

# Osteogénesis imperfecta tipo IIa. Una nueva observación en un gemelo dicigótico

J. Uberos Fernández<sup>1</sup>, E. Cruz Bustos<sup>1</sup>, J.F. Chiquero Ortiz<sup>1</sup>, S. Broncano Lupiañez<sup>1</sup>, A. Rodríguez Leal<sup>1</sup>, A. Molina Carballo<sup>2</sup>, A. Muñoz Hoyos<sup>2</sup>

(1) Servicio de Pediatría Hospital Santa Ana, Motril (Granada).  
(2) Departamento de Pediatría, Hospital Clínico (Granada).

*Correspondencia:*

Dr. José Uberos Fernández  
Avda. Salobreña 37, ptal. 6, 4ª A  
18600 Motril Granada (España)  
E-mail: UBEROS@santandersupernet.com

## Caso clínico

### RESUMEN

La osteogénesis imperfecta es un grupo heterogéneo de desórdenes genéticos debidos a la síntesis defectuosa de colágeno tipo I. La incidencia de la osteogénesis imperfecta en nuestro país se sitúa en torno al 1 por cada 40.000 nacimientos, siendo para el tipo IIa, la incidencia de 1,6 por cada 100.000 recién nacidos. Presentamos un caso de osteogénesis imperfecta tipo IIa, en uno de los gemelos en la semana 32 de una gestación bicorial biamniótica.

**Palabras clave:** Osteogénesis imperfecta. Gemelos.

### ABSTRACT

*The osteogenesis imperfecta is a heterogeneous group of genetic disorders due to the defective synthesis of collagen type I. The incidence of the osteogenesis imperfecta in our country is located in 1 for each 40.000 births, being for the type II of 1,6 for each 100.000 births. We show a case of osteogenesis imperfecta type IIa in a dizygotic twin of 32 weeks.*

**Key words:** Osteogenesis imperfecta. Twins.

### INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta es un heterogéneo grupo de desórdenes genéticos que se expresan con una maduración del colágeno defectuosa<sup>1</sup>. La síntesis defectuosa del colágeno se produce bien por mutaciones en los genes encargados de formar el procolágeno o bien por defectos en las enzimas encargadas de su procesamiento y ensamblaje<sup>2</sup>.

De acuerdo con los datos del estudio cooperativo español de malformaciones congénitas, la incidencia de la osteogénesis imperfecta en nuestro país se sitúa en torno al 1 por cada 40.000 nacimientos<sup>3</sup>. En el estudio epidemiológico realizado por Sillence y cols.<sup>4</sup>, la incidencia de osteogénesis imperfecta tipo I, es de 1 por cada 30.000 nacimientos, su prevalencia de un caso por cada 30.000 habitantes y la tasa de nuevas mutaciones de 0,26 y 0,3 x 10<sup>5</sup>. Para el tipo II, se

calcula una incidencia de 1,6 por cada 100.000 recién nacidos. En su serie, el número de casos para el tipo III es ocho veces menor que el del tipo I, con una incidencia de un caso por cada 68.000 recién nacidos vivos y una prevalencia de uno por cada 200.000 habitantes. El tipo IV es la forma de osteogénesis imperfecta más infrecuente<sup>1</sup>.

En las diversas formas de osteogénesis imperfecta se han hallado alteraciones de diferente índole en el colágeno tipo I. El colágeno tipo I, presente en el hueso y en la mayoría de los tejidos conectivos, es un heteropolímero formado por dos cadenas polipeptídicas genéticamente diferentes, llamadas  $\alpha$ -1 (I) y  $\alpha$ -2 (I), en una proporción de 2:1. Cada cadena  $\alpha$  está codificada por un único gen. Los genes de las cadenas pro- $\alpha$ -1 (I) y pro- $\alpha$ -2 (I) —COL1A1 y COL1A2— se localizan en el brazo largo de los cromosomas 17 y 7 respectivamente<sup>5</sup>. Es arriesgado presuponer un exclusivo modo de transmisión para cualquiera de los tipos descritos de osteogénesis imperfecta<sup>6</sup>. En los pacientes con historia familiar, la herencia es obvia, pero en los casos esporádicos, tan frecuentes, es particularmente difícil establecer un modo de transmisión y formular el consejo genético. El tipo II caracteriza por muerte intrauterina o neonatal precoz es el más heterogéneo de todos y al menos encierra tres subtipos con transmisión dominante y recesiva<sup>6,7,8,9</sup>. Los casos de osteogénesis imperfecta tipo II<sub>a</sub> sugieren que la mayor parte se deben a una mutación autosómica dominante y en una minoría, la transmisión es autosómica recesiva<sup>1,4,10</sup>. Los datos disponibles para la osteogénesis imperfecta tipo II<sub>b</sub> sugieren una herencia autosómica recesiva en la mayor parte de los pacientes. Aunque el número de casos conocidos del tipo II<sub>c</sub> es pequeño para sacar conclusiones, los estudios realizados en ellos parecen indicar una transmisión autosómica recesiva<sup>1,6,7</sup>.

Sillence y col.<sup>4</sup> describe cuatro categorías mayores de osteogénesis imperfecta basadas en la radiografía, en las características clínicas y familiares y en los modelos de herencia<sup>1,4</sup>. La forma más severa, tipo II (variante letal perinatal), se caracteriza por retraso del crecimiento intraútero, displasias óseas simétricas, escleras

azules, ausencia de osificación en el cráneo, fémures anchos, tibias arqueadas, costillas arrosariadas, fracturas intraútero, hipoplasia pulmonar y muerte perinatal. Aproximadamente la mitad de los niños afectados nacen prematuramente<sup>1,11</sup>.

La osteogénesis imperfecta tipo II puede diagnosticarse por ecografía aproximadamente en la semana 15 de gestación, evidenciándose fractura de huesos largos, cráneo deforme y tórax estrecho con fracturas costales múltiples<sup>12,13,14</sup>. Presentamos un caso de osteogénesis imperfecta tipo IIa diagnosticado en uno de los gemelos de una gestación de 32 semanas.

## CASO CLÍNICO

**Antecedentes obstétricos:** Embarazo controlado, no ingesta medicamentosa, sin hábitos tóxicos declarados ni conocidos. No existen antecedentes de consanguinidad, ni anomalías esqueléticas previas. Gestación bicorial biamniótica bien controlado en gestante de 30 años. En ecografía realizada en la semana 32 de gestación no se observa polo caudal en segundo feto.

En la semana 34 de gestación se realiza cesárea por sufrimiento fetal y sospecha de malformación caudal en segundo gemelo. El líquido amniótico es claro, las placentas son redondas, de aspecto normal y el cordón umbilical presenta una inserción central y tres vasos en ambas caras.

El primer gemelo pesa 1820 gramos; Apgar 3-5. Segundo gemelo (Fig. 1, 2) de embarazo bicorial, biamniótico, con peso de 870 gramos (talla 24 cm, perímetro cefálico 26 cm, perímetro torácico 19 cm); Apgar 1-1. Fallece durante las maniobras de reanimación neonatal.

**Exploración física:** Cráneo blando, depresible a la palpación, pabellones auriculares bien conformados y de implantación retrasada. Frente prominente. Ojos: proptosis con escleras azules. Cuello corto. Tórax: pequeño, campaniforme. Abdomen blando, sin visceromegalias. Extremidades superiores e inferiores acortadas con incurvaduras múltiples. Muslos cortos y an-



Fig. 1. — Osteogénesis imperfecta  
Aspecto general de nuestro paciente.



Fig. 2. — Osteogénesis imperfecta.  
Aspecto de la cara de nuestro paciente.

## DISCUSION

La prevalencia de las osteocondrodisplasias ha sido estimada en diversos estudios entre 2.29 y 4.7 por 10.000<sup>15,16</sup>. Se trata de un grupo heterogéneo de desórdenes con diferencias en su historia natural respecto al modo de herencia y a su pronóstico. Un diagnóstico específico es importante tanto para la familia como para la decisión a tomar en el embarazo.

chos, abducidos (Fig. 3). Manos edematosas, pulgares de implantación proximal. Pies sin deformidades evidentes. Genitales externos femeninos de aspecto normal.

**Exploraciones complementarias:** La radiología (Fig. 4) muestra cráneo con osteopenia y algunos islotes óseos aislados en bóveda; peñascos bien calcificados. Parrilla costal donde se aprecian múltiples fracturas y callos óseos, que dan al conjunto aspecto arrosariado. Los huesos largos son cortos, anchos y angulados, observándose igualmente callos óseos secundarios a fracturas «in útero». Cariotipo y estudio de bandas: 46XX sin alteraciones estructurales.



Fig. 3. — Osteogénesis imperfecta  
Detalle de los miembros inferiores.



Fig. 4. — Osteogénesis imperfecta. Imagen radiológica

Los síndromes de osteogénesis imperfecta son un grupo de desórdenes hereditarios del metabolismo del colágeno tipo I. La característica común de todos los fenotipos de osteogénesis imperfecta se refleja en la variable expresión clínico-patológica de los tejidos y órganos que contienen colágeno tipo I. Las características clínicas más serias aparecen en el tipo II, que es incompatible con la vida más allá de la infancia<sup>11,17,18,19,20</sup>. Las distintas modalidades de osteogénesis imperfecta fueron ordenadas por Silience y cols.<sup>4,21</sup>, identificando cuatro síndromes diferentes, dos dominantes, diferenciables por el color de las escleróticas, y dos recesivos, más

severos, uno de ellos letal. Los tipos I y IV, con herencia autosómica dominante, presentan una evolución más o menos favorable. Los tipos II<sub>b</sub> y III de Silience, son las formas clínicas más frecuentes, y por lo general, mortales entre los tres meses y los tres años. Las formas más severas e incompatibles con la vida extrauterina son las formas letales IIa de Silience, estos individuos suelen morir intraútero o inmediatamente tras el nacimiento<sup>22</sup>. En el neonato severamente afectado el único carácter distintivo entre los tipos IIa, IIb, IIc y III es el patrón radiográfico, peculiar para cada tipo, configurado principalmente por la imagen costal, el aspecto de los huesos largos —acortamiento y modelado— y el grado de mineralización del cráneo.

Los tipos I y IV los descartamos de entrada al ser el nuestro un caso de osteogénesis imperfecta letal perinatal. Como puede observarse en la figura 4, el cráneo está osificado presentando una mineralización mínima, aunque con lagunas o islotes óseos en bóveda y con fontanelas amplias. La base craneal y las estructuras faciales están bien conformadas. Un dato característico es la afectación de la parrilla costal, coincidente con el dato patognomónico y definitorio del subtipo IIa, donde pueden observarse múltiples fracturas costales, cuya reparación y formación de callo óseo dan el aspecto de costillas arrosariadas o en caña de bambú, también llamadas, por su aspecto arrugado «*en acordeón*».

El diagnóstico diferencial del tipo II incluye las displasias neonatales de miembros cortos y la forma congénita de hipofosfatasia. La simple existencia de fracturas confirman la osteogénesis imperfecta; la presentación de fracturas más tardías y la ausencia de alteraciones bioquímicas excluye la hipofosfatasia.

En cuanto al pronóstico del tipo IIa, alrededor del 20% son mortinatos y el promedio de supervivencia de los que nacen vivos es de 2 a 4 horas, y prácticamente todos han fallecido al final de la primera semana por insuficiencia respiratoria.

Diversos estudios realizados recientemente sobre causas de muerte perinatal han demostrado la importancia de la realización de estudios radiológicos *postmortem* con objeto de realizar consejo genético a los padres<sup>23,24</sup>.

La revisión de la literatura sobre el tema ha permitido encontrar un caso muy similar al que describimos<sup>25</sup>, se trata de un embarazo gemelar bicorial, en el que se diagnosticó osteogénesis imperfecta letal en uno de los fetos, en la 27 semana de amenorrea. Los hallazgos ecográficos

incluían miembros cortos, hipotrofismo y huesos hipoeogénicos. El feto afecto murió inmediatamente tras el nacimiento, siendo los hallazgos radiológicos y el estudio anatomopatológico *postmortem* típicos de osteogénesis imperfecta letal tipo IIa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sillence DO, Senn A, Danks DM: Genetic heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta. *J Med Genet*, 1979; 16: 101-116.
- Cole WG: Osteogénesis Imperfecta. *Baillieres. Clin Endocrinol Metabol*, 1988; 2: 243-265.
- Rodríguez JI, Perera A, Regadora J, Collado R, Contreras F: II. Osteogénesis Imperfecta letal. Estudio anatomopatológico (óptico y estructural) de ocho casos autopsiados. *An Esp Pediatr*, 1982; 17, 18.
- Sillence DO, Barlow KK, Carber AP, Hall JG, Rimoin DL: Osteogenesis Imperfecta type II. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Am J Med Genet*, 1984; 17, 407.
- Huerre C, Junien C, Weil D: Human type I Procollagen genes are located on different chromosomes. *Proc Nat. Acad Sci. USA*, 1982; 79, 6627.
- Thompson EM, Young ID, Hall CM, Pembrey MB: Recurrence risk and prognosis in severe sporadic osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 1987; 24, 390.
- Maroteaux P, Frezal J, Cohen-Solal L, Bonaventuro J: Les formes anténatales de l'ostéogénese imparfaite. *Arch Fr Pédiatr*, 1986; 43, 235.
- Smara G: Osteogenesis imperfecta in Sweden. Clinical, Genetic, Epidemiological and Socio-Medical aspects. *Svenska Bokforlaget, Estocolmo*, 1961.
- Young ID, Harper PS: Recurrence risk in osteogenesis imperfecta congenita. *Lancet*, 1980; 432.
- Sillence D: Osteogenesis imperfecta. An expanding panorama of variants. *Clin Orthop Rel Res*, 1981; 159, 11.
- Byers PH, Bonadio JF: Molecular bases of clinical heterogeneity in osteogenesis imperfecta. In: Lloyd JK, Scriver CR. *Genetic and Metabolic Disease in Pediatrics*. London: Butterworths and Co. 1985; 56-90.
- Aylsworth AS, Soeds JW, Guilford WB, Burns CB, Washburn DB: Prenatal diagnosis of a severe deforming type of osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*, 1984; 19, 707.
- Brons JTJ, van der Harten IJ, Wladimiroff JW, van Geijn HP, Dijkstra PF, Exalto N, Reuss A, Niermeijer MF, Meijer CJLM, Arts NF: Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 159: 176.
- Hobbins JC, Bracken MB, Mahoney MJ: Diagnosis of fetal skeletal dysplasias with ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 142: 306.
- Camera G, Mastroiacovo P: Birth prevalence of skeletal dysplasia in the Italian Multicentric Monitoring System form Birth Defects. In: Papadatos CJ, Bartsocas CS: *Skeletal dysplasias*. New York: Alan R Liss 1982; 441-9.
- Stoll CR, Doit B, Roth M-P, Alembik Y: Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet*, 1989; 35: 88-92.
- Bateman JF, Chan P, Lamande S, Mascara T, Cole WG: Biochemical heterogeneity of type I collagen mutations in osteogenesis imperfecta. *Ann NY Acad Sci*, 1988; 543: 95.
- Bonadio J, Holdbrook KA, Gelinas RL: Altered triple helical structure of type I procollagen in lethal perinatal osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem*, 1985; 260: 1734.
- Brown DM: Biochemical abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop*, 1981; 159: 75.
- Cohn DH, Byers PH, Steinmann B, Gelinas RF: Lethal osteogenesis imperfecta resulting from a single nucleotide in one human pro-alpha 1 (I) collagen allele. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1986; 83: 6045.
- Sillence DO, Rimoin DL: Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 1978; 1041.
- Firlit GS, Bunch WH: Osteogenesis imperfecta in one of twins. Case report. *Clin Orthop*, 1978; 135: 39-41.
- Scoppanen U: The value of perinatal post-mortem radiography. Experience of 514 cases. *Ann Clin Res*, 1985; 17: 1-59.
- Le Freche JN, Le Couguec C, Le Marec B: Two monozygotic twin sisters affected with a severe form of osteogenesis imperfecta congenita. *J Genet Hum*, 1977; 25: 291-294.
- Morin LR, Herlicovicz M, Loisel JC, Jacob B, Fenilly C, Stanescu V: Prenatal diagnosis of lethal osteogenesis imperfecta in twin pregnancy. *Clin Genet*, 1991; 39: 467-470.