en la Unidad de Reumatología del mismo centro.

Los pacientes afectos de edad adulta se mostrará marcados con un *.

Respecto a la distribución por sexos el 37,9% de los pacientes son varones (11 casos) y el 62,1% mujeres (18 casos), con edades comprendidas entre 40 días y 54,5 años.

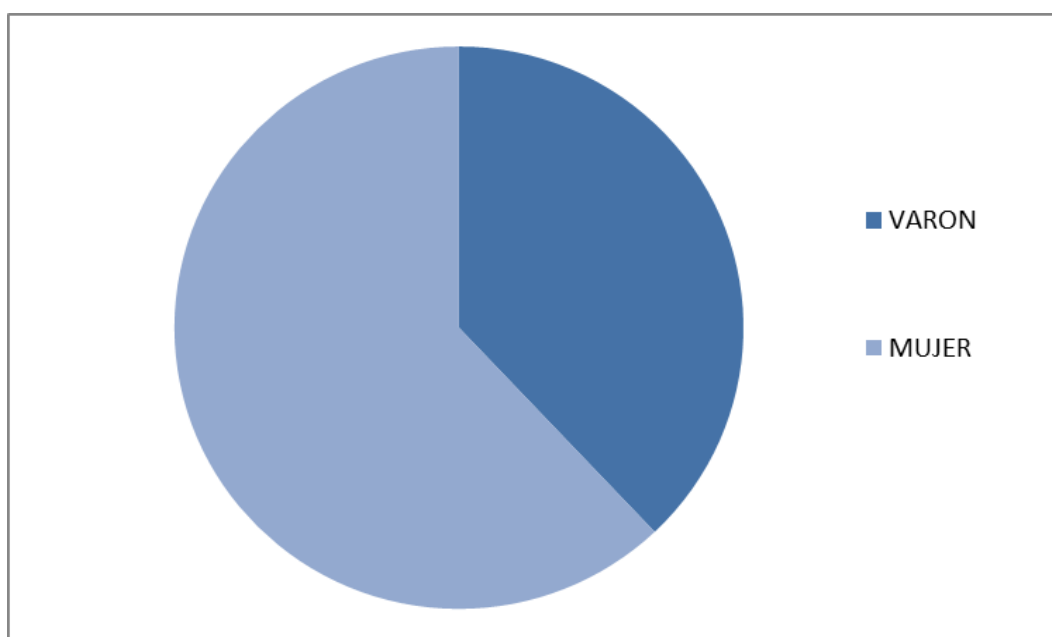


Gráfico distribución por sexos

La media de edad actual de todos los pacientes es de 18,2 años (mínimo 0,09, máximo 54,6 años) con una desviación típica de 14,4; datos disponibles de 27 pacientes.

Los pacientes con **OI tipo I** actualmente tienen una edad media de 18,6 años (mínimo 6,3, máximo 54,6 años), con una desviación típica de 14,6. Datos disponibles en 13 pacientes.

Los pacientes con **OI tipo III** tienen actualmente una edad media de 12,8 años (mínimo 0,09, máximo 24 años) con una desviación típica de 12,03. Datos disponibles en todos los pacientes.

La media de edad del grupo de pacientes con **OI tipo IV** en el momento de la revisión es de 21 años (mínimo 4,3, máximo 40,4 años) con una desviación típica de 16,4. Datos disponibles de todos los pacientes con este tipo de OI.

La edad media al diagnóstico del total de pacientes controlados por OI fue de 5,2 años (mínimo 0, máximo 51,5 años) con una desviación típica de 11,07. Se disponen datos de 22 de los pacientes con OI.

La media de edad al diagnóstico del grupo de pacientes con **OI tipo I** fue de 8,1 años (mínimo 0,4, máximo 51,55 años), con una desviación típica de 13,1. Datos disponibles de 14 pacientes (no datos de pacientes adultos).

La media al diagnóstico de los pacientes con **OI tipo III, IV y VIII** fue de 0 años, ya que todos los pacientes de los que se dispone esta información fueron diagnosticados al nacimiento. Datos disponibles de todos los pacientes con OI tipo III y VIII, y de 4 pacientes con OI tipo IV (no información de pacientes adultos).

8.1. TIPO DE OI

Atendiendo a la categorización clínica 18 pacientes corresponden a OI tipo I (62,1%), 3 pacientes a OI tipo III (10,3%), 7 pacientes a OI tipo IV (24,1%) y 1 paciente a OI tipo VIII (3,4%).

Tabla 2. Tipos de OI

CASO	TIPO I	TIPO III	TIPO IV	TIPO VIII
CASO 1 (MFM)	X			
CASO 2 (LGN)	X			
CASO 3 (JSG)	X			
CASO 4 (CFC)		X		
CASO 5 (STA)			X	
CASO 6 (MNL)	X			
CASO 7 (CCS)	X			
CASO 8 (ASL)			X	
CASO 9 (DPC)	X			
CASO 10 (DSR)	X			
CASO 11 (DLL)			X	
CASO 12 (ASI)		X		
CASO 13 (PRL)	X			
CASO 14 (YB)	X			
CASO 15 (ESG)	X			
CASO 16 (ISG)	X			
CASO 17 (EFM)	X			
CASO 18 (MD)			X	
CASO 19 (AGA)	X			
CASO 20 (CMB)		X		
CASO 21 (GSR)	X			
CASO 22 (SL)				X
CASO 23 (JSP)*	X			
CASO 24 (ULR)*			X	
CASO 25 (ASV)*			X	
CASO 26 (MGM)*	X			
CASO 27 (JPP)*			X	
CASO 28 (JGL)*	X			
CASO 29 (DMF)*	X			

8.2. MOTIVO DE CONSULTA

A continuación se analiza el motivo de consulta de los pacientes divididos en grupos según el tipo de Osteogénesis imperfecta

8.2.1 OI tipo I

La tabla 3 manifiesta el motivo de consulta en los pacientes con OI tipo I.

Tabla 3. Motivo de consulta en pacientes con OI tipo I

CASO	ESTUDIO FAMILIAR	FRACTURAS REPETIDAS	FRACTURAS NEONATALES	OTROS
CASO 1 (MFM)				DOLOR DE ESPALDA
CASO 2 (LGN)				FALLO DE MEDRO
CASO 3 (JSG)				HIPOTONIA RETRASO CIERRE FONTANELA FRACTURAS REPETIDAS
CASO 6 (MNL)				PIES ZAMBOS
CASO 7 (CCS)		X		
CASO 9 (DPC)		X		
CASO 10 (DSR)		X		
CASO 13 (PRL)		X		
CASO 14 (YB)		X		
CASO 15 (ESG)	X			
CASO 16 (ISG)	X			
CASO 17 (EFM)	X			
CASO 19 (AGA)		X		
CASO 21 (GSR)	X			
CASO 23 (JSP)*		X		
CASO 26 (MGM)*		X		
CASO 28 (JGL)*	X			
CASO 29 (DMF)*	X			

El motivo de consulta más frecuente en la OI tipo I es las fracturas repetidas en un 44,4% de los casos, seguido de el estudio familiar en un 33,3%.

El 5,6% de los pacientes fue remitido para estudio por dolor de espalda, otro 5,6% por fallo de medro, un 5,6% por pies zambos y el 5,6% restante por hipotonía, retraso de cierre de fontanela anterior y varias fracturas.

8.2.2 OI tipo III

La tabla 4 refleja el motivo por el que se estudiaron los pacientes con diagnóstico de OI tipo III.

Tabla 4. Motivo de consulta en pacientes con OI tipo III

CASO	ESTUDIO FAMILIAR	FRACTURAS REPETIDAS	FRACTURAS NEONATALES	OTROS
CASO 4 (CFC)			X	
CASO 12 (ASI)			X	
CASO 20 (CMB)			X	

En la OI tipo 3 el motivo de estudio de los pacientes fue la presencia de fracturas en el periodo neonatal el 100% de los casos.

8.2.3. OI tipo IV

En la tabla 5 aparece el motivo de consulta de los pacientes con OI tipo IV.

Tabla 5. Motivo de consulta en pacientes con OI tipo IV

CASO	ESTUDIO FAMILIAR	FRACTURAS REPETIDAS	FRACTURAS NEONATALES	OTROS
CASO 5 (STA)			X	
CASO 8 (ASL)			X	
CASO 11 (DLL)				DIAGNOSTICO GESTACIONAL
CASO 18 (MD)				FEMURES INCURVADOS
CASO 24 (ULR)*		X		
CASO 25 (ASV)*				DESCONOCIDO
CASO 27 (JPP)*		X		

En el grupo de OI tipo IV, el 28,6% de los pacientes han sido estudiados por fracturas en periodo neonatal, el 28,6% por fracturas repetidas, el 14,3% por fémures incurvados, el 14,3% presentaban diagnóstico gestacional previo y en el 14,3% restante se desconoce el motivo de estudio.

8.2.4. OI tipo VIII

La tabla 6 corresponde al motivo de estudio del paciente con OI tipo VIII.

Tabla 6. Motivo de consulta en pacientes con OI tipo VIII

CASO	ESTUDIO FAMILIAR	FRACTURAS REPETIDAS	FRACTURAS NEONATALES	OTROS
CASO 22 (SL)			X	

El paciente con OI tipo VIII se estudió por presentar fracturas en periodo neonatal.

8.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

8.3.1. Características clínicas de los pacientes con OI

Las características clínicas que se han analizado son: sordera, hiperlaxitud articular, escleras azuladas, fragilidad capilar, dentinogénesis imperfecta, fenotipo característico, baja talla, dolor óseo y deformidades óseas (vertebrales y de huesos largos).

A continuación se describen las característica clínicas de los pacientes con diagnóstico de OI divididos en función de su categorización clínica.

8.3.1.1 OI tipo 1

En la tabla 7 se representan los datos acerca de los pacientes con OI tipo I.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas en pacientes con OI tipo I

CASO	SORDERA	HIPERLAX ARTIC	ESCLERA AZULADA	FRAGILIDAD CAPILAR	DI	FENOTIPO	TALLA BAJA	DOLOR ÓSEO	DEFORMIDAD VERTEBRAL	DEFORMIDAD H LARGOS	NºFRAC (EDADACTUAL)
CASO 1 (MFM)	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	3 (10a)
CASO 2 (LGN)	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	4 (6a)
CASO 3 (JSG)	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	6 (11a)
CASO 6 (MNL)	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	0 (9a)
CASO 7 (CCS)	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	2 (10a)
CASO 9 (DPC)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	5 (10a)
CASO 10 (DSR)	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	8 (23a)
CASO 13 (PRL)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO (ESCOLIOSIS LEVE)	NO (PIES ZAMBOS)	4 (7a)
CASO 14 (YB)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	4 (12a)
CASO 15 (ESG)	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0 (11a)
CASO 16 (ISG)	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0 (10a)
CASO 17 (EFM)	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1 (7a)
CASO 19 (AGA)	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	16 (13a)
CASO 21 (GSR)	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	(33a)
CASO 23 (JSP)*	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	30 (38a)
CASO 26 (MGM)*	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	4 (43a)
CASO 28 (JGL)*	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	2 (54a)
CASO 29 (DMF)*	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	2

El 88,9% no presentaban **sordera** y el 11,1% sí la presentaban (casos adultos). El 44,4% de los pacientes no presentaban **hiperlaxitud articular** y el 55,6% sí la presentan. El 5,6 % de los afectos de OI tipo I no presenta **escleras azuladas**, y el 94,4% sí las presenta.

Respecto a la **fragilidad capilar** está presente en el 55,6% de los pacientes, y no la presentan el 44,4%. La **dentinogénesis imperfecta** aparece en un 22,2 % de los casos, rasgo ausente en el 77,8% de los pacientes.

Se define **fenotipo** a la presencia de facies triangular, frente amplia y macrocefalia relativa; estos rasgos están presentes en el 50% de los casos, sin objetivarse en el otro 50% de los pacientes.

Se ha considerado **talla baja** a la talla con 2 SDS por debajo de la talla considerada normal para la edad y el sexo en cualquiera de las exploraciones físicas. Este dato está presente en el 22,2%; el 77,8% restante presentan talla normal para la edad y sexo.

La presencia de **dolores óseos** referidos por los pacientes en cualquiera de las consultas está registrado el 38,9% de los pacientes.

Respecto a las **deformidades óseas** se han subdividido en dos grupos, **deformidades vertebrales** y **deformidades de huesos largos**. El 16,7% de los pacientes presentan alteraciones a nivel vertebral, ya sea aplastamiento o cifoescoliosis, el 83,3% restante no presenta alteraciones a este nivel. Ninguno de los pacientes presenta deformidades a nivel de huesos largos. Uno de los pacientes presenta pies zambos.

Analizando el **número total de fracturas** en este grupo de pacientes, el mínimo de fracturas es 0, el máximo 30, con una media de 5,3 fracturas y una desviación típica de 7,4. En uno de los casos se desconoce el número total de fracturas.

8.3.1.2. OI tipo III

En la tabla 8 aparecen las características clínicas de los pacientes con OI tipo III.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con OI tipo III

CASO	SORDERA	HIPERLAX ARTIC	ESCLERA AZULADA	FRAGILIDAD CAPILAR	DI	FENOTIPO	TALLA BAJA	DOLOR ÓSEO	DEFORMIDAD VERTEBRAL	DEFORMIDAD H LARGOS	NºFRAC (EDAD ACTUAL)
CASO 4 (CFC)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	30 (24a)
CASO 12 (ASI)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	18 (14a)
CASO 20 (CMB)	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	8 (1 ½ m)

La **sordera** está presente en 2 de los 3 pacientes (66,7%), que la han desarrollado en los primeros años de la enfermedad (prepubertad). Cabe destacar que el paciente restante de 40 días de edad puede desarrollar esta manifestación a lo largo de la evolución. Todos los pacientes han presentado **escleras azules**.

El 66,7% de los pacientes presentaban **hiperlaxitud articular**. El 100% de los afectados de OI tipo III presentan escleras azuladas.

Respecto a la **fragilidad capilar** está presente en 2 de los casos (66,7%). La **dentinogénesis imperfecta** aparece en estos mismos casos, pendiente de ver la evolución en el caso restante dada la edad.

Todos los pacientes presentan el **fenotipo** característico, así como baja talla.

La presencia de **dolores óseos** referidos por los pacientes en cualquiera de las consultas está registrado el 66,7% ,de los pacientes. En el caso del paciente de menor edad se ha catalogado como dolor óseo la presencia de episodios de llanto e irritabilidad coincidiendo con la manipulación.

El 100 % de los casos presentan **deformidades óseas**, ya sea a nivel vertebral como de huesos largos.

Analizando el **número total de fracturas** en este grupo de pacientes,el mínimo de fracturas es 8, el máximo 30, con una media de 18,7 fracturas y una desviación típica de 11,01.

8.3.1.3 OI tipo IV

En la tabla 9 se muestran los rasgos de la OI tipo IV.

Tabla 9. Manifestaciones clínicas en pacientes con OI tipo IV

CASO	SORDERA	HIPERLAX ARTIC	ESCLERA AZULADA	FRAGILIDAD CAPILAR	DI	FENOTIPO	TALLA BAJA	DOLOR ÓSEO	DEFORMIDAD VERTEBRAL	DEFORMIDAD H LARGOS	NºFRAC (EDAD ACTUAL)
CASO 5 (STA)	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	7 (14a)
CASO 8 (ASL)	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	7 (7a)
CASO 11 (DLL)	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	5 (6a)
CASO 18 (MD)	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	2 (4a)
CASO 24 (ULR)*	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	(36a)
CASO 25 (ASV)*	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	(40a)
CASO 27 (JPP)*	SI	DESCONOCIDO	SI	DESCONOCIDO				SI	SI	NO	50 (37a)

El 14,3% de los pacientes con OI tipo IV presenta **sordera** (caso adulto). La **hiperlaxitud articular** está presente en 2 de los casos (28,6%), ausente en 4 (57,1%), y se desconoce este dato en 1 de los casos (14,3%). El 14,3% de los afectados de OI tipo IV no presenta **escleras azuladas**, y el 85,7% restante sí las presenta.

Se objetiva **fragilidad capilar** en 6 pacientes (85,7%), dato desconocido en el caso restante. La **dentinogénesis imperfecta** aparece en 3 de los casos (42,9%), está ausente en otros 3 casos (42,9%), y se desconoce en 1 caso (14,3%). Presenta **fenotipo** característico el 57,1% de los casos, sin encontrarse estos rasgos en el 28,6% de los pacientes. Dato desconocido en el 14,3%.

Presentan **talla baja** 5 casos (71,4%), 1 tiene talla normal para su edad y sexo (14,3%) y del caso restante se desconoce este dato (14,3%). Refieren **dolor óseo** 3 pacientes (42,8 %, 2 adultos y 1 niño), rasgo ausente en los 4 casos restantes (57,2%).

El 85,7% de la muestra presenta **deformidades vertebrales** (cifoescoliosis) y el 71,4% **deformidades de huesos largos**. Analizando el **número total de fracturas** en este grupo de pacientes la media de fracturas es de 14,2 (mínimo 2, máximo 50) con una desviación típica de 20,1.

8.3.1.4 OI tipo VIII

La tabla 10 resume las principales características clínicas del paciente con OI tipo VIII.

Tabla 10. Manifestaciones clínicas OI tipo VIII

CASO	SORDERA	HIPERLAX ARTIC	ESCLERA AZULADA	FRAGILIDAD CAPILAR	DI	FENOTIPO	TALLA BAJA	DOLOR ÓSEO	DEFORMIDAD VERTEBRAL	DEFORMIDAD H LARGOS	NºFRAC (EDAD ACTUAL)
CASO 22 (SL)	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	7 (FALLECIDO)

Se dispone de un caso afecto de OI tipo VIII. Se trata de un paciente con diagnóstico prenatal de displasia esquelética severa con fracturas múltiples femorales y de húmero, sospecha de hipoplasia pulmonar y polihidramnios.

En la exploración física destaca la presencia de **hiperlaxitud articular**, **escleras azuladas**, **fenotipo característico** (macrocefalia relativa, abombamiento frontal, fontanela anterior amplia). No se objetivaron signos de **sordera** o hipoacusia durante el seguimiento, ni **fragilidad capilar**. La **dentinogénesis imperfecta** no se pudo valorar en este caso.

Cabe destacar en este caso al nacimiento la presencia de cordón umbilical de consistencia friable.

Presentó irritabilidad y **dolor óseo** persistente precisando analgesia con derivados mórficos.

Presentaba **deformidades de huesos largos** (acortamiento de porción proximal de extremidades superiores y deformidad completa de extremidades inferiores en varo) y tórax hipoplásico

Presentó un total de 7 **fracturas**, falleciendo a los 25 días de vida por deterioro hemodinámico y respiratorio progresivo.

8.3.2. Frecuencia, zona afectada y edad de las fracturas

Desglosando las principales características de las fracturas se ha analizado:

1. número total de fracturas
2. número de fracturas al diagnóstico
3. edad de primera fractura, subdividida en grupos:
 - a. perinatal: intraútero y recién nacido
 - b. lactante: menores de 3 años
 - c. prepubertad: menores de 11 años
 - d. pubertad: de 11 a 15 años
 - e. adulto: mayor de 15 años
4. número de fracturas de huesos largos y vertebrales
5. presencia de más de 4 fracturas en un año

Estos datos se han analizado según la categorización clínica de la OI.

8.3.2.1 OI tipo I

En la tabla 11 se pone de manifiesto la localización de las fracturas en la OI tipo I.

Tabla 11. Características de fracturas en pacientes con OI tipo I

CASO	TOTAL FRACTURAS	FRACTURAS AL DIAGNOSTICO	EDAD 1º FRACTURA	FRACTURAS H LARGOS	Nº FRACTURAS VERTEBRALES	>4 FRACTURAS AL AÑO
CASO 1 (MFM)	3	3	PREPUBERTAD	1	2	NO
CASO 2 (LGN)	4	4	LACTANTE	4	0	NO
CASO 3 (JSG)	6	3	LACTANTE	6	0	NO
CASO 6 (MNL)	NO FRACTURAS					
CASO 7 (CCS)	2	2	LACTANTE	2	0	NO
CASO 9 (DPC)	5	3	LACTANTE	5	0	NO
CASO 10 (DSR)	8	7	PREPUBERTAD	NO REGISTRO EXACTO		NO
CASO 13 (PRL)	4	3	LACTANTE	4	0	NO
CASO 14 (YB)	4	3	LACTANTE	3	0	NO
CASO 15 (ESG)	NO FRACTURAS					
CASO 16 (ISG)						
CASO 17 (EFM)	1	1	PERINATAL	1	0	NO
CASO 19 (AGA)	16	8	LACTANTE	18	0	SI
CASO 21 (GSR)	NO CONSTA	NO REGISTRO EXACTO	PREPUBERTAD	NO REGISTRO EXACTO		NO
CASO 23 (JSP)*	30 APROX		LACTANTE			SI
CASO 26 (MGM)*	4	4	LACTANTE	4	0	NO
CASO 28 (JGL)*	2	2	PREPUBERTAD	1	1	NO
CASO 29 (DMF)*	2	2	ADULTO	2	0	NO

Respecto al **número total de fracturas** se disponen datos de 17 de los 18 pacientes con OI. La media de fracturas es 5,35 (mínimo 0, máximo 30), con una desviación típica de 7,416.

Al diagnóstico, la **media de fracturas** de este grupo fue de 2,81 (mínimo 0, máximo 8) con una desviación típica de 2,257. Destacar que no se disponen datos de esta variable en 2 de los pacientes.

La **edad de primera fractura** fue en un 5,6% en periodo neonatal, en el 50% en periodo lactante, el 22,2 % durante la prepubertad y en el 5,6 % en edad adulta. El 16,6% de los pacientes no presentaron fracturas al diagnóstico.

Según la **afectación** de huesos largos o vertebrales, 2 de los pacientes (11,1%) presentaron fracturas a nivel vertebral, 13 pacientes (72,2%) fracturas de huesos

largos y los 3 pacientes restantes (16,7%) no han presentado ninguna fractura a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Atendiendo a la **frecuencia de las fracturas**, solamente 1 de los pacientes ha presentado más de 4 fracturas en un año (5,6%).

8.3.2.2 OI tipo III

En la tabla 12 se resumen las características de los pacientes con OI tipo III.

Tabla 12. Características de fracturas en pacientes con OI tipo III

CASO	TOTAL FRACTURAS	FRACTURAS AL DIAGNOSTICO	EDAD 1º FRACTURA	FRACTURAS H LARGOS	Nº FRACTURAS VERTEBRALES	>4 FRACTURAS AL AÑO
CASO 4 (CFC)	30 APROX	2	PERINATAL	NO REGISTRO EXACTO		SI
CASO 12 (ASI)	18	3	PERINATAL	18	0	SI
CASO 20 (CMB)	8	8	PERINATAL	8	0	NO VALORABLE

La **media de fracturas** en este grupo de pacientes es de 18,7 fracturas (mínimo 8, máximo 30), con una desviación típica de 11,01. Cabe destacar la edad de uno de los casos, con 40 días de vida; por lo que dada la severidad de la enfermedad es probable que a lo largo de la evolución presenta más fracturas.

La media de **fracturas al diagnóstico** de este grupo fue de 4,3 (mínimo 2, máximo 8) con una desviación típica de 3,2.

La **edad de primera fractura** fue en todos los casos en el periodo neonatal.

Según la **afectación** de huesos largos o vertebrales, en uno de los casos no existe un registro exacto de los huesos fracturados, en los 2 pacientes restantes el 100 % de las fracturas afectan a huesos largos.

Respecto a la **frecuencia** de las fracturas 2 de los pacientes han presentado más de 4 fracturas en un año, en el caso restante no se puede valorar este rasgo dada la edad del paciente. Puesto que al diagnóstico ya ha presentado 6 fracturas es probable que la evolución sea similar a los otros pacientes con OI tipo III.

8.3.2.3 OI tipo IV

La tabla 13 resume los datos principales acerca de las fracturas en los casos con OI tipo IV.

Tabla 13. Características de fracturas en pacientes con OI tipo IV

CASO	TOTAL FRACTURAS	FRACTURAS AL DIAGNOSTICO	EDAD 1ª FRACTURA	FRACTURAS H LARGOS	Nº FRACTURAS VERTEBRALES	>4 FRACTURAS AL AÑO
CASO 5 (STA)	7	5	PERINATAL	7	0	NO
CASO 8 (ASL)	7	2	PERINATAL	7	0	NO
CASO 11 (DLL)	5	0	PREPUBERTAD	5	0	NO
CASO 18 (MD)	2	0	LACTANTE	2	0	NO
CASO 24 (ULR)*	NO REGISTRO EXACTO		PREPUBERTAD	NO REGISTRO EXACTO		DESCONOCIDO
CASO 25 (ASV)*			NO RECOGIDO			
CASO 27 (JPP)*	50	DESCONOCIDO	LACTANTE			SI

Respecto al **total de fracturas** se disponen datos de 5 de los 7 pacientes. La media es de 14,2 fracturas (mínimo 2, máximo 50) y desviación típica de 20,1.

La media de **fracturas al diagnóstico** en el grupo de pacientes con OI tipo IV fue de 1,7 (mínimo 0, máximo 5) con una desviación típica de 2,4. Cabe destacar que no se disponen datos de esta variable en 3 de los pacientes (edad adulta) y que 2 de los pacientes no presentaron fracturas al diagnóstico.

La **edad de primera fractura** aparece registrada en 6 de los 7 casos de OI tipo IV. En el 28,6 % de los casos la primera fractura apareció durante el periodo neonatal, en el 28,6 % la presentaron de lactante, el 28,6 % durante la prepubertad y en el 14,3 % restante se desconoce este dato.

Según la **afectación** de huesos largos o vertebrales ninguno de los pacientes de los que se disponen estos datos ha presentado fracturas vertebrales a lo largo de la evolución de su patología (2 casos no datos disponibles).

Atendiendo a la **frecuencia de las fracturas**, en 1 de los pacientes se han objetivado más de 4 fracturas en un año (14,3 %). Los 4 casos restantes de los que se dispone esta información no han presentado esta frecuencia de fracturas. En 2 de los casos no aparece registrado este dato.

8.3.2.5 OI tipo VIII

En la tabla 14 se resumen los datos del caso con OI tipo VIII acerca de las fracturas.

Tabla 14. Características de fracturas en pacientes con OI tipo VIII

CASO	TOTAL FRACTURAS	FRACTURAS AL DIAGNOSTICO	EDAD 1ª FRACTURA	FRACTURAS H LARGOS	Nº FRACTURAS VERTEBRALES	>4 FRACTURAS AL AÑO
CASO 22 (SL)	7	7	PERINATAL	7	0	NO VALORABLE

Solo se dispone de un caso con este tipo de OI.

Este caso presentó un **total** de **7 fracturas**, todas ellas presentes al diagnóstico en el periodo perinatal, con **afectación** exclusiva de huesos largos.

La **frecuencia** de fracturas mayor de 4 al año no es valorable en este caso dada la evolución letal de este tipo de OI.

8.3.3 Localización de la fracturas

Se han revisado los huesos afectados en cada uno de los casos con el fin de analizar los huesos más frecuentemente fracturados en nuestra muestra en función de cada tipo de OI.

8.3.3.1 OI tipo I

En la tabla 15 se resumen las localizaciones afectadas en cada paciente con OI tipo I.

Tabla 15. Huesos más fracturados OI tipo I

CASO	FEMUR	TIBIA	PERONE	HUMERO	CUBITO	RADIO	VERTEBRAS	OTROS
CASO 1 (MFM)				1			2	
CASO 2 (LGN)		2						FALANGE P (1) CLAVICULA (1)
CASO 3 (JSG)	1			1	1	1		FALANGE M (1) FALANGE P (1)
CASO 6 (MNL)	NO FRACTURAS							
CASO 7 (CCS)			1		1			
CASO 9 (DPC)				1	2	2		
CASO 10 (DSR)	NO REGISTRO EXACTO							
CASO 13 (PRL)		1	1		1			FALANGE M (1)
CASO 14 (YB)	1	1			1			H TEMPORAL (1)
CASO 15 (ESG)	NO FRACTURAS							
CASO 16 (ISG)								
CASO 17 (EFM)								CLAVICULA (1)
CASO 19 (AGA)				1	1	2		FALANGE M (5) FALANGE P (7)
CASO 21 (GSR)	NO REGISTRO							
CASO 23 (JSP)*								
CASO 26 (MGM)*			1		1	1		FALANGE M (1)
CASO 28 (JGL)*							1	CLAVICULA (1)
CASO 29 (DMF)*				1				FALANGE M (1)

En 3 de los casos de OI tipo I no existe registro de los huesos afectados por las fracturas. De los pacientes en los que existe constancia de estos datos, el **hueso más afectado** fueron las falanges de mano y pie con la misma frecuencia, en segundo lugar el cúbito, seguido del radio, húmero, y tibia. Les sigue con una misma frecuencia el peroné, la clavícula y las fracturas vertebrales. En penúltimo lugar en frecuencia se encuentra el fémur y por último el hueso temporal en uno de los casos tras TCE.

8.3.3.2 OI tipo III

Los huesos afectados en cada caso aparecen explicados en la tabla 16.

Tabla 16. Huesos más fracturados OI tipo III

CASO	FEMUR	TIBIA	PERONE	HUMERO	CUBITO	RADIO	VERTEBRAS	OTROS
CASO 4 (CFC)	NO REGISTRO							
CASO 12 (ASI)	8	1	1	4		1	0	CLAVICULA (1) H PROPIOS (1) ESCAPULA (1)
CASO 20 (CMB)	4	1	1	1				CLAVÍCULA (1)

Respecto a este grupo de pacientes, destacar que en el caso con mayor número de fracturas (30) no existe un registro exacto de los huesos afectos, por lo que no se puede valorar en este caso el hueso con mayor afectación. Respecto a los casos restantes, el **hueso más afectado** es el fémur, en segundo lugar el húmero, seguido con la misma frecuencia por tibia, peroné y clavícula.

8.3.3.3 OI tipo IV

Los datos acerca de la localización de las fracturas en la OI tipo IV aparecen detallados en la tabla 17.

Tabla 17. Huesos más fracturados OI tipo IV

CASO	FEMUR	TIBIA	PERONE	HUMERO	CUBITO	RADIO	VERTEBRAS	OTROS
CASO 5 (STA)	2					2		COSTALES (3)
CASO 8 (ASL)	5				1	1		
CASO 11 (DLL)		5						
CASO 18 (MD)	1	1						
CASO 24 (ULR)*	NO REGISTRO							
CASO 25 (ASV)*								
CASO 27 (JPP)*								

Existe un registro incompleto de las fracturas en los pacientes con OI tipo IV de edad adulta sin aparecer la localización de sus fracturas. Respecto a los pacientes en edad pediátrica, el **hueso más afectado** es el húmero (8 fracturas), en segundo lugar la tibia (6 fracturas), posteriormente el radio (3 fracturas) y las costillas (3 fracturas) y por último el cúbito (1 fractura). No se han registrado fracturas a nivel de peroné, húmero ni vertebrales en este grupo de pacientes.

8.3.3.4 OI tipo VIII

Las características del paciente con OI tipo VIII se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Huesos más fracturados OI tipo VIII

CASO	FEMUR	TIBIA	PERONE	HUMERO	CUBITO	RADIO	VERTEBRAS	OTROS
CASO 22 (SL)	4			2		1		

Este paciente presentó 4 fracturas a nivel de fémur, 2 de húmero y 1 de radio; todas ellas presentes al nacimiento.

8.3.4 Características clínicas en relación a la antropometría al nacimiento

Se han analizado los datos más importantes de los pacientes de la exploración física, al nacimiento, registrando el valor máximo, mínimo, la media y la desviación típica.

Las variables que se han recogido son:

- **Peso:** peso en gramos, percentil de peso y SDS de peso para sexo y edad gestacional
- **Talla:** talla en centímetros, percentil de talla y SDS de talla para sexo y edad gestacional
- **Perímetro cefálico:** perímetro cefálico en centímetros, percentil de perímetro cefálico, SDS de perímetro cefálico para sexo y edad gestacional.

A continuación se detallan los datos antropométricos al nacimiento de los pacientes según cada tipo de OI.

8.3.4.1 OI tipo I

En la tabla 19 se describen los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas al nacimiento de los pacientes con OI tipo I.

Tabla 19. Antropometría de RN en pacientes con OI tipo I

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO RN	1900	3990	3042,50	692,3
p PESO RN	0,11	95,05	51,9	35,06
SDS PESO RN	-3,06	1,6	-0,09	1,5
TALLA RN	42	52	49,3	2,8
p TALLA RN	0,1	88,4	53,8	26,1
SDS TALLA EN	-2,9	1,2	-0,05	1,1
PM CEFALICO RN	32	37,5	34,4	1,8
p PM CEFALICO RN	5,9	99,8	49,07	32,6
SDS PM CEFALICO RN	-1,6	2,6	0,07	1,3

Destacar que los datos de peso solo estaban disponibles en 14 de los pacientes, los de talla en 10 pacientes y los de perímetro cefálico en 7 pacientes con OI tipo I.

8.3.4.2 OI tipo III

En la tabla 20 se describen los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas al nacimiento de los pacientes con OI tipo III.

Tabla 20. Antropometría de RN en pacientes con OI tipo III

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO RN	2840	3770	3210	493,2
p PESO RN	16,6	94,1	48,6	40,5
SDS PESO RN	-0,9	1,6	0,07	1,3
TALLA RN	44	47	45,7	1,5
p TALLA RN	0,2	2,9	1,7	1,3
SDS TALLA EN	-2,8	-1,9	-2,3	0,5
PM CEFALICO RN	32	35	33,3	1,5
p PM CEFALICO RN	0,8	89,9	32,7	49,6
SDS PM CEFALICO RN	-2,4	1,3	-0,8	1,9

Los datos antropométricos al nacimiento estaban disponibles en los 3 casos de OI tipo III.

8.3.4.3 OI tipo IV

En la tabla 21 se describen los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas al nacimiento de los pacientes con OI tipo IV.

Tabla 21. Antropometría de RN en pacientes con OI tipo IV

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO RN	2360	3810	3000	526,4
p PESO RN	7,1	87,4	43,6	32,4
SDS PESO RN	-1,5	1,1	-0,2	1,02
TALLA RN	47	49,5	48,2	1,2
p TALLA RN	2,6	35	23,9	18,5
SDS TALLA EN	-1,9	-0,4	-0,9	0,9
PM CEFALICO RN	33	34	33,7	0,6
p PM CEFALICO RN	8,4	55,07	30,4	23,4
SDS PM CEFALICO RN	-1,4	0,1	-0,6	0,7

Los datos de peso constaban en 5 pacientes y los de talla y perímetro cefálico en 3 pacientes del grupo con OI tipo IV.

8.3.4.4 OI tipo VIII

El paciente con OI tipo VIII al nacimiento presenta un peso de 2750 g, con un peso en el percentil 36,28. El peso presentaba una desviación estándar para su edad gestacional y sexo de -0,35 SDS. No datos registrados de talla ni de perímetro cefálico.

8.3.5 Características clínicas en relación a la antropometría al diagnóstico

Se han analizado los datos más importantes de los pacientes de la exploración física al diagnóstico, registrando el valor máximo, mínimo, la media y la desviación típica.

Las variables que se han recogido son:

- Peso: peso en gramos, percentil de peso y SDS de peso para sexo y edad gestacional
- Talla: talla en centímetros, percentil de talla y SDS de talla para sexo y edad gestacional
- IMC: IMC en Kg/m², percentil de IMC, SDS de IMC para sexo y edad
- Velocidad de crecimiento: velocidad de crecimiento expresado en SDS para la edad y sexo.

A continuación se detallan los datos antropométricos al diagnóstico de los pacientes según cada tipo de OI.

8.3.5.1 OI tipo I

En la tabla 22 se describen los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas en la última exploración física de los pacientes con OI tipo I.

En la tabla Tabla 22. Datos última exploración física en pacientes con OI tipo I

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO	-1,6	3,9	0,3	1,4
TALLA	-2,02	1,04	-0,4	0,9
IMC	-1,3	4,6	0,8	1,8
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	-3,6	0,05	-1,8	2,6

Datos de peso, talla e IMC disponible en 13 pacientes, velocidad de crecimiento solamente presente en 2 casos.

En la OI tipo III, IV y VIII los pacientes de los que se disponen datos fueron diagnosticados al nacimiento, por lo que la antropometría al diagnóstico se superpone con la antropometría al nacimiento.

8.3.6 Características clínicas en relación a la antropometría en la última exploración física

Se ha recopilado el valor mínimo, máximo, media y desviación típica de las variables peso, talla, IMC y v crecimiento para cada tipo de OI.

Las variables que se han recogido son:

- Peso: peso en SDS para edad y sexo
- Talla: talla en SDS de talla para sexo y edad
- IMC: IMC en SDS para edad y sexo
- Velocidad de crecimiento: SDS para edad y sexo.

Asimismo se ha revisado de manera individualizada los datos de la exploración física (peso, talla, IMC y velocidad de crecimiento) expresados en SDS ajustados a edad y sexo en el último control clínico del paciente. Los datos aparecen reflejados por tipos de OI.

8.3.6.1 OI tipo I

En la tabla 23 se describen los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas en la última exploración física de los pacientes con OI tipo I, junto con la fecha de la exploración.

En la tabla Tabla 23. Datos última exploración física en pacientes con OI tipo I (SDS)

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO	-1,9	3,9	0,6	1,5
TALLA	-2,2	1,01	-0,4	1,1
IMC	-1,4	4,6	1,1	1,7
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	-2,7	3,09	0,008	1,7

En la tabla 24 se describen los de las variables antropométricas en la última exploración física expresados en SDS para edad y sexo de los pacientes con OI tipo I.

Tabla 24. Última exploración física OI tipo I (SDS)

	FECHA	PESO	TALLA	IMC	VCTO
CASO 1 (MFM)	05.04.2013	0,7	-1,3	1,8	-0,06
CASO 2 (LGN)	21.03.2013	0,3	-1,2	1,4	2,2
CASO 3 (JSG)	06.02.2013	1,4	-1,7	3,02	-1,08
CASO 6 (MNL)	25.01.2013	-0,2	1,01	0,8	1,7
CASO 7 (CCS)	06.06.2013	-1,9	-2,2	-1,4	-0,8
CASO 9 (DPC)	13.12.2012	0,9	0,9	0,4	-1,5
CASO 10 (DSR)	06.09.2004	1,5	-0,7	2,4	-2,7
CASO 13 (PRL)	23.07.2013	0,04	0,6	-0,2	3,1
CASO 14 (YB)	10.11.2005	0,2	0,5	-0,3	0,05
CASO 15 (ESG)	16.11.2012	3,4	0,4	3,8	1,2
CASO 16 (ISG)	16.11.2012	3,9	0,4	4,6	
CASO 17 (EFM)	27.06.2013	-0,7	-1,2	-,2	-,6
CASO 19 (AGA)	16.05.2013	-0,1	0,9	-0,7	-1,4
CASO 21 (GSR)	NO DATOS				
CASO 23 (JSP)*	15.01.2001	-0,03	-1,31	0,7	
CASO 26 (MGM)*	10.01.2006	0,13	-0,8	0,6	
CASO 28 (JGL)*	NO DATOS				
CASO 29 (DMF)*					

Los datos de la última EF estaban disponibles en 15 pacientes con OI tipo I, salvo la velocidad de crecimiento, que solo pudo ser calculada en 13 casos.

8.3.6.2 OI tipo III

En la tabla 25 se muestran los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas en la última exploración física de los pacientes con OI tipo III.

Tabla 25. Datos última exploración física en pacientes con OI tipo III (SDS)

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO	-2,7	1,6	-1,1	2,4
TALLA	-8,4	-3,9	-5,9	2
IMC	0,2	9,4	3,4	5,2
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	-2,9	-1,8	-2,4	0,8

En la tabla 26 se describen los de las variables antropométricas en la última exploración física expresados en SDS para edad y sexo de los pacientes con OI tipo III individualmente.

Tabla 26. Última exploración física OI tipo III (SDS)

	FECHA	PESO	TALLA	IMC	VCTO
CASO 4 (CFC)	NO DATOS				
CASO 12 (ASI)	02.05.2013	-2,7	-8,4	0,2	-1,8
CASO 20 (CMB)	02.08.2013	-2,3	-3,9	0,5	

Datos disponibles en todos los casos de OI tipo III, excepto la velocidad de crecimiento que dada la edad de la paciente no pudo ser calculada.

En el Caso 4 (CFC), dada la frecuente presencia de fracturas en las múltiples visitas a consulta, la importante escoliosis y la incapacidad de deambulación autónoma no existe un registro reciente de los datos de su exploración física.

8.3.6.3 OI tipo IV

En la tabla 27 se muestran los valores medios, máximo, mínimo y la desviación típica de las variables antropométricas en la última exploración física de los pacientes con OI tipo IV.

Tabla 27. Datos última exploración física en pacientes con OI tipo IV (SDS)

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACION TÍPICA
PESO	-4,9	0,7	-1,7	1,9
TALLA	-5,5	1,2	-2,7	2,6
IMC	-0,7	2,4	0,3	1,1
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	-1,6	0,6	-0,7	0,9

En la tabla 28 se describen los de las variables antropométricas en la última exploración física expresados en SDS para edad y sexo de los pacientes con OI tipo IV.

Tabla 28. Última exploración física OI tipo IV (SDS)

	FECHA	PESO	TALLA	IMC	VCTO
CASO 5 (STA)	15.11.2010	0,7	1,2	0,2	-0,5
CASO 8 (ASL)	01.04.2013	-2,4	-5,5	-0,4	-1,3
CASO 11 (DLL)	19.04.2013	-2,1	-3,7	-0,05	-1,6
CASO 18 (MD)	28.05.2013	-0,9	-1,09	-0,7	0,6
CASO 24 (ULR)*	15.04.2005	-4,9	-1,7	0,3	NO DATOS
CASO 25 (ASV)*	06.11.2012	-0,6	-5,32	2,37	
CASO 27 (JPP)*	NO DATOS				

Los datos de la última exploración física estaban disponibles en 6 pacientes con OI tipo IV en el caso de peso, talla e IMC, y la velocidad de crecimiento en 4 casos.

8.3.6.4 OI tipo VIII

Dada la evolución del paciente con fallecimiento a los 25 días de vida no se disponen de datos antropométricos tras el nacimiento.

8.4. ALTERACIONES RADIOLÓGICAS PRINCIPALES

Se han analizado las alteraciones radiológicas más importantes en cada paciente, según el tipo de OI que padecen.

Los patrones radiológicos revisados han sido:

1. Osteoporosis
2. Alteraciones vertebrales
3. Deformidades de huesos largos
4. Deformidades torácicas
5. Otras alteraciones.

Se han estudiado los hallazgos radiológicos en función de cada tipo de OI.

8.4.1 OI tipo I

En la tabla 29 se detallan las alteraciones radiológicas de este grupo de pacientes.

Tabla 29. Alteraciones radiológicas OI tipo I

CASO	NINGUNA ALTERACION	OSTEOPOROSIS	ALTERACIONES VERTEBRALES	DEFORMIDADES H LARGOS	DEFORMIDAD TORAX	OTRAS
CASO 1 (MFM)		X	X APLASTAMIENTO			
CASO 2 (LGN)		X				
CASO 3 (JSG)		X				CRANEAL (H WORMIANOS)
CASO 6 (MNL)						PIES ZAMBOS
CASO 7 (CCS)	X					
CASO 9 (DPC)	X					
CASO 10 (DSR)		X				
CASO 13 (PRL)		X	LEVE ESCOLIOSIS			
CASO 14 (YB)	X					
CASO 15 (ESG)	X					
CASO 16 (ISG)	X					
CASO 17 (EFM)		X				
CASO 19 (AGA)		X				
CASO 21 (GSR)		X				
CASO 23(JSP)*				X		
CASO 26 (MGM)*		X				
CASO 28 (JGL)*		X	CIFOESCOLIOSIS			
CASO 29 (DMF)*		X				

El 61,1 % de los pacientes con OI tipo I presentan **osteoporosis** en el estudio radiológico realizado, 7 de ellos como hallazgo aislado y 4 coincidiendo con otras alteraciones (3 alteraciones vertebrales y 1 alteraciones craneales).

El 16,7 % presentan **alteraciones vertebrales** (2 cifoescoliosis y 1 aplastamientos vertebrales).

El 5,5 % presentan **deformidades de huesos largos**. En ningún caso se han objetivado **deformidades torácicas**.

El 11,1 % presentan **otras alteraciones** (un caso alteraciones craneales en forma de huesos wormianos y un caso de pies zambos).

En el 27,8% restante no se han objetivado ninguna alteración radiológica hasta el momento de evolución de su enfermedad.

8.4.2 OI tipo III

En la tabla 30 se detallan estas alteraciones radiológicas principales.

Tabla 30. Alteraciones radiológicas OI tipo III

CASO	NINGUNA ALTERACION	OSTEOPOROSIS	ALTERACIONES VERTEBRALES	DEFORMIDADES H. LARGOS	DEFORMIDAD TORAX	OTRAS
CASO 4 (CFC)		X	X	X	X	
CASO 12 (ASI)		X	X	X		
CASO 20(CMB)		X	X	X	X	

Todos los pacientes con OI tipo III presentan en su estudio radiológico **osteoporosis**, **alteraciones vertebrales** y **deformidades de huesos largos**.

Además el 66,7 % presentan **deformidades torácicas**.

8.4.3 OI tipo IV

En la tabla 31 se resumen las principales alteraciones radiológicas en la OI tipo IV.

Tabla 31. Alteraciones radiológicas OI tipo IV

CASO	NINGUNA ALTERACION	OSTEOPOROSIS	ALTERACIONES VERTEBRALES	DEFORMIDADES H LARGOS	DEFORMIDAD TORAX	OTRAS
CASO 5 (STA)		X	X	X	X	
CASO 8 (ASL)		X	X	X		
CASO 11 (DLL)		X		X		
CASO 18 (MD)		X		X		CRANEAL (H WORMIANOS)
CASO 24(ULR)*		X	X	X		
CASO 25(ASV)*			X			
CASO 27(JPP)*		X	X			

Se ha objetivado osteoporosis en el estudio radiológico en 7 de los pacientes con OI tipo IV (85,7 %),

En 5 casos (71,4 %) existen alteraciones vertebrales. Otro 71,4% presenta alteraciones a nivel de huesos largos. Un caso presenta alteraciones a nivel torácico (14,3 %).

Todos los pacientes presentan algún tipo de alteración radiológica, coexistiendo varias alteraciones en un mismo pacientes.

8.4.4 OI tipo VIII

Las características radiológicas principales se resumen en la tabla 32.

Tabla 32. Alteraciones radiológicas OI tipo VIII:

CASO	NINGUNA ALTERACION	OSTEOPOROSIS	ALTERACIONES VERTEBRALES	DEFORMIDADES H LARGOS	DEFORMIDAD TORAX	OTRAS
CASO 22 (SL)		X	X	X	X	

El paciente con OI tipo ha presentado a nivel radiológico osteoporosis, alteraciones vertebrales y deformidades a nivel de huesos largos y de tórax.

8.5. CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LOS PACIENTES CON OI

Se han revisado los genes estudiados en cada caso, y las mutaciones encontradas en cada uno de los pacientes.

A continuación se detallan las características de los pacientes por tipos de OI.

8.5.1 OI tipo I

Las características genéticas aparecen descritas en la tabla 33.

Tabla 33. Estudio genético OI tipo I

CASO	COL1A1	COL1A2	OTROS	NEGATIVO	NO REALIZADO	PENDIENTE
CASO 1 (MFM)	X					
CASO 2 (LGN)	X					
CASO 3 (JSG)				COL1A1		
CASO 6 (MNL)				X		
CASO 7 (CCS)				COL1A1		
CASO 9 (DPC)				X		
CASO 10 (DSR)					X	
CASO 13 (PRL)				X		
CASO 14 (YB)					X	
CASO 15 (ESG)					X	
CASO 16 (ISG)					X	
CASO 17 (EFM)	X					
CASO 19 (AGA)				COL1A1		COL1A2
CASO 21 (GSR)					X	
CASO 23 (JSP)*	X					
CASO 26 (MGM)*		X				
CASO 28 (JGL)*	X					
CASO 29 (DMF)*	X					

Se encontraron mutaciones en el gen COL1A1 en 6 de los pacientes con OI tipo I (33,3 %), 1 de los casos presenta mutación en el gen COL1A2 (5,6 %), en 6 pacientes no se encontró ninguna mutación patogénica en su estudio genético (33,3 %), 3 con estudio de COL1A1 y otros 3 con COL1A1 y COL1A2. Uno de los casos con estudio

de COL1A1 negativo tiene pendiente el resultado del gen COL1A2. En 5 casos no se ha realizado estudio genético (27,8 %).

8.5.2 OI tipo III

Las características de los pacientes se resumen en la tabla 34.

Tabla 34. Estudio genético OI tipo III

CASO	COL1A1	COL1A2	OTROS	NEGATIVO	NO REALIZADO	PENDIENTE
CASO 4 (CFC)					X	
CASO 12 (ASI)					X	
CASO 20 (CMB)						COL1A1 COL1A2

En dos casos no se realizó estudio genético. En el caso restante el estudio se ha solicitado pero está pendiente de resultado.

8.5.3 OI tipo IV

La tabla 35 resume la genética de los pacientes con OI tipo IV.

Tabla 35. Estudio genético OI tipo IV

CASO	COL1A1	COL1A2	OTROS	NEGATIVO	NO REALIZADO	PENDIENTE
CASO 5 (STA)				X		
CASO 8 (ASL)					X	
CASO 11 (DLL)					X	
CASO 18 (MD)		X				
CASO 24 (ULR)*					X	
CASO 25 (ASV)*		X				
CASO 27 (JPP)*	X					

En uno de los casos (14,3%) se encontró mutación en el gen COL1A1. En dos casos (28,6%) se hallaron mutaciones a nivel del gen COL1A2. En uno de los casos (14,3%) el estudio de mutaciones en el gen COL1A1 Y COL1A2 fue negativo. En el 42,8% de los casos no se ha realizado estudio genético hasta el momento.

8.5.4 OI tipo VIII

Características genéticas del paciente con OI tipo VIII

Tabla 36. Estudio genético OI tipo VIII

CASO	COL1A1	COL1A2	OTROS	NEGATIVO	NO REALIZADO	PENDIENTE
CASO 22 (SL)			LEPRE 1			

En el paciente afecto de esta forma letal de OI se encontró una mutación a nivel del gen LEPRE1 la que permitió catalogar el tipo de OI como OI tipo VIII.

Atendiendo a las mutaciones encontradas en cada caso, estas aparecen reflejadas en las tablas a continuación según cada tipo de OI.

Tabla 37. Hallazgos en estudio genético en pacientes con OI tipo I

CASO	GEN	MUTACION	POLIMORFISMO	COMENTARIO
CASO 1 (MFM)	COL1A1	c.472_475del		HETEROCIGOSIS
CASO 2 (LGN)	COL1A1	c.3540dup		HETEROCIGOSIS
CASO 3 (JSG)	COL1A1		c.2298T>C → HOMOCIGOSIS/SNP c.4249-12G>A → HOMOCIGOSIS/SNP c.2560-18C>G → HETEROCIGOSIS/SNP	Paciente no portador de ningún cambio considerado patológico en el gen COL1A1
CASO 6 (MNL)	COL1A1 COL1A2			Paciente no portador de ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2
CASO 7 (CCS)	COL1A1		c.859-14T>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.2298T>C → HOMOCIGOSIS/SNP c.2560-18C>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.3223A>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.4249-12G>A → HOMOCIGOSIS/SNP	Paciente no portador de ningún cambio nucleótido que pueda considerarse como mutación patogénica asociada a OI en el gen COL1A1
CASO 9 (DPC)	COL1A1 COL1A2		c.2298T>C → HOMOCIGOSIS/SNP c.3223A>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.936+14C>T → HOMOCIGOSIS/SNP c.937-3 C>T → HOMOCIGOSIS/SNP c.1645C>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.1446 A>C → HETEROCIGOSIS/SNP	El paciente no es portador de ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2
CASO 10 (DSR)	NO REALIZADO			
CASO 13 (PRL)	COL1A1 COL1A2		c.937-3C>T → SNP	El paciente no es portador de ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2
CASO 14 (YB)	NO REALIZADO			
CASO 15 (ESG)				
CASO 16 (ISG)				
CASO 17 (EFM)	COL1A1	c.472_475del		HETEROCIGOSIS
CASO 19 (AGA)	NO REALIZADO			
CASO 21 (GSR)				
CASO 23 (JSP)*	COL1A1	c.3806G>A		
CASO 26 (MGM)*	COL1A2	c.304C>T IVS9+5G>A		SIGNIFICADO DESCONOCIDO HETEROCIGOSIS
CASO 28 (JGL)*	COL1A1	c.3540dup		HETEROCIGOSIS
CASO 29 (DMF)*	COL1A1	c.472_475del		HETEROCIGOSIS

Tabla 38. Hallazgos en estudio genético en pacientes con OI tipo III

CASO	GEN	MUTACION	POLIMORFISMO	COMENTARIO
CASO 4 (CFC)	NO REALIZADO			
CASO 12 (ASI)				
CASO 20 (CMB)	COL1A1 COL1A2			PENDIENTE PENDIENTE

Tabla 39. Hallazgos en estudio genético en pacientes con OI tipo IV

CASO	GEN	MUTACION	POLIMORFISMO	COMENTARIO
CASO 5 (STA)	COL1A1 COL1A2			El paciente no es portador de ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2.
CASO 8 (ASL)	NO REALIZADO			
CASO 11 (DLL)				
CASO 18 (MD)	COL1A2	c.982G>A	c.1665+15A>G → HETEROCIGOSIS/SNP c.3135C>T → HETEROCIGOSIS/SNP	La mutación es compatible con el diagnóstico de OI.
CASO 24 (ULR)*	NO REALIZADO			
CASO 25 (ASV)*	COL1A1 COL1A2		c.2298T>C → HOMOCIGOSIS/SNP c.3223A>G → HOMOCIGOSIS/SNP c.2972G>T → HOMOCIGOSIS/SNP	La mutación presente en el gen COL1A2 se trata de una variante de significado clínico incierto descrita en ocasiones como polimorfismo y en otras como mutación asociada a la enfermedad.
CASO 27 (JPP)*	COL1A1	c.285C>A		HETEROCIGOSIS Cambio no descrito en la bibliografía como asociado a OI. No obstante, debido al efecto deletéreo que produce en la proteína, es posible interpretar que, muy probablemente, esta sea la causa de OI en este paciente, siendo compatible con el diagnóstico de sospecha.

Tabla 40. Hallazgos en estudio genético en pacientes con OI tipo VIII

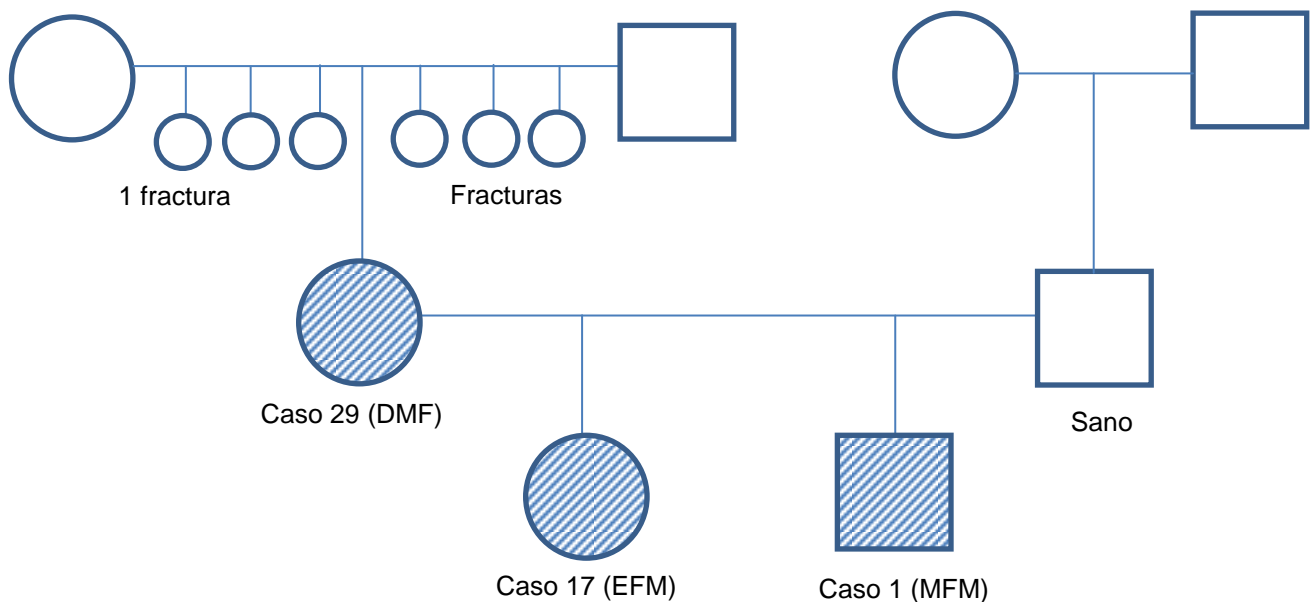
CASO	GEN	MUTACION	POLIMORFISMO	COMENTARIO
CASO 22 (SL)	LEPRE (P3H1)	IVS5+1G>T		Pérdida de función de la proteína Variante alélica Africana

8.5.3 Patrones de herencia de los pacientes diagnosticados de OI

A continuación se detalla el patrón de herencia de cada paciente expresado mediante árboles genealógicos, por tipos de OI.

8.5.3.1 OI tipo I

Caso 1, Caso 17 y Caso 29

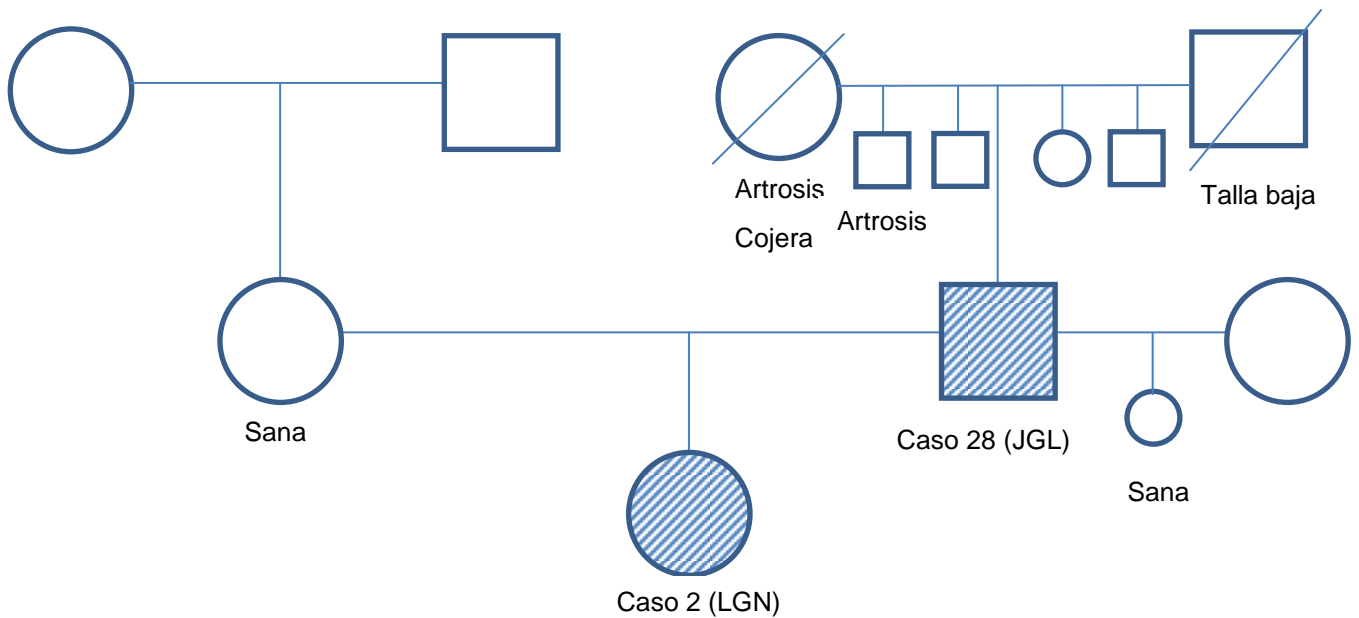


Se trata de un patrón de herencia autosómico dominante, en el que la madre (Caso 29) y la hermana (caso 17) se diagnosticaron al ser estudiadas por la sospecha diagnóstica del caso índice (Caso 1).

Los 3 pacientes han sido estudiados genéticamente objetivándose la misma mutación en todos los casos en el gen COL1A1 en heterocigosis (c.472_475del).

Se realizó estudio genético al padre de los pacientes sin encontrarse ninguna mutación en el gen COL1A1.

Caso 2 y Caso 28

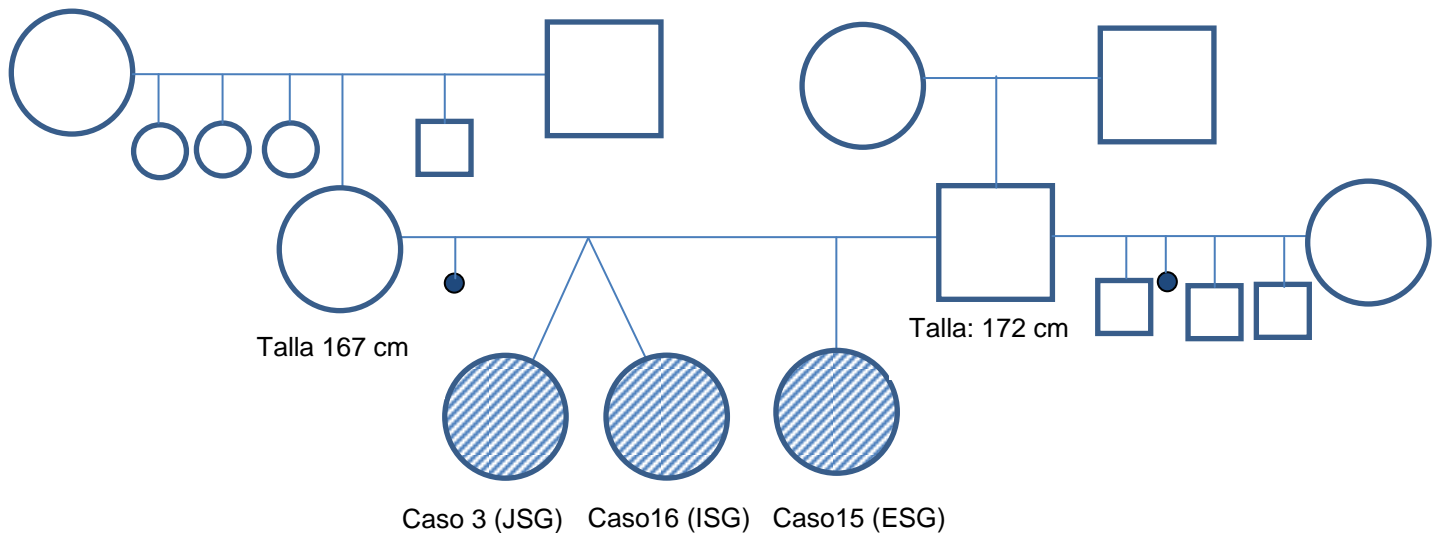


Nos encontramos de nuevo ante un patrón de herencia autosómico dominante, en el que el padre (Caso 28) se diagnosticó al realizar estudio familiar ante la sospecha diagnóstica del Caso 2.

Ambos pacientes han sido estudiados genéticamente, presentando la misma mutación en el gen COL1A1 en heterocigosis (c.3540dup).

Se realizó estudio genético a la madre de la paciente, sin hallarse alteraciones a nivel del gen COL1A1.

Caso 3, Caso 15, Caso 16



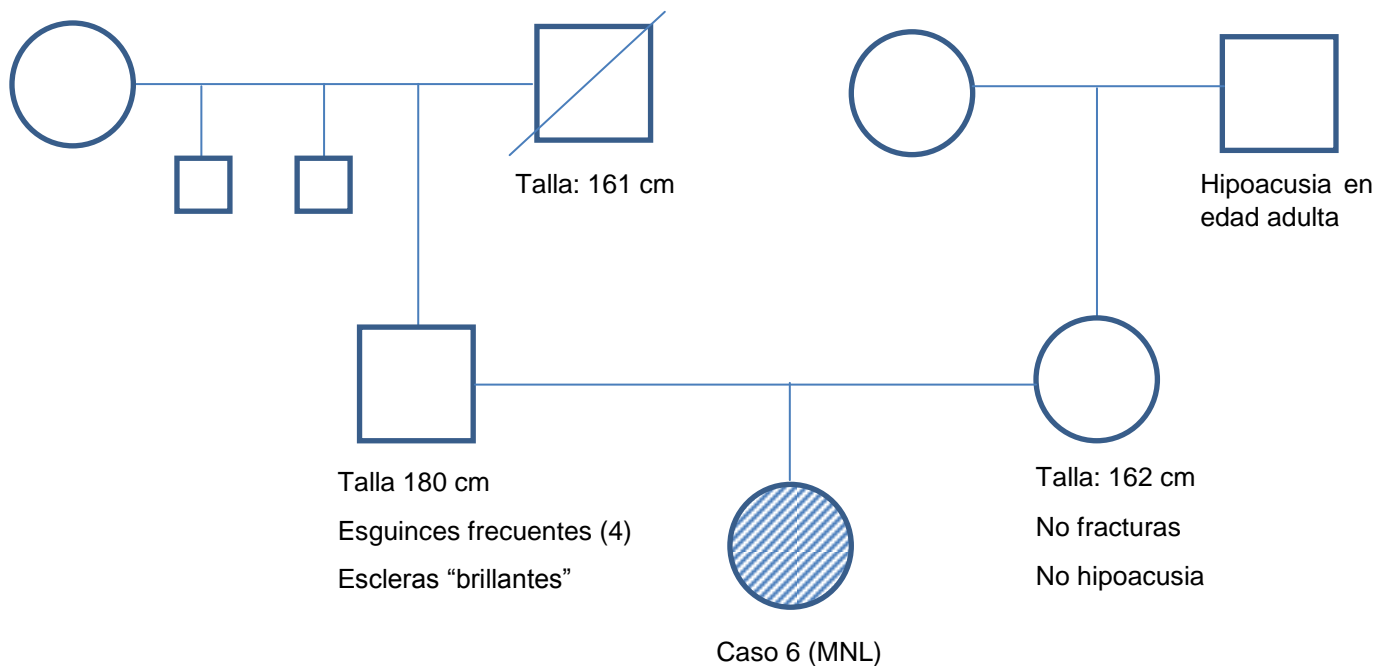
Nos encontramos ante tres casos de pacientes con OI, hermanas sin clara afectación de los padres.

Dos de las pacientes son producto de una gestación bicorial biamniótica. La paciente con mayor severidad de la clínica es el caso 3. Los otros dos casos son formas leves con escleras azuladas sin presencia de fracturas hasta el momento actual.

Solamente se ha realizado estudio genético al caso 3 sin encontrarse mutación patogénica en el gen COL1A1. El estudio bioquímico del colágeno tipo I del Caso 3 resultó alterado. No se ha solicitado estudio a los padres, ni a los casos 15 y 16.

Nos encontramos ante dos posibles tipos de herencia, la autosómica recesiva, o la presencia de un mosaicismo germinal en uno de los padres, sin producir clínica en el portador, con afectación de los hijos.

Caso 6

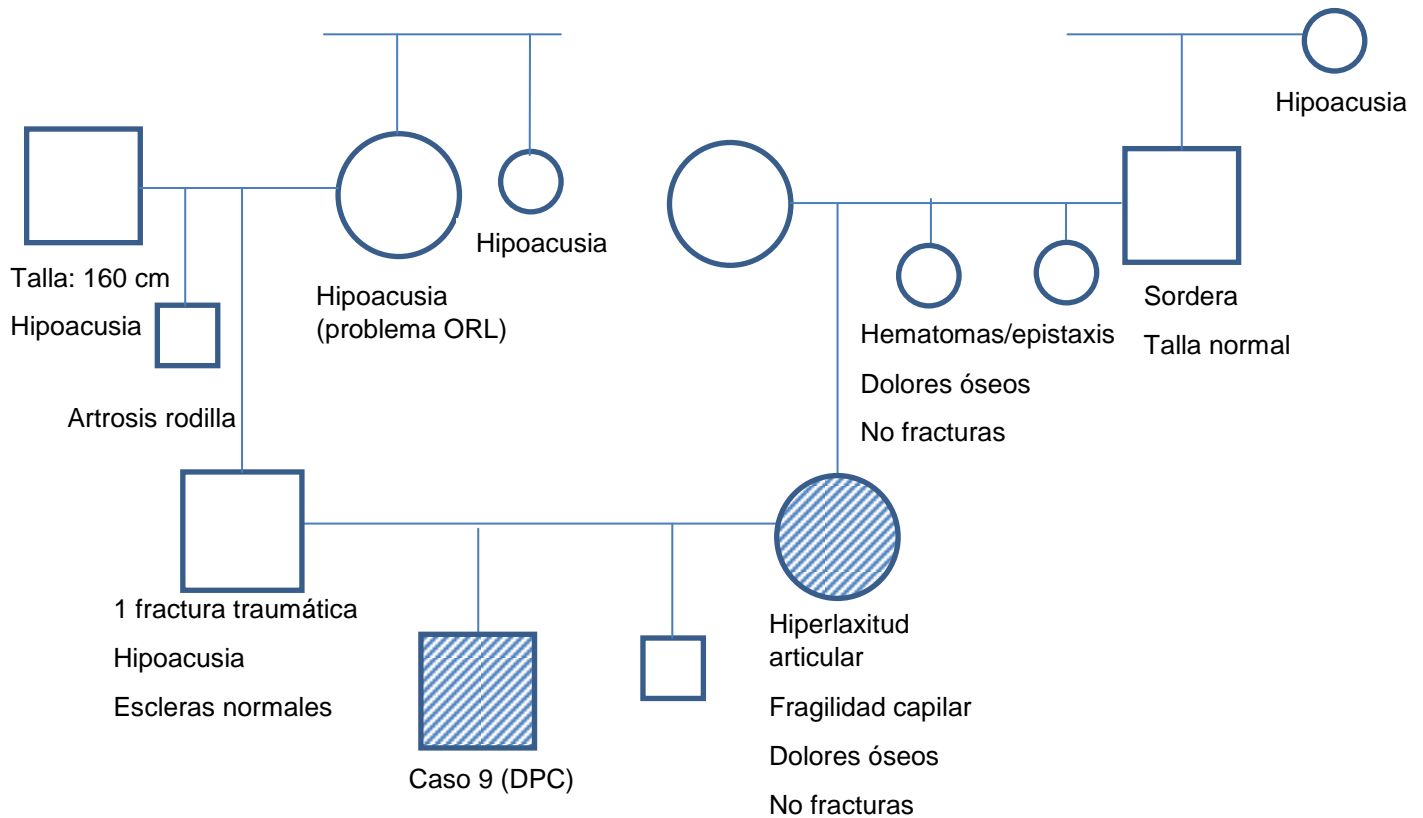


Se trata de un caso de OI sin claros antecedentes familiares, salvo padre con escleras brillantes e hiperlaxitud articular sin otros hallazgos significativos.

Se realizó estudio genético sin objetivarse ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2. El estudio bioquímico del colágeno tipo I se encontraba alterado, lo que permitió confirmar el diagnóstico de OI.

En este caso existen varios posibles tipos de herencia; que se trate de una herencia autosómica recesiva, un mosaicismo germinal, o que estemos ante una mutación de novo. Es este caso lo más probable sería que se tratase de un mosaicismo germinal o una mutación de novo.

Caso 9



El Caso 9 presenta antecedente de hipoacusia en varias generaciones y dolores óseos junto a hiperlaxitud articular y fragilidad capilar en la rama materna, sin antecedente de fracturas.

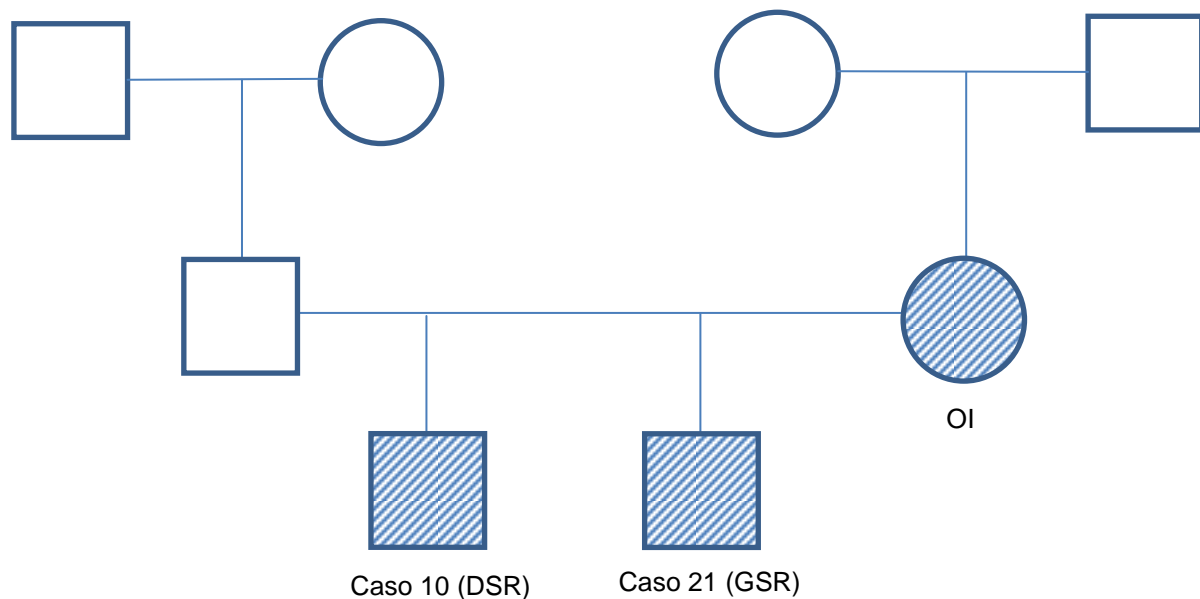
El paciente fue estudiado en busca de mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 en los que se objetivaron múltiples polimorfismos tipo SNP. Se realizó biopsia de piel para estudio bioquímico que resultó positivo encontrándose alteración en el colágeno tipo 1.

Se realizó estudio genético a la madre del paciente, sin encontrarse mutaciones patogénicas que justificasen la clínica de la paciente. Asimismo se realizó estudio bioquímico del colágeno tipo I mediante biopsia de piel, que resultó alterado.

Nos encontramos ante un caso con varios posibles tipos de herencia:

- atendiendo a las características clínicas se trataría de una herencia autosómica dominante
- en función del estudio bioquímico la sospecha más probable sería también una herencia autosómica dominante
- según el estudio genético no se puede especificar el tipo de herencia al no haberse encontrado mutación patogénica responsable. Dada la heterogenicidad genética cabría la posibilidad de ampliar el estudio genético en busca de otras posibles mutaciones responsables de su OI.

Caso 10, Caso 21



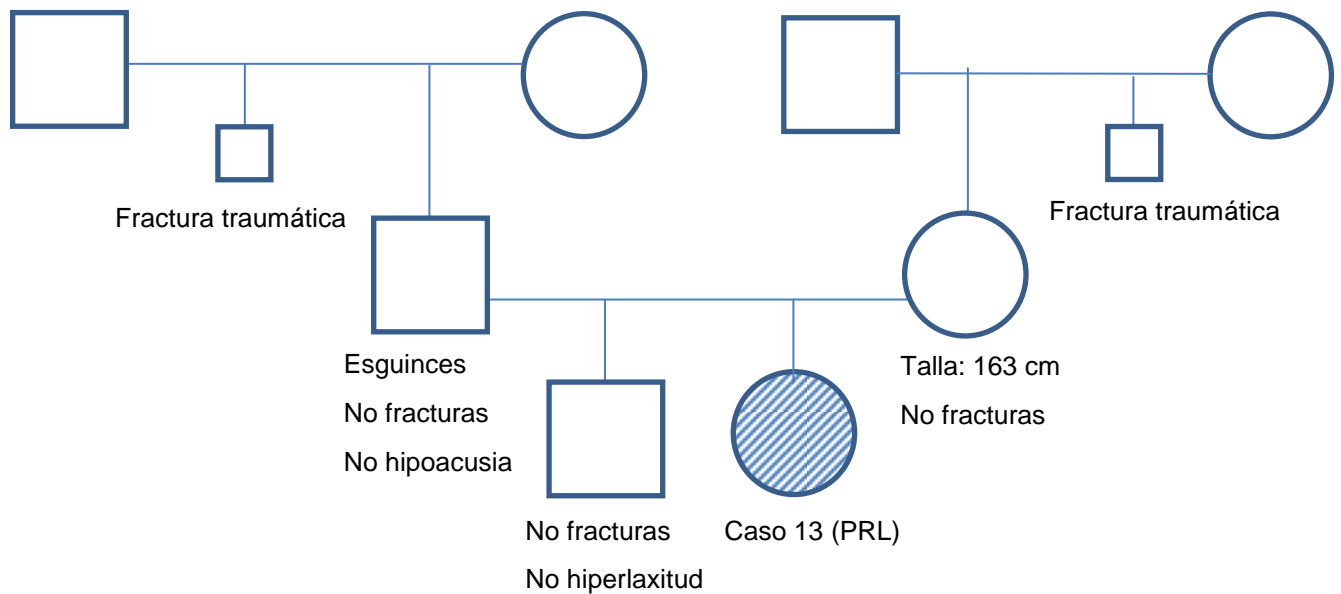
Se trata de un patrón de herencia autosómico dominante. Existe constancia de varios casos de OI en varias generaciones previas de la familia, incluida la madre del paciente, sin registro claro del grado de parentesco.

El Caso 10 presenta confirmación diagnóstica mediante el estudio del colágeno tipo I, sin realizarse estudio genético.

El caso 21 rechazó la realización de estudio genético y bioquímico.

No se ha realizado estudio genético a los familiares, por lo que se desconoce la mutación causante de la enfermedad en esta familia.

Caso 13

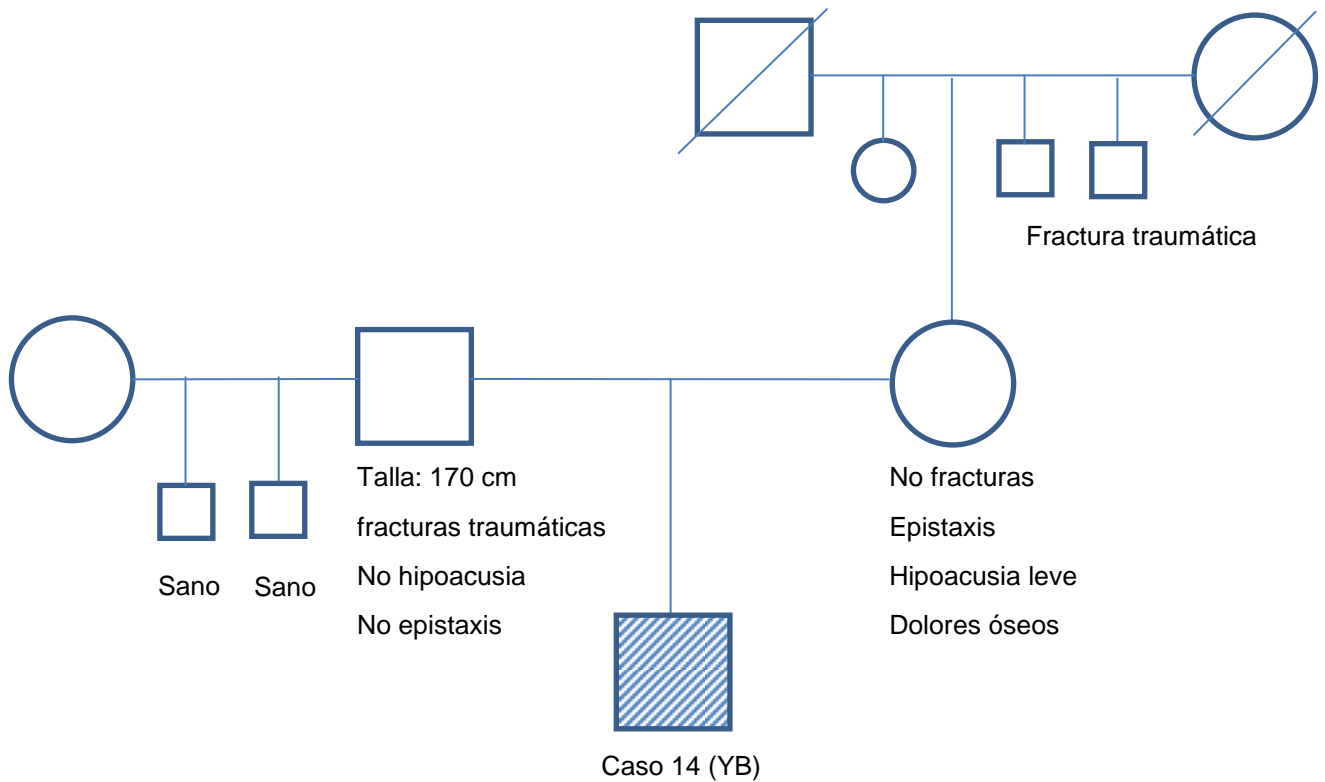


Se trata de un caso de OI sin antecedentes familiares claros de esta patología. Hermano sano.

Se realizó estudio genético sin encontrarse ningún cambio considerado patológico en los genes COL1A1 y COL1A2.

Dada la sospecha clínica con estudio genético negativo podría tratarse de un mosaicismo, de una mutación de novo o de una herencia autosómica recesiva, siendo la opción más probable que se trate de un mosaicismo germinal o una mutación de novo.

Caso 14

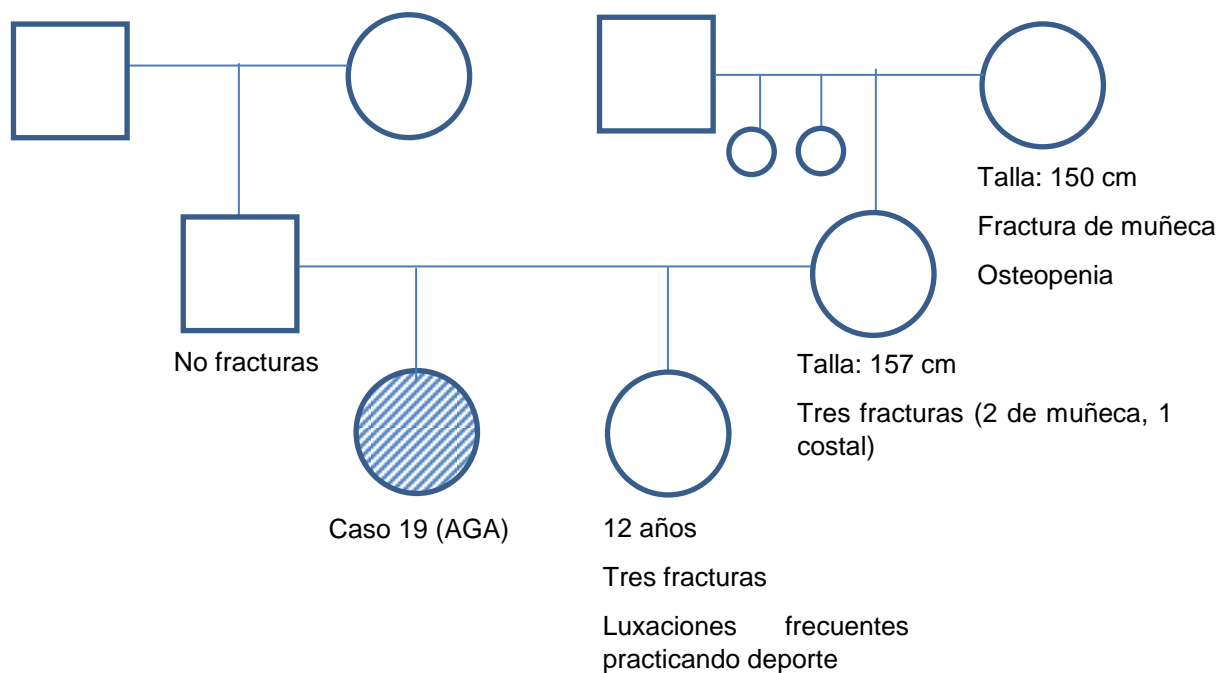


Este caso corresponde a un paciente varón, en el que únicamente destaca la presencia de dolor óseo y fragilidad capilar en su madre. Padre 2 fracturas traumáticas. Dos hermanos por parte de padre sanos.

No se ha realizado estudio genético ni bioquímico.

Analizando las características clínicas y los antecedentes familiares del paciente, y en ausencia de estudio genético que lo confirme, podría tratarse de un mosaicismo, de una mutación de novo o de una herencia autosómica recesiva, siendo la opción más probable que se trate de una mutación de novo o un mosaicismo germinal.

Caso 19



En el Caso 19 no se ha solicitado estudio genético ni a sus familiares.

La hermana no ha sido estudiada hasta la fecha de la revisión, pendiente de evaluar la evolución y la aparición de fracturas u otros hallazgos sugestivos de OI.

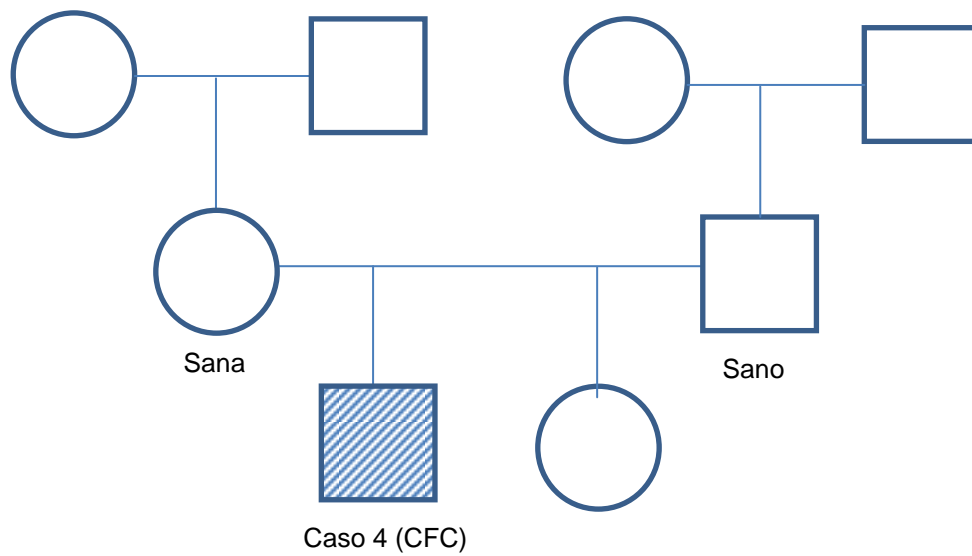
Este caso podría tratarse de mosaicismo germinal dada la clínica de la paciente y la sospecha de afectación de la hermana.

No se disponen de datos acerca de los antecedentes familiares de los Casos 23 y 26.

En el Caso 23 existe constancia de familiares afectados de OI en varias generaciones, sin datos acerca del parentesco.

8.5.3.2 OI tipo III

Caso 4

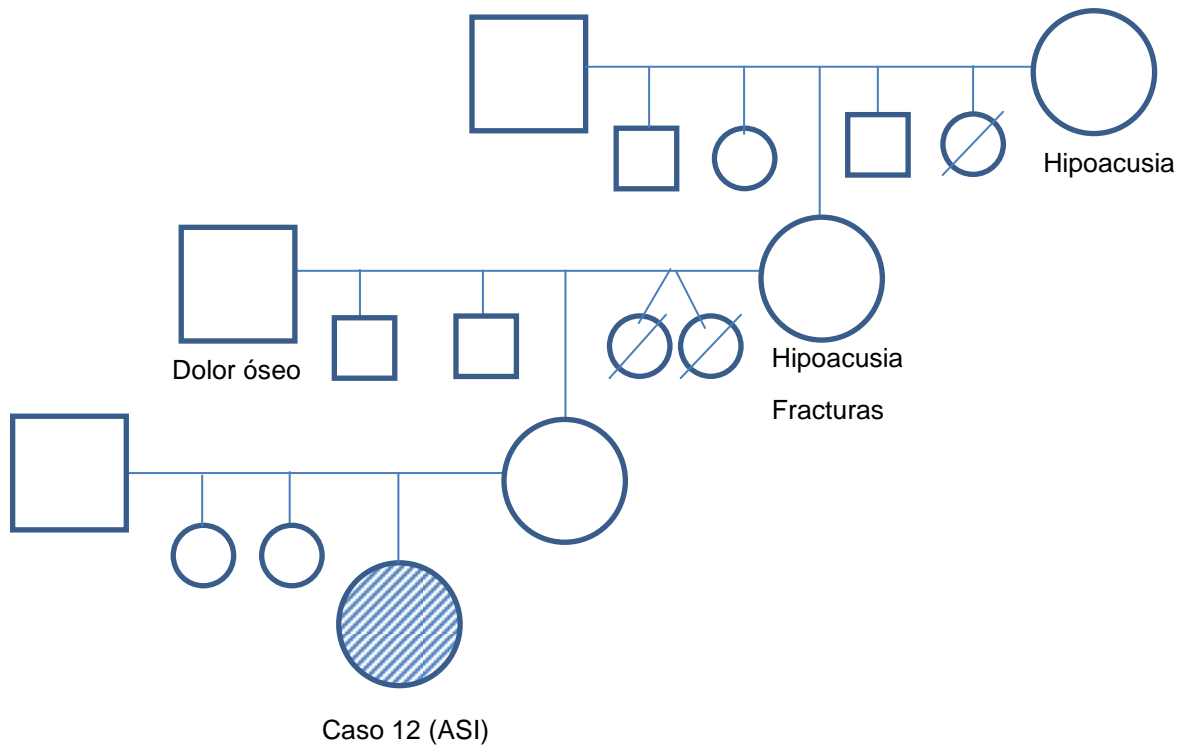


El caso 4 no presenta ningún antecedente familiar de interés. Hermana sana.

No se ha solicitado estudio genético de su OI. Presenta confirmación diagnóstica evidenciada como alteración de la estructura del colágeno tipo I.

La causa de la enfermedad en este paciente podría deberse a una mutación de novo o a un patrón de herencia autosómica recesiva.

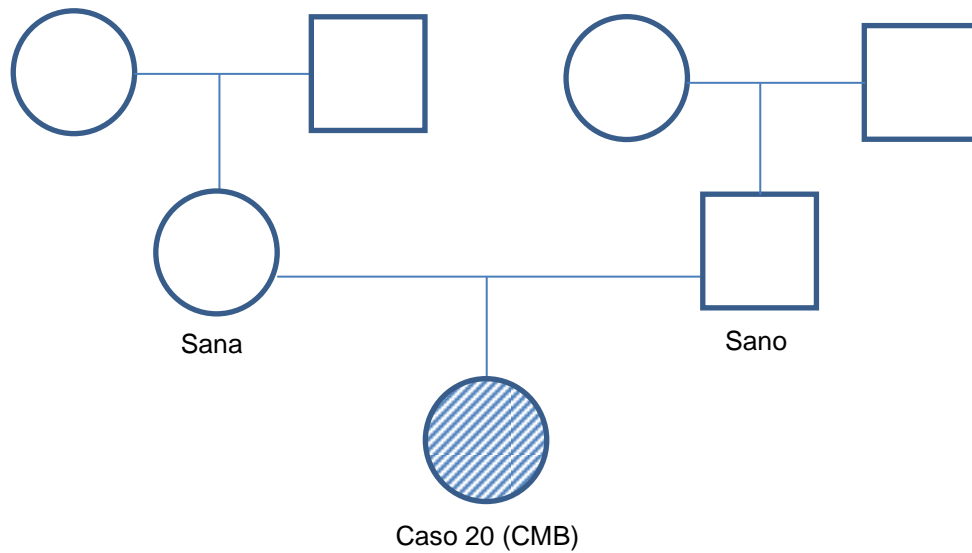
Caso 12



No se ha solicitado estudio genético al caso índice ni a los familiares. Se disponen de confirmación diagnóstica del Caso 12 mediante estudio bioquímico del colágeno tipo I alterado.

Se trata probablemente de una mutación de novo o un patrón de herencia autosómico recesivo dada la severidad de la clínica de la paciente.

Caso 20



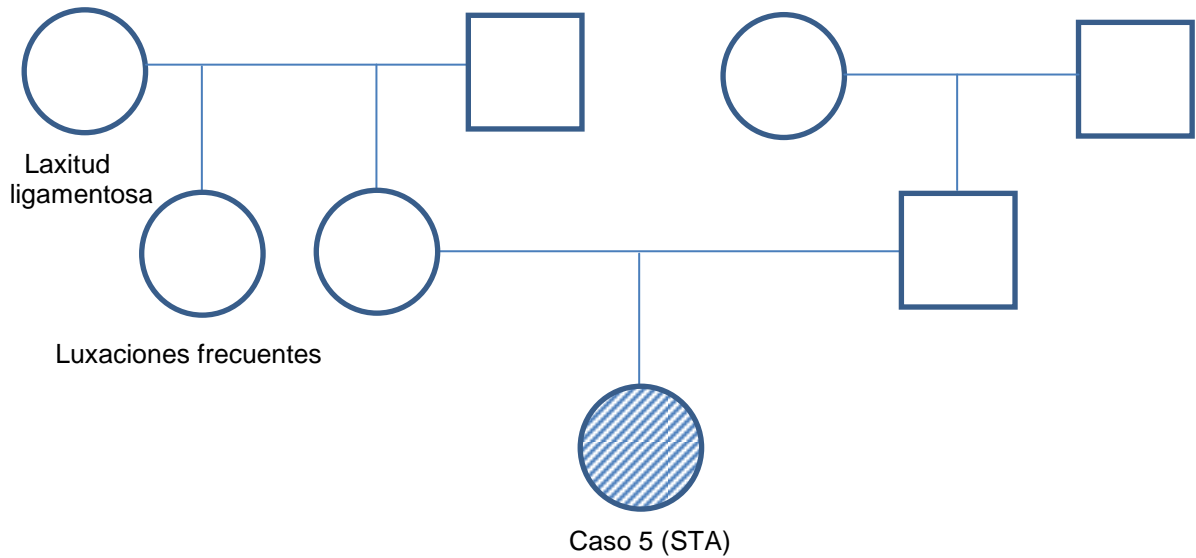
Nos encontramos ante un caso de OI sin ningún antecedente familiar de interés.

El estudio genético de los genes COL1A1 y COL1A2 se encuentra pendiente debido al reciente diagnóstico de la paciente.

Se trata probablemente de una herencia autosómica recesiva o una mutación de novo.

8.5.3.3 OI tipo IV

Caso 5

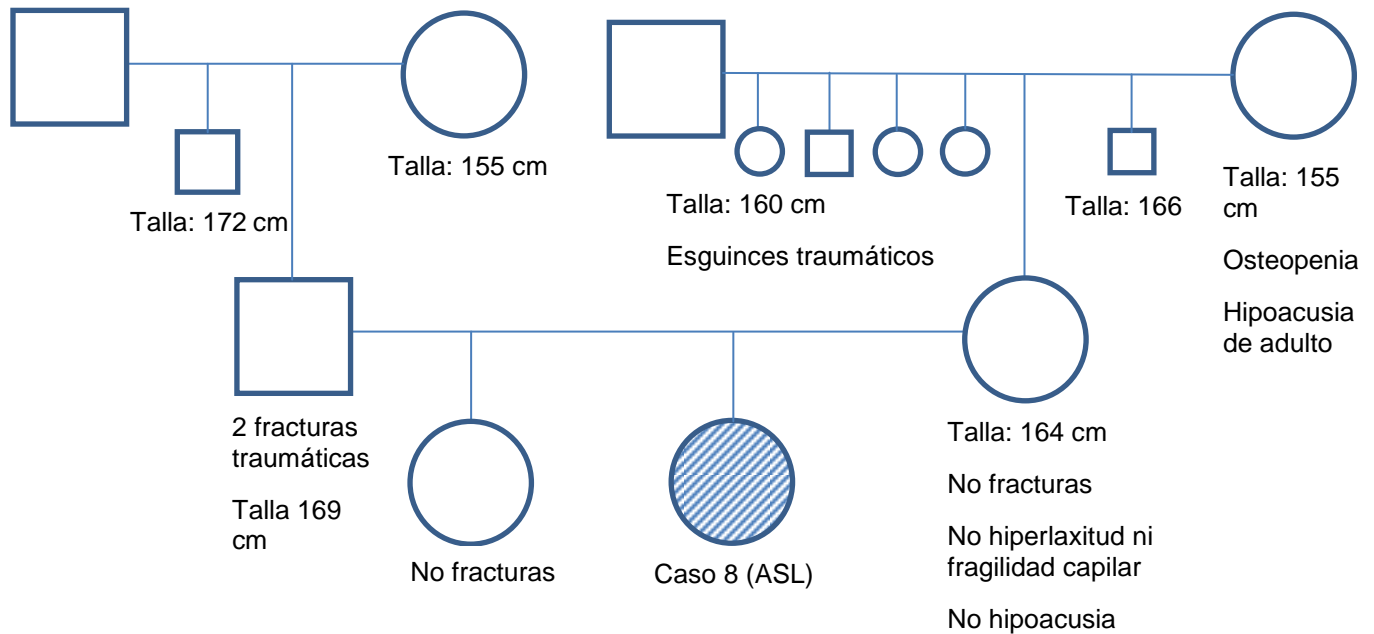


Se trata de un caso de OI en el que únicamente destaca el antecedente de laxitud ligamentosa en la rama materna con padres sanos.

Respecto al estudio genético únicamente se ha solicitado el estudio del gen COL1A1 y COL1A2 sin encontrar ninguna alteración causante de su OI, con estudio bioquímico positivo.

Dada la clínica de la paciente y los antecedentes familiares escaso se trata probablemente de una mutación de novo o una herencia autosómica recesiva.

Caso 8

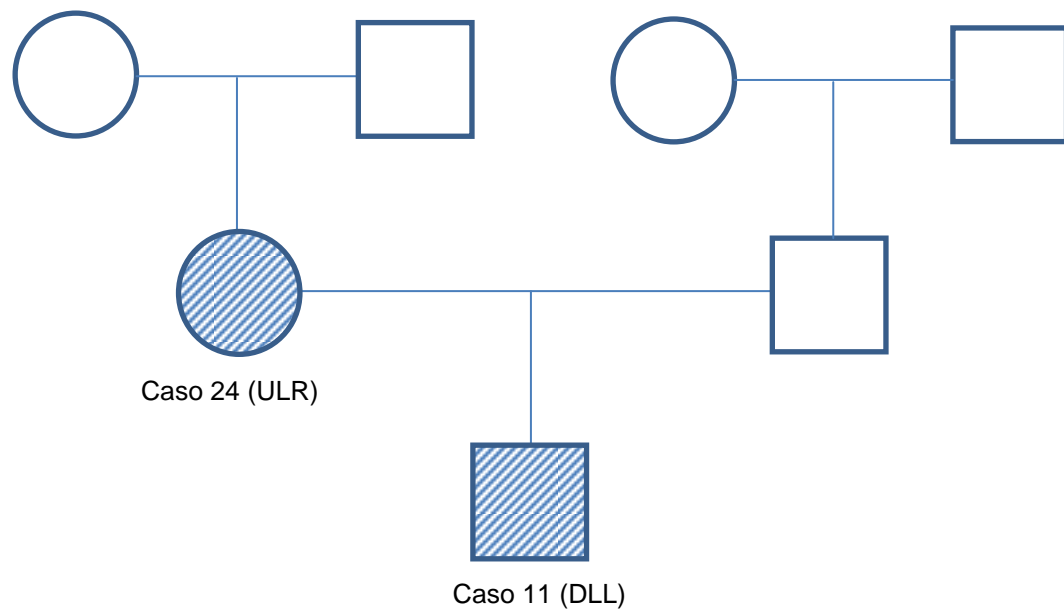


En el caso 8 únicamente destaca la presencia de baja talla, osteopenia e hipoacusia en edad adulta en abuela materna. La madre no presenta estas alteraciones.

Esta paciente no ha sido estudiada genética ni bioquímicamente.

Probablemente se trate de una herencia autosómica recesiva o una mutación de novo.

Caso 11



El caso 24 fue diagnosticado clínicamente en la infancia.

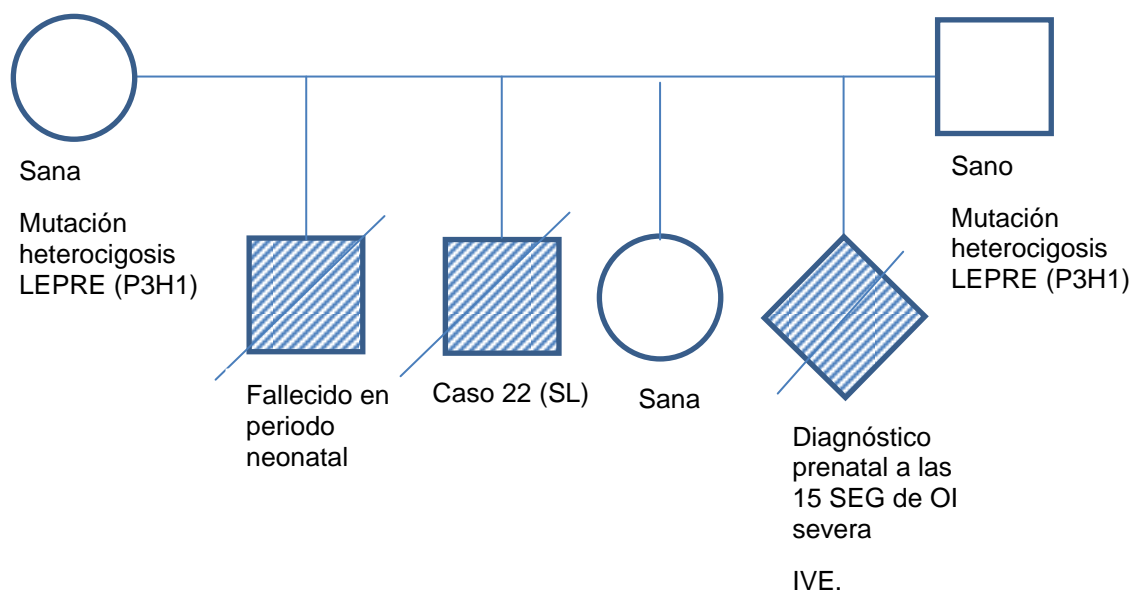
El Caso 11 se diagnosticó prenatalmente tras estudio del colágeno de las vellosidades coriales.

No se ha solicitado estudio genético al Caso 24, sin embargo probablemente se trate de una mutación de novo. Tampoco se ha realizado estudio genético del Caso 11, pero resulta muy probable que presente la misma alteración genética que el Caso 24.

Nos encontramos ante un patrón de herencia autosómico dominante. El Caso 24 no presentaba ningún antecedente familiar sugestivo de OI.

8.5.3.4 OI tipo VIII

Caso 22



Nos encontramos ante un patrón de herencia autosómica recesiva, dada la severidad de esta forma clínica.

Al nacimiento del caso 22, destacaba el antecedente de un hermano fallecido en periodo neonatal.

Se realizó estudio genético del Caso 22 objetivándose una mutación en el gen LEPRE (P3H1), (VS5+1G>T), casusante de su OI.

Ambos padres son sanos, siendo portadores en heterocigosis de la misma mutación en el gen LEPRE.

Tras el diagnóstico del caso índice se han producido dos gestaciones, una de ellas fue un RN sano a término y la otra se diagnosticó prenatalmente en la semana 15 de gestación de OI severa por lo que se realizó IVE.

8.6 DIAGNÓSTICO

Existen múltiples formas de realizar el diagnóstico de la OI. La sospecha inicial se basa en datos clínicos y posteriormente se obtiene la confirmación mediante el estudio bioquímico de la estructura del colágeno tipo I y el estudio genético.

A continuación se recoge en forma de tabla el tipo de diagnóstico en cada tipo de OI.

Tabla 41. Tipo de diagnóstico en OI tipo I

CASO	DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO BIOQUIMICO	DIAGNOSTICO GENETICO
CASO 1 (MFM)	X	NO REALIZADO	COL1A1
CASO 2 (LGN)	X	NO REALIZADO	COL1A1
CASO 3 (JSG)	X	POSITIVO	COL1A1 NEGATIVO
CASO 6 (MNL)	X	POSITIVO	NEGATIVO
CASO 7 (CCS)	X	POSITIVO	NEGATIVO
CASO 9 (DPC)	X	POSITIVO	NEGATIVO
CASO 10 (DSR)	X	POSITIVO	NO REALIZADO
CASO 13 (PRL)	X	NO REALIZADO	NEGATIVO
CASO 14 (YB)	X	NO REALIZADO	NO RELIZADO
CASO 15 (ESG)	X	NO REALIZADO	NO RELIZADO
CASO 16 (ISG)	X	NO REALIZADO	NO RELIZADO
CASO 17 (EFM)	X	NO REALIZADO	COL1A1
CASO 19 (AGA)	X	NO REALIZADO	NO REALIZADO
CASO 21 (GSR)	X	NO REALIZADO	NO RELIZADO
CASO 23 (JSP)*	X	NO REALIZADO	COL1A1
CASO 26 (MGM)*	X	NO REALIZADO	COL1A2
CASO 28 (JGL)*	X	NO REALIZADO	COL1A1
CASO 29 (DMF)*	X	NO REALIZADO	COL1A1

Tabla 42. Tipo de diagnóstico en OI tipo III

CASO	DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO BIOQUIMICO	DIAGNOSTICO GENETICO
CASO 4 (CFC)	X	NO REALIZADO	NO REALIZADO
CASO 12 (ASI)	X	POSITIVO	NO RELIZADO
CASO 20 (CMB)	X	NO REALIZADO	PENDIENTE

Tabla 43. Tipo de diagnóstico en OI tipo 4

CASO	DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO BIOQUIMICO	DIAGNOSTICO GENETICO
CASO 5 (STA)	X	POSITIVO	NEGATIVO
CASO 8 (ASL)	X	POSITIVO	NO REALIZADO
CASO 11 (DLL)	X	PRENATAL	NO RELIZADO
CASO 18 (MD)	X	NO REALIZADO	COL1A2
CASO 24 (ULR)*	X	NO REALIZADO	NO RELIZADO
CASO 25 (ASV)*	X	NO REALIZADO	COL1A2
CASO 27 (JPP)*	X	NO REALIZADO	COL1A1

Tabla 44. Tipo de diagnóstico en OI tipo 8

CASO	DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO BIOQUIMICO	DIAGNOSTICO GENETICO
CASO 22 (SL)	X	POSITIVO	LEPRE1

8.7. TRATAMIENTO

Se han recopilado los pacientes que han recibido tratamiento farmacológico. A continuación se recogen los datos del tratamiento recibido en la tabla 45.

Tabla 45. Tratamiento farmacológico:

CASO	PAMIDRONATO	ALEDRONATO	RISEDRONATO	GH
CASO 1 (MFM)	X			
CASO 2 (LGN)	X			
CASO 3 (JSG)	X			
CASO 4 (CFC)	X			X
CASO 5 (STA)	X			X
CASO 8 (ASL)	X			X
CASO 10 (DSR)		X		
CASO 11 (DLL)	X			X
CASO 12 (ASI)	X			X
CASO 20 (CMB)	X			
CASO 22 (SL)	X			X
CASO 24 (ULR)*			X	
CASO 26 (MGM)*		X		
CASO 27 (JPP)*		X		
CASO 28 (JGL)*		X		

8.7.1 Evolución analítica del grupo de tratamiento con Bifosfonatos

Los pacientes que han recibido tratamiento farmacológico han precisado controles analíticos periódicos, por lo que se han revisado los resultados de estos estudios previo al inicio del tratamiento y un año tras instaurarse el mismo. Estos datos corresponden a los pacientes en edad pediátrica que han recibido tratamiento con Pamidronato iv, asociado o no a tratamiento con GH.

Los parámetros analíticos estudiados han sido: valores de calcio, fósforo, PTH, vitamina D en suero. Coeficiente urinario calcio creatinina, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y PICP en suero y hidroxiprolina, piridinolinas, cociente hidroxiprolina creatinina y cociente piridinolinas creatinina en orina.

Esta evolución se representa en las tablas 46 y 47.

Tabla 46. Analíticas previas a inicio de tratamiento con Bifosfonatos

	CALCIO	FOSFORO	PTH	VIT D	COCIENTE CALCIO/ CREATININA EN ORINA	FAO	OC	PICP	HIDROXIPROLINA EN ORINA	PIRIDINOLINAS EN ORINA	COCIENTE HIDROXIPROLINA/ CREATININA	COCIENTE PIRIDINOLINAS/ CREATININA
CASO 1 (MFM)	9,8	5	35,3			303	67	46,4	98,59	595,5	0,1446	98,77
CASO 2 (LGN)	9,7	5,6	29,5	67,92	0,36	111	31	64,3	83,99	637,5	0,1935	166,16
CASO 3 (JSG)	9,8	3,5	20	46,3		76,3	20	91,6	71,5	760	0,164	197,18
CASO 4 (CFC)	10,09	6,14			0,14		5,1	47		971,1		
CASO 5 (STA)	9,76	5,63	57		0,89		32	2592				1957,2
CASO 8 (ASL)	NO DATOS (ESTUDIO EN OTRO CENTRO)											
CASO 11 (DLL)	10,2	6,3	9,9		0,22	112	18	317	153,7	1188,3	0,4045	353,74
CASO 12 (ASI)	10,61	5,86	31		1,3		31	4500	243,63	726,1	2,235	
CASO 20 (CMB)	9,9	6	21	60,3	0,059							
CASO 22 (SL)	4,99	6,8	3		0,082	42,4	21	182	71,41	292,3	0,5712	264,52

Tabla 47. Analíticas de control anual tras inicio tratamiento con Bifosfonatos

	CALCIO	FOSFORO	PTH	VIT D	COCIENTE CALCIO/ CREATININA EN ORINA	FAO	OC	PICP	HIDROXIPROLINA EN ORINA	PIRIDINOLINAS EN ORINA	COCIENTE HIDROXIPROLINA/ CREATININA	COCIENTE PIRIDINOLINAS/ CREATININA
CASO 1 (MFM)	8,4	2,5	104			195	71	38,8	42,46	1447	0,033	127,18
CASO 2 (LGN)	10,6	4,7	20,9	56,27	0,13	85,8	97	49,4				
CASO 3 (JSG)	8,6	4	30		0,03				51,25	273,7	0,199	120
CASO 4 (CFC)	9,7	5,32	23	18,3	0,21		6,5	84,7	121,28	660,9	0,147	90,62
CASO 5 (STA)	8,71	3,55					31	872		1504,2	0,925	
CASO 8 (ASL)	11,1	5,3	10	96		129	18	202				
CASO 11 (DLL)	9,9	5,6				51,1	17	87,9				
CASO 12 (ASI)	9,5	4,01	65	83,3	0,78		21	400	89,83	413,1	0,408	212,41
CASO 20 (CMB)	NO VALORABLE											
CASO 22 (SL)												

8.7.2 Evolución clínica del grupo de tratamiento

Las características de la evolución del grupo de pacientes pediátricos que recibió tratamiento con Bifosfonatos aislado o en combinación con GH se reflejan en la tabla 48.

Tabla 48. Evolución clínica pacientes en tratamiento con Bifosfonatos

	Nº FRACTURAS AÑO PREVIO A INICIO DE TRATAMIENTO	Nº FRACTURAS AÑO POSTERIOR A INICIO DE TRATAMIENTO	MEJORIA CLINICA TRAS INICIO DE TRATAMIENTO	TIPO OI
CASO 1 (MFM)	0	0	SI	1
CASO 2 (LGN)	3	0	SI	1
CASO 3 (JSG)	1	0	SI	1
CASO 4 (CFC)	5	0	SI	3
CASO 5 (STA)	5	1	SI	4
CASO 8 (ASL)	2	2	SI	4
CASO 11 (DLL)	0	0	SI	4
CASO 12 (ASI)	4	1	SI	3
CASO 20(CMB)	6	PENDIENTE EVOLUCION	SI	3
CASO 22 (SL)	7	NO VALORABLE		8

Respecto a la evolución clínica del grupo de tratamiento, la **media de fracturas** en el año previo al inicio del tratamiento con Pamidronato iv fue de 3,3 fracturas (mínimo 0, máximo 7). Al año tras inicio del tratamiento la media de fracturas fue de 0,4 fracturas (mínimo 0, máximo 2), a destacar que en dos casos no ha sido valorable este dato, uno por reciente diagnóstico y tratamiento y otro por evolución letal de su patología.

En el 100 % de los casos se objetivó mejoría de la **clínica** (disminución de dolor óseo, mayor actividad, mejoría de la calidad de vida referida por los padres, etc...), variable no valorable en el caso de OI tipo 8.

Respecto a la evolución ósea se han recogido los datos de la densidad mineral ósea de los pacientes, obtenida mediante DEXA o mediante ultrasonidos previa a l inicio de Pamidronato iv y un año tras el inicio del mismo. Los datos de DMO (US) se expresan en Z score y los resultados de la DEXA se expresan en Z score, masa vertebral de L1 a L4 expresada en g/cm² y masa vertebral de L1 a L4 en g.

En las tablas 49 y 50 se refleja la evolución del tratamiento atendiendo a la densidad mineral ósea.

Tabla 49. Evolución densidad ósea pre y post tratamiento con Bifosfonatos (DEXA):

	DEXA PREVIA A TRATAMIENTO	DEXA AÑO POST-TRATAMIENTO
CASO 1 (MFM)	Z SCORE – 3,4	Z SCORE – 2,4
CASO 2 (LGN)	0,311 g/cm ² 3,9 g	0,350 g/cm ² 5,1 g
CASO 3 (JSG)	0,466g/cm ²	0,638 g/cm ²
CASO 4 (CFC)	ZSCORE -3,67	Z SCORE -2,15
CASO 5 (STA)		
CASO 8 (ASL)	NO DATOS (OTRO CENTRO)	6,80 g 0,404 g/cm ²
CASO 11 (DLL)	Z SCORE -4,6	Z SCORE -3,3
CASO 12 (ASI)	NO REALIZADO	L2-L4 0,342 g/cm ²
CASO 20(CMB)	NO REALIZADO	
CASO 22 (SL)		

Tabla 50. Evolución densidad ósea pre y post tratamiento con Bifosfonatos (DMO):

	DMO (US) PREVIA A TRATAMIENTO	DMO (US) AÑO POST-TRATAMIENTO
CASO 1 (MFM)	-2,11	-2,10
CASO 2 (LGN)	-1,92	-0,2
CASO 3 (JSG)	NO DATOS	3,13
CASO 4 (CFC)	NO REALIZADO	NO REALIZADO
CASO 5 (STA)	NO REALIZADO	0,04
CASO 8 (ASL)	NO DATOS (OTRO CENTRO)	-3,44
CASO 11 (DLL)	NO RECOGIDO	-0,04
CASO 12 (ASI)	NO REALIZADO	Z SCORE -0,57
CASO 20(CMB)	NO REALIZADO	
CASO 22 (SL)		

La mayor parte de la información acerca de la **densidad mineral ósea** corresponde a la DEXA lumbar, objetivándose una mejoría de la masa ósea reflejada en el Z score.

8.8. CONSIDERACIONES ESPECIALES

Casos con estudio bioquímico positivo y estudio genético negativo

CASO 5 (STA)

Paciente con diagnóstico gestacional de displasia ósea en la que se objetivan al nacimiento múltiples fracturas de huesos largos.

A la exploración presenta escleras azuladas, deformidades a nivel vertebral, de tórax y de huesos largos.

A lo largo de la evolución no ha presentado hipoacusia, hiperlaxitud articular, talla baja, dentinogénesis imperfecta ni ha referido dolores óseos.

Dada la sospecha clínica se solicita estudio de OI

Estudio radiológico: presenta osteoporosis generalizada con deformidades de huesos largos y cifoescoliosis severa. Tórax campaniforme.

Estudio de remodelado óseo: signos de aumento de resorción ósea con elevación de parámetros en sangre y orina

Dada la importante severidad de la clínica al nacimiento se decide iniciar tratamiento con Pamidronato iv con importante mejoría, presentando 2 fracturas tras el nacimiento.

Se solicita biopsia de piel para estudio bioquímico de colágeno tipo I que muestra un descenso de la cantidad del colágeno tipo I de estructura normal sugestivo de OI.

Se realizó estudio genético de gen COL1A1 y COL1A2 sin encontrar ningún cambio considerado patológico en los mismos.

Nos encontramos ante un caso de OI con confirmación de diagnóstico bioquímico con estudio genético negativo por lo que la sospecha es que su OI se deba a un mosaicismo.

CASO 6 (MNL)

Paciente remitida los 3 meses de vida para estudio por presentar pie zambo bilateral y escleróticas azuladas. No antecedente de fracturas en periodo perinatal.

A la exploración destacan escleróticas azuladas, cara triangular, macrocefalia relativa, laxitud articular discreta, tono muscular blando, resto de exploración física normal.

Se solicita estudio de OI

Estudio radiológico: normal (salvo pies zambos)

Estudio de remodelado óseo: signos de aumento de resorción ósea con elevación de parámetros en sangre y orina

PEATC: normales

Estudio de densidad mineral ósea (US y DEXA): normales.

Durante la evolución no presenta crisis de llanto ni dolor óseo. Los padres refieren presenta hematomas ante mínimos traumatismos. Tampoco presenta fracturas.

Dados los hallazgos se decide solicitar biopsia de piel para estudio bioquímico del colágeno tipo I que muestra un defecto estructural del colágeno tipo 1 (distribución y proporción de colágeno tipo I, III y V normal, actividad electroforética de colágeno tipo I normal aunq la cadenas alfa 1 y 2 del colágeno tipo I se mueven algo más lentas)

Asimismo se solicita estudio genético de COL1A1 y COL1A2 siendo ambos negativos.

Se trata de un caso de OI con confirmación de diagnóstico bioquímico con estudio genético negativo por lo que la sospecha es que su OI se deba a un mosaicismo.

CASO 7 (CCS)

Paciente remitida para estudio a los 4 años de edad por haber presentado dos fracturas sin claro antecedente traumático en un breve periodo de tiempo.

A la exploración presenta escleras azules, cara triangular, macrocefalia relativa, hiperlaxitud articular y fragilidad capilar.

Destaca como antecedentes familiares la presencia de escleras azuladas/brillantes, hipoacusia y baja talla en rama paterna sin historia familiar de fracturas repetidas.

Se solicita estudio de OI

Estudio radiológico: normal (salvo pies zambos)

Estudio de remodelado óseo: elevación de marcadores de resorción ósea en sangre y orina.

Estudio de densidad mineral ósea (US): normal.

Durante la evolución refiere dolores óseos, principalmente a nivel de espalda y extremidades superiores. En las sucesivas exploraciones física se objetiva talla y

velocidad de crecimiento por debajo de 2 SDS para su edad y sexo. No ha presentado nuevas fracturas.

Se realiza estudio bioquímico del colágeno tipo I que resulta alterado, confirmando el diagnóstico de OI.

El estudio genético de COL1A1 muestra varios polimorfismos tipo SNP sin justificar la clínica de la paciente.

No ha precisado tratamiento quirúrgico ni farmacológico hasta la fecha.

Se trata de un caso de OI con confirmación diagnóstica mediante estudio bioquímico con estudio genético negativo de COL1A1. Es probable que su OI se deba a un mosaicismo.

CASO 9 (DPC)

Paciente remitido a los 22 meses de vida para estudio por presentar fracturas de repetición sin claro antecedente traumático que las justifique.

A la exploración destacan escleróticas blancas con exploración física normal, sin signos clínicos de OI.

Destacan antecedentes familiares de hipoacusia y algún caso de sordera en ambas ramas paterna y materna. Madre presenta dolores óseos sin antecedente de fracturas de repetición.

Se solicita estudio de OI

Estudio radiológico: normal

Estudio de remodelado óseo: signos de aumento de resorción ósea con elevación de parámetros en sangre y orina

Valorado por ORL con EF y audiometría normal.

Estudio de densidad mineral ósea (US y DEXA): normales.

Durante la evolución los padres refieren presenta hematomas tras traumatismos (práctica fútbol). Fractura de cúbito y radio sin presentar fracturas posteriormente.

Dados los hallazgos se decide solicitar biopsia de piel para estudio bioquímico del colágeno tipo I que muestra un descenso de la cantidad del colágeno tipo I de estructura normal (distribución y proporción de colágeno tipo III y V normal con una

menor cantidad de colágeno tipo I, actividad electroforética de colágeno es normal) hallazgos sugestivos de OI tipo I.

Se trata de un caso de OI con confirmación de diagnóstico bioquímico con estudio genético negativo por lo que la sospecha es que su OI se deba a un mosaicismo.

9. DISCUSION

La Osteogénesis imperfecta es una patología que presenta una gran variabilidad clínica y precisa de un manejo multidisciplinar adaptado a la severidad de las múltiples formas clínicas.

Existen múltiples estudios relacionados con la osteogénesis imperfecta, ya sea analizando sus manifestaciones clínicas como los procedimientos diagnósticos, los diferentes tratamientos disponibles y sus aspectos genéticos en constante desarrollo.

Los aspectos más estudiados en los últimos años se centran en el tratamiento con Bisfosfonatos y GH, principalmente en sus indicaciones, la duración del mismo y los beneficios que produce. También supone un importante tema de investigación el estudio genético de las mutaciones causantes de esta patología así como la aparición de nuevos genes y nuevas alteraciones desencadenantes de OI y el desarrollo de nuevas terapias basadas en estos hallazgos genéticos.

Respecto a las características clínicas, los hallazgos de nuestra muestra se corresponden con los descritos en la literatura:

En la OI tipo I la mayor parte de los pacientes presentan escleras azuladas (94,4%), talla normal o moderadamente baja (talla baja en el 22,2%), ningún paciente ha presentado deformidades de huesos largos. Las fracturas han aparecido principalmente en etapa prepuberal (72,2% lactante/prepuber).

El grupo con OI tipo III ha presentado fracturas de inicio en periodo neonatal, con talla muy baja y severas deformidades vertebrales y de huesos largos y fenotipo característico con escleras azuladas.

Los pacientes afectados de OI tipo IV ha presentado escleras azuladas o blancas (blancas en un 14,3%), baja talla moderada (71,4%) y fracturas repetidas con una media de 14,2 fracturas. Se objetivó cifoescoliosis en el 85,7% de los casos y deformidades leves o moderadas de huesos largos en el 71,4% de la muestra.

El caso diagnosticado de OI tipo VIII presenta todos los hallazgos clínicos descritos en este tipo de OI salvo escleras blancas.

Un estudio determina que los pacientes con mutaciones en el dominio helicoidal de la cadena $\alpha 1$ tienden a tener escleróticas azules con más frecuencia que los con mutaciones en la cadena $\alpha 2$ ³⁸.

Analizando la antropometría de los pacientes al nacimiento, en la OI tipo I destaca un percentil medio de peso de 51,9, un 53,82 de talla y un 49,08 de perímetro cefálico. Estos datos se corresponden con los descritos en la literatura.

En el grupo de pacientes con OI tipo III el percentil medio de peso fue de 48,6, el de talla fue 1,7 (-2,3 SDS) y el de perímetro cefálico fue de 32,7, existiendo concordancia con los valores descritos en la bibliografía. Destacar que a pesar de que el percentil de perímetro cefálico se encuentra por debajo del p50, estos pacientes presentan macrocefalia relativa, hallazgo que se corresponde con el percentil de talla por debajo del p3.

Los pacientes con OI tipo IV tienen un percentil medio de peso de 43,59, de talla 48,2 y de perímetro cefálico 30,4.

El paciente con OI tipo VII presenta al nacimiento un peso en el percentil 36,3, sin datos registrados de talla y perímetro cefálico.

Los datos antropométricos en la última exploración física se han analizado en SDS ajustado para sexo y edad; en la OI tipo I la media de peso es de 0,6 SDS, de talla -0,4 SDS, de IMC 1,1 SDS y de velocidad de crecimiento 0,008 SDS, datos compatibles con los descritos para este tipo de OI.

En el caso de OI tipo III, la media de peso es de -1,1 SDS, talla -5,9 SDS, IMC 3,4 SDS y velocidad de crecimiento -2,4 SDS. Destaca una marcada talla baja con retraso de crecimiento ya descritos en este grupo de pacientes en la bibliografía.

En la OI tipo IV la media de peso fue de -1,2 SDS, de talla -2,7, de IMC 0,3 y de velocidad de crecimiento -0,7. Existe una gran variabilidad respecto a estas variables en este tipo de OI, abarcando de pacientes con muy baja talla a casos de talla normal. Hallazgos similares se objetivan en el peso, el IMC y la velocidad de crecimiento.

Fano *et al* realizaron una revisión de 65 pacientes en la que analizaron las características antropométricas de los pacientes, objetivando una gran variabilidad en relación con la gravedad de la OI, con hallazgos similares a los de nuestra muestra. Destacar que en esta muestra se agrupan los pacientes con OI tipo III y IV, hecho que puede dar lugar a error ya que la severidad de la OI tipo III suele ser mayor que la tipo IV³⁹.

Ben Amor *et al*/ realizaron una revisión acerca de la correlación genotipo-fenotipo en un grupo de 86 pacientes con OI en el que destacaron una media de talla reducida en todos los grupos de pacientes, con una mayor afectación de la talla en aquellos pacientes con defectos cuantitativos del colágeno. Encontraron una falta de proporción entre el perímetro craneal en relación con la altura de los pacientes, más evidente en los casos con defectos cualitativos de colágeno tipo I³⁸.

Es importante reseñar la gran variabilidad clínica en esta patología, ya que en nuestra muestra dentro de un mismo tipo de OI existen pacientes con formas muy leves que incluso no han llegado a presentar fracturas hasta el momento y otros casos con hasta 50 fracturas (OI tipo I). Incluso en la forma severa de la enfermedad, OI tipo III, a pesar de existir una grave afectación de todos los casos, uno de ellos es capaz de deambular de manera autónoma y otro de los casos debe desplazarse en silla de ruedas. Respecto a esto se debe tener en cuenta que el paciente más afectado es de mayor edad que el otro paciente.

Analizando las fracturas al diagnóstico, el estudio realizado por Greeley *et al*, el número de fracturas en el momento del diagnóstico osciló entre 1 y más de 37 fracturas. Todos los pacientes que presentaron más de 2 fracturas fueron diagnosticados en el periodo neonatal⁴⁰.

En nuestra muestra se disponen datos de esta variable en 21 pacientes, y la media de fracturas al diagnóstico fue de 2,6 fracturas con un mínimo de 2 fracturas y un máximo de 7 fracturas.

Estudiando los genes afectados en cada caso, se han encontrado mutaciones en el gen COL1A1 en el 24,1 % de los casos, en el COL1A2 en el 10,3 % de los pacientes. El 3,5 % presentó mutación a nivel de otros genes (LEPRE1). En el 24,1 % de los pacientes no se han encontrado cambios considerados patológicos en su estudio genético (3 casos solamente estudiado gen COL1A1). El 34,5 % de los casos no ha sido estudiado genéticamente hasta la fecha de revisión. Por último el 3,5 % restante ha sido diagnosticado recientemente, por lo que su estudio genético está todavía pendiente de resultado.

Analizando estos datos por tipos de OI, se realizó estudio genético a 13 pacientes con OI tipo I (72,2%), un 33,3 % presentaron mutaciones en el gen COL1A1, el 5,6 % en el COL1A2 y el estudio fue negativo en el 33,3% (50% con COL1A1 negativo y 50% con estudio de COL1A1 y COL1A2 negativo).

Los pacientes con OI tipo III no han sido estudiado genéticamente, salvo un caso (33,3%) con estudio pendiente de resultado. Los otros dos casos presentan confirmación diagnóstica tras estudio bioquímico del colágeno tipo I.

Se ha estudiado genéticamente a 4 pacientes con OI tipo IV (57,1%), en un caso se encontraron mutaciones a nivel del gen COL1A1 (14,3%), en dos casos en el COL1A2 (28,6%), y en otro caso el estudio del gen COL1A1 fue negativo, sin haberse estudiado el gen COL1A2 (14,3%).

Se estudió genéticamente al paciente con OI tipo VIII que presentó mutación en el gen LEPRE1.

Respecto al tratamiento farmacológico, se han revisado los pacientes de edad pediátrica que han seguido controles más estrictos de la evolución clínica, analítica y de densidad mineral ósea, siendo un total de 10 pacientes.

El tratamiento recibido en todos los casos ha sido con Pamidronato iv en ciclos de 3 días, asociando en 7 casos tratamiento combinado con GH.

Atendiendo a la mejoría clínica, todos los pacientes que recibieron tratamiento con Bifosfonatos iv refieren mejoría de sus manifestaciones clínicas, en forma de reducción de los dolores óseos y una mayor actividad física referida por los pacientes o por sus familiares.

Analizando el número de fracturas en el año previo al inicio de tratamiento la media de fracturas fue de 3,3 (mínimo 0, máximo 7), objetivándose una reducción del número de fracturas en el año posterior al inicio del Pamidronato iv con una media de 0,4 fracturas (mínimo 0, máximo 2). Cabe destacar que en uno de los casos dada la evolución letal de su OI no resulta valorable este dato. En otro de los casos, de reciente diagnóstico, el tratamiento se ha iniciado recientemente pendiente de valorar la evolución. En el caso que más fracturas ha presentado (2 fracturas), destacar un antecedente de traumatismo importante causante de estas fracturas.

Estudiando los marcadores de remodelado óseo en sangre y orina se objetiva una mejoría de estos parámetros en el año posterior al inicio del tratamiento con Bifosfonatos. Asimismo se objetiva mejoría de la masa ósea, más evidente en los datos aportados por DEXA. Destacar que existe la limitación de que no existen datos de todos los pacientes, por lo que esta información está incompleta.

En el artículo publicado por Gracia *et al*, se expone el tratamiento con Pamidronato iv en un grupo de 8 pacientes durante una media de 5 años, objetivando gran mejoría

clínica, con disminución de los dolores óseos, del número de fracturas, estabilización de las deformidades óseas y mejora de la calidad de vida. Sin embargo, no encontró mejoría de la talla ni de la velocidad de crecimiento, ni mejora de la densidad mineral ósea que continuó muy por debajo de los valores de referencia normales³⁴.

Alcausin *et al* realizaron un estudio en 17 pacientes menores de 3 años acerca del tratamiento con Bifosfonatos en pacientes con OI tipo I, III y V. Todos los pacientes presentaban una baja talla y bajo peso para su edad sin objetivar mejoría significativa tras el tratamiento.

La tasa de fractura de huesos largos anual disminuyó de una media de 8 fracturas al año a 1 fractura anual en el año posterior al inicio del tratamiento y 1,4 fracturas 2 años tras el inicio del mismo. Respecto a los parámetros bioquímicos, los valores de calcio sérico estaban dentro de los límites normales al inicio del estudio y se mantuvieron estables durante todo el tratamiento. No se objetivó una reducción significativa de los valores en suero de osteocalcina y desoxipiridinolina en orina. La fosfatasa alcalina disminuyó significativamente a los 12 y 24 meses. La densidad mineral ósea analizadapor DEXA de L2-L4 DMO estaba disminuida y se objetivó rápidamente un aumento durante el primer año de tratamiento, hallazgos que se se mantuvieron durante el segundo año de tratamiento²⁸.

Otro estudio realizado por Antoniazzi *et al* se centra en analizar los efectos del tratamiento en combinación de bifosfonatos asociado a GH en la OI. En una muestra de 30 pacientes con OI (tipo I, III y IV) en tratamiento con Neridronato intravenoso en ciclos cada 3 meses y GH subcutánea diaria compararon el grupo de tratamiento con Bifosfonatos y el grupo de Bifosfonato en combinación con GH.

Respecto a la densidad mineral ósea en el primer año de seguimiento, en el grupo de Neridronato la DMO mejoró, con datos similares en ambos grupos. Posteriormente se objetivó una mejoría más evidente en el grupo que asociaba GH sin existir diferencias significativas.

Se objetivó un incremento de la velocidad de crecimiento respecto al inicio del tratamiento y significativamente mejor en el grupo de GH y bifosfonatos que en el grupo que recibió tratamiento solo con Bifosfonatos. No se encontraron diferencias en el número de fracturas entre los dos grupos.

Concluyeron que en en pacientes con OI, el tratamiento GH y Bifosfonatos aporta mejores resultados que el tratamiento solo con Bifosfonatos, en términos de DMO, el

área vertebral lumbar y la velocidad de crecimiento especialmente en pacientes con defectos cuantitativos del colágeno tipo I³³.

10. CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia, la OI se comporta como una enfermedad heterogénea y de gran variabilidad clínica, existiendo un especto variable dentro de un mismo tipo de OI e incluso en una misma familia.
2. El motivo de consulta más frecuente de nuestros pacientes fue el desarrollo de fracturas repetidas seguido del estudio familiar.
3. Los pacientes con formas leve-moderadas presentan al nacimiento un peso, talla y perímetro cefálico en rango de normalidad. Las formas severas presentan baja talla con peso y perímetro cefálico normal para el sexo y edad gestacional, lo que refleja la presencia de macrocefalia relativa.
4. Los casos con formas leves de OI presenta un peso, talla y velocidad de crecimiento normales para su edad y sexo. En las formas moderadas y severas se aprecia baja talla, con mayor afectación en los casos de OI tipo III que asocian disminución de la velocidad de crecimiento.
5. El estudio radiológico en los pacientes con OI refleja una gran heterogenicidad, siendo la osteoporosis la alteración más frecuente en las formas leves y la presencia de múltiples alteraciones radiológicas en las formas mas severas.
6. El gen más frecuentemente afectado en los pacientes con OI ha sido el COL1A1.
7. Se han objetivado varios casos con diagnóstico de OI y estudio genético negativo lo que orienta a que se deban a la presencia de un mosaicismo germinal.
8. Destaca una gran variabilidad atendiendo al tipo de herencia, siendo la más frecuente la herencia autosómica dominante en las formas leves y la autosómica recesiva o por mutación de novo en las formas más severas.
9. Los pacientes que han recibido tratamiento farmacológico presentan una disminución de la incidencia de fracturas y de dolor óseo, y un aumento de la densidad mineral ósea.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Labarta JI, Bello E, Ferrández A, Mayayo E. Osteogénesis imperfecta. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª edición. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2010. 1135-55.
2. Van Dijk FS, Cobben JM, Kariminejad A, Maugeri A, Nikkels P, Van Rijn RR, Pals G. Osteogenesis Imperfecta: A review with clinical examples. *Mol Syndromol* 2011;2:1–20.
3. Gutierrez-Diez MP, Molina MA, Prieto L, Parra JI, Bueno AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 (Supl): 107-17.
4. Malfait F, Symoens S, Goemans N, Gyftodimou Y, Holmberg E, López-González V, Mortier G, Nampoothiri S, Petersen MB, De Paepe A. Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;8(78):1-10.
5. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res* 2010; 339(1): 59–70.
6. Ben Amor M, Rauch F, Monti E, Antoniazzi F. Osteogenesis imperfecta. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2013; 10 (2):397-405.
7. Lund AM, Nichells AC, Schwartz M, Skovby F. Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. *Acta Paediatr* 1997; 86:711-8.
8. Beary JF, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Firth HV (Ed); UpToDate, Waltham MA, 2013.

9. Swinnen FKR, Coucke PJ, De Paepe AM, Symoens S, Malfait F, V Gentile F, Sangiorgi L, D'Eufemia P, Celli M, Garretsen T, Cremers C, Dhooge I, De Leenheer E. Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6(88):1-8.
10. Lamanna A, Fayers T, Clarke S. Valvular and aortic diseases in Osteogenesis Imperfecta. *Heart Lung Circulation* 2013; 1-10.
11. Matouk CC, Hanbidge A, Mandell DM, Terbrugge KG, Agid R. Osteogenesis Imperfecta, multiple intra-abdominal arterial dissections and a ruptured dissecting-type intracranial aneurysm. *Interventional Neuroradiology* 2011;17: 371-5.
12. Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type IV in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous Pamidronate treatment. *Bone* 2007;40:638-44.
13. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
14. Lou G, Labarta JI, Giménez V, Pérez A, Calvo MT, Mayayo E, Ferrández A. Lethal recessive form of osteogenesis imperfecta (OI) due to mutation in LEPRE1 gene. *Horm Res* 2008; 70: 193.
15. Reyes R, Rozas P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *REEMO* 2008;17(1):10-4.
16. Torres E, Mezquita P, De la Higuera M, Fernández D y Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr* 2003;50(6):237-43.
17. Cons F. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1(3):91-8.
18. Zhang H, Doty SB, Hughes C, Dempster D, Pleshko Camacho N. Increased resorptive activity and accompanying morphological alterations in osteoclasts derived from the Oim/Oim mouse model of Osteogenesis Imperfecta. *J Cell Biochem* 2007 November 1; 102(4): 1011–20.

19. Lande Wekre L, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos* 2011; 6:31–38.
20. Beary JF, Chines AA. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. In: UpToDate, Firth HV (Ed); UpToDate, Waltham MA, 2013.
21. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005088.
22. Choi JH, Shin YL, Yoo HW. Short-term efficacy of monthly pamidronate infusion in patients with osteogenesis imperfecta. *J Korean Med Sci* 2007; 22:209-12.
23. Tsuji JL, Smith KP. The role of Pamidronate in pediatric patients with severe Osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2004; 9:27-36.
24. Munns C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous Pamidronate treatment in infants with Osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1235-43.
25. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous Pamidronate treatment of children under 36 months of age with Osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 1038-45.
26. Glorieux FH. Experience With Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. *Pediatrics* 2007;119;S163-65
27. Åström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe Osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007;92:332–8.
28. Alcausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, Engelbert R, Sillence DO, Munns CF. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Horm Res Paediatr* 2013;79:333–40.
29. Åström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86:356–64
30. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with Osteogenesis Imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1268–74.

31. Chilbule SK, Madhuri V. Complications of Pamidronate therapy in paediatric osteoporosis. *J Child Orthop* 2012; 6:37-43.
32. Gracia Bouthelier R, González Casado I. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. *An Esp Pediatr* 2002; 56(4): 72-5.
33. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, Zamboni G, Tato L. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *European Journal of Endocrinology* 2010;163:479–87.
34. Van Brussel M, Takken T. Physical training in children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr* 2008;152:111-6
35. Deyle DR, Khan IF, Ren G, Wang PR, Kho J, Schwarze U, Russell DW. Normal collagen and bone production by gene-targeted human Osteogenesis Imperfecta. *Molecular Therapy* 2012; 20(1):204-13.
36. Undale AH, Westendorf JJ, Yaszemski MJ, Khosla S. Mesenchymal stem cells for bone repair and metabolic bone diseases. *Mayo Clin Proc* 2009;84(10):893-02.
37. Ben Amor IM, Glorieux FH, Rauch F. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Osteoporosis* 2011; 2011:1-9.
38. Fano V, Rodríguez Celin M, del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, García H, Miscione H, Lejarraga H. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(5):324–30.
39. Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at diagnosis in infants and children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2013; 33 (1): 32-6.
40. Basel D, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition. *Genetics in medicine* 2009; 11(6): 375-85.