

## Embarazada con Osteogénesis Imperfecta tipo IV

### Osteogenesis Imperfect Type IV in a pregnant

Amado García Odio<sup>1\*</sup>  
Yanisel Rives González<sup>1</sup>  
Daymeris Álvarez Bolívar<sup>1</sup>

Facultad de Ciencias Médicas del municipio especial Isla de la Juventud. Cuba

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [amadog@infomed.sld.cu](mailto:amadog@infomed.sld.cu)

---

#### RESUMEN

La osteogénesis imperfecta o huesos de cristal es una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante; en específico el tipo IV. Las pacientes nacen con fracturas y curvaturas de los huesos largos de los miembros inferiores, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas grises o blancas, no hay sordera y suele presentar cifoescoliosis y laxitud ligamentosa. Se reporta el caso de una paciente embarazada 24 años de edad, blanca. Los síntomas principalmente se observan en el sistema musculoesquelético, visión, neurológico. Se le realizó una cesárea primitiva electiva, bebé sano, buena puntuación de Apgar. No hubo complicaciones maternas ni neonatales, transoperatorio y puerperio quirúrgico: inmediato, mediato y tardío sin complicaciones. El propósito de escribir el artículo fue reportar el caso de una embarazada con enfermedad de amplia heterogeneidad genética que determina también variabilidad fenotípica, que permite encarar una certera atención prenatal a partir de mostrar las manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta tipo IV observadas en ésta embarazada.

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta; genética; mujeres embarazadas.

## ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta or crystal bones is a genetic disease of autosomal dominant transmission, particularly type IV. Patients are born with fractures and curvatures of the long bones of the lower limbs, they show dentinogenesis imperfecta, gray or white sclerotic, there is no deafness and usually kyphoscoliosis and ligamentous laxity are present. We report the case of a white 24-year-old pregnant patient. Symptoms are mainly observed in the vision and in musculoskeletal and neurological system. An elective caesarean section was performed, which resulted in a healthy baby with a good Apgar score. There were no maternal or neonatal complications. The transoperative, immediate, middle and late surgical puerperium did not have complications. The purpose of this article is to report a case of a pregnant woman with a genetic wide heterogeneity illness that determines the phenotype variability allowing facing a prenatal good care from showing the clinical manifestations of OI type IV in this patient.

**Keywords:** Osteogenesis Imperfecta, genetics, pregnant women.

---

Recibido: 25/04/2018

Aprobado:23/06/2018

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) o huesos de cristal es una entidad definida por Vrolik en 1849, constituye una entidad genética de herencia autosómica dominante. Clásicamente, esta enfermedad se ha descrito principalmente en las manifestaciones clínicas secundarias a la osteopenia generalizada; sin embargo, constituye una conectivopatía con repercusión sistémica debida a defectos cuantitativos o cualitativos en la síntesis del procolágeno I.<sup>(1,2)</sup> Genotípicamente presenta una gran heterogeneidad la cual determina la variabilidad

fenotípica. El espectro de la enfermedad es sumamente amplio y abarca desde una forma mortal hasta formas leves.<sup>(3)</sup>

El término osteogénesis imperfecta (OI) designa una enfermedad que tiene entre sus características más sobresalientes la susceptibilidad a las fracturas y las deformaciones óseas. Las escleras son azules en la infancia y la sordera comienza en la juventud. La pérdida auditiva es frecuente.<sup>(3,4)</sup> El propósito de escribir el artículo fue reportar el caso de embarazada con una enfermedad de amplia heterogeneidad genética que determina variabilidad fenotípica. Esto permite encarar una certera atención prenatal, donde las manifestaciones clínicas de la OI tipo IV, obligan al médico de familia a una particularizada asistencia médica. No existe consenso acerca de las características básicas de las diferentes formas clínicas.

## **PRESENTACIÓN DE CASO**

Datos de la infancia, el diagnóstico clínico se realiza en el Hospital Pediátrico "William Soler", Ciudad Habana por un profesional experto médico, confirmándose mediante los exámenes de diagnóstico el año 1991 con 10 meses edad. Las fracturas sufridas fueron en total 12: brazo, fémur, pie, dedos del pie, costillas. Con 10 meses de edad, utilizó férula de yeso en ambos miembros inferiores que la mantuvo hasta el año y un mes de edad. Comenzó a caminar al año y tres meses de edad, con 1 año de edad comenzó a utilizar espejuelos. El período de fracturas patológicas se enmarcó entre los 10 meses y 3 años de edad, mejoró a partir de este último año luego de largo tiempo de tratamiento. Se detectó un soplo cardíaco a los 9 años edad, con remisión espontánea y desaparición a los 15 años de edad.

### **Historia de la paciente**

Consentimiento informado, paciente femenina 24 años de edad, blanca, de procedencia urbana, escolaridad preuniversitaria, ocupación ama casa, menarquía 12 años, fórmula menstrual 28 días/7 días de duración, primeras relaciones sexuales 15 años, historia obstétrica: gestaciones 6, parto anterior no, abortos 5 provocados, transfusiones y hábitos tóxicos no, alergia medicamentosa penicilinas, operaciones no.

Antecedente patológico personal: OI, miopía severa con ambliopía, escoliosis dorso-lumbar, astigmatismo, deformidad de cuerpos vertebrales de L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> unidos por un gran puente óseo hacia la izquierda. No hubo imágenes de destrucción ósea visualizadas por la tomografía axial computarizada de columna vertebral año 2006 Hospital Pediátrico "William Soler", Ciudad Habana. Antecedente patológico familiar: madre viva /asma bronquial-artrosis generalizada, hermano vivo /condromalacia en ambas rodillas, el resto todos sanos.

Datos del embarazo: Peso inicial 60,0 kg. Peso final 70,0 kg. Talla Materna 1,71 cm. Índice de masa corporal inicial: Peso adecuado. Controles prenatales: médico de familia 13 y Obstetra: 5. Ganancia total de peso 10,0 kg. Ganancia de peso por período de gestación: segundo y tercer trimestre baja. Seguimiento del embarazo por ultrasonido de genética 12,5 semanas gestación normal, fecha última menstruación no confiable. Con 30 semanas de gestación comenzó con artralgia generalizada a predominio de columna vertebral, caderas, manos, rodillas, insomnios transitorios, ansiedad, con exacerbaciones nocturnas de los síntomas. La embarazada observó que este cuadro clínico coincidía con la intensificación con la realización de esfuerzos físicos hogareños, por ejemplo: lavar, limpiar, media a largas jornadas de marchas para acudir al mercado.

Las artralgias en la escala visual analógica tenían un valor de 5 (rango entre 0-10), la embarazada decidió intentar adaptarse y convivir con estos síntomas, dedicó mayor tiempo al reposo para atenuarlos. Pero a las 36,0 semanas, los síntomas se acrecentaron progresivamente incluso en reposo, los cuáles no estaban asociados a esfuerzos físicos, motivando primer ingreso.

Total de ingresos en el embarazo:

1<sup>ro</sup>: Sala obstetricia 36,0 semanas por dolor en región lumbar con impotencia y dificultad a la marcha a predominio del miembro inferior izquierdo, y dolor pélvico que le impedía dormir, con varios días de insomnio. La estadía hospitalaria fue de 10 días en la que se sometió a vitaminoterapia por vía intramuscular. En este ingreso fue consultada en ortopedia y se sugiere cesárea electiva.

2<sup>do</sup>. Sala Obstetricia con 37,4 semanas; asintomática, ingreso electivo para coordinar cesárea primitiva-electiva, previa discusión colectiva del servicio ginecología-obstetricia del hospital.

3<sup>ro</sup>. Sala obstetricia con 39,3 semanas en la que se le practicó: cesárea electiva con edad gestacional 39,5 semanas.

Datos del parto: cesárea primitiva electiva con edad gestacional 39,5 semanas, peso bebé 3178 gramos, sexo femenino, Apgar 9-9, hora nacimiento 12:04 p.m., anestesia: método intratecal, posición sentada, agente lidocaína 5 % 75 mg.

Evolución transoperatorio, puerperio quirúrgico: inmediato, mediato y tardío sin complicaciones.

## DISCUSIÓN

La clasificación más utilizada en sus inicios descrita por *Sillence* en 1979 divide los pacientes con OI en cuatro tipos (I, II, III, IV).<sup>(3,5)</sup> El mejor conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad y el uso de novedosos enfoques diagnósticos ha permitido refinar la clasificación añadiendo nuevos grupos, que van desde el tipo V al XV.<sup>(5,6,7,8)</sup> La OI de tipo I es la forma más frecuente de la enfermedad.<sup>(4,5,6)</sup> Los hallazgos clínicos de la tipo VI son similares a la tipo IV. El diagnóstico de la OI se realizó inicialmente por las manifestaciones clínicas y las imágenes radiográficas.<sup>(1,2,6,7,8,9)</sup> La densitometría ósea, la biopsia de piel y los estudios genéticos moleculares permiten un mayor acercamiento al dictamen específico, pero su diagnóstico es principalmente clínico.<sup>(2,3,9,10)</sup>

El patrón de herencia de la OI pone de manifiesto la gran heterogeneidad genética de la enfermedad. Existe el riesgo de recurrencia, incluso varios miembros de una misma familia pueden afectarse de OI por mosaicismo germinal y somático.<sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup> Además de conocerse la existencia de mutaciones en los genes implicados en cada uno de los tipos de OI: tipo I COL1A1 PLS3, tipo II al IV COL1A1 COL1A2, tipo V IFITM5, tipo VI SERPINF1, tipo VII CRTAP, tipo VIII LEPRE1, tipo IX PPIB, tipo X SERPINH1, tipo XI FKBP10, tipo XII SP7, tipo XIII BMP1, tipo XIV TMEM38B, tipo XV WNT1.<sup>(4,6)</sup>

Los individuos con OI son de moderada y de baja o ligeramente baja estatura. Presentan angulación de los huesos largos y fracturas múltiples y recurrentes, las escleróticas son normales y principalmente ningún problema auditivo. Pueden estar presentes la escoliosis y la laxitud articular. Los pacientes con este tipo de OI generalmente son capaces de deambular, pero requieren ayuda para caminar. Basado en la presencia o no de dentinogénesis imperfecta (DI) se ha subdividido este tipo en las formas 'a' y 'b'. Ambas

formas tienen las escleras normales. Es la forma más variable de OI. La DI es común pero ligera. En la OI IV la DI es variable y solamente cuando es manifiesta o presente se asocia a una frecuencia mayor de fracturas. En una pequeña proporción de pacientes se experimenta una grave y progresiva deformidad a nivel de la región lumbar en vez de fracturas recurrentes. Su diagnóstico preciso es frecuentemente difícil debido a que las características clínicas no están bien delineadas en la literatura especializada, y un espectro clínico que se solapa con las formas I y III.

A modo de resumen, estos pacientes nacen con fracturas e incurvaciones de los huesos largos de los miembros inferiores, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas grises o blancas (normales) y no hay sordera. Suele presentar cifoscoliosis y laxitud ligamentosa. Fenotípicamente la OI tipo IV su severidad se manifiesta clínicamente de forma media o moderada, a diferencia de los tipos VII, VIII, IX que fenotípicamente se manifiestan clínicamente de forma severa a letal, el tipo II letal y el tipo XIV, XV de severidad variable.<sup>(4-6,8,9,10,11,12,13)</sup>

Las principales incidencias y prevalencia de síntomas y signos en los pacientes adultos con OI se concentran en los sistemas: musculo-esquelético, auditivo, dental, visión, neurológico y en menor medida en sistema gastro-intestinal, urinario, hematológico, pulmonar, cardiovascular, piel, digestivo y endocrino.<sup>(8,11,12,13)</sup> La paciente embarazada con OI tipo IV de este reporte, los síntomas que principalmente reporta están circunscritos al sistema músculo-esquelético, la visión y otros de origen neurológico.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sterian A, Balanescu R, Barbilian A, Ulici A. Osteosynthesis in osteogenesis imperfecta, telescopic versus non-telescopic nailing. J Med Life [Internet]. 2015 Oct-Dec [cited 2016 Jan 18];8(4): 563-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664490>
2. Liu HY, Huang J, Wu D, Li T, Guo LJ, Guo QN, Wang HD, Wang RL, Wang Y. Collagen type I alpha 1 mutation causes Osteogenesis Imperfecta from mild to perinatal death in a chinese family. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2016 Jan 5th [cited 2016 Jan 18]; 129(1):88-91. doi: 10.4103/0366-6999.172600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712438>

3. Palomo T, Andrade MC, Peters BS, Reis FA, Carvalhaes JT, Glorieux FH, et al. Evaluation of a modified pamidronate protocol for the treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Jan 18];98(1):42-8. doi:10.1007/s00223-015-0061-y. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387692>
4. Fratzl-Zelman N, Misof BM, Roschger P, Klaushofe K. Classification of osteogenesis imperfecta. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Jan 17];165(13):264–70. doi:10.1007/s10354-015-0368-3. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10354-015-0368-3>
5. Phadke SR. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Jan 17];167(11):2868. doi: 10.1002/ajmg.a.37272. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480307>
6. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? . *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2014 Nov/Dec [cited 2016 Jan 12];90(6):536-41. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v90n6/0021-7557-jped-90-06-00536.pdf>
7. Singh P, Seth A. Osteogenesis imperfecta a tale of 50 years. *Indian Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 8 [cited 2016 Jan 17];52(12):1073-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713992>
8. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM, McCarter RJ, Rak MF, Simmonds BJ, Simpson MD, Tucker CA, McKiernan FE. Initial report of the osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Nov 14 [cited 2016 Jan 16];10:146. doi: 10.1186/s13023-015-0362-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578084>
9. Zofkova I, Nemcikova P, Kuklik M. Polymorphisms associated with low bone mass and high risk of atraumatic fracture. *Physiol Res* [Internet]. 2015[cited 2016 Jan 18];64(5):621-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25804099>
10. Sterian A, Balanescu R, Barbilian A, Tevanov I, Carp M, Nahoi C, Barbu M, Ulici A. Early telescopic rod osteosynthesis for Osteogenesis Imperfecta patients. *J Med Life* [Internet]. 2015 Oct-Dec[cited 2016 Jan 18];8(4):544-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664487>

11. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Jan 18];12(3):279–88. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11914-014-0225-0>
12. Abdelaziz DM, Abdullah S, Magnussen C, Ribeiro-da-Silva A, Komarova SV, Rauch F, Stone LS. Behavioral signs of pain and functional impairment in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jan 18];81:400-6. doi:10.1016/j.bone.2015.08.001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277094>
13. Lin HY, Chuang CK, Su YN, Chen MR, Chiu HC, Niu DM, Lin SP. Genotype and phenotype analysis of Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2016 Jan 18];10:152. doi: 10.1186/s13023-015-0370-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627451>

### **Conflictos de intereses**

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.