



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I Y SU
TRATAMIENTO.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

GILBERTO GÓMEZ RODRÍGUEZ

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: MTRO. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MIS PADRES:

Por todo su cariño y apoyo, a mi madre que siempre estuvo pendiente de mis acciones y me orientó por el buen camino que nunca dejó de atenderme y cuidarme, a mi padre capaz siempre de brindarme un consejo y ser el mejor de mis amigos. Por eso y mil razones más estaré siempre agradecido, a mis hermanos que me han tolerado siempre y dado mucho amor a todos los amo y respeto.

A MIS AMIGOS:

Quienes se tomaron un pequeño espacio en su vida para permitirme ser parte de ellos dándome la oportunidad de conocerlos y muy en especial a mi amigo y mentor Dr. Carlos Felipe y esposa Dra. Leonor Gaspar, dos excelentes seres humanos que han venido a formar parte de mi familia.

A MIS PADRES:

Por todo su cariño y apoyo, a mi madre que siempre estuvo pendiente de mis acciones
y me orientó por el buen camino que nunca dejó de atenderme y cuidarme, a mi padre capaz siempre de brindarme un consejo y ser el mejor de mis amigos. Por eso y mil razones más estaré siempre agradecido, a mis hermanos que me han tolerado siempre
y dado mucho amor a todos los amo y respeto.

A MIS AMIGOS:

Quienes se tomaron un pequeño espacio en su vida para permitirme ser parte de ellos dándome la oportunidad de conocerlos y muy en especial a mi amigo y mentor Dr. Carlos Felipe y esposa Dra. Leonor Gaspar, dos excelentes seres humanos que han venido a formar parte de mi familia.

INDICE:

INTRODUCCIÓN.....	5
1.-ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	7
1.1 Sinonimia.....	8
2.-GENERALIDADES	
2.1.-Tejido Conectivo.....	9
2.2.-Tejido Óseo.....	14
3.-OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	
3.1.-Definición.....	19
3.2.-Etiología.....	20
3.3.-Incidencia.....	22
4.-ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN	
4.1.-Tipo I.....	23
4.2.-Tipo II.....	24
4.3.-Tipo III.....	25
4.4.-Tipo IV.....	25
4.5.-Tipo V.....	26
4.6.-TIPOS DE GENES	
4.7.-Dominante.....	31
4.8.-Recesivo.....	32
4.9.- Mosaicismo.....	33
5.-MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	34
6.-TRATAMIENTO	
6.1.-Hormona de Crecimiento.....	36
6.2.-Bifosfonatos.....	37
6.3.-Efectos del Tratamiento con Bifosfonatos.....	40

7.-OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I	
7.1.-Definición.....	42
7.2.-Características Principales.....	43
8.-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	45
9.-PRONÓSTICO.....	46
10.-TRATAMIENTOS POSIBLES.....	47
11.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I Y SU RELACIÓN CON DENTINOGENESIS IMPERFECTA.....	49
12.-COMPROMISO AUDITIVO EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I.....	51
12.1.-Tratamiento.....	52
13.- PROPIEDADES MÉCANICAS DE LA PIEL EN LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.....	53
14.- DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS	
14.1.-CASO 1.....	54
14.2.-CASO 2.....	57
14.3.-CASO 3.....	60
15.- CONCLUSIONES.....	63
16.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

INTRODUCCIÓN.

Han pasado ya 5 siglos desde que se comenzó a hablar sobre la osteogénesis imperfecta, una rara enfermedad que afecta principalmente al hueso y donde podemos apreciar deformidades del mismo en zonas como: fémur, humero y antebrazos que generalmente son curvamiento de estos, los pacientes con esta enfermedad sufren una variable cantidad de fracturas sobre todo durante su infancia ya que esta enfermedad se da por la mutación de los genes que forman el colágeno en los huesos haciéndolos más débiles y propensos a las fracturas, pero mejoran en la mayoría de los casos, con la pubertad debido a que las hormonas sexuales actúan sobre la formación de hueso ayudando a mejorar la formación de este, las formas letales de esta enfermedad son la tipo II y III en donde los pacientes generalmente mueren al momento del nacimiento debido principalmente a la compresión torácica y craneal que sufren durante el mismo que además se complica con insuficiencia respiratoria, esta tesina pretende establecer de manera concreta los diferentes tipos de osteogénesis y muy en particular la de tipo I, haciendo énfasis en su tratamiento y principales características, tratando además que su presentación sea lo más sencilla posible, para que el conocimiento de la misma pueda ser práctico y útil.

La osteogénesis imperfecta tipo I, es la forma menos severa de esta enfermedad en donde podemos apreciar pacientes con escleras azules, compromiso auditivo, múltiples fracturas, deformidades óseas poco severas, en un 50% de los casos dentinogénesis imperfecta y su talla final generalmente es baja. Las formas letales limitan el reporte de casos clínicos por lo que la mayor cantidad de información se puede encontrar en base a formas poco severas como en la tipo I.

El odontólogo debe conocer sus principales características ya que la osteogénesis imperfecta tipo I puede manifestarse con dentinogénesis imperfecta y es en este rubro donde el rol del odontólogo cobra importancia, generalmente se aprecian pacientes con desgastes severos de los dientes, traslape vertical y horizontal excesivo que requieren tratamiento, pero sin dejar de lado la integridad física del paciente, dado que la debilidad ósea está presente y representa un factor de riesgo para su tratamiento, sin las bases clínicas el tratamiento de estos pacientes se ve entorpecido y compromete el éxito del mismo.

Por lo que este trabajo es una invitación para que los odontólogos puedan tener una herramienta más en la labor diaria y llevar con éxito sus tratamientos sin comprometer a su paciente.

1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

Osteogénesis Imperfecta.

Los primeros informes del trastorno conocido como osteogénesis imperfecta datan de 1678, y las descripciones de la misma eran asociados a fuertes impresiones durante el embarazo o si la madre durante el mismo era testigo de brutales accidentes o fracturas. Según el investigador Dry, los médicos Armand y France (1717) fueron los primeros en diagnosticar esta condición en pacientes mientras, que el Dr. Gescheidt fue el primero en escribir acerca de esta enfermedad y Henschel describe la presencia de escleras azules.

En 1778 el Dr. Ekman en su tesis sostiene que se trata de una osteomalacia, haciendo la descripción de esta enfermedad y presentando pruebas fehacientes en los miembros de cuatro generaciones de una familia demostrando así la herencia dominante. Él describe la presencia de múltiples fracturas y deformidades corporales en miembros de una misma familia, que incluyen dos hermanos, el hijo de uno de ellos y dos nietos, en 1780 se hizo el reporte de los primeros 30 casos.

Lobstein, ginecólogo y patólogo de Strasbourg, escribió acerca de la enfermedad en los adultos en su libro de *morbilidad anatómica*, describe esta condición como consecuencia de una distorsión en la formación ósea caracterizada por debilidad y huesos frágiles, en 1883 él la nombra *osteopsatirosis* el termino dado por Lobstein es a lo que hoy se conoce como osteogénesis imperfecta tardía, sin embargo, se cree que incluso esta forma tardía es el resultado de un defecto básico en el mesodermo.

Por su parte el anatomista Vrolik, describió la enfermedad en el recién nacido y el Dr. Ormerod es el primero en describir un caso clínico en 1859, en 1896 los doctores Cornaz y Spurway fueron los primeros a los que les llamó la atención la relación que guardaban las escleras azules y la fragilidad de los huesos en la osteogénesis imperfecta. En 1900 Eddowes amplió las observaciones e hizo la importante sugerencia de que esta enfermedad es una "hipoplasia mesenquimatosa" él escribió:

*“La transparencia de la esclerótica indica una falta de la calidad o la cantidad de tejido fibroso que forma el marco de los diversos órganos del cuerpo y probablemente explica la falta de dureza en el hueso de estos peculiares individuos”*⁴⁻⁵

Además observó la dualidad de lo azulado de las escleras y la debilidad ósea, una teoría para la que Bauer, Key, y otros investigadores como Follis, han proporcionado pruebas.

Key se refiere a este síndrome como “una hipoplasia hereditaria del mesénquima” y le llamó la atención la hipertonicidad de los ligamentos con hipermovilidad del hueso. En 1912 Adair-Dighton Mencionó la sordera en las personas afectadas, y Bronson, Van der Hoeve y de Kleyn en 1918 describieron esto como una característica específica del síndrome. Kienbock escribió que esta condición tiene un origen endócrino, Bauer y Weber destacaron los factores congénitos en el desarrollo de los tejidos mesenquimales.⁵

1.1.- Sinonimia:

Los términos aplicados a este síndrome son diversos e incluyen: *Osteogénesis Imperfecta* (Vrolik), *mollities Ossium* (Ormerod). *Fragilitas ossium* (Gurlt), y *Osteopsatirosis Ideopatica* (Lobstein).

En el medio médico francés ha sido llamada *la maladie de Lobstein*, *síndrome de eddowes (huesos frágiles y escleras azules)*; *síndrome de Van der Hove (huesos frágiles, escleras azules y sordera)* y *enfermedad de Vrolik (Osteogénesis Imperfecta Congénita)*. Looser sugiere el término de *Osteogénesis Imperfecta Congénita (OIC)* y el de *Osteogénesis Imperfecta Tardia (OIT)*.^{4,5}

2.- GENERALIDADES:

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad que afecta los principales tejidos de sostén que se encuentran conformados de la siguiente manera:

2.1.- Tejido Conectivo:

También llamado el tejido de sostén dado que representa el esqueleto de varios tejidos y órganos; se compone principalmente de células y sustancias extracelulares, contiene fibras que en general son: *fibras de colágeno, reticulares y elásticas, así como glucoproteínas adhesivas, en particular la fibronectina y laminina* y sus células, que son varias, se clasifican en *fijas o migrantes*.

Matriz Extracelular:

Constituida principalmente por contenido hídrico y matriz amorfa ideal para el transporte e intercambio de sustancia entre la sangre y las células, esta es la que le da las propiedades elásticas y de resistencia a la tracción a los distintos tipos de tejido conectivo.

Fibras de Colágeno:

Las más abundantes en este tejido, estas a su vez están constituidas de *fibrillas* unidas entre sí por la matriz amorfa y dentro de estas fibrillas se encuentran *microfibrillas* que a su vez se encuentran constituidas por unidades más pequeñas denominadas *tropocolágenos*, cada una de las cuales están compuestas por 3 cadenas polipeptídicas llamadas *cadena*

En el medio médico francés ha sido llamada *la maladie de Lobstein*, *síndrome de eddowes (huesos frágiles y escleras azules)*; *síndrome de Van der Hove (huesos frágiles, escleras azules y sordera)* y *enfermedad de Vrolik (Osteogénesis Imperfecta Congénita)*. Looser sugiere el término de *Osteogénesis Imperfecta Congénita (OIC)* y el de *Osteogénesis Imperfecta Tardía (OIT)*.^{4,5}

2.- GENERALIDADES:

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad que afecta los principales tejidos de sostén que se encuentran conformados de la siguiente manera:

2.1.- Tejido Conectivo:

También llamado el tejido de sostén dado que representa el esqueleto de varios tejidos y órganos; se compone principalmente de células y sustancias extracelulares, contiene fibras que en general son: *fibras de colágeno, reticulares y elásticas, así como glucoproteínas adhesivas, en particular la fibronectina y laminina* y sus células, que son varias, se clasifican en *fijas o migrantes*.

Matriz Extracelular:

Constituida principalmente por contenido hídrico y matriz amorfa ideal para el transporte e intercambio de sustancia entre la sangre y las células, esta es la que le da las propiedades elásticas y de resistencia a la tracción a los distintos tipos de tejido conectivo.

Fibras de Colágeno:

Las más abundantes en este tejido, estas a su vez están constituidas de *fibrillas* unidas entre sí por la matriz amorfa y dentro de estas fibrillas se encuentran *microfibrillas* que a su vez se encuentran constituidas por unidades más pequeñas denominadas *tropocolágenos*, cada una de las cuales están compuestas por 3 cadenas polipeptídicas llamadas *cadena*s

alfa en forma de un espiral triple lo que le da un aspecto de cordón al *tropocolágeno*.

Estas cadenas poseen una composición de aminoácidos poco común, que es de importancia para la clínica, 30% de *glicina*, 30% de *prolina* o *hidroxiprolina*, si alguna vez existiera degradación excesiva de colágeno en el organismo se podría observar eliminación de *hidroxiprolina* en la orina.

Tipos de Colágeno:

Tipo I: Forma parte del hueso, vasos sanguíneos, tendones y la dermis, es el que mayormente se encuentra en todo el organismo

Tipo II: Se encuentra sobre todo en el cartílago, pero también se presenta en la córnea embrionaria y en la notocorda, en el núcleo pulposo y en el humor vítreo del ojo. En el cartílago, forma fibrillas finas de 10 a 20 nanómetros, pero en otros microambientes puede formar fibrillas más grandes, indistinguibles morfológicamente del colágeno tipo I. Están constituidas por tres cadenas alfa-2 de un único tipo. Es sintetizado por el condroblasto. Su función principal es la resistencia a la presión intermitente.

Tipo III: De los más frecuentes, representa, junto al tipo I, y II el 80-90% del total de colágeno del cuerpo, suelen formar fibrillas reticulares que se pueden observar en el cartílago por ejemplo y es visible al microscopio óptico gracias a estas características mientras que los otros tipos solo se pueden observar con técnicas de inmunohistoquímica.

Tipo IV: Solo en las células basales formando un reticulado tridimensional

Tipo VI: Es poco frecuente pero forma reticulados que rodean los nervios y los vasos sanguíneos.

En general la principal función de estas fibras de colágeno es la de fortalecer al tejido conectivo y por su elasticidad permitir cierta movilidad y al mismo tiempo resistencia a la tracción en sentido vertical de este tejido.

Fibras reticulares:

Formadas principalmente por colágeno tipo I y III, forman finas redes elásticas que rodean las células musculares, adipocitos y debajo de células endoteliales, también se encuentran en células parenquimatosas de las glándulas y membranas basales.

Fibras Elásticas:

Formadas principalmente de la proteína elastina, lo que les permite formar enlaces cruzados entre sus moléculas conocidos como desmosina e isodesmosina, lo que le confiere una gran insolubilidad. Esto es importante ya que diversos órganos requieren ser elásticos y ceder ante las fuerzas de tracción y tensión, para después retomar la forma original, como en la onda de pulso que genera una distensión transitoria de las arterias.

Matriz amorfa:

Se encuentra ocupando todos los espacios entre las fibras y las células, es de consistencia muy viscosa por la presencia de proteoglicanos como:

Hialuronato: Está presente en todo el tejido conectivo a excepción del tejido conectivo laxo, su importancia radica en que sirve de agente fijador de otros proteoglicanos, además es el componente principal del líquido sinovial de las articulaciones y el cuerpo vítreo del ojo

Condroitilsulfatos: Son muy abundantes en el cartílago

Queratosulfato: Se aísla de la córnea cartílago y tejido óseo

Dermatosulfato: Es la sustancia relacionada con el condroitilsulfato

Heparánsulfato: Se encuentra en la aorta, hígado y los pulmones

Células de Tejido Conectivo:

Células Fijas:

Fibroblastos: La verdadera célula del tejido conectivo, encargada de la secreción de componentes extracelulares útiles en la cicatrización su crecimiento esta mediado por el factor de crecimiento de fibroblastos FGF, mismo que es secretado por macrófagos.

Células Reticulares:

Tienen forma de estrella, son muy similares a los fibroblastos su función principal es la de producir fibras reticulares y se encuentran en el tejido de los órganos linfoides.

Células mesenquimáticas:

Sintetizan matriz extracelular al igual que los fibroblastos solo que estas lo hacen desde que pertenecen al mesénquima que es el tejido primitivo del feto

Adipocitos:

Son células fijas en el tejido conectivo laxo, su principal función es la de almacenar lípidos, en algunos casos son el componente principal del tejido adiposo.

Monocitos y Macrófagos

Monocitos: Se desarrollan en la médula y se liberan en la sangre representan el 5% de los leucocitos, son los fagocitos profesionales del organismo, después de 24 hrs. abandonan el torrente sanguíneo y atraviesan el endotelio, para diferenciarse rápidamente en macrófagos, el papel de estos últimos es muy importante en el sistema que prepara las defensas del organismo contra partículas invasoras, sobretodo microorganismos.

Células migrantes. (Células Dendríticas)

Pertenece al grupo de las células llamadas *presentadoras de antígenos*, que junto con el macrófago y linfocito representa una línea de defensa del organismo.

Linfocitos:

Los linfocitos tienen movimiento activo, pero no son fagocitos. Se encuentran en mayor cantidad en los tejidos linfoides y en las mucosas del tracto digestivo y de las vías aéreas, pero son escasos en otros tejidos conectivos. No obstante su cantidad aumenta en reacciones inmunes, dado que los linfocitos tienen fundamental importancia para la respuesta inmune del organismo, se ha demostrado que los linfocitos del tejido conectivo son idénticos a los de la sangre.

Células plasmáticas:

Son las encargadas de sintetizar y secretar anticuerpos, poseen un núcleo que contiene cúmulos gruesos de cromatina, se diferencian a partir de los linfocitos B por lo que tienen una importante función en un estímulo de reacción inmune, se encuentran sobre todo en tejido conectivo de la lámina propia del tubo digestivo y en el tejido linfoide.

Granulocitos eosinófilos:

Su citoplasma contiene gruesos gránulos refringentes, estos contienen enzimas hidrolíticas y un tipo de lisosomas, los granulocitos eosinófilos poseen movilidad y actividad fagocítica moderada, los granulocitos eosinófilos del tejido conectivo son idénticos a los leucocitos eosinófilos de la sangre que pasan al tejido conectivo desde los capilares sanguíneos y las vénulas. Normalmente se encuentran en cantidades moderadas en el tejido conectivo, pero son abundantes en la lámina propia del tracto digestivo y de las vías aéreas. En las patologías alérgicas por ejemplo fiebre de heno o asma, aumenta la cantidad en la sangre y los tejidos,

dado que los granulocitos eosinófilos están relacionados con el fenómeno de la hipersensibilidad.

Además su principal papel parece ser la lucha contra parásitos como las triquinias. En este caso las células liberan el contenido de los gránulos, que atacan al parásito.

Granulocitos neutrófilos:

Tienen gran movilidad activa y gran capacidad fagocitaria, representan, junto al macrófago a los fagocitos profesionales, son especialmente efectivos en fagocitosis de bacterias y su función más importante es la defensa contra las infecciones bacterianas.

Mastocitos:

Esta célula contiene gránulos de heparina e histamina, la primera funciona como anticoagulante y la segunda como vasodilatadora y permeante de los vasos, todas importantes en una reacción alérgica.³

2.2.- Tejido Óseo:

El tejido óseo así como el cartílago es una forma especializada de tejido conectivo denso; El tejido óseo proporciona al esqueleto la fuerza necesaria para cumplir con su principal función:

Órgano de sostén: ya que actúa como sitio de inserción de los músculos y a la vez, brinda cierta rigidez al organismo para protegerlo de la fuerza de la gravedad.

Función protectora: al rodear con una coraza al cerebro, la médula espinal y parte de los órganos del tórax y el abdomen.

Homeostasia: ya que mantiene un constante equilibrio del calcio en el organismo, que en este tejido forma el 99% de todo el cuerpo

Organización macroscópica:

1.-Sustancia esponjosa o hueso trabecular: Se encuentra formado por trabéculas que son finos listones o láminas que van en distintas direcciones formando un reticulado y cuyos espacios, aparentemente huecos, están llenos de medula ósea.

2.-Sustancia compacta o hueso cortical: Conformado por una masa compacta sin espacios visibles a simple vista

HISTOLOGÍA:

Matriz Ósea:

Matriz orgánica. Constituida por fibras de colágeno dentro de una sustancia fundamental, que en los adultos representa el 90% de la misma, y le da propiedades como: elasticidad y resistencia a la tracción.

Matriz Inorgánica. Compuesta por sales inorgánicas, que le confieren dureza y resistencia a este tejido.

Colágeno:

Son fibras de colágeno tipo I que se encuentra también en general dentro del tejido conectivo.

Sales minerales:

Compuestas en su mayoría por depósitos de fosfato de calcio cristalino que son casi idénticos al mineral llamado hidroxiapatita con la misma fórmula en general $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y que tienen la forma de varas finas, estas sales minerales representa el 75% del peso neto de un adulto.

Este fosfato tiene numerosos iones: magnesio, potasio, sodio, carbonato y citrato, que son importantes ya que permiten la absorción de fosfato ya sea en la superficie de los cristales de apatita o dentro de la estructura de los mismos, así como también la absorción de otros iones no tan comunes como los son iones de plomo, oro y otros metales pesados.

Al depósito de minerales en la matriz orgánica del cartílago y del tejido óseo se le llama mineralización o también calcificación dado que en su mayoría las sales son compuestos de calcio, el mecanismo exacto no se conoce aún pero se sabe que 20 días después de que los osteoblastos forman el osteoide se produce ahí un depósito de fosfato de calcio amorfo, que luego se transforma en hidroxapatita cristalina. Dentro del osteoide existe una combinación de colágeno y proteoglicanos que permiten un medio adecuado para la absorción de fosfato de calcio de la fase acuosa circundante sin que se produzca la mineralización de otros tejidos conectivos.

Sustancia fundamental:

Constituida en su mayoría por proteoglicanos, condroitinsulfato, y pequeñas cantidades de hialuronato tiene también moléculas útiles para la calcificación:

Osteocalcina BGP: producida por los odontoblastos es una proteína no colágeno y depende de la vitamina K, su producción es estimulada también por la vitamina D, su importancia radica en que actúa uniéndose a los cristales de hidroxapatita e interviene en la calcificación, cuando pasa al torrente sanguíneo se puede utilizar como marcador para conocer los niveles de calcificación en un paciente ya que esta proteína solo es producida por el tejido óseo.

Osteonectina y osteopontina: ambas proteínas secretadas por los odontoblastos que funcionan como adhesivos que se unen a las superficies celulares y a los componentes de la matriz en especial a la hidroxapatita.

Células Óseas. Existen cinco tipos:

Células Osteoprogenitoras:

Se diferencian de las células madre pluripotenciales y tienen la capacidad de diferenciarse a células musculares, fibroblastos, linfocitos, condrocitos o adipocitos, su trabajo lo realizan sobre todo durante la vida fetal y el periodo de crecimiento, son células semejantes a los fibroblastos ya que poseen citoplasmas y núcleos ovales claros, actúan dividiéndose y desarrollando osteoblastos para la formación de nuevo hueso.

Osteoblastos:

Son las células encargadas de la formación del hueso a través de la síntesis de matriz orgánica (proteoglucanos, fibras de colágeno y pequeñas moléculas como osteocalcina, osteonectina y osteopondina), citoplasma rico en fosfatasa alcalina, secretan varias citoquinas y factores de crecimiento: Interleucina-1, Interleucina-6 e Interleucina-11, todas estimulantes de la formación de osteoclastos, los cuales se ven favorecidos por las hormonas circundantes como la parótidea y la vitamina D activa. El osteoblasto también secreta otros factores como el IGF-I, factor de crecimiento similar insulina, la prostaglandina PGE₂, esta última aunada a la hormona parótidea estimula la formación de IGF-I.

Secreción de TGF beta, factor de crecimiento y transformación beta, que atrae por quimiotaxis células osteoprogenitoras estimula la maduración de odontoblastos y favorece la producción de matriz, estos contribuyen a la formación de hueso.

Osteocito:

También llamado *verdadera célula ósea*, se origina a partir del osteoblasto que queda atrapado en la matriz ósea recién formada, tiene prolongaciones que los conectan entre sí y que comunican el estado de la superficie ósea hacia la célula y también con los osteoclastos. Su principal función aparente es la de captar las diferencias de potencial eléctrico que se generan en la relación de destrucción mecánica de hueso. Por lo tanto intervienen en la relación de calidad de tejido óseo.

Células de recubrimiento óseo:

Son derivadas del osteoblasto que ha finalizado la formación de hueso y son los encargados de formar una capa en la superficie ósea externa e interna donde no haya actividad de osteoblastos u osteoclastos, esta capa funciona como barrera para los osteoclastos ya que no se puede iniciar la reabsorción ósea si primero no se elimina la misma, dado que se encuentra sobre una delgada capa de osteoide (matriz ósea no mineralizada), en donde no se puede dar la reabsorción ósea como lo es también con el colágeno, la eliminación de esta barrera solo se da cuando los osteocitos mediante señales activan a estas células y permiten la función del osteoclasto.

Osteoclastos:

Son las células encargadas de la degradación del hueso, se encuentran localizadas en superficies del hueso llamadas *lagunas de Howship* y en la *superficie del tejido óseo reabsorbido*, son células gigantes con múltiples núcleos de tamaño y formas variables, poseen un citoplasma muy acidófilo y poseen la capacidad de secretar enzimas lisosomales, La estimulación de la reabsorción ósea por la hormona paratiroidea y la producción y transporte de lisosomas.³

3.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.

3.1.- Definición

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican el colágeno. El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, también se encuentra presente en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos. Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. Las múltiples mutaciones descritas explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas mínimas a cuadros graves y letales. Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a otros niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis.^{6, 8,9}

3.2.- Etiología:

En la mayoría de los casos, la osteogénesis imperfecta es causada por una mutación en uno de los dos genes que codifican el colágeno tipo I. Es decir, COL1A1, en el cromosoma 17; ó COL1A2, en el cromosoma 7. El defecto influye en la producción de colágeno, en el caso de osteogénesis imperfecta tipo I se produce muy poco colágeno, pero de calidad normal.

En los otros tipos de osteogénesis el colágeno es de mala calidad estructural, mientras que la cantidad puede ser normal o también reducida.

La osteogénesis imperfecta es causada siempre por mutaciones de los genes del colágeno pero hay gente con osteogénesis imperfecta a la que se le hace el estudio genético y da negativo porque no se ve la mutación en los genes que codifican para el colágeno.

En la osteogénesis imperfecta rizomiélica de Québec la mutación está en el cromosoma 3 donde no hay genes que codifican para el colágeno, en el grupo que presenta ceguera esta mutación está en el cromosoma 11 donde tampoco se encuentran. En los niños que presentan osteogénesis imperfecta con contracturas se encuentra en el cromosoma 17, pero en otra parte donde no se produce el colágeno.

Sin embargo, la mayoría de las personas con osteogenesis imperfecta presentan problemas de colágeno, ésta es una molécula que estructuralmente presenta una triple hélice (ver fig. 1) que si está colocada de la forma correcta es una molécula muy fuerte, pero que cuando no está colocada correctamente se torna muy débil. Y eso es lo que pasa muchas o la mayoría de las veces en la osteogénesis imperfecta. La estructura del hueso, que está formado de colágeno, es débil porque el colágeno no es normal.^{2, 15, 16,31}

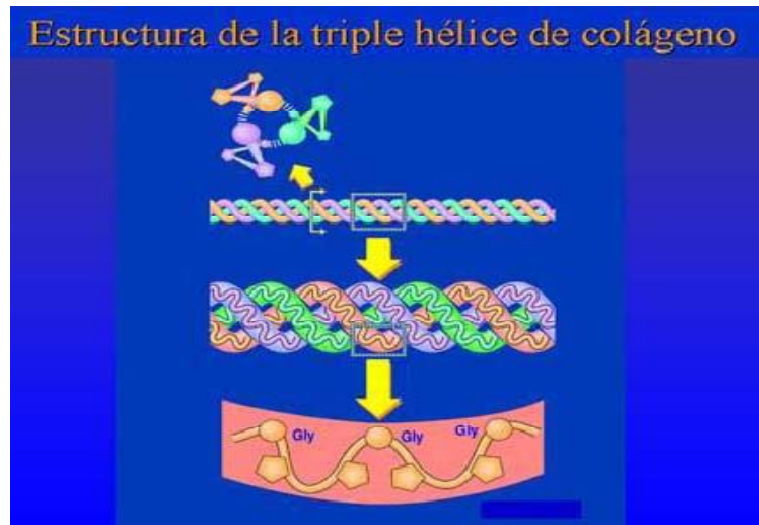


Fig. 1 Esquema que muestra la triple hélice de colágeno donde la presencia de glicina es esencial para mantener estable la molécula²

El colágeno tipo I está formado por dos cadenas 1 (codificada por el gen COL1A1 en el cromosoma 17) y una cadena 2 (gen COL1A2 en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete GXY, donde Y es hidroxiprolina G glicina y X prolina. La presencia de glicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable.^{2, 6, 31}

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando aproximadamente en el 90 % de los casos al gen que codifica la cadena alfa1. Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

1. Unas asociadas a interrupción prematura del proceso de traslación, que con lleva haploinsuficiencia por delección funcional o inactivación del alelo mutado, siendo normal la expresión del otro alelo. Como consecuencia se produce un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en la osteogénesis tipo I, que es la forma más leve.

2. Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas alfa. En el 85 % de los casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de glicina por otro aminoácido, 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 (tipos II, III y IV).

El colágeno se encuentra también en los ojos, huesos, dientes, encías y piel por eso las personas con osteogénesis imperfecta suelen tener hematomas fácilmente, porque existe colágeno en las paredes de los vasos.^{46, 47,48}

3.3.- Incidencia:

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara, la incidencia en Estados Unidos de Norteamérica se estima entre 1:10.000 y 1:15.000. Esta estimación es un límite inferior, ya que las formas menos severas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. Esta enfermedad ocurre en todas las razas y es independiente de género. Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la misma, esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 millones de personas con osteogénesis imperfecta en el mundo.^{18, 30}

4.- ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN

En función de la clínica y alteraciones radiológicas, Sillence (1979) hizo una clasificación en cinco tipos de la osteogénesis imperfecta que aún permanece en vigor.

4.1.- Tipo I (leve)

De herencia Autosómica Dominante (HAD). Con una incidencia de 1/30.000 nacidos vivos, es leve y no deformante; los pacientes presentan escleras azules; las fracturas son ocasionales, sobre todo en edad escolar, mejorando con la pubertad; deformidades escasas o nulas y talla final normal o con ligero retraso del crecimiento .Aparece sordera neurosensorial en un 50 % de los casos y según se altere o no la dentinogénesis hay 2 subtipos: IA (no se altera) y IB (sí).^{6, 26,30}



Fig. 2. O.I. tipo I Talla corta, miembro inferior izquierdo acortado debido a múltiples fracturas¹

4.2.- Tipo II (forma letal perinatal)

De HAD, mutaciones de novo o por mosaicismo de los padres. Incidencia de 1/20.000-1/60.000 nacidos vivos. La fragilidad ósea que se presenta es extrema, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos “arrugados”, osteopenia difusa, islotes óseos en la bóveda craneal. Suele ocurrir la muerte perinatal por insuficiencia pulmonar. Las escleras son azules, existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7%.^{6, 26,30}

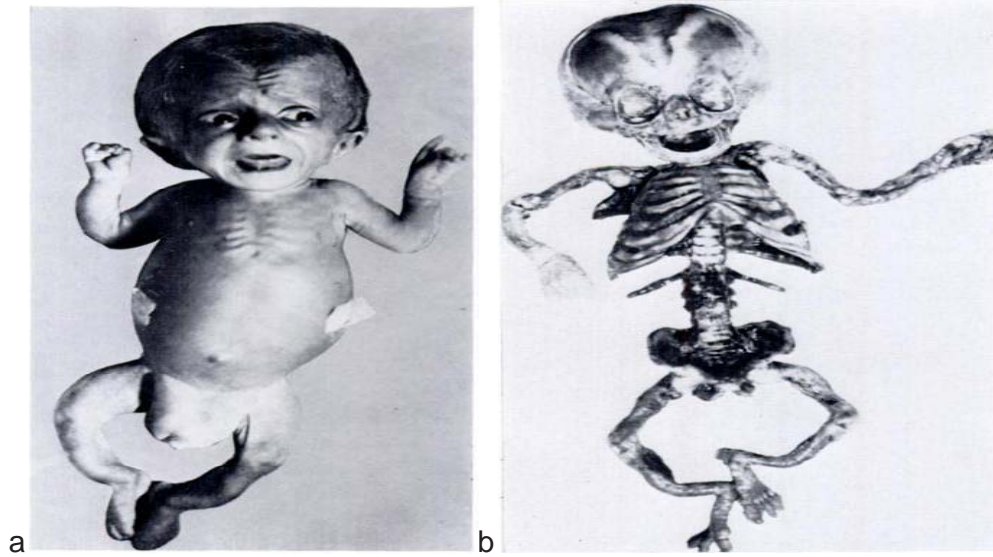


Fig. 3. A: Un bebé de 2 meses de edad con el tipo II congénito, B: esqueleto del mismo niño que falleció a los 3 meses de edad.¹⁵

4.3.- Tipo III (forma deformante progresiva)

De Herencia Autosómica Dominante, mutaciones de novo, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Microcefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera.^{6, 26,30}



Fig. 4. Imagen que ilustra las típicas fracturas deformantes progresivas en O.I. tipo III ¹⁶

4.4.-Tipo IV (forma moderada)

De Herencia Autosómica Dominante o mutaciones de novo frecuentes. Existen fracturas al nacer y posnatales, que consolidan bien, deformidades óseas de extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante). Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) y IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara.^{6, 26,30}

4.5.- Tipo V (moderada o intensa)

Descrita recientemente. De Herencia Autosómica Dominante. Existe limitación de la prono-supinación del antebrazo, laxitud ligamentosa y formación de callos hiperplásicos en las fracturas. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.^{6, 26,30}



Fig. 5. Osificación de la membrana intraósea del antebrazo. (A) Grado I, (B) Grado II, y (C) Grado III. En un paciente con osteogenesis imperfecta tipo V.³²

Sin embargo la clasificación da el tipo I a la osteogénesis imperfecta más leve: salta a la más grave, el tipo II. Luego vuelve hacia atrás a uno que es más leve, el tipo III. Y después, cuando no sabe qué tipo es, lo encaja en el tipo IV. Además, los elementos distintivos de la clasificación son variables.

Y, por ejemplo, la fragilidad ósea en el tipo I puede ser mínima, moderada o severa. Esto significa que la osteogénesis imperfecta de una persona puede cambiar a lo largo de su vida y que en una misma familia pueden darse distintas formas de la enfermedad, en función de la severidad.⁶

Tomando en cuenta estas características el Dr. Horacio Plotkin sigue utilizando una clasificación basada en las formas clínicas

- **Osteogénesis Imperfecta leve con estatura normal.**

La estatura normal nos dice mucho sobre la gravedad de la Osteogénesis Imperfecta. En general, si la estatura es normal, uno puede pensar que su enfermedad es leve. Si un paciente tiene una osteogénesis imperfecta moderada y sigue un tratamiento, ésta puede convertirse en leve.

- **Osteogénesis Imperfecta moderada con baja estatura.**

Es la zona gris que podemos comparar con el tipo IV. Tienen estatura baja y algunas fracturas, pero no tienen la típica cara triangular de los afectados por el viejo tipo III.

- **Osteogénesis Imperfecta severa con cara triangular.**

Osteogénesis Imperfecta letal (el tipo II de Sillence) se llama así porque se supone que los bebés afectados no sobreviven pero existen otras formas de osteogénesis imperfecta²

Osteoporosis y pseudoglioma	OI con atrofia óptica, retinopatía y retraso psicomotor severo	OI y contracturas musculares (síndrome de Bruck)	OI con hipercallo	OI "rizomiélica" (con brazos cortos)
OI con microcefalia y cataratas	OI con craniosinostosis y proptosis ocular (síndrome de Cole-Carpenter)	OI con defecto en la mineralización	OI con elasticidad extrema	OI con áreas densas en los huesos

Cuadro 1. Clasificación de los tipos nuevos de osteogénesis imperfecta²

Y debido a que cada determinado tiempo aparecen casos con características diferentes la clasificación está obligada a describirlos como una forma diferente de osteogénesis imperfecta porque, seguramente, sus necesidades son también diferentes.

Cuando la osteogénesis imperfecta se encuentra ligada a otra enfermedad sistémica como la *osteopenia*, lo que sucede es un aumento de la resorción ósea, todos formamos y reabsorbemos constantemente hueso, eso es lo que nos mantiene en forma. Lo que se pensaba era que las personas con osteogénesis imperfecta "destruían" demasiado hueso.

El hueso está compuesto por dos células principales: una que destruye el hueso y se llama osteoclasto y otra que fabrica hueso y se llama osteoblasto. No se conocen los mecanismos por los que el osteoblasto forma más hueso y cómo es la comunicación entre estas células. En un adulto que no tiene problemas, dada la resorción, los osteoblastos rellenan ese defecto.

En un niño que está creciendo, los osteoclastos hacen agujeros y los osteoblastos rellenan más de lo que se absorbió, por eso el hueso crece. Pero hay dos situaciones donde uno puede tener osteoporosis o problemas de baja masa ósea, ya sea porque los osteoblastos no rellenan lo suficiente o porque los osteoclastos destruyen demasiado. (fig. 6)

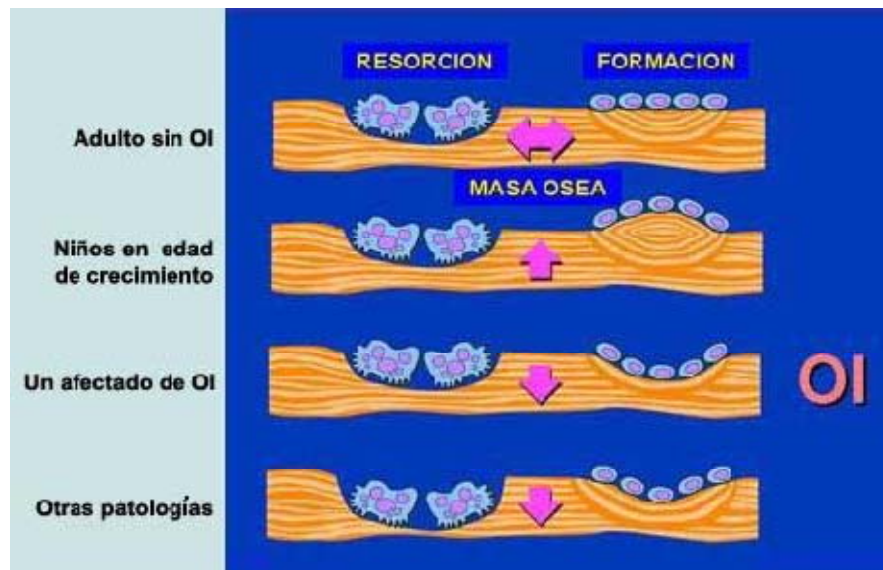


Fig. 6 En esta imagen se muestra el mecanismo de acción de las células destructoras (osteoclastos) y el mecanismo de acción de las células creadoras (osteoblastos) en adultos sanos, niños en desarrollo y en pacientes con OI.²

Las personas afectadas de osteogénesis imperfecta tienen un metabolismo basal alto, su organismo funciona más rápido y su temperatura puede ser más alta de lo normal. Por eso, también transpiran mucho. Puede darse que su temperatura aumente cuando son sometidos a cirugía, pero no significa que tiendan a hipertermia maligna, que es un aumento anormal de la temperatura donde se contraen los músculos.⁹

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad de tipo genético y por tanto es hereditaria. Los tipos I y IV a veces aparecen en las familias a lo largo de varias generaciones. El tipo de herencia es dominante: un padre o madre afectado/a tiene un 50 % de probabilidades de transmitir su gen alterado a cada hijo/a, y otro 50 % de transmitir el gen no alterado, todos

nosotros tenemos dos copias de cada gen, a excepción de los genes ligados a los cromosomas que portan la herencia sexual.

Aunque se da un cierto grado de variación entre familiares afectados (por ejemplo: número de fracturas), la tipología clínica de la enfermedad en cada familia afectada es generalmente la misma a lo largo de las generaciones, ya que es el mismo defecto genético el que se transmite de padres a hijos. Por otra parte, la osteogénesis imperfecta es muy heterogénea entre casos sin relación familiar: cada caso individual puede deberse a un defecto genético distinto en los genes que portan la información del colágeno. Ésta, como otras enfermedades genéticas dominantes, puede aparecer espontáneamente.

Cuando nace un niño(a) de padres no afectados suele ser debido a que ha aparecido una mutación en un gen del colágeno. Las mutaciones son cambios esporádicos e impredecibles en la información genética que porta el DNA. Lo más probable es que la mutación haya ocurrido en alguno de los dos gametos (óvulo o espermatozoide), cuya unión da lugar al niño(a) afectado(a).

En aquellas familias en las que aparece un caso espontáneo de la enfermedad. Los hermanos(as) no afectados(as) no son portadores de la mutación, por tanto los hijos de estos no tienen un riesgo genético especial de padecer la enfermedad; por el contrario, el niño(a) afectado(a) tiene una probabilidad del 50% de transmitir el gen mutante, y por tanto la enfermedad, a sus propios hijos(as), comenzando una nueva cadena de herencia genética, con probabilidad de 50 %, a lo largo de las nuevas generaciones.³⁶

4.6.-TIPOS DE GENES

Todos tenemos diversos tipos de genes con características diferentes, los de tipo dominante y recesivo

4.7 "Dominante" significa que si hay en ese par uno afectado se hereda el problema. Por ejemplo, dado un matrimonio con cuatro hijos donde el padre tiene osteogénesis imperfecta puede transmitir el gen a sus hijos en un 50 % de las posibilidades. En teoría esto significaría que dos de los cuatro hijos tendrían la enfermedad. (Fig.7) ^{2, 21,36}

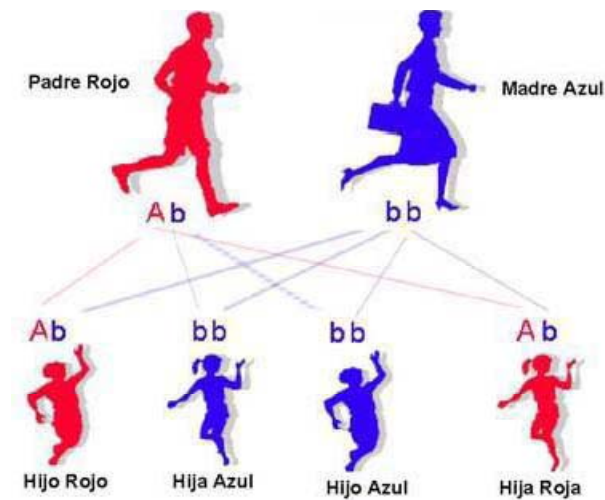
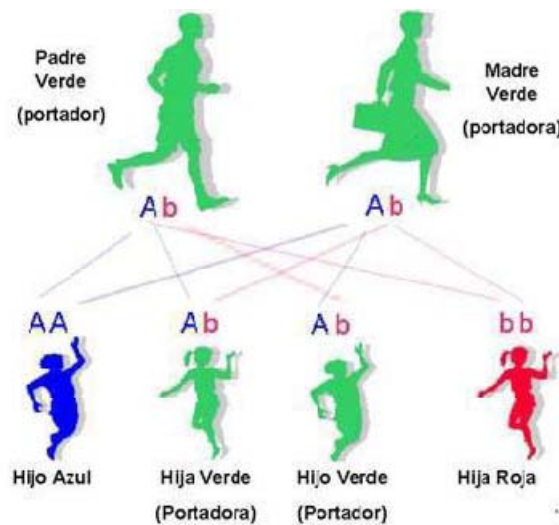


Fig. 7 Padre rojo= padre portador de un gen dominante como la O.I.

4.8 "Recesivo" significa que los dos padres tienen que tener un gen afectado y, por lo tanto, heredar los dos es tener el problema. En caso de tener cuatro hijos, dos serían "portadores": llevarían el gen pero no tendrían el problema; el 25 %, un hijo, tendría el problema, y el otro 25% no estaría afectado ni lo transmitiría (fig.8)



*Fig.8 Ejemplo de transmisión de un gen recesivo*²

Hoy sabemos que la mayoría de las personas con osteogénesis imperfecta pueden transmitir en forma dominante. La forma recesiva está reservada en algunos grupos especiales como en los pacientes con osteogénesis imperfecta que tienen ceguera, el grupo de Québec y posiblemente a algún otro grupo con un muy específico tipo de la enfermedad. La gran mayoría de las personas con la enfermedad tienen lo que se llama una "nueva mutación": no lo heredaron de sus padres sino que apareció en la familia en algún momento.^{21,36}

4.9.- Mosaicismo:

Por lo que respecta a los padres, estudios en un gran número de familias con niños nacidos con osteogénesis imperfecta tipo II (letal) de padres no afectados, se ha demostrado una cierta repetición de la enfermedad (esto es, nuevos niños/as con la enfermedad.), en un 5- 7 % de los casos.

Esta extraña situación fue explicada erróneamente hace tiempo con un tipo distinto de herencia genética (autosómica recesiva), y aún hoy puede llevar a confusión (y por tanto, a un consejo genético erróneo) a médicos que no están totalmente al día en lo que respecta a las nuevas investigaciones sobre la misma Peter Byers y sus colaboradores en la Universidad de Seattle EEUU, y posteriormente muchos otros investigadores han demostrado que la repetición de casos de osteogénesis imperfecta en familias sin casos anteriores de esta enfermedad es debida a mutaciones dominantes en uno de los genes del colágeno (COL1A1 o COL1A2): la mutación espontánea, en vez de afectar a un único cigoto (óvulo o espermatozoide), ha afectado a una determinada porción de ellos en el padre o la madre, quien, por tanto, tiene cierta probabilidad de engendrar más de un hijo afectado por la enfermedad.

A este fenómeno se le llama mosaicismo. Es muy difícil diagnosticar los casos de mosaicismo: buscar la mutación en sus células puede ser peor que buscar la aguja en el pajar. Solamente después de que la mutación ha sido identificada en el hijo/a afectado/a, que la porta en todas sus células, es posible diseñar análisis moleculares para intentar buscar el mosaicismo en los padres (generalmente en óvulos y/o esperma y, además, en los glóbulos blancos de la sangre), y a partir de ahí, intentar estimar la probabilidad teórica de repetición de hijos con osteogénesis imperfecta. El mosaicismo puede ocurrir en cualquier tipo de la enfermedad, pero hasta ahora solo ha sido documentado para los tipos más severos de la misma (tipo II), y su frecuencia ha sido estimada experimentalmente entre el 5 y el 7%.³⁶

5.- MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO:

Los principales métodos de diagnóstico son clínicos donde se pueden observar escleras azules, múltiples fracturas y compromiso auditivo sin embargo en la actualidad se han podido realizar métodos de diagnóstico prenatales que en un principio se realizaron a través de una serie de radiografías del vientre de la madre, *roentgenograma fetal*, que evidencia la extrema radiolucidez del esqueleto fetal, lo que condujo a la utilización del término "feto invisible". La evidencia radiológica incluye además camptomelia (curvatura de los huesos largos), acortamiento de las extremidades y estrechamiento repetitivo de tórax y fracturas de costillas. La *ultrasonografía* ha sustituido las radiografías en la evaluación prenatal de osteogénesis imperfecta. Con la tecnología moderna el diagnóstico de la osteogénesis imperfecta tipo I se puede realizarse ya a las 17 semanas de gestación con la aplicación de una *ecografía*.

Esta técnica tiene la suficiente sensibilidad para detectar cualquier discrepancia en la longitud media de huesos largos como el fémur a partir de la 16 ó 17 semana de vida intrauterina y la presencia de formas leves de osteogénesis imperfecta. Los recientes avances en el diagnóstico prenatal se han logrado con la aplicación de *análisis bioquímicos* de procolágeno y fibroblastos obtenidos de vellosidades coriónicas y la toma de muestras de líquido amniótico. Estas técnicas requieren a menudo la comparación de las células de cualquiera de los padres o de un hermano(a) afectado.³⁸

Hoy en día se puede también predecir la posibilidad de fracturas a través de la *densitometría ósea* en adultos, por lo general, se puede decir que, dada una densidad ósea baja, esa persona es probable que se fracture. En los niños y personas adultas con osteogénesis imperfecta no es sencillo establecer una relación tan clara. Existen otras formas de medir la densitometría: se puede medir con una radiografía común, pero el problema es que el paciente debe haber perdido el 30 % de su masa ósea para apreciarlo, por lo que existen otros métodos como el del "fotón dual";

así como ultrasonido en el talón; o con una tomografía axial computarizada.

Uno de los aparatos más comunes para realizar densitometría es el llamado "Dexa" (fig. 9), la máquina manda rayos X que son recibidos por un receptor, en medio está el paciente que, en la medida en que tenga más densidad ósea, va a absorber más rayos y va a dejar pasar menos rayos. El receptor envía la información a la computadora, y ésta lo analiza y lo traduce en lo que llamamos "densidad". Este estudio se hace normalmente en la columna lumbar y en la cadera. En la cadera se observa lo que se llama "cuello del fémur", que es una parte que se fractura fácilmente cuando hay osteoporosis.

También se puede hacer de cuerpo entero en determinadas situaciones. Lo que hace la máquina es medir el área y cuánto calcio y contenido mineral óseo hay. Si se divide el contenido por el área en centímetros cuadrados, se sabe cuánto calcio hay en un centímetro cuadrado y a eso lo llamamos "densidad ósea"²



Fig. 9 Aparato para densitometría ósea (DEXA)²

6.- TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la osteogénesis Imperfecta, debido a que no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han observado con la hormona de crecimiento (GH) y con los bifosfonatos.¹

6.1 Hormona de crecimiento (GH)

Esta es una hormona que se produce en el cuerpo humano y es inoculada en la sangre por las células somatotropas de la glándula pituitaria anterior. Es una cadena proteínica simple compuesta por 191 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 22,000 Kilodaltons (Kd).

La hormona actúa directamente a través de los factores de crecimiento como IGF estimulando la proliferación celular de osteoblastos y la síntesis de la matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando el depósito y mineralización ósea. La hormona de crecimiento actúa también indirectamente, aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabólica proteica, favorece la recuperación de las fracturas. Diversos autores (Marini et al; Antoniazzi et al) han demostrado una acción positiva de la hormona sobre el hueso, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de osteogénesis imperfecta. La hormona de crecimiento se considera entre los tratamientos fallidos porque se ha demostrado que por sí sola no es lo mejor para la osteogénesis imperfecta. Probablemente un tratamiento combinado sí lo sea.^{6,47}

6.2.- Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos que se acumulan en el hueso y se absorben a la superficie de los cristales de hidroxapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistente a la acción de los osteoclastos. El pamidronato es un bifosfonato usado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Autores como Glorieux et al han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con osteogenesis imperfecta grave y observado efectos benéficos en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años, aunque quedan dudas por resolver como: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima y régimen terapéutico más adecuado, utilidad de otros bifosfonatos vía oral (como el alendronato). A los pacientes que reciben este tratamiento se les debe dar un aporte adecuado de calcio oral y de vitamina D3.

Estructuralmente los bifosfonatos son una molécula muy simple: con dos fósforos que se unen al calcio que existe en los huesos y tienen dos cadenas laterales, una de las cadenas del bifosfonato le da más afinidad al componente por el hueso, haciendo que se una más fuerte. La otra cadena le da potencia. Las compañías farmacéuticas modifican estas cadenas para hacer componentes más potentes o más seguros.^{11, 24,33}

Todavía no se conoce totalmente cómo funcionan los bifosfonatos pero se conocen básicamente dos mecanismos: 1) disminuye la vida de los osteoclastos, no los destruyen ni los limitan totalmente porque los niños que están creciendo necesitan resorber hueso para que siga siendo flexible, ya que de otra manera se agregaría hueso sobre hueso y se haría más rígido y 2) por otro lado alargan la vida de los osteoblastos por lo que estos tienen más vida para hacer hueso. El resultado en las personas que tienen osteoporosis es tener más hueso y en las personas con osteogénesis imperfecta se tiene más hueso aunque éste no sea normal, de ahí que se tengan menos fracturas.^{34, 37,42}



Fig.10 mecanismo de acción de los bifosfonatos la imagen muestra la rápida reparación de los defectos resultado de la acción de los osteoclastos y el aumento del número de osteoblastos en comparación con el osteoclasto gracias a la aplicación de bifosfonatos²

Los bifosfonatos se toman también por vía oral pero hay que tener en cuenta una cosa muy importante: su baja absorción, ya que se absorbe en general menos del 1 %. (fig. 11).



Fig. 11 mecanismo de absorción de los bifosfonatos, se excretan rápidamente por vía urinaria, sin embargo 20 min después de la aplicación del medicamento hay una adherencia del 20 al 80% del mismo al hueso²

Esta imagen muestra las radiografías de un niño con dolor crónico, había dejado el colegio, no tenía vida social y se movía en silla de ruedas. La radiografía de la izquierda corresponde a ese momento. La parte blanca es hueso, y en su caso casi todo es gris.

La radiografía de la derecha se hizo 2 años después de tomar tratamiento. La calidad del hueso es mucho mayor, y tuvo esa fractura jugando fútbol. Lo cual demuestra hasta qué punto había mejorado con el tratamiento.^{12,41}



Fig. 12. Radiografía de inicio y segunda radiografía después de 2 año²

6.3.- El efecto del tratamiento con bifosfonatos.

En estudios realizados en Montreal donde a un grupo de niños con osteogénesis imperfecta se les realizaron biopsias de hueso antes de iniciar el tratamiento y después de 2 años. Se observó que el pamidronato hace la corteza más gruesa y aumenta el número de trabéculas. Las trabéculas no son más gruesas, pero hay más. El resultado final es que hay más resistencia a las fracturas.

Este trabajo mostró además que si administra hormona de crecimiento pura a niños con osteogénesis imperfecta va a tener dos grupos: un grupo donde los niños responden en términos de crecimiento ya que crecen más rápido; y otro grupo donde no crecen. El grupo que sí creció, al que se llama los "respondedores", tiene más trabéculas; pero cuando uno mira la corteza, ésta es exactamente igual, no cambió.^{23, 37,43}

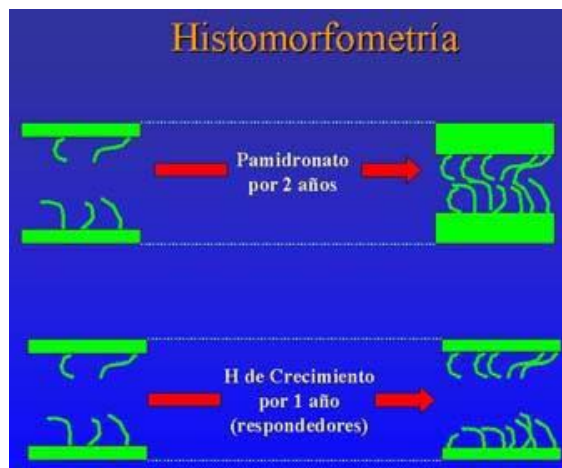


Fig. 13. Muestra el aumento de trabéculas con el tratamiento de pamidronato en comparación con la aplicación de hormona de crecimiento pura después de dos años de tratamiento²

Al ver biopsias de hueso que se hicieron para estos estudios, en Montreal, se ve muy claramente que no hay cambio. Sí se ve la presencia de más trabéculas lo que es muy importante en los huesos de la espalda y de la columna vertebral pero en los huesos largos no tienen importancia mecánica.

Ahora bien, en el grupo que no respondió no sólo no mejoró, sino que hay un aumento de la resorción, cosa que no es buena. El problema está en que el médico no puede predeterminar o predecir quién va a responder y quién no.

La conclusión hasta hoy es que la hormona de crecimiento sola no es indicada en la osteogénesis imperfecta. Hay que ver qué pasa si uno asocia hormona de crecimiento con bifosfonatos, si eso puede ser algo prometedor que pueda potenciar más el crecimiento de estos niños.^{37,43}

EFFECTOS COLATERALES:

El tratamiento con bifosfonatos puede presentar una fase aguda que se manifiesta como:

<p>Una especie de gripe, constipado y fiebre en el 80% de los casos de 1ra. vez</p>	<p>Epiescleritis y conjuntivitis: ojos rojos Tromboflebitis: si el fármaco sale de la vena puede irritar</p>
<p>Aumento de peso en varones adolescentes</p>	<p>Retraso en curación de fracturas después de 2 años de tratamiento</p>

Cuadro 2. Efectos adversos del tratamiento con bifosfonatos

En el pasado se probaron muchos tratamientos en este trastorno. Estos son algunos de los tratamientos que podemos considerar fallidos: Vitamina C, Flúor, Magnesio, Esteroides anabólicos, Calcitonina

Existen estudios en progreso, nuevos medicamentos y nuevas formas de aplicarlos. Estos son algunos ejemplos de estos:

- 1.-Alendronato oral, USA y Canadá.**
- 2.- Acido Zoledrónico Vs. Pamidronato, Dinamarca.**
- 3.-Pamidronato en bajas dosis, Hospital de Niños, Omaha, Nebraska.**
- 4.-Risedronato en OI., Francia.**^{2, 24,40 ,43}

7.2.- Las características clínicas más comunes incluyen:

1. **Fragilidad ósea:** Resulta en arqueamiento y fractura, principalmente en huesos largos, que consolidan con deformaciones, como curvamiento anterior, medial, lateral o posterior, se puede presentar pseudoartrosis en fracturas no inmovilizadas. Las fracturas suceden aun por traumatismos mínimos, como, por ejemplo, una contracción muscular súbita.
2. **Escleras azules:** Su presencia revela una reducción de 50 a 75% en el espesor escleral, junto a la presencia de fibras colágenas inmaduras, con reducción en las estriaciones cruzadas. La úvea pigmentada subyacente se hace visible a través de la esclerótica adelgazada, originando dicha coloración. Está presente de por vida. Los tonos varían de azul oscuro a azul claro. Se encuentra en 70% de los casos. Se puede encontrar escleras azules normalmente en niños menores de seis meses; sin embargo, existen múltiples enfermedades sistémicas que la presentan, por lo que es necesario un examen clínico completo.
3. **Sordera:** Presente en 50% de los casos de osteogénesis imperfecta tipo I. Puede deberse a otosclerosis, causada por la presión del nervio auditivo cuando emerge del cráneo hacia la porción media. La otosclerosis resulta de la proliferación del cartílago y de su calcificación, produciendo esclerosis de la porción petrosa del hueso temporal. Raramente, la pérdida auditiva es detectada antes de la segunda década. Progresiva gradualmente a sordera profunda, entre la cuarta y quinta décadas de la vida.
4. **Piel fina:** con facilidad para presentar epistaxis o hematomas.

5. **Dentinogénesis imperfecta (DI):** Los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I se subclasifican en IA si la dentinogénesis imperfecta está ausente y IB si la dentinogénesis imperfecta está presente, existe una deficiencia marcada de dentina y tanto los dientes temporales como los definitivos se quiebran con facilidad y tienen mayor propensión a las caries. Es común encontrar una coloración marrón amarillenta o azul traslúcido. Los incisivos inferiores son los más afectados.
6. **Estatura baja:** Al nacimiento, la estatura es normal. Esto no ocurre con el crecimiento: debido básicamente a que en los miembros inferiores se presentan angulaciones, cabalgamiento de fracturas, alteraciones del desarrollo en las epífisis y marcadas xifoescoliosis. En adultos, la talla corta determina platispondilia progresiva y xifosis, debido a osteoporosis de la columna vertebral.
7. **Cráneo:** En apariencia no guarda relación con el cuerpo; impresiona ser mayor, pero no con relación a la edad.
8. **Deformidad de la columna vertebral:** debida a osteoporosis y fracturas por compresión de vértebras. La xifoescoliosis puede ser grave e incapacitante, presente en 20 a 40% de casos, a predominio de la columna dorsal. Algunos desarrollan espondilolistesis, debido a elongamiento de pedículos. Puede haber también vértebras bicóncavas.
9. **Rostro de forma triangular o calota prominente,** causando una desproporción craneofacial con aspecto de duende.
10. **Hipermotilidad articular,** debida a laxitud ligamentaria y musculatura frágil e hipotónica, con relación a las múltiples fracturas.

11. **Anomalías cardiovasculares**, como el prolapso de válvula mitral o la dilatación aórtica, son raras.

12. **Dolor agudo o crónico**, asociado a las múltiples fracturas, colapsos vertebrales, osteoartrosis y contracturas musculares. Debe contemplarse protectores costales neumáticos y cirugía en casos de escoliosis a partir de 50°. El objetivo debe ser la estabilización de la columna y la minimización de los efectos adversos sobre la función pulmonar.

El diagnóstico es clínico y se basa en los múltiples factores patológicos acompañados de deformidades. La presencia de huesos wormianos, que son pequeños huesos supernumerarios que se encuentran en el cráneo, puede ser de ayuda antes de que se den las fracturas

Algunos exámenes para el diagnóstico prenatal son los estudios radiográficos del abdomen materno, ecografías abdominales seriadas entre la decimocuarta y la vigésima semana de gestación o el estudio bioquímico de la vellosidad corial. A través del análisis del colágeno de tipo I producido por las células fetales de las vellosidades coriónicas.^{25, 38,44}

8.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Incluye: 1) Raquitismo hipofosfatémico familiar, que se caracteriza por alteraciones óseas cuando el niño empieza a caminar; radiológicamente acusan desmineralización ósea, huesos largos incurvados y metáfisis irregulares. 2) Osteoporosis idiopática juvenil, debida a desmineralización ósea prepuberal autolimitada, con remisión a 5 años en hipocalcemia. 3) Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, que se acompaña de una imagen difusa ósea generalizada de huesos largos y columna y alteraciones oculares, como microoftalmia, macrocórnea y opacidad corneana. 4) Síndrome de abuso infantil, en el que están ausentes dentinogénesis imperfecta, escleras azules y la forma

11. **Anomalías cardiovasculares**, como el prolapso de válvula mitral o la dilatación aórtica, son raras.

12. **Dolor agudo o crónico**, asociado a las múltiples fracturas, colapsos vertebrales, osteoartrosis y contracturas musculares. Debe contemplarse protectores costales neumáticos y cirugía en casos de escoliosis a partir de 50°. El objetivo debe ser la estabilización de la columna y la minimización de los efectos adversos sobre la función pulmonar.

El diagnóstico es clínico y se basa en los múltiples factores patológicos acompañados de deformidades. La presencia de huesos wormianos, que son pequeños huesos supernumerarios que se encuentran en el cráneo, puede ser de ayuda antes de que se den las fracturas

Algunos exámenes para el diagnóstico prenatal son los estudios radiográficos del abdomen materno, ecografías abdominales seriadas entre la decimocuarta y la vigésima semana de gestación o el estudio bioquímico de la vellosidad corial. A través del análisis del colágeno de tipo I producido por las células fetales de las vellosidades coriónicas.^{25, 38,44}

8.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Incluye: 1) Raquitismo hipofosfatémico familiar, que se caracteriza por alteraciones óseas cuando el niño empieza a caminar; radiológicamente acusan desmineralización ósea, huesos largos incurvados y metáfisis irregulares. 2) Osteoporosis idiopática juvenil, debida a desmineralización ósea prepuberal autolimitada, con remisión a 5 años en hipocalcemia. 3) Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, que se acompaña de una imagen difusa ósea generalizada de huesos largos y columna y alteraciones oculares, como microoftalmia, macrocórnea y opacidad corneana. 4) Síndrome de abuso infantil, en el que están ausentes dentinogénesis imperfecta, escleras azules y la forma

típica del cráneo de la osteogénesis imperfecta. Además, las fracturas comprometen más las metáfisis y generalmente hay evidencia de traumatismo de partes blandas. En osteogénesis imperfecta es excepcional encontrar fracturas de esternón, escápula y cráneo. En el síndrome de abuso infantil pueden estar presentes hemorragias retíneas, hematomas intramurales, sangrado intracraneal, pancreatitis y traumatismo esplénico ^{1, 45}

9.- PRONÓSTICO.

Con relación al pronóstico, en general existe una tendencia a la mejoría, al disminuir las fracturas con la pubertad, debido a que las hormonas sexuales toman parte en la formación de la matriz ósea. Sin embargo, llegada la menopausia, la mujer vuelve a tener más fracturas

Spranger y colaboradores, en un estudio clínico-radiológico de 47 casos de osteogénesis imperfecta, de acuerdo al grado de alteraciones esqueléticas, establecen un puntaje; el puntaje de 2,7 ó más correlaciona con una mortalidad de 88%; en tanto que, con 2,6 ó menos, la tasa de supervivencia alcanza 99%. La expectativa de vida en osteogénesis imperfecta tipo IA es similar al de la población general. Los tipos IB, IVA e IVB tienen una disminución leve de la expectativa de vida frente a la población general. En el tipo II, la mayoría fallece antes del año de edad. En el tipo III existe disminución de la expectativa de vida, debido a causas infecciosas, particularmente respiratorias, y fracturas de cráneo. ^{2,15, 22}

10.- TRATAMIENTOS POSIBLES.

Existen tres líneas de tratamiento para osteogénesis imperfecta: 1) No quirúrgica, que comprende básicamente la terapia física y rehabilitación. 2) Quirúrgica, intervenciones para prevenir o corregir fracturas y deformidades, como colocación de varillas medulares, cirugía de impresión basilar y espinal. 3) Farmacológico, drogas que fortifican los huesos y, por consiguiente, disminuyen el número de fracturas.

Los bifosfonatos, especialmente el pamidronato intravenoso, han demostrado ser eficaces en disminuir la tasa de resorción ósea, lo cual mejora la densidad ósea y por consiguiente reduce la incidencia de fracturas y deformidades; además, permite mayor independencia y movilidad. Su efecto se ve potenciado con el uso de 1000 mg de calcio diario es seguro, incluso en niños menores de 3 años. En el año 2004 se realizaron estudios acerca de la biodisponibilidad y la farmacocinética con alendronato, otro bifosfonato pero en presentación oral, en Montreal, Quebec, con el objetivo de evaluar la farmacocinética y la tolerabilidad de dosis únicas en niños con osteogénesis imperfecta en comprimidos de 35 y 70 miligramos.

Todos los pacientes recibieron una dosis total de 125 g. dividida en dos tomas, se observó que ocasionaba ligeros efectos adversos como: náuseas, fiebre y dolor abdominal, pero que en general tenía una buena biodisponibilidad favoreciendo una mejora de la masa ósea, la movilidad, reducción del dolor, la fuerza de agarre y la reducción de las fracturas que repercuten positivamente en la calidad de vida de estos pacientes.^{11,12,24,25}

*El objetivo del tratamiento ortopédico quirúrgico es proporcionar el máximo de función. Se necesita de un soporte para mantener la postura erecta, que se consigue con fijación interna con varillas intramedulares. A veces, en casos de deformidad de huesos largos, se corrige además con osteotomías múltiples. Una alternativa es el uso de ortesis de material termoplástico, que favorece la deambulaci3n.*³⁹

*La fijaci3n intramedular no debe ser realizada hasta que el ni1o tenga por lo menos 2 a1os de edad. Existen dos tipos de varillas, una s3lida o fija y una extensora. La desventaja en el primer caso es que al crecer los huesos largos se requiere de reintervenci3n cada dos o cuatro a1os. Idealmente debe proporcionarse la intervenci3n del fisioterapeuta desde los primeros d3as de vida, con la finalidad de orientar a los padres en la manipulaci3n y posici3n del beb3; sucesivamente, asistencia hasta la edad adulta, en la que se requiere relajaci3n local y general, elongamiento, ejercicios isot3nicos, ejercicios isom3tricos, hidroterapia y esquema de marchas.*⁴⁹

La fisioterapia contempla las siguientes metas: 1) Incentivar y orientar el contacto con los padres. 2) Promover la deambulaci3n. 3) Tratar y prevenir contracturas, posiciones viciosas y deformidades. 4) Disminuir dolor. 5) Fortalecimiento muscular. 6) Promover actividades de la vida diaria. 7) Obtener mayor independencia, confianza y estabilidad en los movimientos. 8) Prevenci3n y reconocimiento de fracturas

Adem3s, es recomendable la monitorizaci3n de la funci3n auditiva, de la instalaci3n de dentinog3nesis imperfecta, de la funci3n card3aca y respiratoria y de eventos neurol3gicos.

El futuro estar3a en la terapia gen3tica, mediante el cual se logre el reemplazo de las c3lulas portadoras del gen mutante con c3lulas normales o silenciando el alelo mutante con terapia supresora, transformando as3 formas severas a leves.²³

11.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I Y SU RELACIÓN CON DENTINOGÉNESIS IMPERFECTA.

La dentinogénesis imperfecta es el problema oral más frecuente en osteogenesis imperfecta. Esta es una patología en la que la dentina que cubre los dientes es transparente, los dientes son muy débiles y se fracturan. Puede ser generalizada o parcial, en este caso, el paciente tendría dientes normales y otros con dentinogénesis imperfecta (DI).

Pero el problema más común asociado con osteogénesis imperfecta es al que se le determina “maloclusión”. Las personas presentan la mandíbula más grande que el maxilar, cierran mal la boca y no mastican bien este es un problema muy común y que necesita tratamiento.

Clínicamente, se presentan tres formas de dentinogénesis imperfecta según la clasificación descrita por Shields y cols.

Tipo I (asociada con osteogénesis imperfecta) Del 10 al 50% de los pacientes con osteogénesis imperfecta presentan dentinogénesis imperfecta. Se presenta en la primera y segunda dentición, debido a que las manifestaciones clínicas de estos pacientes varían desde leves alteraciones, aparentemente normales, hasta grados severos, muchas veces el diagnóstico de la dentinogénesis imperfecta precede al de la osteogénesis imperfecta.^{7,17}



Fig. 15. Vista anterior, aspecto opalescente de color amarillo café de un paciente con dentinogénesis imperfecta⁷

Tipo II (dentina opalescente hereditaria, no relacionada con Osteogénesis Imperfecta)

Sólo se presentan anomalías de la dentina sin enfermedad ósea. La severidad del defecto varía con la edad y el tipo de órgano dental, la dentición primaria se encuentra severamente afectada. En la dentición permanente los dientes más afectados son los primeros molares e incisivos permanentes, seguidos de los premolares, caninos, y por último los segundos y terceros molares. Se encuentra mayor concentración de glucosaminoglicanos.^{7,17}



Fig. 16. Imagen que muestra la severa afectación de la dentición primaria en la dentinogénesis imperfecta⁷

Tipo III (dentina opalescente de Brandywine, localizada en Brandywine Maryland): Es menos severa que el tipo II, se describen como “dientes de cáscara” donde el esmalte aparece normal y la dentina es extremadamente delgada.^{7,17}



Fig. 17. Imagen que muestra los típicos dientes en cascara de la dentinogénesis imperfecta tipo III¹⁴

12.- COMPROMISO AUDITIVO EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I.

El compromiso auditivo puede ser de conducción, sensorineural o mixto. Su frecuencia fluctúa entre 26% y 78%, estimándose que se presenta en 50% en mayores de 50 años. La hipoacusia se instala habitualmente alrededor de la segunda década de la vida por fijación de la platina del estribo, pero ésta ha sido detectada en un porcentaje variable de niños con osteogénesis imperfecta, por lo cual es altamente recomendable realizar un examen de revisión a los diez años y controlar la evolución.

La osteogénesis imperfecta se asocia, al menos en las formas clínicas con hipoacusia significativa, con alteraciones anatómicas e histológicas del oído como: extensos remanentes de cartílago en el hueso endocondral, retardo en la osificación de la capa endocondral y periostal, finas y frágiles trabéculas, fragilidad del estribo y alteraciones óseas en los tres huesecillos del oído.^{9,10}

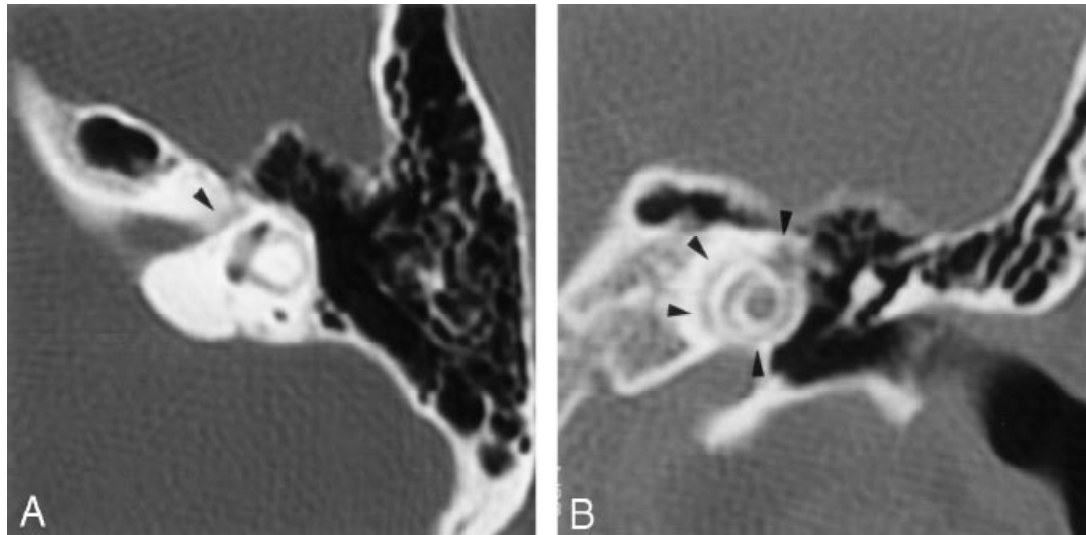


Fig. 18. Dirección inicial axial (A) y coronal (B) de una tomografía computarizada de alta resolución a través del hueso del temporal a nivel de los laberintos del segmento del Nervio facial (axial) y la cóclea (coronal) El canal del nervio facial muestra pequeñas Irregularidades a lo largo del segmento laberíntico (flecha). Se pueden ver bandas de desmineralización alrededor de la cóclea (flecha)¹⁰

12.1.- TRATAMIENTO

El tratamiento del compromiso auditivo en esta enfermedad se basa en optimizar la audición del paciente sin generar un riesgo mayor. De esta forma se ha utilizado audífonos como una alternativa altamente efectiva pero, tal como ocurre en la otoesclerosis, existe un porcentaje de pacientes que no logra plena satisfacción con su uso. El tratamiento quirúrgico se considera riesgoso, sin embargo se han logrado realizar con éxito en un 75% de los casos, no obstante el efectuar exitosamente la cirugía no evitará la progresión sensorineural, por lo que la terapia quirúrgica no determina el fin del compromiso auditivo, pero sí constituye una alternativa efectiva al uso de audífonos.^{9,10}

13.- PROPIEDADES MÉCÁNICAS DE LA PIEL EN LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO I:

Las propiedades mecánicas de la piel pueden ser afectadas por varias condiciones dermatológicas y sistémicas y la piel puede actuar entonces como un marcador de enfermedades sistémicas como en el caso de la osteogénesis imperfecta (OI).

En estudio realizados en Dinamarca a pacientes con osteogénesis imperfecta con edades de 11 a 46 años y 24 sujetos de control con edades de 14 a 43 años utilizando la técnica de ventosa con la aplicación de 4 ciclos de succión después de 6 segundos y donde se midieron las variables de: **distensibilidad**, lo que refleja la elevación (en milímetros) de la superficie de la piel en la ventosa, la **histéresis**, que mide la variación en altitud máxima después de sucesivos ciclos de succión (el fenómeno de “fluencia”). Y la elasticidad que es la relativa retracción de la piel después de la primera aspiración. Se encontró que no hubo anomalías de la elasticidad o de fragilidad evidentes en el examen clínico de la piel entre los pacientes. Sin embargo, hubo diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control en todas las medidas de la ventosa.

Las conclusiones de este estudio sugieren que la piel es más rígida y menos elástica en pacientes con osteogénesis imperfecta, que puede reflejar alteraciones del tejido conectivo en base a las presentaciones clínicas de la enfermedad, tales como los huesos frágiles.¹³

14.-DESCRIPCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

14.1.- Caso 1.

Se trata de un caso que evidencia el principal cuadro clínico de los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I, una mujer de 35 años de edad, que tiene un historial previo de alrededor de veinte fracturas óseas, epistaxis, palpitaciones, anosmia, sensación de alza térmica y dolor a la movilización en la cadera y muslo izquierdo.

Antecedentes

La paciente fue concebida cuando el padre tenía 52 años de edad y la madre 38. Ningún familiar fue portador de la enfermedad y el padre falleció de cáncer de estómago, una de las cuatro hermanas de la paciente sufre de paranoia.

Exámen físico

Su presión arterial fue de 120/70 mm Hg con una frecuencia cardíaca de 78 por minuto su frecuencia respiratoria fue de 20 por minuto, peso de 35 kg y estatura de 1 m.

Cabeza y Cuello: Los ojos muestran escleras azules, ausencia de múltiples piezas dentarias y algunas fracturadas, piel fina, pálida, de temperatura elevada. Se observa a la paciente con talla corta presenta voz aguda y Xifoescoliosis izquierda.



Fig. 20. Osteogénesis imperfecta: talla corta, miembro inferior izquierdo acortado debido a las fracturas con presencia de dentinogénesis imperfecta ¹

Miembros superiores: Motilidad activa presente en miembros superiores.

Miembros inferiores: En el miembro inferior derecho, a nivel proximal de la cadera derecha, no realiza la flexión-extensión; la rodilla no completa rango articular; hipotrofia muscular. El miembro inferior izquierdo presenta movilidad anormal en el tercio distal del muslo e hipotrofia muscular. Al examen neurológico hay hiperextensibilidad de los miembros inferiores a los movimientos pasivos

Tórax: El tórax y pulmones son asimétricos, respiración ruda, ruidos cardíacos rítmicos, de buena intensidad, sin soplos. La radiografía de tórax antero posterior permite observar cardiomegalia y disminución de la transparencia en la base izquierda.

Exámenes de laboratorio y gabinete

Se observó que los principales marcadores bioquímicos de hueso se encontraban dentro de los parámetros:

Medidas de los marcadores bioquímicos**Rangos**

Fosfatasa alcalina	98	(39–117U/L).
Calcio sérico	8,10	(8,10–10,10 mg/dL).
Fósforo sérico	3,99	(2,50–4,80 mg/dL).
Paratohormona intacta	16	(10-60 pg/mL).

Cuadro 3. Muestra que los principales marcadores bioquímicos del hueso se encuentran dentro del rango normal en este paciente. ¹

PELVIS:

Se observaba a la altura del muslo: múltiples fracturas, con formación de pseudoartrosis en el tercio medio de la diáfisis femoral izquierda con un aspecto escleroso, las corticales se encontraban adelgazadas y mal definidas. Se observaban fracturas consolidadas en ramas íleo e isquiopubianas, las que aparecen deformadas en ambos lados y en general osteoporosis severa.



Fig. 20. Radiografía que evidencia la severa osteoporosis y consolidación de fractura en la rama del íleo¹

Audiometría: A la paciente ya se le había diagnosticado hipoacusia de conducción leve a moderada en la porción media del oído derecho e izquierdo. Este tipo de pacientes requiere a menudo un tratamiento multidisciplinario, tanto de médicos fisioterapeutas, genetistas, oftalmólogos, odontólogos y patólogos, para poder llevar a buen término su tratamiento. ¹

14.2.- Caso 2.

Este caso corresponde a un paciente de cuatro años de edad que fue evaluado en el departamento de odontología para niños del Nair Hospital Dental Colege en la India. El paciente presento dolor en la parte inferior derecha e izquierda de los primeros molares, de acuerdo al interrogatorio indirecto existe inflamación de esta zona, acompañada de dolor y fiebre. La historia clínica del niño confirmo tres fracturas de huesos largos después de traumas, dos veces en la pierna izquierda y una vez la mano izquierda, dentro de un lapso de los últimos dos años; La historia clínica arrojó además que la hermana de siete años, también ha tenido cinco fracturas.

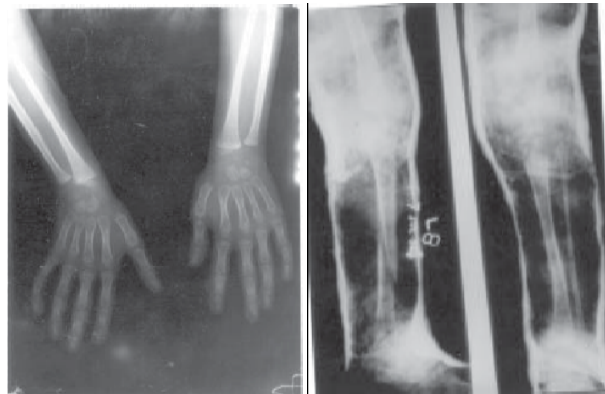


Fig. 21. Las imágenes muestran las corticales delgadas y la radiografía donde se aprecia la fractura en pierna izquierda tratada con aparato de yeso ⁸

Características clínicas

Se encontró que era muy frágil, con una estatura pequeña, delgada y con escleras de color azul, la madre del niño y la hermana mayor también presentaron escleras azules, el examen intraoral reveló caries de tercer grado en el primer y segundo molar inferior derecho e izquierdo. Las radiografías dentoalveolares ayudaron a confirmar abscesos en esta misma zona, se aprecia decoloración evidente en el incisivo central superior derecho y la oclusión mostró una mordida profunda con excesivo traslape vertical y horizontal.



Fig. 22. Imágenes que muestra el excesivo traslape vertical y horizontal así como la presencia de escleras azules en el paciente ⁸

Se señaló la grave pérdida de la masa ósea en relación con los primeros molares inferiores, el niño fue remitido para dictamen de Pediatría, en vista de escleras azules y antecedentes de fracturas frecuentes. Se tomaron radiografías de los huesos largos y junto con su médico, los antecedentes familiares y los hallazgos clínicos se confirmó el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I.

TRATAMIENTO

El tratamiento dental se planificó bajo anestesia general dado que el niño era muy poco cooperador y el uso de restricciones físicas no es aconsejable, en vista de la fragilidad de sus huesos. Los primeros molares inferiores derechos e izquierdos se extrajeron, El post-operatorio de recuperación y cicatrización fue satisfactoria y se llevaron a cabo citas regulares de seguimiento. Se indicó el uso de bifosfonatos para su tratamiento de osteogénesis imperfecta por vía intravenosa en una dosis de 7,5 mg / kg / año cada cuatro o seis meses. Este tratamiento ha informado evidencias bioquímicas, radiológicas e histomorfométricas de

la disminución de la tasa de pérdida ósea, la reducción crónica de dolor óseo y mejorar la movilidad de los pacientes. Los padres deben ser instruidos con respecto a la higiene bucal de mantenimiento, puesto que una mala higiene bucal causará problemas dentales que traerán más dolor, la incomodidad y más complicaciones.⁸

14.3.- Caso 3.

El siguiente caso trata acerca de los métodos de diagnóstico utilizados para un caso de osteogénesis imperfecta y la aplicación del tratamiento con bifosfonato (alendronato 5mg/día) que tuvo éxito en una mujer de 41 años de edad de origen Japonés, que se presentó a consulta debido a un fuerte dolor de espalda, ella nunca había recibido tratamiento para lo mismo. Su altura es de 1.32 cm., peso corporal de 31 kg y su índice de masa corporal fue de 17.7 kg/m², cinco años antes de su primera consulta se le había practicado cirugía de corazón (reemplazo valvular), debido a regurgitación aórtica, después de la cirugía se le indicó el uso de warfarina 3mg/ día, hasta su primera consulta. Este tratamiento se continuó durante el periodo de observación, que fue de 18 meses. No tenía antecedentes de otras enfermedades óseas aparte de la osteogénesis imperfecta y nunca había tomado medicamentos que afectaran el metabolismo óseo aparte de la warfarina. Los criterios clínicos para el diagnóstico de osteogénesis imperfecta fueron tres: 1.- historial de fracturas 2.-escleras azules y 3.- antecedentes familiares. Todos fueron positivos. ¹¹



Fig. 23. Paciente portadora de Osteogénesis imperfecta tipo I ¹¹

Características clínicas

Al examen clínico presenta: deformidades en piernas, curvatura antero lateral del fémur, curvatura anterior de tibia, deformidad torácica y de la columna a nivel lumbar. El diagnóstico aparente fue osteogénesis imperfecta tipo I. El dolor fue evaluado como nivel 7, basados en los criterios de la escala de puntuación de la cara (de 1 a 10, donde 1 es el valor más positivo y 10 el más negativo). Las radiografías mostraron escoliosis. A causa de esta deformidad las fracturas torácicas no pudieron ser diagnosticadas con precisión en base a los criterios japoneses de fracturas

A lo largo de su vida había presentado 20 fracturas, que incluyen huesos como fémur, dedos de los pies costillas y escapulas, 13 las presento en el fémur y todas fueron durante la infancia, conforme se fué desarrollando la situación mejoró, sin embargo 3 semanas antes de su primera consulta sufrió fractura de escapula.

Para poder establecer el diagnóstico definitivo de esta enfermedad se utilizo la aplicación de densitometría lumbar (DMO) y marcadores bioquímicos de hueso para entender la patogénesis de la enfermedad y así establecer un tratamiento eficaz. Los niveles de calcio y fosforo en suero fueron normales pero fueron altos en el caso de la carboxilasa.

Diagnóstico y Tratamiento

Después de la aplicación de estos métodos, y luego de 2 semanas, la paciente fue diagnosticada con osteogénesis imperfecta tipo I y tratada entonces con *alendronato (5mg/día)* durante 18 meses. Se trata de una dosis estándar para el Japón.

Se observó que en particular el dolor de espalda fue notablemente reducido en un par de meses, la escala de puntuación de cara disminuyo de 7 a 2, la densidad lumbar (L-2, L.4) en la zona de interés había aumentado, los niveles en orina y suero se redujeron y se observo que no

hubo nuevas fracturas durante los 18 meses del tratamiento. Las radiografías lumbares y torácicas después del tratamiento no mostraron cambios en la deformidad y la altura de cada vertebra.

La efectividad de ciclos intravenosos con Pamidronato en niños ha demostrado ya su eficacia, ya que impide fracturas leves sin inhibir el crecimiento óseo, sin embargo, los bifosfonatos orales pueden ser aplicables para pacientes adultos con osteogénesis imperfecta.

El tratamiento con alendronato (5mg/día) disminuye el volumen de hueso de mala calidad, mejora la densidad lumbar (6.21% por año) y reduce la incidencia de osteoporosis incluyendo fracturas vertebrales en pacientes japoneses con osteoporosis.

En el paciente disminuyo el dolor de espalda y evito nuevas fracturas vertebrales así como una reducción de los niveles de carboxilasa en suero.

Los **efectos secundarios** de los bifosfonatos a largo plazo poden ser 1) *hipocalcemia transitoria*, que se observó en la fase inicial del tratamiento por vía intravenosa en niños y 2) *podría adquirir osteoporosis* como resultado de altas dosis intravenosas.

En conclusión este informe ofrece pruebas de que el tratamiento con alendronato oral puede tener el potencial para reducir el recambio óseo, mejorar la densidad lumbar, reducir el dolor de espalda y evitar nuevas fracturas en mujeres premenopausicas con osteogénesis imperfecta tipol.¹¹

CONCLUSIONES:

La osteogénesis imperfecta tipo I es una enfermedad de tipo genético y por lo tanto hereditario aunque su incidencia es muy pequeña puede presentarse de manera espontánea en familias sin antecedentes de esta enfermedad, manifestándose en general con la presencia de escleras azules, múltiples fracturas y compromiso auditivo así como dentinogénesis imperfecta.

Su gran heterogeneidad se debe precisamente a que esta enfermedad compromete la producción de colágeno tipo I, que se encuentra presente en la mayoría de los huesos y cartílago del cuerpo humano, aunque también se puede encontrar en zonas como la piel, dientes, encías y en la mayor parte del tejido conjuntivo.

La osteogénesis imperfecta tipo I representa la forma menos severa de esta enfermedad y su tratamiento se basa en la aplicación de terapias fisiológicas y fármacos, que en este caso son los bifosfonatos como el alendronato por vía oral y el pamidronato por vía intravenosa.

Sin embargo su enfoque debe ser multidisciplinario, debido a que se ven comprometidos diversos órganos y funciones primordiales del cuerpo, tales los sentidos de la vista y oído, limitación de movimientos y la dificultad para deambular por sí mismos.

El consejo genético en estos casos cobra gran relevancia si se desea abordar el tratamiento de forma eficaz, puesto que es preciso diagnosticar de manera muy acertada para poder ofrecer un buen manejo y tratamiento de este tipo de pacientes. A parejas con antecedentes familiares de esta enfermedad el principal consejo genético es evitar los embarazos, dado que su manejo puede comprometer la integridad física de la madre y el hijo, ya que hay un 50% de probabilidades de que esté presente la enfermedad y se plantea como alternativa el método de adopción.

Esta enfermedad requiere de la participación de una gran variedad de disciplinas como, ginecología, genética, otorrinolaringología, odontología, oftalmología, anestesiólogos y terapeutas. Y el papel del odontólogo se limitara solo a la restauración de los órganos dentales y solo en caso de presentarse la dentinogénesis imperfecta, donde los tratamientos pueden ser variables e incluyen desde la aplicación de coronas de acero cromo, mantenedores de espacio profilaxis y extracciones de los dientes que así lo requieran.

La terapia de genes representa el futuro para el tratamiento de esta enfermedad donde se pretende lograr el reemplazo de células portadoras del gen mutante con células normales o silenciando el alelo mutante con terapia supresora, transformando así formas severas en leves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.-Loja D. Vilca M. Avilés R., ***Síndrome de Escleras Azules***, An. Fac. Med. 2002; 63:233-240
- 2.-Plotkin H. Glorieux F., ***¿Que hay de nuevo en osteogénesis imperfecta?***, Arch argent. Pediatr. 2001; 99(2):127-130
- 3.-Genneser F. ***Histología***, 3ª. Ed. México Editorial Panamericana, 1998, Pp 268-297 y Pp 129-197
- 4.-Mackursick A.V. ***Hereditary Disorders of Connective Tissues*** 2ª. Ed. E.U. Editorial St Louis, The C.U. Mosby Company 1997 Pp 109-129
- 5.-Jowse J. ***Metabolic Diseases Of Bone***. 2ª. Ed., vol 1, E.U. Editorial WB Sounder Company 1997 Pp 186-191
- 6.-García R. González I. ***Tratamiento De la O.I.*** An Esp. Pediatric 2002, 56 {supl. 14}; 72-75
- 7.-Arcos D. Yamamoto A. Trejo P. ***Dentinogénesis Imperfecta: Reporte de 1 caso***, Rev. Odont. Mex. 2006, 10,4:173-180
- 8.-Gupte T. Iver V. Damles S.G. Malik N. Halbe A., ***Osteogenesis Imperfecta***, JIndian Soc Pedod Prev Dent 2006, 10:44-46
- 9.-Royer M. Stot C. Lara C. Franulie L., ***Hearing Compromise in Imperfect Osteogenesis***, Rev Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello, 2006;66:243-246
- 10.- Alkadhi H. Rissmann D. Kollias S., ***Osteogenesis Imperfecta of the Temporal Bone: CT and MR Imaging in Van der Hoeve de Kleyne Syndrome***, AJNR Am J Neuroradial 2004, 25: 1106-1109
- 11.-Iwamoto J. Takedo T. Sato Y., ***Effect of treatment with alendronate in Osteogenesis Imperfecta type I: a case report***. Keio J Med 2004 53(4): 251-255
- 12.-Word L.M. Denker A.E. Porras A. Shugarts S. Kline W. Travers R. Mao C. Rauch F. Maes A. Larso P. Deutsch P. Glorieux F., ***Single Doses Pharmacokinetics and Tolerability of Alendronate 35 and 70 milligrams tablets in Childrens and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta Type I***, JClin. Endo. Meta. 2005; 9(7):4051-4056

- 13.-Hansen B. Jemec G. ***The Mechanical Properties of the skin in Osteogenesis Imperfecta***, Arch Dermatol, 2002; 138:909-911
- 14.-Vinh- Ha R. Alenay Y. Bank R. Campos A. Zanki A. Furga A. Bonafé L., ***Phenotypic and Molecular Characterization of Bruck Syndrome (Osteogenesis imperfecta with contractures of the large Joint) Caused by a Recessive Mutation in PLOD 2***, Amer. J Med. Genet. 2004, 131A:115-120
- 15.-Paterson C.R. Mcallion S. Miller R., ***Osteogenesis Imperfecta with Dominant Inheritance and Normal Sclerea***, The Journal of Bone and Joint Surgery. 1983, 65 B, 35-39
- 16.-King J. Bobechko W., ***Osteogenesis Imperfecta An Ortophedic Description and Surgical***, The Journal of Bone and Joint Surgery, 1971, 53 B: 72-89
- 17.-Beattie M.L. Kim J.W. Gong S.G. Murdoch-Kinch C.A. Simmer J.P. Hu J.C., ***Phenotypic Variation in Dentinogenesis Imperfecta/ Dentin Dysplasia Linked to 4q21***
- 18.-Anticevic D. Cupak L. Jonkovic S. Potocki K. Barisic I. Huzjak N. Bosnar A. Andelinovic S. Ivkovic A., ***Osteogenesis Imperfecta: A Current Overview of Musculoskeletal Radiology and New Genetic Concepts***, Acta Clin Croat 2002,41 (suppl):101-111
- 19.-Horwitz E. Prockop D. Gordon O. Kou W. Fritpatrick L. Neel M. McCarville E. Orchard P. Pyeritz R. Bremer M., ***Clinical Responses to bone marrow transplantation in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta***, 2001, 97:1227-1231
- 20.-Nakamura K. Kurokawa t. Nagana A. Umeyama T., ***Familial Occurrence of Hyperplastic callus in Osteogenesis Imperfecta***, Arch Ortho Trauma Surg, 1997,116:500-503
- 21.-Gurrola B. Adriano M. Caudillo T., ***Diagnostico de Osteogenesis Imperfecta***, Med. Int. Mex. 2004; 20: 148-151
- 22.- Tanaka T. Murakami T., ***Radillogical Features of hereditary Opalescent Dentin***, Dentomaxillofacial Radiology 1998, 27: 251-253
- 23.-Roughley P.J. Rauch F. Glorieux F.H., ***Osteogenesis Imperfecta-Clinical and Molecular Diversity***, European Cells and Material, 2003, 5: 41-47

- 24.-Lee C.Y. Chan K.H., **Benefits of Pamidronate Treatment In Osteogenesis Imperfecta**, HK J Pediatr., 2005:66-70
- 25.-Choi J.H. Shin Y.L. Yoo H.W., **Short term efficacy of Monthly Pamidronate Infusion in Patients with Osteogenesis Imperfecta**, J Korean Med Sci 2007, 22: 209-212
- 26.-Flavo K. Root L. Bisllough P., **Osteogenesis Imperfecta: Clinical Evaluation and Managment.**, J Bone Joint Surg. Am; 56:783-793.
- 27.-Cundy T. Harne A. Bolland M. Gamble G. Davidson J., **Bone formation Makers in Adults with mild osteogenesis imperfecta**, Clinical Chemistry, 2007;53:1109-1114
- 28.-Aguilar R.V. Aranda M.R. Arenas S.B. Rodríguez N.Y. Lazaro G.P. Ortega A.G., **Hiperreactividad Bronquial en preescolar portador de osteogenesis imperfecta tipo II**, J Orth. Pediatr. 2000; 30:5-9
- 29.-Enright W. Noonan K., **Bone Planting in Patients with Type III Osteogenesis Imperfecta: Results and Complications**, the Iowa Orthopedic Journal,1998; 26:37-40
- 30.-Lima U. Hernandez A. Pérez L. Alberro M., **Osteogenesis Imperfecta tipo II: reporte de 1 caso**, Rev. Cubana Orthop Traumatol 1999; 13(1-2): 115-118
- 31.-Makareeva E. Mertz E. Kuznetzova N. Sutter M. De Ridder A. Cabral W. Barnes A. McBride D. Marini J. Leikin S., **Structural Heterogeneity of Type I Collagen Triple Helix and its Role in Osteogenesis Imperfecta**, J Biology Chemis 2008; 1-22.
- 32.- Lee D.Y. Cho T.J. Choi I.H. Chung C.Y. You W.J. Kim J.H Park Y.K., **Clinical and Radiological Manifestations of Osteogenesis Imperfecta Type V**, J Korean Med Sci, 2006; 21:709-714
- 33.-Rauch F. Munns C. Land C. Glorieux F., **Pamidronate in Childrens and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect Of Treatment Discontinuation**. J Clinic Endo. y Meta. 2006, 91(4):1268-1274
- 34.-D'eufermia P. Finocchiaro R. Celli M. Zambrano A. Tetti M. Villani C. Persiani P. Mari E. Zicarr A., **High level of serum Prostaglandine E₂ In Childrens with Osteogenesis Imperfecta are Reduced by Neridronate Treatment**, 2008, 63: 203-206

- 35.-Chan B. Zacharin M., **Maternal and infant Outcome after pamidronate treatment of polyostatic fibrous Dysplasia and Osteogenesis Imperfecta before Conception: A report of four cases**, J Clin Endod. And Meta., 2006, 91: 2017-2020.
- 36.- Hernández I. Fernández M. León S. García A. Riaño J.,**Osteogenesis Imperfecta: Mosaicismo germinal o evidencia de heterogeneidad genética: Presentación de una familia y revisión bibliográficas**. Rev. Cubana Pediatr. 2007; 79(3): 21-27
- 37.-Bajpai A. Kabra M. Gupta N. Sharda S. Gosh M., **Intavenous Pamidronate Therapy in Osteogenesis Imperfecta**, J Pediatr Orthop 2007; 27: 225-227.
- 38.-Sharma A. George L. Erskin K. **Osteogenesis Imperfecta in Pregnancy: Two Case Reports and Review of Literature**,Obstetr and Ginecol Survey, 2001; 56(9):563-566
- 39.-Saldanha K. Saleh M. Bell M. Fernandes J. **Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfect**, J of Bone and Joint Surgery, 2004,86-B(2):259-265
- 40.-Aström, E¹; Söderhäll, S², **Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfect**, Archives of Disease in Childhood, 2002, 86(5): 356-364
- 41.- Cho, Tae-Joon MD*; Choi, In Ho MD*; Chung, Chin Youb MD*; Yoo, Won Joon MD*; Park, Moon Seok MD*; Park, Yong Koo MD†, **Efficacy of Oral Alendronate in Children With Osteogenesis Imperfecta**, J Pediatr. Orth. 2005, 25(5): 607-612
- 42.- Rauch, Frank; Plotkin, Horacio; Travers, Rose; Zeitlin, Leonid; Glorieux, Francis H. **Osteogenesis Imperfecta Types I, III, and IV: Effect of Pamidronate Therapy on Bone and Mineral Metabolism**, J Clin. Endocr. Metab. 2003, 88(3): 986-992
- 43.- Pizones, Javier MD*; Plotkin, Horacio MD†; Parra-Garcia, Jose Ignacio MD*; Alvarez, Patricia MD*; Gutierrez, Pilar MD*; Bueno, Ana MD*; Fernandez-Arroyo, Antonio MD*, **Bone Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Treated With Bisphosphonates**, J pediatr. Ortho. 2005,25(3):332-335
- 44.- Rauch, Frank; Travers, Rose; Plotkin, Horacio; Glorieux, Francis H. **The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with**

osteogenesis imperfect, The Journal of Clinical Investigation, 2002,110(9):1293-1299

45.- Seikaly, Mouin G MD*†‡; Kopanati, Sashi MD*; Salhab, Nina MS, RD†; Waber, Pamela BSc*; Patterson, Diane RN‡; Browne, Richard PhD‡; Herring, John A MD*†‡, **Impact of Alendronate on Quality of Life in Children With Osteogenesis Imperfecta**, J Pediatr. Ortho. 2005, 25(6):786-791

46.- Steiner, Robert D. MD (sup A); Pepin, Melanie MS; Byers, Peter H. MD, **Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfect**, The Journal of Pediatrics, 1996, 128(4):542-547

47.- Antoniazzi, Franco MD; Bertoldo, Francesco MD; Mottes, Monica PhD; Valli, Maurizia PhD; Sirpresi, Stefania MD; Zamboni, Giorgio MD; Valentini, Roberta MS; Tato, Luciano MD, **Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis**, The Journal of Pediatrics, 1996, 129(3):432-439.

48.- Anna Gajko-Galicka, **Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans**, Acta Bioquimica Polonica, 2002, 49(2): 433–441

49.- Myers, G. J. C. M.R.C.S.; Bache, C. E. F.R.C.S.(Orth); Bradish, C. F. F.R.C.S.(Orth), **Use of Distraction Osteogenesis Techniques in Skeletal Dysplasias**, J Pediatr. Orth. 2003, 23(1): 41-45