Boletines de osteogénesis imperfecta (OI)

Información general

Información general sobre la osteogénesis imperfecta

FUNDACIÓN AHUCE Osteogenesis imperfecta

AHUCE
ASOCIACIÓN HUESOS DE CRISTAL DE ESPAÑA
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

ENTIDAD DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA
(BOE 23.12.07)

Foto de portada: un grupo de socios y amigos de Ahuce en nuestra sede de Madrid justo antes de comenzar nuestro congreso 2012. Copyright: Josep Avilés, fotógrafo. Se prohíbe su reproducción.

Contenidos

Definición....4
Prevalencia....4
Diagnóstico....4
Síntomas y tipos de OI....6
Otras formas recesivas de OI....10
Factores hereditarios....15
Tratamiento....16
Pronóstico....18
Sobre este documento....19
Claúsula de exención de responsabilidad....20
Otros materiales de referencia....20

Información general sobre la osteogénesis imperfecta

Definición

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético que hace que los huesos se rompan con facilidad, a menudo sin causa aparente. Se suele utilizar un sistema de clasificación de los distintos tipos de OI para determinar en qué grado afecta la enfermedad. Hay personas que pueden tener apenas algunas fracturas, mientras que otras llegan a alcanzar cientos de fracturas durante su vida.

Prevalencia

Aunque se desconoce el número exacto de personas afectadas por OI en España, calculando una prevalencia de 1 entre cada 15.000 nacidos se puede estimar que, según la población actual de nuestro país, puede haber entre 3000 y 4000 afectados.

Diagnóstico

La OI es causada por una serie de defectos genéticos que afectan la capacidad del cuerpo para crear huesos fuertes. En los casos de OI de herencia dominante, el afectado posee una cantidad baja de colágeno tipo I o produce colágeno de mala calidad debido a una mutación genética. El colágeno es la proteína principal del tejido conjuntivo. Es parte de la estructura alrededor de la cual se forman los

huesos. En los casos de OI de herencia recesiva, se presentan ciertas mutaciones en otros genes. En ambos casos, esto provoca unos huesos muy frágiles que se fracturan con facilidad.

A menudo, aunque no siempre, es posible diagnosticar la OI basándose únicamente en los síntomas. Los especialistas en genética también suelen realizar pruebas bioquímicas (del colágeno) o moleculares (del ADN) que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de OI en algunos casos. Normalmente, los resultados de estos análisis tardan varias semanas. Se estima que tanto la prueba de biopsia de colágeno como la prueba de ADN pueden detectar al menos el 90% de las mutaciones de colágeno tipo I.

Un análisis del colágeno tipo I con resultado positivo confirmaría el diagnóstico de OI de transmisión dominante; sin embargo, un resultado negativo puede indicar una de estas tres cosas:
- que hay una mutación del colágeno tipo I pero no se ha detectado,
- que el paciente tiene una variedad del trastorno que no está relacionado con una mutación del colágeno de tipo I,
- o que el paciente tiene una variedad recesiva de OI.

Por lo tanto, un análisis del colágeno tipo I con resultado negativo no descarta la presencia de OI. En el caso de que no se encuentre una mutación del colágeno tipo I, existen otras pruebas de ADN para diagnosticar variedades de OI recesiva.

Síntomas y tipos de OI

Los síntomas característicos de OI varían enormemente de una persona a otra, incluso entre dos personas con el mismo tipo de OI, e incluso de la misma familia. No todas las características son evidentes en cada caso. La mayoría de casos de OI están causados por una mutación dominante en una codificación del colágeno de tipo I (los tipos I, II, III y IV de la siguiente lista). El tipo V de OI también se debe a una mutación dominante.[1]

Adicionalmente se han identificado diversos tipos recesivos de de OI.

Tipo I

- Tipo más común y menos grave de OI.
- Huesos que se fracturan con facilidad; la mayoría de las fracturas ocurren antes de la pubertad.
- Estatura normal o casi normal.
- Articulaciones laxas y debilidad muscular.
- Esclerótica (la parte blanca del ojo) con un ligero tono azulado, violáceo o grisáceo.
- Cara con forma triangular.
- Tendencia a desarrollar escoliosis.
- Deformidad ósea ausente o escasa.

[1] *Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, Lu JT, Nagamani SC, Dawson BC, Baldridge DM, Bainbridge MN, Cohn DH, Blazo M, Roberts TT, Brennen FS, Wu Y, Gibbs RA, Melvin P, Campeau PM, Lee BH. J Bone Miner Res. 2013 Feb 13. doi: 10.1002/jbmr.1891. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408678*

- Posibilidad de dientes quebradizos (dentinogénesis imperfecta).
- Posible pérdida auditiva, a menudo a partir de los 20 o 30 años de edad.
- Estructura de colágeno normal, aunque la cantidad de colágeno se encuentra por debajo de lo normal.

Tipo II

- Tipo más grave.
- Con frecuencia puede ser mortal durante el nacimiento o poco después, a menudo debido a problemas respiratorios.
- Múltiples fracturas y deformaciones óseas.
- Baja estatura y pulmones poco desarrollados.
- Esclerótica ligeramente coloreada.
- Mala producción de colágeno.

Tipo III

- Huesos que se fracturan con facilidad; las fracturas suelen presentarse en el nacimiento, y las radiografías pueden mostrar fracturas que se produjeron.
- Baja estatura.
- Esclerótica con un tono azulado, violáceo o grisáceo.
- Articulaciones laxas y poco desarrollo muscular en brazos y piernas.
- Caja torácica en forma de tonel.
- Cara triangular.
- Columna vertebral curvada.

- Posibles problemas respiratorios.
- Deformidad ósea, a veces grave.
- Posibilidad de dientes quebradizos (dentinogénesis imperfecta).
- Posible pérdida auditiva.
- Mala producción de colágeno.

Tipo IV

- Su gravedad oscila entre la del tipo I y el tipo III.
- Huesos que se fracturan con facilidad; la mayoría de las fracturas ocurren antes de la pubertad.
- Estatura por debajo de la media.
- Esclerótica blanca o prácticamente blanca (es decir, de color normal).
- Deformidad ósea de leve a moderada.
- Tendencia a desarrollar escoliosis.
- Caja torácica en forma de tonel.
- Cara triangular.
- Posible pérdida auditiva.
- Mala producción de colágeno.

Tipo V

- Clínicamente similar al tipo IV en apariencia y síntomas.
- En las radiografías se detecta una banda densa junto a la placa de crecimiento de los huesos largos.
- Aparición de callos de gran tamaño (callos hipertróficos) en las zonas de fractura o de procesos quirúrgicos. (Un callo es un área de hueso nuevo que se encuentra en la zona de la fractura para soldar el hueso.)
- Calcificación de la membrana entre el radio y el cúbito (los huesos del antebrazo); esto causa cierta restricción en la rotación del antebrazo.
- Esclerótica blanca.
- Dientes sin dentinogénesis imperfecta.
- Si se analiza con el microscopio, se ve que el hueso tiene una textura tipo malla.
- Se debe a una mutación en el gen IFITM5[2].

[2] *Osteogenesis imperfecta type V: marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients*. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, Roughley P, Lalic L, Lund AM, Ramirez N, Fahiminiya S, Majewski J, Glorieux FH.J Med Genet. 2013 Jan; 50(1):21-4. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240094

Formas recesivas de OI

Tipo VI

- Clínicamente similar al tipo IV en apariencia y síntomas.
- En este tipo, el nivel de fosfatasa alcalina (una enzima ligada a la formación del hueso) es ligeramente elevado. Este síntoma puede determinarse con un análisis de sangre.
- Huesos con apariencia escamosa vista con el microscopio.
- Se diagnostica con una biopsia ósea.
- Defecto genético no ligado al colágeno, sino al gen SerpinF1[3]. Se hereda con un patrón recesivo.

Tipo VII

Los primeros casos descritos se asemejan el tipo IV de OI en muchos aspectos, en cuanto a apariencia y síntomas.

- En otros casos, la apariencia y los síntomas se asemejan más al tipo II de OI, excepto en que los afectados tienen la esclerótica blanca, la cabeza pequeña y la cara redonda.

[3]Mutations in SERPINF1 Cause Osteogenesis Imperfecta Type VI. Erica P Homan, Frank Rauch, Ingo Grafe, Caressa Lietman, Jennifer A Doll , Brian Dawson, Terry Bertin, Dobrawa Napierala , Roy Morello, Richard Gibbs, Lisa White, Rika Miki , Daniel H Cohn, Susan Crawford, Rose Travers, Francis H Glorieux and Brendan Lee. J Med Genet. 2013 Jan;50(1):21-4. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-101307. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.487/abstract

- Baja estatura.
- Húmero (hueso del brazo) corto y fémur (hueso superior de la pierna) corto. Es común que se presente coxa vara.
- Resulta de la herencia recesiva de la mutación del gen que contiene la información de la proteína asociada al cartílago (CRTAP).

Tipo VIII

- Se asemeja a los tipos graves II y III de OI en apariencia y síntomas, excepto que en los afectados la esclerótica es blanca.
- Deficiencias de crecimiento graves.
- Niveles óseos muy bajos en mineralización.
- Causada por una mutación del gen LEPRE1.

Tipo IX

- Es una OI de herencia recesiva con una manifestación clínica muy variable que va de moderada a letal.
- Puede haber baja talla, escleróticas de color grisáceo y arqueamiento de miembros.
- Sin dentinogénesis imperfecta.
- Se debe a una mutación en el gen PPIB.

Tipo X

- Es una OI de herencia recesiva con una manifestación clínica que va de grave a letal.
- Tiene semejanzas clínicas con el tipo III, por la presencia de escleróticas azulosas, dentinogénesis imperfecta, macrocráneo relativo y huesos largos arqueados.
- Se debe a una mutación en el gen SERPINH1.

Tipo XI

- Es un tipo de OI progresivo que puede cursar con deformaciones de la columna vertebral y contracturas articulares múltiples.
- También se conoce con el nombre de síndrome de Bruck I.
- Se debe a una mutación en el gen FKBP10.

Tipo XII

- Es una OI con una manifestación clínica de moderada a grave, cuyas características clínicas incluyen fracturas frecuentes, ligeras deformidades óseas y erupción dental retrasada.
- No está asociada a ningún problema auditivo y la esclerótica de los afectados es de color normal.
- Se debe a mutaciones en el gen SP7/OSX.

Tipo XIII

- Se trata de una OI causada por mutación recesiva en la proteína morfogenética ósea 1 (BMP1).
- El fenotipo es grave y puede presentar deformaciones óseas generalizadas, múltiples fracturas, falta de remodelación ósea y reducción generalizada de la densidad ósea.

Tipo XIV

- El tipo XIV es una OI entre moderada y grave debida a mutaciones recesivas en el gen TMEM38B.
- Los afectados tienen osteopenia y fracturas, pero no presentan escleróticas azuladas ni dentinogénesis imperfecta.
- Tampoco tienen pérdida de audición ni ninguna otra afectación orgánica.

Tipo XV

- La OI tipo XV se debe a mutaciones recesivas en el gen WNT1.
- Su manifestación clínica es variable, de moderada a progresivamente deformante.
- Los afectados pueden tener la esclerótica azulada, pero tanto los dientes como la audición son normales.
- Este tipo de OI puede estar asociado a anomalías cerebrales.
- Las características clínicas incluyen las fracturas frecuentes desde edad temprana, deformidades óseas, compresiones vertebrales graves, importante reducción de la densidad ósea y baja estatura.

- Los portadores de la mutación WNT-1 heterocigótica (progenitores de afectados) se encuentran afectados por osteoporosis temprana.

Tipo XVI

- Se debe a una alteración genética en el gen CREB3L1.
  Los afectados tienen una OI grave.
- Los portadores heterocigóticos de la mutación (progenitores no afectados)
- poseen ciertos rasgos de la OI tipo I, pero sin fracturas.

Tipo XVII

- Se debe a una mutación homocigótica en el gen SPARC del croosoma 5q33.
- Hay muy pocos pacientes descritos con esta mutación. Se presenta clínicamente como un tipo IV con pocas fracturas.

Factores hereditarios

La mayoría de los casos de OI (entre el 85 % y el 90 %) están provocados por un defecto genético de herencia dominante. Esto significa[4] que solo se necesita una copia de la mutación que contiene este gen para que el niño tenga OI. Los afectados con OI dominante pueden haber heredado la patología de uno de los progenitores o, si ninguno de los dos tiene OI, tenerla a causa de una mutación espontánea.

De los datos anteriores se deduce que entre el 10 % y el 15 % de los casos de OI son el resultado de una mutación recesiva. En este caso, los progenitores no sufren Osteogénesis Imperfecta, pero ambos llevan la mutación en sus genes. El niño padecerá una OI recesiva si recibe una copia de la mutación por parte de ambos progenitores.

Cuando un niño tiene OI recesiva, hay un 25 % de posibilidades en cada embarazo de que los padres tengan otro bebé con OI. Los hermanos de una persona con una forma recesiva de OI pueden ser portadores del gen recesivo. Existen análisis de ADN para ayudar a los padres y hermanos a determinar si son portadores de este tipo de mutación genética.

---

[4]Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas. MP Gutiérrez-Díez, MA Molina Gutiérrez , L Prieto Tato, JI Parra García, AM Bueno Sánchez. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl), disponible en http://www.ahuce.org/Portals/0/Publicaciones/Aspectos_Generales/osteogenesis_imperfecta_Nuevas_Perspectivas.pdf

Una persona con una forma de OI causada por una mutación de herencia dominante tiene un 50 % de posibilidades de transmitir el trastorno a cada uno de sus hijos. Si uno de los progenitores tiene OI recesiva, el 100 % de su descendencia será portadora de la mutación recesiva de OI. Que tengan o no OI dependerá de la herencia genética por parte del otro progenitor.
Los asesores genéticos pueden ayudar a pacientes con OI y a sus familias a comprender mejor la genética de la OI y las posibilidades de recurrencia, y asistir en diagnóstico prenatal a aquellos que así lo decidan.

Tratamiento

Aún no existe una cura para la OI. El tratamiento se centra actualmente en controlar las repercusiones físicas, sociales y funcionales de los síntomas, maximizar la movilidad independiente y desarrollar fuerza muscular y una masa ósea óptima. Generalmente se recomienda a los afectados por la patología que lleven un buen cuidado de las fracturas, un adecuado tratamiento quirúrgico, un buen control odontológico y que reciban terapia física. Especialmente (aunque no exclusivamente) entre los pacientes con tipos más graves de OI es común el uso de sillas de ruedas u otro tipo de ayudas técnicas.

A los afectados de OI se les recomienda seguir una pauta regular de ejercicios de intensidad moderada para reforzar músculos y huesos, lo cual puede ayudar a

reducir el riesgo de fracturas. La natación y otras terapias en el agua son ejercicios frecuentemente elegidos por las personas con OI, ya que el agua permite hacer actividades que no son posibles en tierra con muy poco riesgo de fractura. Los afectados de OI deben consultar a su médico y a su fisioterapeuta para informarse sobre el tipo de ejercicio seguro y apropiado para ellos.

Es importante que los niños y adultos con OI mantengan un peso saludable, sigan una dieta nutritiva y eviten actividades como fumar y el consumo excesivo de alcohol y cafeína, así como los medicamentos que contengan esteroides, ya que todo esto puede perjudicar al hueso y hacerlo más frágil.

Frecuentemente, en los afectados con OI se utiliza un tipo de cirugía llamado «de enclavamiento». Este tratamiento consiste en insertar clavos de metal en los huesos más largos para fortalecerlos y prevenir o corregir deformaciones.

En la actualidad se emplean diversos medicamentos y tratamientos para la OI. Entre ellos se encuentra el tratamiento oral o intravenoso con una clase de fármacos llamados bifosfonatos. La eficacia de dichos fármacos no parece ser la misma en todas las personas.

Pronóstico

El pronóstico de una persona con OI varía mucho dependiendo del número y la gravedad de los síntomas. A pesar de las numerosas fracturas, las restricciones en la actividad física y su baja estatura, la mayoría de adultos y niños con OI llevan una vida productiva y exitosa. Van al colegio, forjan amistades y relaciones, tienen estudios y una vida profesional, participan en actividades deportivas y recreativas, fundan familias y son miembros activos de sus respectivas comunidades.

Sobre este documento

El presente boletín está basado en la traducción y adaptación del folleto *Fast Facts on Osteogenesis Imperfecta* publicado en inglés por la asociación estadounidense de osteogénesis imperfecta, OI Foundation, en su sitio web http://www.oif.org/ (última consulta a fecha 13 de marzo de 2012). La traducción de la versión española ha sido posible gracias a la generosa colaboración voluntaria y traducción de Cayetana Bustillo, traductora e intérprete jurada inglés-castellano (cayetanabustillo@gmail.com).
Este texto no es una traducción exacta, sino una adaptación, ya que ha sido modificado para ajustarlo a la realidad de España. Se prohíbe su venta con fines comerciales. Se permite su difusión haciendo referencia a su procedencia.

La adaptación, revisión lingüística y edición de la presente versión española ha corrido a cargo de María Barbero, de la Asociación Nacional Huesos de Cristal de España (AHUCE, http://www.ahuce.org). Maquetación realizada por Producciones Glamour (http://www.produccionesglamour.com).
El contenido del documento ha sido revisado y completado por el Dr. José Ignacio Parra, traumatólogo de referencia de Ahuce, especialista en cirugía ortopédica y traumatología (Madrid), y por Sara Nunes, fisioterapeuta de Ahuce. El apartado de genética fue revisado por la Dra. Alina García, genetista clínica (La Habana, Cuba).

Ahuce y Fundación Ahuce agradecen a estos especialistas su aportación personal para la ejecución de este boletín, y también manifiesta expresamente su agradecimiento a la asociación estadounidense OIF por la importante labor que lleva a cabo elaborando y difundiendo documentación informativa sobre osteogénesis imperfecta.

Cláusula de exención de responsabilidad

El presente folleto se entiende únicamente como resumen informativo destinado a servir de orientación a padres, afectados y personas relacionadas con la osteogénesis imperfecta. Esta documentación no sustituye en ningún caso los consejos y las instrucciones que los pacientes reciban de sus médicos, fisioterapeutas y personal sanitario.
Los elaboradores del folleto no se responsabilizan de cualesquiera daños que pudieran sufrir los lectores al poner en práctica por su cuenta alguna sugerencia de las que se recogen aquí. En todo momento se indica expresamente que las personas con osteogénesis imperfecta deberán seguir en su tratamiento las instrucciones del personal sanitario especializado de su confianza.

Otros materiales de referencia

Para cualquier consulta relacionada con este folleto, o para solicitar más material informativo sobre la osteogénesis imperfecta, pueden ponerse en contacto con la Asociación Nacional Huesos de Cristal de España, AHUCE: ahuce@ahuce.org (C/ San Ildefonso 8, bajo. 28012 Madrid.
Teléfonos +34-914678266 y +34-696939725).

Esta serie de boletines sobre osteogénesis imperfecta está pendiente de registro en la Agencia Española del ISBN. La serie ha sido editada e impresa con la colaboración de la Fundación Ahuce (http://fundacion.ahuce.org/).

Reeditado en agosto de 2017

AHUCE
Certificado por

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification

FUNDACIÓN AHUCE
Osteogenesis imperfecta

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
POR SOLIDARIDAD
OTROS FINES DE INTERÉS SOCIAL

Fundación ONCE