



HUESOS DE CRISTAL. OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Autora: Dra. Aliena Núñez González.

Especialidad: Bioquímica Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley"

Provincia Granma

e-mail autor principal: alienangzalez937@gmail.com

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta es un síndrome genético que causa que los huesos de las personas afectadas se rompan fácilmente por este motivo, esta enfermedad también es conocida con el nombre "huesos de cristal". La misma se incluye dentro del grupo de las denominadas displasias esqueléticas, que son un grupo de enfermedades de los huesos y cartílagos. Este síndrome varía en severidad dependiendo del tipo persona, que va desde una forma muy severa incompatible con la vida, a una forma de presentación más leve donde muchas veces el diagnóstico se hace más tardíamente. Con la finalidad de describir cuáles son los principales síntomas y elementos vinculados con la fisiopatología de la enfermedad a nivel molecular se encaminó esta investigación. A partir del tratamiento de la información en el análisis bibliográfico realizado se alcanzó la conclusión de que la osteogénesis imperfecta es una patología compleja de causa mayormente genética cuyo manejo corre a cuenta de un equipo interdisciplinario de profesionales a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras claves: osteogénesis imperfecta, síndrome genético, huesos de cristal.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético en el cual los huesos se fracturan con facilidad. Algunas veces, los huesos se fracturan sin un motivo aparente. También puede causar músculos débiles, dientes



quebradizos, una columna desviada y pérdida del sentido del oído. La osteogénesis imperfecta es causada por uno o varios genes que no funcionan bien. Esto afecta la manera en que el organismo produce colágeno, una proteína que ayuda a fortalecer los huesos.¹

Esta enfermedad también es conocida con el nombre "huesos de cristal" debido a la gran facilidad para fracturarse que poseen los pacientes usualmente después de un traumatismo, muchas veces, leve. Se encuentra dentro del grupo de las denominadas *displasias esqueléticas*, que son un grupo de enfermedades que afectan los huesos y cartílagos.

Existen varias formas descritas de osteogénesis y diferentes maneras de clasificarlas que involucran el grado de afectación de los pacientes. Una es en subtipos: tipo I, II, III y IV; dependiendo de la frecuencia de fracturas y las características clínicas más distintivas. Se distinguen 3 formas más: OI tipo V, VI y VII. Otra manera propuesta en la clasificación es de una forma leve a otras muy severa en 4 categorías.^{1, 2}

El 90% de los pacientes con esta displasia esquelética tienen una mutación con herencia autosómica dominante en uno de los genes que codifica para el colágeno: COL1A1 o COL1A2, estos dos genes tienen la información necesaria para codificar en las proteínas que se utilizan para crear a una gran molécula llamada colágeno tipo I.

Esta molécula es una proteína que más comúnmente se encuentra en los huesos, la piel y el tejido conectivo, entre otros, que le dan la estructura y fuerza al cuerpo. La Osteogénesis Imperfecta tipo VII es causada por mutaciones autosómicas recesivas en otro gen llamado CRTAP. Los genes COL1A1 y COL1A2 se encuentran en el brazo largo del cromosoma 7.

En la mayoría de casos la osteogénesis imperfecta es una enfermedad autosómica dominante, lo que quiere decir que la persona la padecerá si tiene una copia del gen mutada. Una persona con osteogénesis imperfecta tiene un 50% de posibilidades de transmitir el gen y la enfermedad a sus hijos en este caso.³



Sin embargo, también puede deberse a errores en otros genes, como el CRTAP o el LEPRE1, los cuales siguen una herencia autosómica recesiva, es decir que sólo se manifiesta la enfermedad si el individuo lleva las dos copias del gen alteradas, por lo que solo se transmite la enfermedad si ambos padres pasan una copia mutada del gen, cosa que puede suceder aunque ellos no padezcan la enfermedad.⁴

La mayoría de los casos de OI se heredan de los padres, aunque algunos casos son el resultado de nuevas mutaciones genéticas. El trastorno puede aparecer *de novo* por mutaciones esporádicas. La penetrancia en los individuos heterocigotos para una mutación COL1A1 o COL1A2 es del 100%, aunque la expresión puede variar considerablemente.^{3, 4}

OBJETIVO

Describir cuáles son los principales síntomas y elementos vinculados con la fisiopatología de la enfermedad a nivel molecular.

DESARROLLO

Por lo general, la enfermedad se debe a la expresión defectuosa de las cadenas de procolágeno del tipo I. Existen muchos defectos diferentes que pueden afectar a los genes y la gravedad depende del defecto específico de estos. Por ejemplo, puede ocurrir debido a una mutación puntual de transversión (timina por guanina) en el procolágeno que impide la remoción de los péptidos terminales de la enzima procolágeno peptidasa.⁴

En esta anomalía ocurre el cambio de una Gly por una Cys en la posición 988* de la cadena Alfa I de la triple hélice, por esta razón se abre el extremo carbono terminal a una excesiva hidroxilación y glicosilación que impide su corte enzimático y posterior ensamble durante la maduración del tropocolágeno, lo que se traduce en la aparición de fracturas a nivel del hueso. Esta patología también se conoce como *niños de cristal*, en donde el colágeno I es almacenado, pero en el hígado.⁵

Esta patología afecta en promedio a 1/10000 personas en todo el mundo, independientemente de la etnia de origen, aunque algunas variantes son



específicas de ciertas regiones. La característica básica en todos los casos es la fragilidad ósea debido a una disminución de masa y a una alteración de su estructura.

Como los huesos tienen menos masa, son menos consistentes llevando a que la rotura sea más probable; los defectos estructurales son en general más graves, ya que el hueso tiende a disminuir en masa además de perder su formación óptima.⁶

Hay ciertas características clínicas que suelen ser comunes en esta enfermedad, pero es importante tener en cuenta que la presencia o ausencia de estas depende del caso particular y no es extrapolable al conjunto:

- Esclerótida azul: Es una región en la superficie del ojo que muestra color azul en lugar del blanco normal. La esclerótida es más fina de lo normal y la pigmentación de la uvea se vuelve visible. No tiene un efecto negativo sobre la persona que la tiene, y generalmente se va aclarando con la edad, siendo más común en infantes que en adultos.
- Dentinogénesis imperfecta. Defectos en la formación de los dientes.
- Hiper movilidad articular.
- Osteoporosis. Desmineralización del hueso, favorece fracturas.
- Escoliosis. Desviación de la columna.
- Pérdida auditiva. Progresiva con la edad.
- Baja estatura. Suele incluir deformidades debidas a las roturas.⁷

La severidad de la osteogénesis imperfecta varía de ser una patología letal perinatal a individuos con una discapacidad severa con deformidad esquelética, dificultad para deambular, baja estatura o muy baja estatura, predisposición aumentada a fracturas, hasta pacientes con estatura normal y una expectativa de vida habitual. Es importante tener en cuenta la variabilidad intrafamiliar de esta patología, que puede ocurrir en individuos que poseen la misma mutación por lo que el pronóstico de esta condición no es tan fácil de dar a una familia afectada.^{7, 8}

Clasificación de Sillence: ¹



Tipo 1: Enfermedad de Ekman Lobstein, autosómica dominante.

Se caracteriza por osteoporosis generalizada con fragilidad ósea anormal, escleróticas azules toda la vida, hay una reducción del espesor esclerar y la uvea pigmentada subyacente se hace visible a través de la esclerótica adelgazada, pérdida de la audición de tipo conductivo presenil, la que puede ser de conducción por oteosclerosis o tipo nervioso por la compresión del nervio VIII al salir del cráneo.

La oteosclerosis es resultado de la proliferación anormal del cartílago, el cual al calcificarse produce esclerosis de la porción petrosa del temporal. No todos los pacientes presentan dentinogénesis imperfecta. COL1A1.

Tipo 2: Enfermedad de Vrolik, autosómica recesiva.

Se caracteriza por fragilidad ósea extraordinaria, culmina en la muerte en el periodo perinatal o comienzos de la lactancia, huesos largos muy fragmentados (fémur en acordeón), prominencia de hueso parietal y temporal con occipucio colgante y osificación de cráneo retrasada extraordinariamente. COL1A1 o COL1A2.

Tipo 3: Autosómica recesiva.

Caracterizada por fragilidad ósea intensa ocasionando múltiples fracturas, deformidad progresiva de huesos largos, retardo grave del crecimiento con la talla más pequeña de todas las OI, escleróticas azules en el neonato pero con la edad se vuelven menos azules.

Dentinogénesis imperfecta, deformidad de columna por combinación de osteoporosis intensa, fracturas por compresión de vértebras e hiperlaxitud ligamentosa, cifoescoleosis, siendo la más común la escoliosis dorsal, cara aspecto triangular de "duende", frente amplia, prominencia de huesos parietal, temporal y con occipucio colgante. COL1A1 ó COL1A2.

Tipo 4: Autosómica dominante.

En el neonato las escleras tienen color normal, pueden llegar a estar azulados, sin embargo, se vuelven cada vez menos azules, osteoporosis, fragilidad ósea



y deformidad de huesos largos, si presenta dentinogénesis imperfecta se clasifica en la subdivisión 4 A, si no presenta dentinogénesis imperfecta se clasifica 4 B. COL1A1 ó COL1A2.

En la dentinogénesis imperfecta hay alteraciones por deficiencia de dentina, manchas pardo amarillentas o azulosas grisáceas translúcidas y los incisivos inferiores son los más afectados.

Tipo 5: Autosómica dominante.

Es similar a la tipo 4. Es más común que se presente en niños que muestran escleras blancas, formación de callo hiperplásico, más común en fémur, tibia y húmero. En radiografías se advierte la formación masiva de callos en forma de mariposa, calcificación de la membrana interósea en el antebrazo y en consecuencia problemas en la pronosupinación de miembros superiores, dislocación de la cabeza radial anterior. IFITM5.

Tipo 6: Autosómica recesiva.

Fenotipo de moderado a severo, se presentan fracturas en los dos primeros años de vida, escleróticas normales o azul claro, fracturas de vértebras, en este tipo no hay dentinogenesis imperfecta. SERPINF1.

Tipo 7: Autosómica recesiva.

Fenotipo perinatal letal o severo no-letal, rizomelica, acortamiento de caderas y hombros y un significativo encorvamiento. CRTAP.

Tipo 8: Autosómica recesiva.

Fenotipo perinatal letal o severo no-letal, huesos largos poco mineralizados y epífisis bulbosa. LEPRE1.

El diagnóstico de osteogénesis imperfecta se realiza con la suma de diferentes criterios clínicos y por supuesto buenas imágenes radiológicas, el diagnóstico molecular de la mutación puede aportarnos más información de los genes COL1A1/2 y los demás genes que podrían estar involucrados. Los criterios diagnósticos más importantes son los siguientes:



- Fracturas con trauma mínimo o en la ausencia de golpes o caídas.
- Estatura baja o más baja que la que tienen otros miembros de la familia.
- Deformidad de los huesos.
- Esclerótica azulada-grisácea, dependiendo del tipo.
- Dentinogénesis imperfecta (malformación en dientes).
- Pérdida de la audición progresiva, pos puberal.
- Laxitud ligamentaria y otros signos de trastornos en el tejido conectivo
- Historia familiar consistente con alguno de los mecanismos de herencias descritas para la patología.⁹

Las radiografías son una herramienta muy importante en el diagnóstico de esta patología, los hallazgos más importantes son:

- Múltiples fracturas a diferentes edades con distintos estadios de osificación, pueden involucrar las costillas y el cráneo.
- Patrón característico en las vértebras por fracturas por compresión.
- Huesos wormianos en cráneo que se observan con patrón en mosaico son sugestivos de OI pero no patognomónicos.
- Osteopenia u osteoporosis que se detecta en la densitometría.

Pueden tomarse algunos parámetros bioquímicos, la vitamina D, el fósforo y la fosfatasa alcalina suelen ser normales aunque pueden elevarse en respuesta a una fractura. También puede analizarse el colágeno tipo I in vitro con cultivo de fibroblastos obtenidos en una biopsia de piel.^{9, 10}

El estudio confirmatorio molecular se realiza mediante la secuenciación del exón dónde está el gen COL1A1 y COL1A2 o un análisis de delección o duplicación. El diagnóstico final se obtiene a partir de la suma de evidencias que se obtienen de diferentes pruebas. El diagnóstico genético es vital, tanto para determinar el tipo de OI concreto ante que nos encontramos (para



emplear un correcto tratamiento) como para asegurar que nos encontramos ante un caso de OI y no otra enfermedad con síntomas solapantes.¹¹

Aunque no hay una cura para la osteogénesis imperfecta, se pueden aliviar los síntomas. Los tratamientos para la osteogénesis imperfecta pueden incluir:

- tratamiento de fracturas,
- tratamiento de dientes quebradizos,
- medicamentos para aliviar el dolor,
- fisioterapia,
- el uso de sillas de rueda, corsés ortopédicos y otros aparatos,
- cirugía.

Llevar un estilo de vida saludable también ayuda a las personas que tienen osteogénesis imperfecta.¹²

CONCLUSIONES

La osteogénesis imperfecta es una patología compleja de causa mayormente genética cuyo manejo corre a cuenta de un equipo interdisciplinario de profesionales a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogénesis Imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101–16.
2. Plotkin H, Primorac D, Rowe, D. Osteogénesis Imperfecta. In: Glorieux F, Pettifor J, Juppner J. *Pediatric Bone – Biology and Disease.* San Diego, CA: Elsevier Science; 2003. Pp. 443–471.
3. Glorieux FH, Wart L, Rauch F, Lalic L, Roughley P, Travers R. Osteogenesis Imperfecta Type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002;17:30–38.



4. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Wart L, Travers R, Roughley P, *et al.* Type V Osteogenesis Imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1650–1658.
5. Gene reviews database. [en línea] Consultado el 25 de diciembre de 2006. Disponible en: <http://www.geneclinics.org/profiles/all.html>
6. Edwards M, Wenstrup R, Byers P, Cohn D. Recurrence of lethal Osteogenesis Imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosaic parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease. *Hum Mutat.* 1992;1(1):47-54.
7. Cabral Wayne A, Marini Joan C. High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet.* 2004;74(4):752-60.
8. Plotkin H, Lutz R. Osteoporosis in pediatrics. In: Deng HW, Liu Y. *Osteoporosis: Basic and Clinical Aspects.* Omaha: World Scientific Publishing; 2004.
9. Shapiro JR, Burn VE, Chipman SD, Jacobs JB, Schloo B, Reid L, *et al.* Pulmonary hypoplasia and Osteogenesis Imperfecta type II with defective synthesis of alpha I(1) procollagen. *Bone.* 1989;10:165–171.
10. Cole WG, Dalgleish R. Perinatal lethal Osteogenesis Imperfecta. *J Med Genet.* 1995;32:284–289.
11. Artículo. Osteogénesis Imperfecta. Disponible en "salud.discapnet.es". Consultado: 20 de julio del 2011.
12. Artículo. Osteogénesis Imperfecta. Disponible en "www.monografias.com". Consultado: 20 de julio del 2011.