

Osteogénesis imperfecta de tipo III en niño ecuatoriano

Osteogenesis imperfecta type III in an Ecuadorian child

Carlos Castañeda Guillot^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

Víctor Fabán Yungan Moreno³ <https://orcid.org/0000-0001-7865-1995>

Juan Galarza Brito⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8725-741X>

Ángela Elvirez Gutiérrez⁵ <https://orcid.org/0000-0002-9740-1403>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Medicina Calixto García. Cuba.

³Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Carrera de Medicina. Ambato, Ecuador.

⁴Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.

⁵Instituto de Gastroenterología, Departamento de Imagenología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: ccastanedag14@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la osteogénesis imperfecta es una rara enfermedad genética hereditaria caracterizada por su heterogeneidad causada por defectos del tejido conectivo con el rasgo de fragilidad ósea determinante de múltiples fracturas, incluso prenatales; deformidades de huesos largos y columna vertebral y otros síntomas extra-esqueléticos, como escleróticas de color azul, dentinogénesis imperfecta, trastorno de audición y afectación cardiovascular.

Objetivo: Presentar un paciente con las características clínicas e imagenológicas de osteogénesis imperfecta de tipo III.

Presentación del caso: Niño ecuatoriano de 4 años de edad de baja talla con antecedente de fracturas múltiples desde los 8 meses de nacido, con deformidad en columna vertebral demostrada por radiología por cifoescoliosis en forma de “S” y fracturas vertebrales, con deformidad progresiva en huesos largos; ha sufrido 16 fracturas, no deambula, sensorio

presente, orientado en tiempo y espacio, desarrollo cognitivo normal para la edad. La fragilidad ósea del niño según el fenotipo clasifica al diagnóstico de tipo III de osteogénesis imperfecta, el cual es progresivo e invalidante por las deformidades óseas y múltiples fracturas demostradas en exámenes imagenológicos, sin modificaciones en el color de escleróticas, de herencia presumiblemente dominante.

Conclusiones: La descripción clínica y radiológica de osteogénesis imperfecta, afección poco conocida, correspondiente al fenotipo III de la enfermedad, reportada en niño ecuatoriano de 4 años de edad, con talla baja que no deambula, expresión de la severidad de su afección genética, con severas alteraciones óseas por su fragilidad con fracturas múltiples en huesos largos y vértebras.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, fracturas múltiples, fragilidad ósea, enfermedad rara.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta is a rare hereditary genetic disease characterized by its heterogeneity caused by connective tissue defects with the feature of bone fragility determining multiple fractures, even prenatal ones; also deformities of long bones and spine, and other extra-skeletal symptoms, such as blue sclerotic, dentinogenesis imperfecta, hearing disorder and cardiovascular affectations.

Objective: To present a patient with clinical and radiological findings of osteogenesis imperfect type III.

Case presentation: Ecuadorean male child of 4 years old, with a short height, history of multiple fractures from 8 months of age, with spinal deformity demonstrated by radiology due to "S" shaped kyphoscoliosis and vertebral fractures, with progressive deformity in long bones. The boy has suffered 16 fractures, he does not wander, and he is sensory present, oriented in time and space, with normal cognitive development for his age. The bone fragility of the child according to the phenotype classifies in the type III diagnosis of osteogenesis imperfecta, which is progressive and invalidating due to bone deformities and multiple fractures evidenced in imaging tests, without changes in the color of sclerotics and of presumably dominant inheritance.

Conclusions: The clinical and radiological description of osteogenesis imperfecta, which is little-known pathology, corresponding to type III phenotype is reported in a 4-year-old boy

who, due to his involvement, has a short height and does not wander as a consequence of the severity of bone affectations with fractures in long bones and vertebrae, mainly produced by the fragility of the bones due to his genetic disease.

Keywords: osteogenesis imperfecta; multiple fractures; bone fragility, rare disease.

Recibido:12/12/2018

Aceptado: 26/07/2019

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI),^(1,2) o enfermedad de Lobstein o enfermedad de los huesos de cristal⁽³⁾ o huesos quebradizos, es la displasia esquelética más común, afección de causa genética, de baja prevalencia, considerada enfermedad rara.⁽⁴⁾ Comprende un grupo heterogéneo de síndromes del tejido conectivo, con el rasgo congénito de fragilidad ósea.⁽⁵⁾ La severidad de las manifestaciones clínicas es variable, desde forma leve hasta severa o letal en relación con los distintos tipos descritos. Por ser tan débiles los huesos se quiebran fácilmente, lo que ocurre sin poder reconocer una causa específica, o en ocasiones producido generalmente por golpes suaves o cualquier caída, por lo que las fracturas múltiples son frecuentes, y pueden suceder incluso antes del nacimiento.^(1,4,5,6)

Los estudios en años recientes de genética molecular han confirmado la heterogeneidad de la OI,⁽⁷⁾ a través de más de 150 mutaciones de los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo I (COL.1A1, cadena alfa I) en el cromosoma 17 y en el cromosoma 8 (del COL.1A2, cadena alfa II), de acuerdo a lo postulado por *Sillence* en 1979,⁽⁸⁾ quién estableció la clasificación inicial para los distintos tipos de la enfermedad fundamentada en su descripción clínica, ^(7,8) con herencia variable, y por otros genes descubiertos a posteriori.^(9,10,11)

El colágeno tipo 1 es el más abundante del cuerpo y constituye parte importante de la estructura y función del corazón, los pulmones, el esqueleto, y otros órganos. Las personas con OI tienen menos colágeno de lo normal o un colágeno de calidad menor.^(7,12)

Aproximadamente el 85-90 % de los individuos son heterocigotos por la referida mutación en uno de los genes COL. 1A1 y, COL.1A2,^(4,9) sin embargo, un amplio rango de mutaciones recesivas (AR) esporádicas y más infrecuentes, debidas en especial a los genes CRTAP (codifica a la proteína asociada al cartílago, sigla en inglés), LEPRE1, SERPINF1, BMP1 y TMEM388 y IFITMS, entre otros descritos en años recientes, son determinantes de la OI.^(1,2,12,13,14,15,16)

Está asociada la OI con debilidad muscular e hiperlaxitud de ligamentos y articulaciones (al flexionar o extender de manera exagerada las articulaciones con hipermovilidad) y deformaciones óseas.^(2,16) Otros síntomas son las denominadas articulaciones sueltas y malformaciones esqueléticas, incluido afectación en la base del cráneo,^(17,18) signos de retraso del crecimiento, huesos y columna vertebral curvas,^(19,20,21,22) en algunos tipos escleróticas azules o grises⁽²³⁾ y enfermedades cardiovasculares y pulmonares.^(24,25,26)

Entre las manifestaciones extra-esqueléticas, en los dientes se produce dentinogénesis imperfecta, alteración autosómica dominante del desarrollo odontológico, lo que provoca dentadura decolorada, amarilla, por dentina pobre y opalescente, que se gasta con facilidad, caries frecuentes, con bajo contenido mineral y canal pulpar obliterado.^(1,7) Otras manifestaciones son la pérdida de la audición /tipo I y III en edad adulta.^(5,6)

El objetivo de este trabajo es presentar un paciente con las características clínicas e imagenológicas de osteogénesis imperfecta de tipo III.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un niño de 4 años de edad, nacido en la República del Ecuador, residente en la localidad de Palama, perteneciente a la zona rural de Mulliquindi Santa Ana, de la cordillera de Los Andes ecuatoriana, provincia de Cotopaxi, con peso al nacer de 2 850 g, por parto eutócico, hijo de padres aparentemente sanos no consanguíneos, con historia de múltiples fracturas óseas espontáneas, no relacionadas con traumas, a partir de los 8 meses de edad, y dos meses después nueva fractura sin causa aparente. En el curso de su vida se registran 16

fracturas, en especial en huesos largos, costillas y vértebras; no antecedente familiar de osteogénesis imperfecta. Al examen físico niño orientado en tiempo y espacio, sociabilidad con su medio familiar normal, no deambula, baja talla, cara de forma triangular, retardo en erupción dentaria, ausencia de dentinogénesis: escleróticas de color normal, aunque la madre refiere la esclera presentó un tinte azul hasta los 8 meses de edad. Son rasgos físicos los brazos y piernas arqueadas, y deformidad torácica por columna vertebral con curva por cifosis y escoliosis (curvatura de la columna vertebral en forma de “S”) y esternón prominente.

Los estudios radiológicos de huesos largos y columna vertebral muestran los siguientes aspectos: huesos largos translúcidos con ensanchamiento brusco en las epífisis y cortical delgada, fémur en su extremo distal y proximal de la tibia, con esclerosis. Hay pérdida del trabeculado óseo normal. En ambos fémures se aprecia deformidad marcada en las epífisis, en *genus valgus* con fracturas y áreas de esclerosis de la cortical. Además, se aprecia ensanchamiento de los huesos largos, con tibias y fémures con cortical delgada (afinamiento) y evidente pérdida de trabeculado óseo normal (Fig. 1 y 2).

En la caja torácica hay marcada deformidad con prominencia del esternón y la columna dorso lumbar con escoliosis a doble curva, osteoporosis con adelgazamiento de la cortical y fracturas costales antiguas con áreas de esclerosis en las últimas costillas derecha (Fig. 3).

Las manifestaciones clínicas descritas han sido progresivas en el transcurso de la infancia. Al momento actual el niño recibe tratamiento con calcio y vitamina D 800 U (Calcibon D, 800 U), desde hace 8 meses. No ha sido sometido aún a tratamiento con bifosfonatos.

La sintomatología clínica y hallazgos radiológicos permiten afirmar el diagnóstico de OI, clasificado como tipo III y la evaluación del genetista clínico confirmó el diagnóstico.



Fig. 1 - Ambos fémures con deformidad marcada en las epífisis, con fracturas y áreas de esclerosis. Ensanchamiento de los huesos largos, tibia y fémur con cortical delgada, hay pérdida del trabeculado óseo normal. (Edad 2 años y 11 meses, rayos X realizado en el Centro Médico Área de Salud de Latacunga, Ecuador).

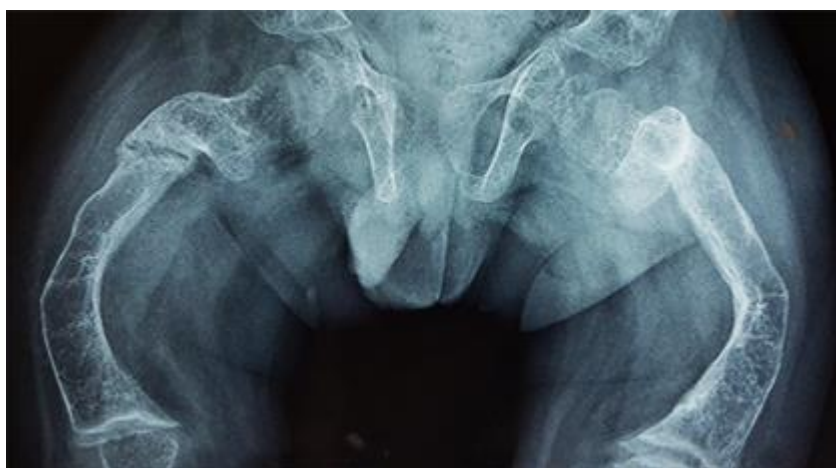


Fig. 2 - Marcada deformidad de ambos fémures en *genus valgus* con pérdida del trabeculado óseo normal y con ensanchamiento de las epífisis, hay esclerosis de la cortical y deformidad en ambas epífisis. (Edad 2 años y 11 meses, rayos X realizado en Centro Médico Área de Salud.de Latacunga. Ecuador).



Fig. 3 - Marcada deformidad de la caja torácica y la columna dorso lumbar con escoliosis a doble curva, osteoporosis con adelgazamiento de la cortical y fracturas costales antiguas con áreas de esclerosis en las últimas costillas derecha. (Edad 3 años y 11 meses, rayos X realizado en Hospital General Pedro Arturo Suárez. Quito, Ecuador).

DISCUSIÓN

La historia del niño con múltiples fracturas y deformidades óseas en los huesos largos, en especial ambos fémures, y en la columna vertebral con escoliosis severa en forma de “S” causada por múltiples fracturas debido a fragilidad ósea, son manifestaciones clínicas compatibles con el diagnóstico de OI, enfermedad de baja prevalencia o rara (ER), pues afecta pequeño número de personas, en comparación con la población general, y su propia rareza plantea cuestiones específicas.^(2,4,27) La Unión Europea describe que afectan a menos de cinco personas por diez mil habitantes y reconoce alrededor 7 000 ER.⁽²⁸⁾ La OI es una enfermedad con el rasgo de ser grave, crónica y progresiva, con expresión desde la etapa prenatal, y manifestaciones clínicas al nacimiento,⁽²⁹⁾ infancia^(30,31) y edad adulta.⁽³²⁾ En

1979, *Sillence*⁽⁸⁾ al establecer la clasificación definió cuatro grupos basado en la descripción clínica y severidad de la enfermedad,⁽⁶⁾ casi exclusivamente sustentado en el fenotipo evaluado por el médico, con formas de herencia dominante (AD) o recesiva (AR). De inicio se clasificó en cuatro tipos: OI tipo I, leve, común, no deformante con esclera azul;⁽³³⁾ OI tipo II, forma grave perinatal, letal en el primer año de vida,⁽³⁴⁾ presenta además, insuficiencia cardíaca; OI tipo III severa, progresivamente deformante, con esclera de color normal;⁽³⁵⁾ OI tipo IV severidad moderada con esclera normal. En 2009 se adicionaron los tipos V y VI. En 2014 la clasificación es actualizada hasta 11 tipos, y *a posteriori* a 15 tipos, basada en la herencia, fenotipo y genética. Se han descrito defectos en proteínas con funciones muy diferentes, que van desde el transporte estructural al enzimático, y desde el transporte intracelular a las chaperonas, por lo que es importante la identificación del gen afectado (tabla).^(9,31)

Tabla - Clasificación osteogénesis imperfecta

Tipos OI	Herencia	Fenotipo	Defecto genético
Tipos clásicos – <i>Sillence</i>			
I	AD	Ligero	Nulo alelo COL.1A1
II	AD	Letal	COL.1A1 o COL.1A2
III	AD	Deformidad progresiva	COL.1A1 o COL.1A2
IV	AD	Moderado	COL.1A1 o COL.1A2
Causa desconocida			
V AD		Identificación histológica	IFITM5
Defecto mineralización			
VI	AD	Defecto mineralización Identificación histológica	SERPINF1
Defecto 3-hidroxidación			
VII	AR	Severo (hipomórfico): letal	CRTAP
VIII	AR	Severo o letal	LEPRE 1
IX	AR	Moderado o letal	PPIB

Defecto chaperonas			
X	AR	Severo o letal	SERPINH1
XI	AR	Deformación progresiva (Síndrome Bruck 1)	FKBP10

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva. Fuente: Referencia bibliográfica 31.

El diagnóstico se ha categorizado y establecido la severidad sobre bases clínicas y radiológicas. El caso se clasifica como OI de tipo III fenotipo deformante de herencia dominante.^(31,35) Se descarta el tipo IV, pues las malformaciones óseas son más progresivas y deformantes en el tipo III. Las deformaciones óseas descritas, donde el grosor de la cortical está disminuido al igual que la cantidad de trabéculas óseas, y la baja talla, son indicadores de severidad. La evolución es invalidante, determinada por la aparición de fracturas desde la infancia con las consiguientes malformaciones óseas en el curso de la vida.⁽³⁶⁾

Se describe OI en 1/10 000 a 1/ 20 000, y hasta 1/60 000 nacidos vivos.⁽¹⁵⁾ Puede afectar por igual a ambos sexos (proporción hombre mujer es 1:1) y sin diferencia de color de la piel; 35 % sin antecedentes familiares. En EE. UU., la prevalencia es 0,8 por 10 000 habitantes,⁽³⁷⁾ en España la Asociación de Huesos de Cristal registra 0,6-1 por cada 10 000 habitantes,⁽³⁸⁾ y en la comunidad Valenciana es inferior, con 0,29.⁽¹⁵⁾ En Dinamarca es 1,06 para similar proporción en población de habitantes.⁽³⁹⁾ Es una enfermedad de distribución mundial, se ha descrito en las poblaciones de todos los continentes, en Suramérica se destacan informes de Argentina,⁽⁴⁰⁾ Chile,^(33,34) Brasil,⁽⁵⁾ Venezuela;⁽⁴¹⁾ en Centroamérica Costa Rica⁽⁴²⁾ y Cuba en el Caribe.⁽⁴³⁾ En Asia, Taywan⁽⁴⁴⁾ y Viet Nam⁽⁴⁵⁾ y en la población indígena de África negra de Sudáfrica,⁽⁴⁶⁾ merecen destacarse. En Ecuador se estima en 1 caso cada 12 000-15 000 nacimientos, por tanto, si hay 350 000 nacimientos anuales, nacerán cada año aproximadamente 30 niños con OI y podría haber 1 166 casos nacionalmente, donde el alto grado de consanguinidad de su población, puede significar factor de riesgo, según publica la Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de OI del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.⁽⁴⁷⁾

La evolución en el niño ha sido invalidante, como sucede en las formas más graves, con afectación para toda la vida, al no deambular, y depender de una silla de rueda, por la

condición de afectación incurable.^(1,4,5) La administración de tratamiento endovenoso con bifosfonatos ha abierto una nueva perspectiva terapéutica,^(48,49,50) aunque aún el caso presentado no ha recibido dicha terapia. Estos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos inorgánico con efecto de aumento de la densidad ósea y disminución del número de fracturas.⁽⁵¹⁾ En relación con el pronóstico, aquellos que no logran en la infancia alcanzar una adecuada masa ósea, en la edad adulta continúan padeciendo de fracturas, y posteriormente etapas de inmovilización permanente.

Es importante resaltar que, en la actualidad en el ámbito internacional, se han creado fundaciones y organizaciones de familias y grupos de enfermos en distintas latitudes que concentran a estos pacientes con el objetivo de brindar una mejor calidad de vida por ser más vulnerables en el ámbito psicológico y social y para apoyo terapéutico por el costo económico de la OI.⁽³⁹⁾ En el país existe la Fundación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta (FEOI), organización que apadrina con sus acciones a más de 80 niños de familias de escasos recursos económicos, como es el caso de esta presentación, para garantizar su atención especializada.⁽⁵²⁾

Se enfatiza el desafío de la calidad de vida de los niños con formas severas de OI. El enfrentamiento al niño con fracturas múltiples requiere de acciones específicas en distintas direcciones con el objetivo primordial de mejorar su capacidad física, lograr su movilidad e incorporación a la vida social.⁽⁵³⁾ Los cambios establecidos en el manejo de OI basado en estrategias terapéuticas (fisioterapia, cirugía ortopédica y fármacos), siguiendo atención individualizada y relacionando los cuidados al grado de afectación del paciente representan posibilidades objetivas para la atención de la enfermedad.

Se realizó descripción clínica y radiológica de osteogénesis imperfecta, afección poco conocida, correspondiente al fenotipo III de la enfermedad, reportada en niño ecuatoriano de 4 años de edad, con talla baja que no deambula, expresión de la severidad de su afección genética, con severas alteraciones óseas por su fragilidad con fracturas múltiples en huesos largos y vértebras. Se llama la atención sobre la importancia del diagnóstico precoz, para establecer tratamiento específico y medidas de atención y control de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alharbi SA. A systematic overview of osteogenesis imperfecta. *Mol Biol.* 2015;150 doi:10.4172/21168-0547.1000150. Acceso: 4/11/2018. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/peer-reviewed/a-systematic-overview-of-osteogenesisimperfecta-65983.html>
2. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(3):279-88. doi: 10.1007/s11914-014-0225-0. Acceso:09/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964776>
3. Stutz M. Huesos de cristal: signos y síntomas de una patología compleja. *iProfesional.* 2018;6-03. Acceso:08/12/2018. Disponible en: <https://www.iprofesional.com/healthtech/274270-Huesos-de-cristal-signos-y-sintomasde-una-patologia-compleja>
4. Gimeno S, Pérez C, Guardiola S, Cavero C. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta. Una enfermedad rara en la comunitat valenciana. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91:110. Acceso:08/12/2018. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v91/1135-5727-resp-91-e201711045.pdf>
5. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta; a multidisciplinary approach. *Dove Press.* 2017;10(1):145-55. doi.org/10.2147/JMDH.S113483. Acceso:08/12/2018. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315966960_Managing_the_patient_with_osteogenesis_imperfecta_A_multidisciplinary_approach
6. Patel RM, Nagamani SC, Cuthbertson D, Campeau PM, Krischer JP. A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America-results from the linked clinical research centers. *Clin Genet.* 2015;87(2):133-40. Acceso:09/12/2018. Disponible en: https://www.bones.nih.gov/sites/bones/files/osteogenesis_imperfecta_ff_1.pdf
7. Van Djik FS, Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and Severity assessment. *Amer J Med Genet Part A.* 2014;164A:1470-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36545. Epub 2014 Apr. Acceso:08/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715559>
8. Sillence DO, Senn A, Danlos DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101-16. Acceso:07/12/2018. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/458828>

9. Valadares ER, Cameiro THB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? J Pediatr (Rio J). 2014;90(6):536-41. doi:10.1016/j.ped.2014.05.003. Acceso:08/12/2018. Disponible en:

http://www.scielo.br/pdf/jped/v90n6/pt_0021-7557-jped-90-06-00536.pdf

10. Fano V, Rodríguez M, Del Pino M, Caino S, Ramos R, Arenas A, et al. Guía Atención Pediátrica. (GAP) 2016. Osteogénesis Imperfecta. Buenos Aires: Hospital Garrahan; 2016. Acceso:07/12/2018. Disponible en:

http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2016-Manejo-Osteogenesis-Imperfecta.pdf

11. Bacon S, Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(1):51-60. doi: 10.1177/2040622317739538. Epub 2017 Nov 24.

12. Folkestead L. Mortality and morbidity in patients with osteogenesis imperfecta in Denmark. Dan Med J. 2018;65(4):1-34. pii: B454.

13. Costa FW, Chaves FN, Nogueira AS, Rodrigues Carvalho FS, Pereira KM, et al. Clinical aspects, imaging features, and considerations on bisphosphonate-related osteonecrosis risk in a pediatric patient with osteogenesis imperfecta. Case Reports

Dentistry 2014, Aug. Article ID 384292, 5 pages. doi.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/384292>. Access: 06/12/2018. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158459/pdf/CRID2014-384292.pdf> 14.

Rodríguez Celin M, Moosa S, Fano V. Uncommon IFITM5 mutation associated with severe skeletal deformity in osteogenesis imperfecta. Ann Hum Genet. 2018;82(6):477-

81. doi: 10.1111/ahg.12275. Epub 2018 Jul 24.

15. Hanagata N. IFITM5 mutations and osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab.

2016;34(2):123-31. doi: 10.1007/s00774-015-0667-1. Epub 2015 Jun 2. Acceso:

20/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031935>

16. Shaker JL, Albert C, Fritz J, Harris G. Recent developments in osteogenesis imperfecta.

F1000Res. 2015;4(F1000 Faculty Rev):681. doi: [10.12688/f1000research.6398.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.6398.1).

Acceso: 22/11/2018.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566283/>

17. Peddada KV, Sullivan BT, Margalit A, Sponseller PD. Fracture Patterns Differ Between Osteogenesis Imperfecta and Routine Pediatric Fractures. J Pediatr Orthop₁₂

2018;38(4):e207-e212. doi:10.1097/BPO.0000000000001137. Acceso: 15/11/2018.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356793>

18. Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Bone Miner Res.* 2017;32(1):125-34. doi: 10.1002/jbmr.2920. Epub 2016 Aug 29. Acceso: 10/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448250>
19. Etxebarria-Foronda I, Carpintero P. An atypical fracture in male patient with osteogenesis imperfecta.. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;128(3):276-81. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.278. Epub 2015 Dec 29. Acceso: 5/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26604941>
20. Ríos M. La unión cráneo facial en el paciente con osteogénesis imperfecta. (tesis). España: Universidad Complutense de Madrid; 2016. Acceso: 6/11/2018. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/37198/>
21. Mitaka H. Osteogenesis imperfecta and blue sclera. *QJM.* 2018;11(9):665. Acceso:08/12/2018. Disponible en: <https://academic.oup.com/q/med/article/111/9/665/49442476>
22. Dagdeviren D, Tamimi F, Lee B, Sutton R, Rauch F, Retrouvey JM. Dental and craniofacial characteristics caused by p.Ser40Leu mutation in IFITM5. *Am J Med Genet A.* 2018 Oct; 5. doi:10.1002/ajmg.a.40383. pub ahead of print.
23. Arponen H, Vuorimies I, Haukka J, Valta H, Waltimo-Sirén J, Mäkitie O. Cranial base pathology in pediatric osteogenesis imperfecta patients treated with bisphosphonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15(3):313-20. doi: 10.3171/2014.11.PEDS14113. Epub 2015 Jan 10. Acceso:07/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559924>
24. Folkestad L, Hald JD, Gram J, Langdahl BL, Hermann AP, Diederichsen AC, et al. Cardiovascular disease in patients with osteogenesis imperfecta - a nationwide, registerbased cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;225:250-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.107. Epub 2016 Sep 30. Acceso:08/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741483>

25. Ashournia H, Johansen FT, Folkestad L, Diederichsen AC, Brixen K. Heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. A systematic review. *Int J Cardiol.* 2015;196:14957. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.001. Epub 2015 Jun 14.111.
Acceso:08/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100571>
26. Dimitrakakis G, Challoumas D, von Oppell UO What type of valve is most appropriate for osteogenesis imperfecta patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(3):499-504. doi10.1093/icvts/ivu152. Epub 2014 May 29. Acceso:07/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876219>
27. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare disease, terminology and definition-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Dis Special Interest Group. *Value Health* 2015;18:906-14. doi: 10.1016/j.jval.2015.05.008. Acceso:06/12/2018. Disponible en: <http://e.bangor.ac.uk/5883/>
28. Senn A, Filzmaier K. Rare disease from a life insurance perspective. *Europe PMC.* 2015;67:80-183. Acceso: 07/11/2018. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/26775306>
29. Sánchez R, Vallejo MR, Marque AM, Castro C. Conducta obstétrica. A propósito de un caso. *Matronas Prof.* 2018;19(2):e13-e16. Acceso:10/11/2018. Disponible en: <https://medes.com/publication/137347>
30. Forlino A, Marini J. Osteogénesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657-71. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X. Epub 2015 Nov. Acceso: 02/11/2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542481>
31. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(9):540-57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81. Acceso:08/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670757>
32. Tosi LL, Oetgen ME, Floor MK, Huber MB, Kennelly AM. Initial report of osteogenesis imperfecta adult natural history initiative. *Orphanet J Rare Disease.* 2015;10:146. doi:10.6/s13023-015-0362-2. Acceso: 6/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578084>
33. Sepúlveda AM, Terrazas CV, Sáez J, Reyes ML. Fracturas vertebrales en niños con osteogénesis imperfecta tipo I. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):348-53. Acceso: 07/12/2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000300006>

34. Mejías ME, Salem H, Osteogénesis imperfecta. A propósito de un caso tipo II. Rev Chil Obstetr Ginecol. 2018;83(1):86-92. Acceso:09/11/2018. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262018000100086
35. Sinikumpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. Injury. 2015;46(8):1440-6. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021. Epub 2015 Apr 22. Acceso:09/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943292>
36. Marini JC, Reich A, Smith SM. Osteogenesis imperfecta due to mutations in noncollagenous genes: lessons in the biology of bone formation. Curr Opin Pediatr. 2014;26:500-7. doi: 10.1097/MOP.000000000000117. Acceso: 18/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007323>
37. Brenes-Coto L Osteogénesis imperfecta. Crónicas Científicas. 2018;10(10):16-21. Acceso: 18/12/18. Disponible en: <https://www.cronicascientificas.com/index.php/ediciones/edicion-x-setiembrediciembre-2018/26-ediciones/228-osteogenesis-imperfecta>
38. Fundación AHUCE. Integra Salud. Asociación Española Huesos de Cristal de España AHUCE- Acceso:08/11/2018. Disponible <https://integrasaludtalavera.com/fundacionahuce/>
39. Andersen PE, Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. Clin Genet. 1989;36:250-5. Acceso: 08/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2805382>
40. Fano V, Rodríguez M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. Arch Pediatr (Barc). 2010;72(5):324-30. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.12.022. Acceso: 06/11/2018. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es-osteogenesisimperfecta-evaluacion-clinicafuncional-articulo-S169540331000113X>
41. Serrano R, Cammarata F, Briceño Y, Hernández GA. Osteogénesis imperfecta. Presentación de un caso y revisión de terapias emergente. Rev Ven Endocr Metab. 2018;16(1):53-8. Acceso: 07/12/2018. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/44601>

42. Rodríguez G, Navarro MJ. Osteogénesis imperfecta con manifestaciones en el período neonatal. *Acta Med Costarricense*. 2009;51(2):114-8. Acceso: 07/12/2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/434/43411939011.pdf>
43. Garcia A, Rives Y, Alvarez D. Embarazada con osteogénesis imperfecta tipo IV: un caso. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(6):760-4. Acceso:08/11/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v20n6/rpr13616.pdf>
44. Lin HY, Chuang C-K, Su Y-N, Chen M-R, Chiu H-C, Niu D-M, et al. Análisis de genotipo y fenotipo de paciente taiwaneses con osteogénesis imperfecta. *Rev Orphanet Enferm Raras*. 2015;10:152.
45. Binh HD, Maasalu K, Dung VC, Ngoc CT, Hung TT. The clinical features of osteogenesis imperfecta in Vietnam. *Int Orthop*. 2017;41(1):21-9. doi: 10.1007/s00264-016-3315-z. Epub 2016 Nov 2. Acceso:07/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27807717>.
46. Chetty M, Roberts TS, Stephen L, Beighton P. Craniofacial manifestations in osteogenesis imperfecta type III in South Africa. *BDJ Open*. 2017;3:17021. doi: 10.1038/bdjopen.2017.21.eCollection 2017. Acceso: 07/12/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29607091>
47. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del paciente con osteogénesis imperfecta. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014. Acceso: 08/11/2018. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/EditoGran%20osteogenesis_imperfecta_251114.pdf
48. Harrington J, Sochett E, Howard A Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(6):1243-57. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.010. Epub 2014 Sep 22. Acceso: 12/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439022>
49. Biggin A, Munns CF. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(5):412-18. doi: 10.1007/s11914-017-0401-0.

Acceso: 6/11/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823022> 50.

Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 19;10:CD005088.

51. Espindola JA, Colin O, Delgado JA, Isunza A Tratamiento de la osteogénesis imperfecta pediátrica con ácido zoledrónico. Rev Esp Med Quir. 2015;20(2):178-83.

Acceso:07/12/2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47345917009.pdf> 52.

Federación Ecuatoriana de Osteogénesis Imperfecta (FEOI). Una historia de logros en conjunto. Quito: FEOI; 2018. Acceso: 08/12/2018. Disponible en:

<https://feoi.negos.net/pages/logros>

53. Fano V, Rodriguez M, Del Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogénesis Imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. Arch. Argent. Pediatr. 2013;111(4):328-31.

Conflicto de interés Los

autores declaran no hay conflicto de interés.

Declaración de contribución autoral

Carlos Castañeda Guillot: redacción del artículo, precisar rasgos de la enfermedad del niño y clasificación de la enfermedad, búsqueda bibliográfica. Selección de las figuras.

Confección de la tabla. Revisión final del texto del trabajo y figuras.

Víctor Fabán Yungan Moreno: colaboración en la redacción y búsqueda bibliográfica. Selección de las figuras. Confección de la tabla. Revisión de la redacción del texto final del artículo.

Juan Galarza Brito: interconsulta médica especializada sobre el diagnóstico del caso y clasificación de la enfermedad. Revisión de la redacción del artículo.

Ángela Elvirez Gutiérrez: evaluación y descripción diagnóstica como especialista en radiología de los estudios imagenológicos de rayos X de huesos que muestran las distintas fracturas y malformaciones óseas.

