



Clínica cotidiana

Osteogénesis imperfecta: una causa infrecuente de fractura en atención primaria

Daniel Martínez Revuelta^{a,*}, Javier Bustamante Odriozola^b, Bruno Simón Tárrega^c, Alberto Díaz de Santiago^d, Patricia Fierro Andrés^e

^aCentro de Salud El Astillero. Cantabria. ^bCentro de Salud Vargas. Cantabria. ^cServicio de Urgencias. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid. ^eCentro de Salud José Barros. Cantabria.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2023

Aceptado el 1 de febrero de 2024

On-line el 28 de marzo de 2024

Palabras clave:

Osteogénesis imperfecta

Fractura patológica

Esclerótica azulada

R E S U M E N

La osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal” es un grupo fenotípica y molecularmente heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo, que comparten anomalías esqueléticas que causan fragilidad y deformidad ósea con elevado riesgo de fractura ante traumatismos mínimos.

El diagnóstico se basa en la anamnesis y exploración física dado lo inespecífico de las pruebas analíticas. Para el diagnóstico genético se requiere derivar a servicios hospitalarios como Medicina Interna, por lo que la sospecha clínica es fundamental en atención primaria para completar el estudio en el hospital.

El tratamiento varía en función de la afectación clínica: desde tratamiento conservador con dieta y ejercicio, a antirresortivo con bisfosfonatos y tratamiento quirúrgico en fracturas.

En atención primaria tenemos la posibilidad de sospechar este tipo de patología infrecuente y para ello es importante el conocimiento de la clínica a partir de una buena anamnesis y exploración física.

© 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Osteogenesis imperfecta: an uncommon cause of fracture in primary care

A B S T R A C T

Keywords:

Osteogenesis imperfecta

Pathological fracture

Bluish sclera

Osteogenesis imperfecta (OI) or “brittle bone disease” is a phenotypically and molecularly heterogeneous group of inherited connective tissue disorders, which share skeletal abnormalities that cause bone fragility and deformity with a high risk of fracture with minimal trauma.

Diagnosis is based on anamnesis and physical examination, given the non-specific nature of the analytical tests. For genetic diagnosis, referral to hospital services such as Internal Medicine is required, so clinical suspicion is essential in Primary Care to complete the study in the hospital.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.martinez@scsalud.es (D. Martínez Revuelta).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2024.007>

2254-5506 / © 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Treatment varies depending on its clinical involvement: from conservative treatment with diet and exercise, to antiresorptive treatment with bisphosphonates and surgical treatment in fractures.

It is important to know the clinical manifestations and also how to do a good anamnesis and physical examination so we can suspect and identify this type of infrequent pathology in Primary Care.

© 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A

Mujer de 57 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con valsartán (80 mg), que avisa de urgencia al centro de salud por caída casual desde su propia altura; tiene impotencia funcional del miembro inferior izquierdo.

Se valora a la paciente en el domicilio. Se observa un acortamiento y rotación externa de la pierna izquierda, por lo que es remitida a Urgencias para valoración con prueba de imagen. Mediante radiografía se confirma la existencia de fractura de la cadera izquierda.

Una semana después de la caída acude al centro de salud para ajuste de analgesia. Al reinterrogar a la paciente y revisando la historia clínica llama la atención que ha sufrido numerosas fracturas a lo largo de los últimos 20 años, todas

aparentemente tras mínimo traumatismo; entre ellas: del seno maxilar derecho, del suelo de la órbita derecha, del malar izquierdo, del peroné derecho, de la rótula derecha y del radio distal izquierdo (figura 1).

Durante la exploración física destaca la presencia de escleróticas azul-grisáceas. La paciente niega problemas de audición o alteración en las piezas dentales. También niega la existencia de ninguna otra clínica.

No recuerda antecedentes familiares de fractura, aunque sus dos hijas también presentan coloración azul-grisácea escleral (figura 2), sin historia de fracturas.

Se solicita analítica completa con bioquímica (incluyendo proteinograma, perfil hepático, perfil lipídico y LDH), hemograma, hormonas tiroideas (TSH), coagulación y bioquímica en la orina (creatinina, calcio y cociente calcio/creatinina); todas son normales.

Los resultados de la radiografía lumbar y de la densitometría resultan compatibles con osteoporosis.

Ante la alta sospecha de osteogénesis imperfecta (OI), es remitida a consulta de Medicina Interna para estudio genético. Este resulta positivo para la mutación COL1A2. De esta manera se confirma el diagnóstico de OI.

La fractura de la cadera izquierda es tratada mediante reducción abierta y fijación interna con enclavado cefalomedular.

Hasta el momento no ha tenido nuevas fracturas. Está en tratamiento con hidroferol (0,266 µg cada 15 días) y ácido alendrónico semanal oral.



Figura 1 – A y B) fractura del peroné derecho; C) fractura de la rótula derecha; D) fractura de la cadera izquierda. Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

Comentario

La OI se caracteriza por fragilidad ósea con elevado riesgo de fractura ante traumatismos mínimos. Su prevalencia es de 1-5

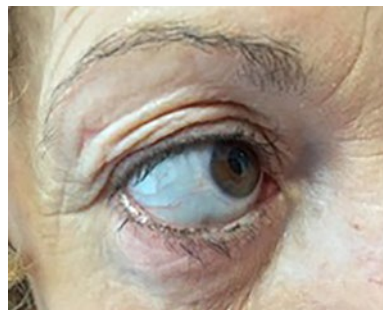


Figura 2 – Esclerótica azul. Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

casos/100.000 habitantes y su incidencia es de 1 caso/20.000 nacimientos¹.

Se puede llegar a establecer su origen en un gran número de casos cuando se logra identificar el defecto molecular. Suele deberse a mutaciones en uno de los dos genes del colágeno de tipo I, responsable de codificar las cadenas alfa-1 y alfa-2², o las proteínas involucradas en la modificación postraducciona del colágeno de tipo I.

El colágeno tipo I es una importante proteína estructural para los huesos, tendones, ligamentos, piel y escleras. La calidad ósea defectuosa explica muchos aspectos clínicos de la OI.

La mayoría de los pacientes con OI tienen una mutación autosómica dominante en COL1A1 (ubicada en 17q21.31-q22) o COL1A2 (ubicada en 7q22.1), que afecta a la estructura de una de las dos cadenas alfa del colágeno tipo I.

La OI se clasifica en nueve subtipos según la clasificación de Rauch *et al.*², en función de las características genéticas, radiográficas y clínicas²:

- La leve (o tipo I) es la más frecuente². Se subdivide en Ia y Ib, según exista o no dentinogénesis imperfecta típica de la forma Ib¹. Las personas con OI tipo I pueden tener pocas o ninguna fractura antes de la pubertad o numerosas fracturas a lo largo de su vida³. La deformidad es mínima y la estatura suele ser normal. Los más frecuentemente involucrados son los huesos largos de los brazos y de las piernas, las costillas y los huesos pequeños de las manos y de los pies. La frecuencia de las fracturas disminuye después de la pubertad³. Los dientes tienen una coloración amarillenta debido al escaso depósito de dentina. Es habitual que los pacientes presenten hematomas, laxitud articular y escleróticas azules. El 50 % de los pacientes presentan sordera¹. Las mujeres afectadas pueden tener osteoporosis prematura o acelerada después de la menopausia.
- Forma perinatal letal (o tipo II). Generalmente mueren en el útero o en la primera infancia. Está indicada la asesoría genética para las familias afectadas.
- Moderado a grave (o tipos III a IX). La fragilidad ósea va de moderada a grave en pacientes con los tipos III, IV, V, VI, VII, VIII y IX². Las personas con tipo III son las más afectadas; sin embargo, los niños con tipo VII y VIII también pueden desarrollar un tipo letal y grave similar al tipo II.

Las manifestaciones clínicas de la OI incluyen fracturas atípicas (huesos frágiles), estatura baja, escoliosis, deformidades basales del cráneo, esclerótica azul, pérdida de audición, dentinogénesis imperfecta, mayor laxitud de los ligamentos y la piel y huesos wormianos (huesos pequeños e irregulares a lo largo de las suturas craneales)².

Las pruebas de laboratorio suelen ser inespecíficas. Ocasionalmente podemos encontrar algún trastorno del metabolismo mineral y óseo, como niveles elevados de fosfatasa alcalina o hipercalciuria. Los marcadores de formación ósea (propeptido C-terminal del procolágeno tipo I) pueden ser más bajos, y los marcadores de resorción ósea (C-telopéptido del colágeno tipo I) pueden ser más altos en la OI, particularmente en sujetos gravemente afectados.

El diagnóstico clínico se basa en los signos y síntomas descritos anteriormente. No existe una determinación de laboratorio definitiva, aunque, como hemos descrito en el apartado anterior, pueden ser de utilidad en algunos casos en que las manifestaciones clínicas orienten a ello. La prueba genética

para detectar mutaciones en COL1A1 y COL1A2 puede detectar hasta el 90 % de todas las mutaciones de colágeno tipo I². Los estudios negativos no excluyen el diagnóstico debido a los tipos de OI que no están asociados a mutaciones de colágeno de tipo I; la tasa de falsos negativos es de aproximadamente el 10 %.

El diagnóstico suele ser más sencillo en individuos que presentan desde edad temprana fragilidad ósea, manifestaciones extraesqueléticas² o antecedentes familiares conocidos. En ausencia de estas características, el diagnóstico puede ser complejo dado lo inespecífico de su presentación clínica.

Entre los objetivos de tratamiento desde atención primaria se encuentran reducir la tasa de fracturas, prevenir deformidades de huesos largos y escoliosis, minimizar el dolor crónico y maximizar la movilidad y otras capacidades funcionales² mediante intervenciones no farmacológicas, como mejorar la actividad física, evitar el hábito tabáquico, evitar el consumo excesivo de alcohol, prevenir las caídas con educación sanitaria y la reevaluación de medicación.

Los pacientes tratados con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Se recomiendan unos niveles séricos de 25-OHD por encima de 20 ng/ml. La dosis diaria de vitamina D recomendada es de 800-1.000 UI/d. La ingestión diaria de calcio debe ser de 1.000-1.200 mg.

Los bisfosfonatos son utilizados habitualmente en el tratamiento de la osteoporosis, pues son el pilar del tratamiento farmacológico para la prevención de fracturas en la mayoría de las formas de OI, aunque ninguno está aprobado específicamente en estos pacientes. Su uso debe basarse en la evaluación del riesgo de fractura mediante densitometría ósea y factores de riesgo clínicos, como antecedentes de fractura no traumática, antecedentes familiares de osteoporosis, peso, consumo de tabaco y de alcohol. La experiencia actual, aunque limitada, demuestra que los bisfosfonatos orales o intravenosos aumentan la densidad mineral ósea en esta enfermedad, aunque no se ha establecido si así se disminuyen las fracturas⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duró Pujol JC. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En: Ferreras Valenti P, Domarus A, Rozman C, Cardellach F, eds. Medicina Interna. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 992-3.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363(9418): 1377.
3. Byers PH. Disorders of collagen biosynthesis and structure. En: Scriver C, Beaudet AL, Valle D, Sly W, eds. The metabolic and molecular bases of inherit disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5241.
4. Wilson G, Cooley W. Osteogenesis imperfecta. En: Preventive management for children with congenital anomalies and syndromes. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000. p. 256.
5. Dwan K, Philipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10: CD005088.