



ACTAS DEL SIMPOSIO UNIVERSITARIO COMPLUTENSE *LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ANÁLISIS MULTIDISCIPLINAR*

Días 14 y 15 de noviembre de 2014
Universidad Complutense de Madrid

Declarado de interés científico y social por la Comunidad Autónoma de Madrid, y de alto/interés científico/social por las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Odontostomatología para pacientes especiales (SEOEME), Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO), Sociedad Española de Odontología Infantil Integrada (SEOII) y Sociedad Española de Gerodontología.(SEGER)

Declarado de Interés Científico y Social por:



POR SOLIDARIDAD
OTROS FINES DE INTERÉS SOCIAL

Simposio Universitario Complutense

La osteogénesis imperfecta: análisis multidisciplinar

Facultad de Odontología (UCM), días 14 y 15 de noviembre de 2014

Comité de honor

Sra. Dña. María Encina González Martínez, Vicerrectora de Estudiantes
Sr. D. David Carabantes Alarcón, Vicerrector de Evaluación de la Calidad
Ilmo. Sr. D. Antonio Alemany López, Director Gral. Atención Primaria CAM
Sr. D. José Carlos de la Macorra García, Decano de la Facultad de Odontología
Sr. D. José Luis Álvarez-Sala Walther, Decano de la Facultad de Medicina
Sr. D. Enrique Pacheco del Cerro, Decano Fac. Enfermería, Fisioterapia y Podología
Sr. D. Juan Carrión Tudela, Presidente de FEDER
Sr. D. José Luis Palomar Galindo, Presidente de AHUCE y Fundación AHUCE

Comité organizador

Coordinador:

Dr. M. Joaquín de Nova García

Comité Científico Fundación Ahuce:

Dr. José Ignacio Parra, Dra. Pilar Gutiérrez Díez, Dra. Ana Bueno Sánchez

Miembros de la junta directiva y equipo de Ahuce: Belén Chavero (trabajadora social),
Belén Venancio (gestora administrativa), Sara Nunes (fisioterapeuta) y Tamara Fernández
(psicóloga)

Profesoras/Alumnas: Especialista en Odontología Integrada en el Niño con

Necesidades Especiales UCM:

Dra. M^a Rosa Mourelle Martínez

Dra. Laura Burgueño Torres

Dra. Marta Paz Cortés

Dra Karina Gutiérrez Ledezma

Estefanía Almeida Sánchez - María Aquino Puerta - Margarita Bernal Díez
Daniela Cavero Henríquez - Natalia del Río Cantero - Begoña García Chías
Lorena Martín Pedraza - Mónica Martínez Payá - Meritxell Monzón Naranjo
Elizabeth Recarte - Almudena Sampedro Feito - Sara Vicente Albendea

Comité científico de la Fundación Ahuce

Dr. José Ignacio Parra García, presidente (Fundación Ahuce, Madrid)

Dra. María del Pilar Gutiérrez (Hospital Universitario de Getafe, Madrid)

Dra. Ana María Bueno (Hospital Universitario de Getafe, Madrid)

Dr. M. Joaquín de Nova García (Universidad Complutense de Madrid)

Dr. Horacio Plotkin (Retrophin, Boston)

Dra. Alina García (Hospital Pediátrico William Soler, La Habana)

Editado por
Ahuce
C/ San Ildefonso, 8-bajo
28012 Madrid (España)
Tel. 91 467 82 66
www.ahuce.org

Editado en noviembre de 2014

© Todos los artículos son propiedad de sus respectivos autores. Se permite su reproducción citando fuente y autoría.

Simposio Universitario Complutense

La osteogénesis imperfecta: análisis multidisciplinar

Facultad de Odontología (UCM), días 14 y 15 de noviembre de 2014

Índice de ponencias

1ª Sesión temática: Diagnóstico, secuelas extraesqueléticas

Moderador: Dr. José Ignacio Parra

- La osteogénesis imperfecta en la encrucijada
Dra. María Pilar Gutiérrez Díez
- Asesoramiento genético en osteogénesis imperfecta
Dra. Encarna Guillén Navarro
- Repercusiones oculares de la osteogénesis imperfecta
Dra. Mercedes González y González Ruiz
- Patología Otológica en la OI
Dr. Ricardo Sanz Fernández
- Diagnóstico diferencial OI-hipofosfatasa
Dr. Ignacio Álvarez

2ª SESIÓN TEMÁTICA: ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS EN DESARROLLO

Moderador: Dra. María Pilar Gutiérrez Díez

- Terapia celular aplicada en OI
Dra. Clara Isabel Rodríguez López
- Células mesenquimales modificadas: Hacia nuevas terapias para la osteogénesis imperfecta
Dra. Arantzazu Alfranca González

3ª SESIÓN TEMÁTICA: TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Moderador: Dr. José Ignacio Parra García

- Tratamiento quirúrgico de los huesos largos en la OI
Dra. Ana María Bueno Sánchez
- Tratamiento de la escoliosis de inicio precoz en la OI
Dr. Norberto Ventura Gómez
- Implicaciones neurológicas en la osteogénesis imperfecta
Prof. Rafael García de Sola
- Nuestra experiencia en la cirugía de la cadera del adulto con OI
Dr. José A. Álvarez Ibarrola
Dr. Luis Novoa Rodríguez

4ª SESIÓN TEMÁTICA: FISIOTERAPIA Y TERAPIAS DE APOYO EN OI

Moderador: Dra. Ana Bueno Sánchez

Fisioterapia en osteogénesis imperfecta

Dña. Sara Nunes Hernández

Nuevos “viejos” conocidos en el tratamiento fisioterápico de la osteogénesis imperfecta

Dña. Ester Márquez Sánchez

D. Sergio Lerma Lara

Aspectos psicológicos en el manejo del dolor en la OI

Dña. Tamara Fernández Juan

Dolor crónico en el paciente con OI

Dr. Francisco Leal Quiñones

5ª SESIÓN TEMÁTICA: REPERCUSIONES ORALES Y CRANEOFACIALES

Moderador: Dr. M. Joaquín de Nova García

Desarrollo craneofacial en el niño con OI

Dr. M. Joaquín de Nova

¿Podemos anticipar las anomalías en la unión creaneocervical en el niño con osteogénesis imperfecta?

Dra. Mercedes Ríos Ródenas

Dentinogénesis: hallazgos de microscopía electrónica

Dr. Vicente Vera González

Cirugía oral e implantes en pacientes con OI

Dr. José María Martínez González

Osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos

Prof. José Vicente Bagán Sebastián

1ª Sesión temática: Diagnóstico, secuelas extraesqueléticas

Moderador: Dr. José Ignacio Parra

LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN LA ENCRUCIJADA

Dra. María Pilar Gutiérrez Díez

Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Puericultura y Pediatría y posee el grado de suficiencia investigadora otorgado por la Cátedra de Medicina Legal y Forense de la Universidad Complutense de Madrid. La Dra. Gutiérrez es pionera en nuestro país en el tratamiento endocrinológico de niños con osteogénesis imperfecta y coordina en la actualidad la unidad de tratamiento endocrinológico de OI en el Hospital Universitario de Getafe, en la que atiende al mayor grupo de pacientes pediátricos de esta patología en toda España.

MA Molina Gutiérrez MP. Gutiérrez Díez. B Sagastizabal; JI Parra García. AM Bueno Sánchez. Unidad Osteogénesis Imperfecta. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

En sentido metafórico encrucijada es la **“situación que ofrece varias posibilidades, sin saber cuál tomar, pues no se sabe cuál es la mejor”**, situación que muchas veces se nos plantea a la hora de incluir a un paciente en un tipo determinado de OI, por su gran variabilidad clínica.

Este hecho, se pone de manifiesto en las distintas clasificaciones de la OI, que se han publicado, basándose en criterios genéticos, clínicos etc y que nos ha obligado a revisarlas y plantearnos cual es la más útil para aplicarla a nuestros pacientes.

Consideraciones generales

La Osteogénesis Imperfecta (OI) incluida dentro del grupo de enfermedades raras, por su baja incidencia (1 de cada 15.000 - 20.000 RN) afecta por igual a ambos sexos y etnias. El número real de pacientes afectados en España es desconocido.

Se conoce desde la antigüedad (momia egipcia de 1000 a. antes de Cristo), sin embargo la primera descripción científica de la enfermedad data de 1788 a cargo del sueco Olof Jakob Ekman, quien en su Tesis Doctoral, describió las deformidades óseas en 4 generaciones de una familia sueca (remontándose

hasta 1678). En 1831, Edmund Axmann la describió en sí mismo y sus dos hermanos. En 1833 Jean Lobstein la describe como la enfermedad de Lobstein y en 1849 Willem Vrolik como síndrome de Vrolik.

El nombre de osteogénesis imperfecta (OI) se remonta a por lo menos 1895, a los tipos menos graves se les denominaba "*osteogénesis imperfecta tardía ó tarda*" y a las formas más graves "*osteogénesis imperfecta congénita*". En 1897 Martín Benno Schmidt, considera las formas de adulto y las de RN como la misma enfermedad. Durante mucho tiempo la osteogénesis Imperfecta se conoce como la "*enfermedad de los huesos de cristal*".

Clínicamente se manifiesta:

-*Amplia expresividad clínica*, inclusive dentro de los afectados de una misma familia. Otras veces con manifestaciones clínicas de tipos diferentes, y su gravedad va desde formas leves a letales.

- En la OI se forma menos hueso y se destruye más, lo que lleva a una disminución de la masa ósea (osteoporosis), secundariamente aumento de la fragilidad ósea y fracturas a veces espontáneas .Las deformidades óseas y talla baja se ven en los casos moderados y graves. También existe una amplia expresividad a nivel de la afectación ósea encontrándose pacientes con huesos casi rectos a otros con grandes deformidades .Fig 1.

-*Manifestaciones extraóseas*: Escleras azules ,grisáceas o blancas. Tono de voz agudo y facies triangular en los tipos III. Sordera y dentinogénesis imperfecta e hiperlaxitud articular en algunos tipos de OI. Pueden tener huesos wormianos en cráneo; pero su presencia no es un signo patognomónico de OI.

Figura 1



La OI engloba un grupo de enfermedades hereditarias, producidas por un desorden heterogéneo del tejido conectivo, que afecta a la producción del

colágeno, principalmente del tipo 1. Estos desordenes incluyen: anomalías en la estructura ó cantidad de colágeno, así como modificaciones postranscripcionales bien del plegamiento, del transporte intracelular o de la incorporación en la matriz ósea.

El colágeno es la proteína más abundante en hueso y piel, es sintetizada en el retículo endoplasmático en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de pro-colágeno α_1 (codificada por *COL1A1*) y otra de pro-colágeno α_2 (codificada por *COL1A2*), en una triple hélice. La glicina se sitúa cada 3 residuos helicoidales (Gly-X-Y secuencia). En este proceso intervienen chaperonas moleculares y enzimas del retículo endoplasmático, las cuáles proporcionan las modificaciones postraducionales (la hidroxilación de residuos específicos de prolina y lisina y la glicosilación de determinadas hidroxilisinias) necesarias para el correcto plegamiento de los trímeros de colágeno y su posterior "crosslinking" en la matriz extracelular. Una vez formada la triple hélice, las moléculas de procolágeno I son exportadas al espacio extracelular vía Golgi y transformadas en moléculas de colágeno I funcionalmente competentes y aptas para su ensamblaje en fibrillas y fibras, mediante el corte proteolítico de los pro-péptidos de los extremos amino y carboxilo.

La mayoría de casos de OI (90%) se originan por mutaciones heterocigotas (descritas más 1500) en uno de los dos genes que codifican las cadenas pépticas de pro-colágeno I (*COL1A1* y *COL1A2*) y estos casos son autosómico-dominantes familiares ó de novo. Las anomalías más frecuentes encontradas en la OI autosómica dominante (AD) son mutaciones puntuales que afectan al residuo de glicina produciendo alteraciones en la estructura ó en la cantidad de colágeno tipo 1 causan un fenotipo esquelético y clínico que va desde lo subclínico a lo letal, dependiendo de la cadena que se vea afectada, en qué posición de la triple hélice se produce la sustitución y del aminoácido que sustituye a la glicina. Las mutaciones que crean un codón de parada prematuro en el *COL1A1* en la mayoría de los casos se corresponden fenotípicamente con la OI Tipo I. los productos de transcripción de los genes que albergan dicha mutación suelen ser inestables y son destruidos por un proceso llamado "non-sense-mediated decay" (NMD) , en estos casos sólo se producen las cadenas normales de colágeno tipo I, lo que se traduce en un defecto cuantitativo en la

producción de colágeno. Recientemente Semler y colb han hallado una mutación recurrente en ***IFITM5*** en unas pocas familias con herencia dominante, lo que ha puesto de manifiesto que, excepcionalmente, este modo de transmisión de la enfermedad también puede ser causado por defectos en genes distintos a *COL1A1/2*. Los restantes casos de OI (10%) son autosómico-recesivos y se caracterizan por una elevada heterogeneidad genética. Entre los genes de OI- AR descritos hasta la fecha se encuentran las tres enzimas que forman el complejo de hidroxilación de la Prolina 986 de la cadena de procolágeno $\alpha 1$ (*CRTAP*, *LEPRE1* y *PP1B*); las chaperonas FKBP65 (codificada por *FKBP10*) y HSP47 codificada por *SERPINH1*), que intervienen en el plegamiento del procolágeno I; *SERPINF1*, un factor secretable que interacciona con la matriz extracelular y con función anti-angiogénica; *TMEM38B*, un canal específico de cationes monovalentes involucrado en liberar Ca^{++} de los reservorios intracelulares WNT1 que codifica un ligando de la ruta de Beta-catenina, una vía de señalización celular que desde hace tiempo se sabe es fundamental para la diferenciación y actividad de los osteoblastos, *CREB3L1* que codifica OASIS, un transductor retículo endoplasmático estrés, que regula la expresión de procolágeno tipo I durante la formación ósea murina.

¿Como clasificar la OI ?

En 1979 Sillence publica la primera clasificación en 4 tipos, mas tarde Glorieux la amplia a 6 tipos.

Tabla 1

TIPOS	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV	TIPO V	TIPO VI
HERENCIA	AD	AD	AD	AD	AD	INCIERTA
MUTACIONES ASOCIADAS	Codón de parada prematuro en COL1A1	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Se desconoce	Se desconoce
SEVERIDAD	LEVE	LETAL	GRAVE	MEDIA	MODERADA	MEDIA
FRACTURAS	Pocas a Múltiples	Múltiples	Graves incluso costales	Múltiples	Múltiples	Múltiples
DEFORMIDADES OSEAS	Raras	Severas	Variable Escoliosis grave	Moderada. Escoliosis moderada-leve	Moderada Callos hipertróficos	Moderadas a graves Escoliosis
ESTATURA	Normal o ligeramente baja	Baja	Muy baja Facies triangular	Ligeramente baja	Baja de leve a moderada	Ligeramente baja
DENTINOGENESIS	Rara	Si	Si	50%	No	No
ESCLEROTICAS	AZULES	AZUL OSCURO	BLANCAS a GRISACEA	GRISES o BLANCAS	NORMALES	NORMALES
SORDERA	50%	-	< 50%	100%	No	No

Tabla 1. Clasificación de Sillence modificada por Glorieux y cols (2000- 2002)

Una subclasificación del tipo II (1984) en base a criterios radiológicos establece los tipos:

- IIA: Costillas anchas con múltiples fracturas. Rosario costal continuo. Grave afectación del desarrollo del fémur.
- IIB: Costillas normales o adelgazadas con algunas fracturas. Rosario costal discontinuo. Escaso desarrollo del fémur.
- IIC: Diversos espesores de las costillas. Rosario costal discontinuo. Escápula e isquion malformados. Rotación de huesos largos.

El descubrimiento de nuevos genes implicados en la OI, amplía la clasificación

Sillence type	Clinical severity	Mutated gene	Mode of inheritance
I	Mild-non deforming	COL1A1/2	AD
II	Perinatal lethal	COL1A1/2	AD
III	Severely deforming	COL1A1/2	AD
IV	Moderately deforming	COL1A1/2	AD
V	Moderately deforming	Unknown	AD
VI	Moderately to Severely deforming	Unknown	AR
VII	Moderately deforming	CRTAP	AR
VIII	Severely deforming to Perinatal lethal	LEPRE1	AR
IX	Semejante al IIB/ III o IV	PPIB	AR

Sillence classification expanded with OI V-VIII as proposed by Rauch (2004) & Cabral 2007

En 2010 FS Van Dijk y col. proponen una revisión de la clasificación de la OI, mencionando el gen causal y el cuadro clínico, en 6 tipos I-VI, con exclusión de los tipos VII y VIII ya que estos tipos se han añadido por criterios genéticos; pero clínica y radiológicamente son indistinguibles de los tipos II al IV. El tipo IX tiene unos rasgos clínicos indistinguibles de los tipos IIB / III o IV, por lo que le llaman OI tipo IIB, III o IV asociada al PPIB.

TIPO OI	Subtipo		GEN
I		Osteogénesis imperfecta	COL1A1 / A2
II III IV	A, B, C	Osteogénesis imperfecta	COL1A1 / A2- asociado CRTAP- asociado LEPRE 1- asociado PPIB- asociado
V VI		Osteogénesis imperfecta	Desconocido

F.S.Van Dijk y col. European Journal of Medical Genetics 53 (2010)1-5

En 2011, la Dra. Forlino y col propone una clasificación en base al mecanismo y lugar en el que se produce la alteración en la formación del colágeno, así como los genes implicados (Tabla 2)

Tabla 2. A .Forlino Modificada

Osteogenesis imperfecta type	Inheritance	Phenotype	Gene defect
Classical Sillence types			
I	AD	Mild	Null <i>COL1A1</i> allele
II	AD	Lethal	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
III	AD	Progressive deforming	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
IV	AD	Moderate	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
Unknown etiology			
V	AD	Distinctive histology	<i>IFITM5</i>
Mineralization defect			
VI	AR	Mineralization defect, distinctive histology	<i>SERPINF1</i>
3-hydroxylation defects			
VII	AR	Severe (hypomorphic) Lethal (null)	<i>CRTAP</i>
VIII	AR	Severe to lethal	<i>LEPRE1</i>
IX	AR	Moderate to lethal	<i>PPIB</i>
Chaperone defects			
X	AR	Severe to lethal	<i>SERPINH1</i>
XI	AR	Progressive deforming (Bruck syndrome 1)	<i>FKBP10</i>
Unclassified osteogenesis imperfecta-like or collagen-based disorders			
Bruck syndrome 2	AR	Joint contractures	<i>PLOD2</i>
Caffey disease	AD	Cortical hyperostosis	<i>COL1A1</i>
Osteoblast maturation defects	AR	Moderate	<i>SP7</i>

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

En el 2014 F.S. Van Dijk,y D.O. Sillence proponen una clasificación resumida en los siguientes cuadros:

Grupo A	TIPO	GENES	HERENCIA
Sin deformidades Escleras azules 	1	COL1A1 COL1A2	AD AD
Variable con Escleras blancas 	4	COL1A1 COL1A2 WNT1 CRTAP PPIB SP7 PLS3	AD AD AR AR AR AR XL
Con calcificación de la membrana interósea	5	IFITM5	AD

Grupo B	TIPO	GENES	HERENCIA
Progresivamente Deformante 	3	COL1A1 COL1A2 BMP1 CRTAP FKBP10 LEPRE1 PLOD2 PPIB SERPINF1 SERPINH1 TMEM388 WNT1 CREB3L1	AD AD AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR AR
OI Perinatal letal 	2b	COL1A1 COL1A2 CRTAP LEPRE1 PPIB	AD AD AR AR AR

Conclusiones

En los últimos años, las biopsias óseas y otras investigaciones conduce a la adición de nuevos tipos V, VI, VII, VIII.....

No ha sido hasta 2006 que se empezaron a descubrir las formas recesivas de la OI, hasta entonces considerada una enfermedad exclusivamente de herencia dominante.

Aunque los estudios recientes han contribuido a la comprensión de la patología de la OI, el mecanismo exacto de cómo mutaciones en genes diferentes dan lugar al mismo espectro de enfermedad clínica, se desconoce.

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños y de una nueva clasificación.

La clasificación de los pacientes, basada únicamente en criterios clínicos puede llevar a errores en el consejo genético, dado que pacientes con OI-AR y OI-AD pueden ser clínicamente semejantes, de ahí la importancia de la identificación del gen afectado.

La clasificación clínica en formas leves, moderadas y graves especificando el gen mutado puede ayudarnos a valorar las posibilidades terapéuticas en cada caso, así como la evolución de la enfermedad y el consejo genético.

Bibliografía

- 1.-Rauch F & Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363:1377-1385.
- 2.-Sillence, D. O. & Rimoin, D. L. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet* 1, 1041–1042 (1978).
- 3.-Prockop, D. J. & Kivirikko, K. I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu. Rev. Biochem.* 64, 403–434 (1995)
- 4.-Canty EG, Kadler KE (2005). Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci* 118: 1341-1353
- 5.-Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL & Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *American Journal of Human Genetics* 1996; 59:799-809.
- 6.-Byers PH. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. *Current Opinion in Pediatrics* 2000; 12:603-609.
- 7.- Byers PH Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 109.3-6.
- 8.-Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J, Iden S, Wirth B, Eysel P, Koerber F, Schoenau E, Bohlander SK, Wollnik B, Netzer C. (2012). A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet* 91(2):349-357
- 9.- Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, Weis M, Chang W, Makareeva E, Leikin S, Rotimi CN, Eyre DR, Raggio CL, Marini JC (2006). Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 355: 2757-2764.
- 10.- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiffit CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC (2007). Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 39: 359-365.
- 11.-Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Fratantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Roij MH, Elting MW, Verbeke JI, Wijnaendts LC, Shaw NJ, Hogler W, McKeown C, Sistermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G (2009). PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 85: 521-527.
- 12.- Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJ, Pyott S, Byers PH, Eyre DR, Baldrige D, Lee B, Merrill AE, Davis EC, Cohn DH, Akarsu N,

- Krakow D (2010). Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 86: 551-559.
- 13.- Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaid A, Al Balwi M, Alrasheed S, Pepin MG, Weis MA, Eyre DR, Byers PH. (2010). Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 86: 389-398.
- 14.-Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C, Bergmann C, Rohrbach M, Koerber F, Zimmermann K, de Vries P, Wirth B, Schoenau E, Wollnik B, Veltman JA, Hoischen A, Netzer C. (2011). Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* ;88: 362-71
- 15.-Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in *SERPINF1* cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res* 2011;26:2798-803.
- 16.- Rauch F, Hussein A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P. Lack of Circulating Pigment Epithelium-Derived Factor Is a Marker of Osteogenesis Imperfecta Type VI *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1550-6.
- 17.- Akiyama T, Dass CR, Shinoda Y, et al. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL *Biochem Biophys Res Commun* 2009;391:789-94
- 18.-Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, Mousa N, Alsinani A, Ansari S, Alzahrani F, Al-Owain M, Alzayed ZS, Alkuraya FS. (2012). Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 49:630-5
- 19.-Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 15: 1650-1658.
- 20.-Glorieux FH, Ward LM, Rauch F et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; 17: 30-38.
- 21.-F. S. Van Dijk, G.Pals, R.R. Van Rijn. (Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *European Journal of Medical Genetics* 53 (2010)1-5)
- 22.-A. Forlino, et al. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat .Rev Endocrinol.* 7,540-557 (2011).
- 23.-Nobuko Hosokawa*†, Christine Hohenadl† et al. HSP47, a Collagen-Specific Molecular Chaperone, Delays the Secretion of Type III Procollagen Transfected in Human Embryonic Kidney Cell Line 293: A Possible Role for HSP47 in Collagen Modification. *J Biochem* (1998) 124 (3): 654-662.
- 24.-Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). *Clin Genet.* 1989;36:122-6.
25. Breslau-Siderius, E. J., Engelbert, R. H., Pals, G. & van der Sluijs, J. A. Bruck syndrome: a rare combination of bone fragility and multiple congenital joint contractures. *J. Pediatr. Orthop. B.* 7, 35–38 (1998).
- 26.-Suske, G., Bruford, E. & Philipsen, S. Mammalian SP/KLF transcription factors: bring in the family. *Genomics* 85, 551–556 (2005).
- 27.-Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparros-Martin JA, Valencia M, Leton R, Martinez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. (2010) Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 87: 110-114.
- 28.-Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, Pulido V, Lindert U, Rohrbach M, Eyre D, Giunta C, Lapunzina P, Ruiz-Perez VL. (2012). Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat.* Feb;33(2):343-50
- 29.-Asharani PV, Keupp K, Semler O, Wang W, Li Y, Thiele H, Yigit G, Pohl E, Becker J, Frommolt P, Sonntag C, Altmüller J, Zimmermann K, Greenspan DS, Akarsu NA, Netzer C, Schönau E, Wirth R, Hammerschmidt M, Nürnberg P, Wollnik B, Carney TJ. *Am J Hum Genet.* 2012 Apr 6;90(4):661-7
- 30.-Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2013 Feb 23. [Epub ahead of print]
- 31.-Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, Fischer B, Yigit G, Jandar CY, Becker J, Breer S, Altunoglu U, Stricker S, Krawitz P, Hecht J, Schinke T, Makareeva E, Lausch E, Cankaya T, Caparrós-Martín JA, Lapunzina P, Temtamy S, Aglan M, Zabel B, Eysel P, Koerber F, Leikin S, Garcia KC, Netzer C, Schönau E, Ruiz-Perez VL,

- Mundlos S, Amling M, Kornak U, Marini J, Wollnik B. 2013. Mutations in *WNT1* cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet*, *submitted*.
- 32.- Engelbert, R. H. *et al.* Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 772–778 (2004).
- 33.- Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A: Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogénesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983;17:204-207
- 34.- Devogelaer JP, Malghem J, Maldegue B, Nagant de Dexschaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogénesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16: 360-363
- 35.- Glorieux FH, Travers R, Chabot G, Lanoue G. Bone histomorphometric analysis in osteogénesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1994;9 (Suppl 1) :S 226.
- 36.- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogénesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339: 947-952.
- 37.- Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT: Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J. Pediatr* 2004;145:701-704.
- 38.- Munns CF, Rajab MJ, Hong J, Briody J, Högler W, McQuade M, Little DG, Cowell CT: Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone* 2007;41:366-370.
- 39.- Glorieux FH, Bishop N, Bober M, Brain CE, Devogelaer J, Fekete G, Forin V, Hopkin RJ, Kaitila I, Lee B, Lorenc R, Mahan JD, McCalister JA, Pettifor JM, Plotkin H, Rauch F, Salusky IB, Shaw N, Showalter L, Steelman JW, Steiner R, Tan M, Zhou W, Bucci-Rechtweg C : Intravenous zoledronic acid compared to intravenous pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:S85
- 40.- Javier Pizones, MD,*Horacio Plotkin, MD, José Ignacio Parra-García, MD Patricia Álvarez, MD* Pilar Gutiérrez, MD*, Ana Bueno, MD*, and Antonio Fernández-Arroyo. Bone healing in children with osteogénesis imperfecta. Treated with bisphosphonates *J. Pediatr Orthop.* Volume 25, Number 3, May/June 2005.
- 41.- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- 42.- Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:163-7.
- 43.- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density). *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
- 44.- Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment .F.S. Van Dijk, 1 and D.O. Sillence 2* 1 Department of Clinical Genetics, Center for Connective Tissue Disorders, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands 2 Discipline of Genetic Medicine, The Children's Hospital at Westmead Clinical School, Sydney Medical School, University of Sydney, Head Connective Tissue Dysplasia Management Service, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia. *Am J Med Genet Part A* 164A:1470–1481. (2014)
- 45.- Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, Fischer B, Yigit G, Jandar CY, Becker J, Breer S, Altunoglu U, Stricker S, Krawitz P, Hecht J, Schinke T, Makareeva E, Lausch E, Cankaya T, Caparrós-Martin JA, Lapunzina P, Temtamy S, Aglan M, Zabel B, Eysel P, Koerber F, Leikin S, Garcia KC, Netzer C, Schönau E, Ruiz-Perez VL, Mundlos S, Amling M, Kornak U, Marini J, Wollnik B. 2013. Mutations in *WNT1* cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet*, *submitted*

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Dra. Encarna Guillén Navarro

Jefa de Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Es directora de la Cátedra de Genética Médica. UCAM-Universidad Católica de Murcia, presidenta de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología, investigadora Principal en el grupo de investigación en Pediatría del Instituto Murciano de Investigación Biomédica-Arrixaca (IMIB-Arrixaca), responsable del Grupo Clínico vinculado al Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal” es un conjunto de enfermedades producidas por una anomalía, de origen genético, del tejido conectivo que afecta a la producción del colágeno, principalmente del tipo 1, en relación a su cantidad, estructura o modificaciones postranscripcionales. Tiene baja incidencia, de 1/15.000 a 1/20.000 recién nacidos (RN), por tanto, pertenece al grupo de enfermedades raras y afecta por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos. Se caracteriza por baja masa ósea y fragilidad ósea, con un amplio espectro de gravedad clínica: desde individuos con muy pocas fracturas y sin apenas deformidades óseas a otros con múltiples fracturas, incluso intraútero.

La mayoría de los casos de OI (90%) se originan por mutaciones heterocigotas, heredadas de forma autosómica dominante (AD) o bien “*de novo*”, en uno de los dos genes que codifican las cadenas pépticas de pro-colágeno I (COL1A1 y COL1A2). El resto de casos de OI (10%) son autosómico recesivos (AR) y se caracterizan por una elevada heterogeneidad genética. Entre los genes de OI-AR descritos hasta la fecha se encuentran las tres enzimas que forman el complejo de hidroxilación de la Prolina 986 de la cadena de procolágeno α 1 (CRTAP, LEPRE1 y PPIB), las chaperonas FKBP65 (codificada por FKBP10) y HSP47 (codificada por SERPINH1), que intervienen en el plegamiento y secreción del procolágeno I, SERPINF1, un factor secretable que interacciona con la matriz extracelular y con función anti-angiogénica y TMEM38B, un canal específico de cationes monovalentes involucrado en liberar Ca^{2+} de los reservorios intracelulares.

La primitiva clasificación de Sillence (1979) dividía la OI en 4 tipos y se basaba en criterios clínicos, radiográficos y genéticos. Los pacientes no siempre encajaban en uno de estos grupos. Recientemente, Forlino *et al* (2011) propusieron una nueva clasificación que atribuye los originales 4 tipos de Sillence a mutaciones en COL1A1 y COL1A2 a la que se ha añadido nuevos genes identificados posteriormente (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Gutierrez-Diez et al modificada

Tipo de Osteogénesis Imperfecta	Patrón de Herencia	Fenotipo	Defecto genético
Tipos clásicos de Sillence			
I	AD Ligada a X	Leve Leve	COL1A1 PLS3
II	AD	Letal	COL1A1 o COL1A2
III	AD	Progresivamente e deformante	COL1A1 o COL1A2
IV	AD	Moderada	COL1A1 o COL1A2
Etiología desconocida			
V	AD	Histología característica	IFITM5
Defecto de mineralización			
VI	AR	Defecto de mineralización característico	SERPINF1
Defectos en la hidroxilación-3			
VII	AR	Grave Letal (a. nulo)	CRTAP
VIII	AR	De grave a letal	LEPRE1
IX	AR	De moderada a letal	PPIB
Defectos en las chaperonas			
X	AR	Grave a letal	SERPINH1
XI	AR	Progresivamente e deformante (Síndrome de Bruck 1)	FKBP10
OI-like no clasificados			
Síndrome de Bruck 2	AR	Contracturas articulares	PLOD2
Enfermedad de Caffey	AD	Hiperostosis cortical	COL1A1
Defectos de la maduración osteoblástica	AR	Moderada	SP7

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

Al ser la OI una enfermedad genética, el asesoramiento genético es fundamental en estas familias, tan importante como el manejo multidisciplinar y el tratamiento de los pacientes.

El **asesoramiento genético** (también llamado consejo genético) es el proceso de comunicación “no dirigido” que el especialista mantiene con una persona en relación a una enfermedad genética, en este caso la OI, acerca de su origen, evolución, riesgo de recurrencia en la descendencia y las opciones reproductivas existentes para su prevención. La persona que solicita el asesoramiento genético puede estar afectada por la enfermedad (probando) o ser un familiar aparentemente sano del afectado (consultante).

El asesoramiento genético incluye una serie de procesos que deben darse en un orden preestablecido, que no debe ser alterado. Las etapas del proceso son las siguientes:

- 1) Obtener un diagnóstico correcto
- 2) Calcular el riesgo de recurrencia
- 3) Transmitir la información al paciente y/o a la familia
- 4) Revisar las opciones reproductivas disponibles
- 5) Planear el seguimiento del proceso

La realización de un diagnóstico genético correcto es la base de todo asesoramiento genético. Para ello se debe realizar una historia clínica exhaustiva, con antecedentes personales (prenatales y perinatales) e historia familiar detallados. Se debe incluir la representación gráfica del árbol familiar de al menos tres generaciones.

El asesoramiento genético de enfermedades mendelianas se basa en el conocimiento de los patrones de herencia, que permite cuantificar el riesgo de recurrencia, siempre que el diagnóstico sea correcto.

En la **OI** hay que tener en cuenta que mayoritariamente puede presentar dos patrones de herencia, autosómico dominante (OI-AD, tipos I-V) y recesivo (OI-AR, tipos VI-XI). Recientemente, se han identificado mutaciones en el gen PLS3 en familias con osteoporosis y fracturas en la infancia con un patrón de herencia ligado a X. La clasificación de los pacientes, basada únicamente en criterios clínicos puede llevar a errores en el asesoramiento genético, dado que

pacientes con distintos patrones de herencia pueden ser clínicamente semejantes, de ahí la importancia de la identificación del gen afectado.

En **OI-AD** la mutación de uno de los dos alelos de un gen es suficiente para causar la enfermedad. Se pueden dar dos situaciones:

- Uno de los progenitores es afectado y presenta la mutación genética. El hijo habrá heredado el alelo mutado del progenitor. El riesgo de tener otro hijo afectado es del 50%, ya que es tan probable que se transmita el alelo mutado como el normal. El hijo afectado, a su vez, tendrá un 50% de posibilidades de transmitir la mutación a su descendencia.
- Ningún progenitor es afectado ni presenta la mutación genética. Puede aparecer una mutación “*de novo*”, una mutación genética originada en el hijo y no heredada. La edad avanzada paterna es un factor de riesgo para la aparición de mutaciones génicas de novo. Si la mutación tiene este origen, no habría riesgo de recurrencia en futuras gestaciones. También es posible que haya mosaicismo en la línea germinal de uno de los progenitores; significa que el padre o la madre puede tener algunas células germinales (espermatozoides u ovocitos) que tengan la mutación, aunque él/ella no la padezca en el resto de células y por tanto, no es detectable en sangre ni expresa fenotipo anómalo. El mosaicismo puede aumentar el riesgo de recurrencia, dependiendo de la frecuencia de la alteración en la línea germinal, aunque es muy poco frecuente. En general, para unos progenitores que no presentan en sangre la mutación identificada en su hijo afectado por una forma dominante (mutación en heterocigosis) el riesgo de recurrencia de la OI en su futura descendencia se estima en torno al 1%, por esta remota posibilidad de mosaicismo germinal, y se les suele ofrecer diagnóstico prenatal siempre y cuando esté la mutación identificada en el probando.

Se expondrán ejemplos de casos clínicos reales de OI-AD, asociadas a mutaciones en COL1A1/COL1A2 (con historia familiar positiva) y de mutaciones de novo en IFTM5 y ANO5

En **OI-AR** se requiere que los dos alelos del gen estén alterados para padecer la enfermedad. Lo habitual es que ambos padres sean portadores asintomáticos. El riesgo de recurrencia de la enfermedad en la futura descendencia de los padres portadores sanos que han tenido un hijo afectado

es del 25%. Este riesgo es siempre el mismo independientemente del número de hijos previos afectados o sanos. La consanguinidad en los progenitores es un dato muy sugestivo de enfermedad recesiva en la descendencia.

Se revisará en la exposición caso clínico real de OI-AR asociada a mutación en el gen PLOD2

En estas familias es importante identificar otros portadores sanos, mediante el análisis de las mutaciones identificadas en el caso índice, ya que los portadores de mutaciones en genes recesivos no suelen presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad y es conveniente proporcionarles asesoramiento genético.

En los casos de parejas con un progenitor afectado por una OI-AR, el riesgo de recurrencia en su descendencia dependerá de si el otro progenitor es portador o no. En dichos casos es aconsejable realizar, si está disponible, el correspondiente estudio genético (molecular) en el progenitor sano para comprobar si es o no portador de la enfermedad. Si fuese portador, el riesgo de recurrencia para su descendencia sería del 50%, es decir, similar al de la herencia dominante.

En la forma recientemente descrita **asociada a mutaciones en PLS3 y ligada a X** el riesgo de recurrencia dependería del sexo del descendiente. La mayoría de las enfermedades ligadas al X conocidas suelen afectar a los varones, siendo las mujeres portadoras sanas. La particularidad de esta herencia es que los genes implicados están localizados en el cromosoma X, del que sólo hay una copia (alelo) en el varón (hemicigosis). En las mujeres, uno de sus 2 cromosomas X suele inactivarse al azar y los X activos con el alelo normal compensarán los X activos portadores de la mutación. Cuando en una mujer la inactivación del X no es aleatoria y predominan los cromosomas X activos mutados, la enfermedad podría expresarse en el fenotipo de mujeres portadoras. El riesgo de una mujer portadora de tener un hijo varón afectado será del 50% y de tener una hija portadora del 50%. Un varón afectado no transmitiría nunca la mutación a sus hijos varones pero siempre a sus hijas.

En las familias con riesgo alto de recurrencia de OI se valorará las opciones reproductivas existentes para minimizar el riesgo, tales como diagnóstico

prenatal y diagnóstico preimplantacional (cuando la mutación está identificada en el probando) o donación de gametos (cuando no está identificada).

El diagnóstico prenatal se puede realizar en ADN de vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 12 de gestación o procedente de cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo. Para realizarlo es imprescindible el conocimiento de la mutación genética causante de la enfermedad en el probando

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) consiste en realizar el análisis genético de los embriones antes de transferirlos al útero. Se utilizó por primera vez en 1990 para determinar el sexo y desde entonces se ha ampliado su uso enormemente. Es una opción a considerar para las parejas con alto riesgo de transmisión de enfermedades genéticas que desean un hijo sano y no aceptan la interrupción de la gestación tras un diagnóstico prenatal. En el DGP se realiza el análisis genético molecular de una o dos células de un embrión (en el estadio de 6-8 células), obtenido por procedimientos de fecundación *in vitro* mediante inyección espermática intracitoplasmática (FIV-ICSI). Para plantear DGP es imprescindible conocer la mutación patogénica de la enfermedad. Puede existir un riesgo de error en el DGP, estimado en menos del 3%, y por ello, se suele ofrecer diagnóstico prenatal posterior.

Los pacientes y familias que consultan por tener riesgo de padecer o transmitir un trastorno genético sufren un grado importante de tensión emocional, personal, familiar y socio-laboral. Muchas veces afloran sentimientos de culpa injustificados, fácilmente desmontables con los conocimientos científicos actuales, pero que condicionan la vida y relaciones de las familias con enfermedades genéticas. Por ello, el acto médico del asesoramiento genético debe reunir una serie de premisas que permitan a la familia comprender lo que se le dice y ayudarles a tomar las decisiones adecuadas, según las opciones disponibles en cada caso. En primer lugar el asesoramiento genético debe ser no dirigido, es decir, el profesional debe exponer toda la información disponible sin dirigir al consultante añadiendo opiniones u observaciones de índole personal. Como todo acto médico, el asesoramiento genético está protegido por el derecho a la privacidad del individuo y es éste el que puede comunicar la información dada a terceras personas, especialmente familiares que pudieran

desconocer su situación de riesgo de padecer o transmitir la enfermedad. Por último, hay que explicar a las familias que ante cualquier decisión legítima que tomen recibirán el apoyo necesario para llevarla a cabo y para asimilar lo mejor posible los resultados de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Guillén-Navarro E, Ballesta-Martínez MJ, Valencia M, Bueno AM, Martínez-Glez V, López-González V, Burnyte B, Utkus A, Lapunzina P, Ruiz-Perez VL.; *Two mutations in IFITM5 causing distinct forms of osteogenesis imperfecta*; Am J Med Genet A. 2014; 164A(5); 1136-42
- Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez MA, Prieto Tato L, Parra García JI, Bueno Sánchez AM. *Osteogénesis Imperfecta: nuevas perspectivas*. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; 4 (Suppl)
- Forlino, et al. *New perspectives on osteogenesis imperfecta*. Nat Rev Endocrinol 2011; 7:540-557.
- Puig-Hervás MT, Temtamy S, Aglan M, Valencia M, Martínez-Glez V, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Ashour AM, Amr K, Pulido V, Guillén-Navarro E, Lapunzina P, Caparrós-Martín JA, Ruiz-Perez VL.; *Mutations in PLOD2 cause autosomal recessive connective tissue disorders within the bruck syndrome-osteogenesis imperfecta phenotypic spectrum*; Hum Mutat. 2012; 33(10); 1444-9.
- Ramos FJ, Ballesta F. *Asesoramiento genético*. En: Tratado de Pediatría. Cruz M Ed. Vol. I, 9ª ed. Madrid, Ergón, S.A. 2006, pp. 211-215.
- Van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, Riessland M, Marcelis CLM, Die-Smulders CE, et al. *PLS3 mutations in X-linked osteoporosis with fractures*. N Engl J Med. 2013;369:1529-36
- Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. *What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification?* J Pediatr (Rio J). 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.003>

REPERCUSIONES OCULARES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Dra. Mercedes González y González Ruiz

Oftalmóloga, coordinadora de trasplantes de córnea del Hospital Universitario de Getafe desde el año 2010 y responsable de la patología ocular de la Unidad de Grandes Quemados del mismo hospital desde el año 2008.

Existe una gran variabilidad clínica en las manifestaciones oculares dentro de un mismo tipo de Osteogénesis Imperfecta (OI) e incluso dentro de una misma familia. Dichas manifestaciones quedan enumeradas en la siguiente tabla, atendiendo a la estructura ocular afectada.

Esclera (secundario a la reducción del grosor escleral)

Azul/gris (visualización del pigmento coroideo)

Anillo de Saturno

Rotura espontánea del globo (muy raro)

Córnea (secundario a la disminución del grosor corneal)

Megalocórnea

Queratocono

Hipermetropía

Embriotoxon posterior

Cristalino

Catarata zonular

Subluxación del cristalino

Nervio Óptico (los 3 primeros por compresión de los huesos del cráneo)

Atrofia óptica primaria

Atrofia óptica secundaria a papiledema crónico

Papiledema

Glaucoma congénito

Retina/Vítreo

Hemorragia retiniana y subhialoidea

Ceguera parcial del color

Esclerosis coroidea: Atrofia de EPR macular

ESCLEROTICA AZUL

La alteración ocular más frecuente asociada a la OI es la coloración azulada de la esclera, encontrándose hasta en un 70 % de los pacientes. Atendiendo a la clasificación de Sillence, en los tipos I y II la esclerótica azul suele estar presente de forma constante. Sin embargo, en los tipos III y IV de la enfermedad, la coloración escleral tiende a normalizarse en la vida adulta y en el resto de los tipos (V,VI y VII) no suele producirse.[1]

Fisiopatología:

La esclera es la capa más superficial del globo ocular .Compuesta esencialmente por fibras de colágeno, proporciona protección al contenido intraocular, a la vez que recibe a los músculos extraoculares, convirtiéndose en su inserción anterior. Su color es blanco opaco y su espesor es variable, siendo aproximadamente de 0,8- 1 mm en el limbo esclerocorneal y el polo posterior y de 0.5 mm en el ecuador del ojo.

Las fibras de colágeno tipo I representan el 75% del tejido escleral mientras que menos del 25 % está formado por fibras elásticas, encontrándose también glicosaminoglicanos como el ácido hialurónico, condroitín sulfato y dermatán sulfato.

La OI es una enfermedad de etiología genética ,causada por mutaciones en los genes que codifican precisamente el colágeno tipo I, por lo que la capa escleral del ojo se verá afectada en menor o mayor grado.

En la OI se ha encontrado que las fibras de colágeno del ojo, muestran un reducido grosor y una menor periodicidad de las estriaciones cruzadas cuando se examinan con microscopía electrónica[2]y una atrofia o ausencia completa de la membrana de Bowman en varios casos de OI tipo I , cuando se examinan con microscopia láser confocal.[3] En los análisis de Anatomía Patológica se ha

encontrado que tanto la córnea, como la esclera tienen el grosor reducido entre un 25% y un 50%.

Cuando se examina la esclera en un individuo sano, se encuentra que su color es predominantemente blanco, sin embargo debido a que la úvea o coroides subyacente es un tejido intensamente pigmentado es posible que ésta se haga visible a través de la esclera. Si la pigmentación aumenta o si el grosor escleral disminuye, da origen a la esclerótica azul.

Asociaciones:

Hay que tener presente que este tipo de coloración se puede presentar como hallazgo normal en los primeros meses de vida cuando la esclera tiene un espesor cercano a la mitad que la del adulto.

Sin embargo, existen múltiples patologías que pueden alterar la embriogénesis escleral, dificultando su condensación y alterando su estructura colágena, dando lugar a una esclera anormalmente delgada y por tanto a su apariencia azul.

Asociaciones sistémicas: Osteogénesis Imperfecta, Sd. de Ehlers –Danlos, Sd. de Marfan, Sd. de Crouzon, Fenilcetonuria, Incontinencia Pigmenti, Sd. de Paget, Osteodistrofia Hereditaria de Albright, Pseudoaxantoma Elástico, Policondritis Recurrente, Trisomía 18, Sd de Turner...

Asociaciones oculares: Aniridia, glaucoma congénito, miopía, alteraciones de clivaje del segmento anterior, melanosis oculi, estafiloma escleral.

Conclusión:

De todas las manifestaciones oculares, sólo la esclera azul es reconocida como un hallazgo característico de la OI, aunque no es patognomónico.

Ante todo paciente con escleras azules es importante descartar una patología subyacente para buscar las asociaciones descritas, y en primer lugar OI.

ANILLO DE SATURNO

Un signo frecuente es la aparición de un “ anillo de Saturno”, que es un blanqueamiento relativo de la esclera perilímbica, como resultado de la ausencia de úvea pigmentada detrás de la esclera.

MEGALOCÓRNEA Y QUERATOCONO

La megalocórnea es una enfermedad bilateral, presente desde el nacimiento y no progresiva. Consiste en la existencia de una córnea aumentada de tamaño que presenta un diámetro superior a los 13 mm y se asocia a miopía y astigmatismo elevados y subluxación del cristalino.

El queratocono es un trastorno progresivo en el que la córnea adquiere una forma cónica secundaria a un adelgazamiento del estroma central o paracentral y protusión apical. Se inicia alrededor de la pubertad, y progresa lentamente hasta la tercera o cuarta década de la vida, cuando suele parar, aunque la ectasia puede detenerse en cualquier momento. Se considera una enfermedad bilateral, pero asimétrica.

No se ha definido claramente el papel de la herencia , y la mayoría de los pacientes carecen de antecedentes familiares positivos. La descendencia puede afectarse sólo en el 10% de los casos, y se ha propuesto una transmisión autosómica dominante (AD) con penetrancia incompleta.

La presentación se produce generalmente con afectación unilateral de la visión por miopía y astigmatismo progresivo que se vuelve irregular y el paciente suele describir cambios frecuentes de la corrección de las gafas .

Para mejorar la visión de estos pacientes se prescriben gafas en casos precoces, que corrigen el astigmatismo regular e irregular leve, y lentes de contacto rígidas para grados más altos de astigmatismo, que aportan una superficie de refracción regular. La queratoplastia penetrante o lamelar profunda, está indicada en pacientes con enfermedad avanzada, especialmente con cicatrización corneal significativa.

La etiología de la ectasia corneal en OI no está clara. Parece lógico asumir que la ectasia corneal podría ser consecuencia de la defectuosa formación de colágeno corneal junto con la disminución de su grosor. Adicionalmente la ausencia de la membrana de Bowman en OI ha sido descrita , pero de manera interesante esto parece ocurrir sin que se produzca la enfermedad.[4]

En el año 1995 se publicó un artículo en el que se describe una alta concordancia entre esclera azul y queratocono o megalocornea en varias familias con OI.[5]

A pesar de esta asociación, en nuestro conocimiento, y haciendo un estudio de la bibliografía hasta la actualidad, **la ectasia corneal no ocurre comunmente en pacientes con OI.**

CATARATA ZONULAR:

Es un tipo de catarata infantil que se manifiesta como una opacidad cortical circunferencial y radial de aspecto pulverulento. Suele aparecer en los primeros meses de vida de forma bilateral, suele ser lentamente progresiva, y como el cristalino permanece relativamente transparente durante el período de desarrollo visual el pronóstico visual tras la cirugía es bueno.

OTROS

También, aunque con irregularidad y sin poder precisar la frecuencia de aparición, se han informado de casos de **hipermetropía, miopía progresiva por estafiloma posterior**[6], **embriotoxon posterior**, **desprendimiento espontáneo de la membrana de Descemet**[7], **hemorragias retinianas** tras pequeños traumatismos debidos a la fragilidad capilar causado por el colágeno anormal de las paredes vasculares y por los posibles trastornos de los factores de la coagulación y de la agregación plaquetaria[8], **neuritis retrobulbar** y de forma muy poco frecuente **glaucoma**.

A veces puede producirse una **atrofia óptica** como consecuencia de la compresión óptica del nervio o por **papiledema crónico**.

RECOMENDACIONES

No existe tratamiento para las escleras azules ni para el menor espesor escleral y corneal, pero se aconseja como medida preventiva, **la utilización de gafas protectoras de seguridad** por la mayor fragilidad ocular a los traumas y **evitar el frotamiento ocular**.

Pese a los posibles cambios estructurales del globo ocular de estos pacientes, no suele ser habitual la alteración funcional de la visión.

Bibliografía

- 1 Sánchez Salorio M, Díaz Llopis M, Benítez del Castillo JM, Rodríguez Ares MT. Manifestaciones Oftalmológicas de las Enfermedades Generales. LXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2001.170-171.
- 2.Mietz H, Kanser L, Green WR. Histopathologic and electron-microscopic features of corneal and escleral collagen fibers in osteogenesis imperfecta type III. Graefes Arch Clin Esp Ophthalmol. 1997;235:405-410.
- 3.Akira Kobayashi, Tomomi Higashide,Hideaki Yokogawa,Natsuko Yamazaki et al.In vivo laser confocal microscopy findings of a cornea with osteogenesis imperfecta.Clinical Ophthalmology.2014;8:429-433.
- 4.Kanser L,Mietz H,Green WR.Agenesis of Bowman's layer.A hystopatological study of four cases.Cornea 1993 12:163-170.
- 5..Beckh U, Schonherr U,Naumann GO.Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda.(in german) Klin Monbl Augenheilkd.1995;206:268-272.
6. Scott A, Kashani S, Toulter HM. Progressive myopia due to posterior estaphyloma in type I osteogenesis imperfecta.Int Ophthalmol .2005; 26:167-169.
- 7.Mark S.Gorovoy ,MD,Ian R Gorovoy ,MD, Saul Ullman,MD .Descemet Stripping Automated Endotelial Keratoplasty for Spontaneous Descemet Membrane Detachment in a Patient Whith Osteogenesis Imperfecta.Cornea 2012.;31:832-865.
8. Anuradha Ganesh, MD,Carole Jenny,MD,Jennifer Geyer,MD et al.Retinal hemorrhages in type I Osteogenesis Imperfecta after minor trauma.Ophthalmology 2004;111:1428-1431

PATOLOGÍA OTOLÓGICA EN LA OI

Dr. Ricardo Sanz Fernández

Especialista en Otorrinolaringología y jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Getafe (Madrid) desde junio de 1992 y Profesor asociado de la Universidad Europea de Madrid

Introducción

¿Qué es la osteogénesis imperfecta?

La osteogénesis imperfecta es una alteración genética del tejido conjuntivo causada por la mutación de uno de los 2 genes que codifican las cadenas alfa del colágeno tipo I

La molécula de colágeno tipo I está compuesta por 2 cadenas polipeptídicas alfa 1 y otra alfa 2 que conforman una triple hélice en cuyo interior se aloja una molécula de glicina, esencial en la estructura definitiva y diana final de las alteraciones genéticas

Según el tipo y la localización de la sustitución glicínica, el fenotipo varía desde afecciones leves hasta las más severas que incluyen incluso la muerte a edades tempranas de la vida ¹

Se clasifica en 4 tipos, siendo en el tipo I donde pueden aparecer las alteraciones otológicas.

La osteogénesis imperfecta tipo I, heredada de forma autosómica dominante es la forma más leve de la enfermedad, se caracteriza básicamente por presentar, escleróticas azules y aparición de fracturas no deformantes, que ocurren en la infancia y cesan después de la pubertad e hipoacusia.

Esta hipoacusia, que aparece en el 42-58 % de los pacientes, es de carácter progresivo y se inicia en la segunda o la tercera década de la vida, puede provocar pérdida de audición por lesión del sistema osicular a nivel del oído medio (Hipoacusia de transmisión) o por lesión del receptor auditivo localizado a nivel del laberinto coclear (Hipoacusia de percepción).

Aunque el laberinto vestibular comparte vecindad con el coclear, la aparición de vértigo es mucho menos frecuente que la sordera y su tratamiento no difiere del de los pacientes que no padecen la enfermedad ^{2,3}

Componentes y funcionamiento del oído

En el oído humano se encuentran alojados el órgano de la audición y del equilibrio. Los órganos receptores de la audición y el equilibrio se encuentran dentro de cavidades óseas, labradas en el hueso temporal o peñasco: el caracol para la audición y los conductos semicirculares y el vestíbulo para albergar a los órganos del equilibrio.

Dentro de los receptores auditivos, distinguimos el oído externo o vehiculador de la onda sonora; oído medio o transformador y amplificador de la señal acústica, integrado por el sistema timpano-oscicular (Tímpano, Martillo Yunque y estribo) y el oído interno o convertidor del estímulo sonoro en corriente eléctrica (Transductor acústico). La señal nerviosa es transmitida al cerebro por el nervio auditivo, que hará llegar el impulso nervioso al cerebro, donde se integrará la señal sonora y logramos la comprensión del lenguaje.

Tipos de Hipoacusia

El sonido, desde que es emitido en el exterior, hasta que es captado por nuestro cerebro, pasa por distintos pasos y transformaciones, encaminados a lograr la mejor calidad del mismo. Según el nivel donde se interrumpa parcial o totalmente la onda sonora, clasificaremos las hipoacúsias en:

- a) Hipoacúsia de Transmisión.- Cuando existe una interrupción en el camino de la onda sonora a nivel del Conducto Auditivo Externo, Membrana Timpánica, Cavidades del Oído Medio, Huesecillos y/o Ventana Oval, cuyo conjunto forman el Transformador Auditivo.
- b) Hipoacúsia de Percepción.- Cuando existe una alteración en la conducción a nivel del Transductor (Cóclea), el Conector (VIII par Craneal) o Analizador de la Sensación Sonora (Sistema Nervioso Central).
- c) Hipoacúsia Mixta.- Combinación de los anteriores tipos de hipoacusia.

La valoración de los test audiológicos, junto con las dificultades de entendimiento del lenguaje que presenta el paciente, nos permitirán determinar el grado de incapacidad auditiva.

Aunque clásicamente se denomina paciente hipoacúsico, a aquel que posee suficiente audición residual, con o sin audífono como para poder procesar bien la información lingüística por medio de la audición y paciente sordo al que tiene un trastorno auditivo tan importante, que no puede procesar información

lingüística por medio de la audición, utilice audífono o no, existen diferentes grados, expresados en la tabla 1, que nos orientarán, en el grado de pérdida auditiva del paciente

¿Cómo puede afectarse la audición en el paciente con Osteogénesis imperfecta?

La audición en la osteogénesis puede afectarse por fractura osicular o por alteraciones debidas a la composición o estructura del hueso

- *Fracturas del oído.*- Aunque el peñasco comparte todas las alteraciones óseas debidas a la osteogénesis imperfecta, al encontrarse dentro de la base del cráneo, no presenta fácilmente fracturas, solamente los huesecillos del oído medio , pueden fracturarse y provocar hipoacusia de transmisión brusca al producirse una discontinuidad de la cadena osicular.
- *Alteraciones secundarias a la distrofia del hueso*
 - Otoesclerosis.- Se define como una otodistrofia de la cápsula laberíntica provoca una fijación de la platina del estribo y por tanto una hipoacusia de transmisión, al no poderse transmitir la onda sonora del oído medio al oído interno.
 - Hipoacusia neurosensorial.- Esta hipoacusia perceptiva, que aparece en el 25 -60% de los pacientes, se caracteriza fundamentalmente por la disminución de la inteligibilidad del lenguaje; comienza con un descenso de las frecuencias agudas que va extendiéndose a las medias y graves. Parece producirse por una combinación de microfracturas, hemorragia y posterior invasión en la cóclea y sus alrededores por tejido fibroso.

¿Cuáles son las posibilidades terapéuticas para restablecer la función auditiva en los pacientes con osteogénesis imperfecta?

- *Tratamiento Médico.*- No existe en la actualidad tratamiento curativo de la enfermedad, siendo aún sintomático. Se ha conseguido mejorar el estado clínico con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos (pamidranato), intentado favorecer la formación ósea (GH) e inhibir a la vez la reabsorción ósea (Pamidranato). Actualmente la aparición de terapias con anticuerpos monoclonales (Denosumab) abren la posibilidad de mas opciones terapéuticas. En cuanto a la terapia medica en la patología otológica,

aunque no existen estudios que demuestren su efectividad, la mejoría del estado óseo general del paciente conllevará la mejora auditiva.^{4,5}

- **Adaptación de audífono.**- La adaptación de una prótesis auditiva de amplificación acústica (audífono), puede paliar el déficit auditivo tanto en las hipoacusias de transmisión como en las de percepción, que conservan una inteligibilidad suficiente como para obtener un rendimiento adecuado de la prótesis. Estas pueden estimular por vía aérea o por vía ósea, aunque tenemos que tener en cuenta que estas últimas prótesis, basadas en la estimulación directa de la cóclea por la vibración del hueso no están indicadas en la osteogénesis imperfecta por las dificultades de integración del tornillo de inserción o las vibraciones del hueso.
- **Cirugía del oído medio.**- La interrupción de la cadena osicular ,por fractura de alguno de los huesecillos, puede tratarse quirúrgicamente, restableciendo el sistema de transmisión mediante interposición de cartílago autólogo o prótesis biocompatibles. Cuando se produce fijación de la platina del estribo (Otoesclerosis) la estapedotomía laser creando un orificio donde se aloja la prótesis diseñada para provocar poca presión en el yunque permiten una cirugía que minimiza las posibles lesiones sobre la cadena durante la cirugía.
- **Implante de oído medio.**- En algunos casos en los que la no puede adaptarse el paciente a una prótesis convencional, los implantes de oído medio Vibrant colocando directamente el transductor sobre la ventana redonda representa una alternativa poco traumática ⁶
- **Implante coclear.**- En las hipocusias neurosensoriales profundas con importante alteración de la inteligibilidad, los implantes cocleares son una alternativa para la recuperación auditiva, pero siempre siendo consciente el paciente que tras la implantación es necesario una intensa reeducación auditiva y que los resultados dependerán de la edad, el tiempo de sordera y el posterior trabajo logopédico.

¿Cómo afecta la cirugía al paciente con osteogenesis imperfecta?

La fragilidad osicular en este tipo de pacientes hace que las maniobras quirúrgicas tengan que ser delicadas para evitar fracturas osiculares que agraven la hipoacusia del paciente, sin embargo si se tienen estas precauciones los resultados son superponibles a el resto de los pacientes..

Actualmente la tecnología laser nos permite, fundamentalmente en la estapedectomía realizar una cirugía mínimamente traumática, evitando fracturas inadvertidas durante consiguientes beneficios.

En la cirugía de los implantes cocleares, las alteraciones, que puedan presentar las cócleas de los pacientes con osteogénesis imperfecta, pueden dificultar la inserción de la guía de electrodos del implante por lo que la indicación debe ser precoz para mejorar la eficacia del dispositivo y realizar un estudio radiológico previo, para comprobar la permeabilidad de la espira coclear donde va alojado el electrodo estimulador ^{7,8}

Umbral auditivo	Grado de Incapacidad	Inteligibilidad del lenguaje
Menor de 25 dB	Ninguno	Sin problemas con voz baja
-40 dB	Incapacidad Leve	Sólo problemas con voz baja
-55 dB	Incapacidad Moderada	Frecuente dificultad con voz normal
-70 dB	Incapacidad Considerable	Frecuente dificultad con voz alta
-90 dB	Incapacidad Severa	Entiende a gritos o con amplificación
Mayor de 90 dB	Incapacidad Extrema	o suele entender ni siquiera con amplificación

Tabla 1

Bibliografía

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363:1377-5.
2. Streubel SO, Lustig LR. Cochlear implantation in patients with osteogenesis imperfecta. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 May;132(5):735-40
3. Márquez Dorsch F. J., Sanz Fernández R., Villazon Ruiz L. J., Fernández F.-Vega L.: "Osteogénesis imperfecta y otosclerosis". *Acta otorrinolaring. Esp.*1988, 39, 3 (163 –165).
4. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, Steiner Robert D Tratamiento con bifosfonatos para la osteogénesis imperfecta (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Gutierrez-Diez MP, Molina Gutierrez MA, Prieto Tato L, Parra García JL, Bueno Sanchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 (Suppl):107-117.
6. Colletti V, Soli SD, Carner M, Colletti L. Treatment of mixed hearing losses via implantation of a vibratory transducer on the round window. *Int J Audiol*. 2006;45:600-8.
7. Makizumi Y, Kashio A, Sakamoto T, Karino S, Kakigi A, Iwasaki S, Yamasoba T. Cochlear implantation in a patient with osteogenesis imperfecta. *Auris Nasus Larynx*. 2013 Oct;40(5):510-3.
8. Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, Snik AF, Mulder JJ, Mylanus EA. Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: imaging, surgery and programming issues. *Audiol Neurootol*. 2008;13(2):73-85.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL OI-HIPOFOSFATASIA

Dr. Ignacio Álvarez

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid. En la actualidad ocupa el puesto de Director Médico para Trastornos Metabólicos en Alexión para España y Portugal. Tras un tiempo dedicado a la clínica, Ignacio lleva más de 15 años trabajando en el campo del metabolismo óseo en enfermedades raras, y desde hace 7 participa en el desarrollo de tratamientos para dichas enfermedades.

Introducción

La hipofosfatasa (HFT) es una enfermedad rara, metabólica y hereditaria que se caracteriza por alteraciones en la mineralización de huesos y dientes, así como por otras complicaciones sistémicas como alteraciones de la función respiratoria, convulsiones, debilidad muscular, dolor óseo, calcificaciones a nivel renal, etc.

La HFT se produce por mutaciones que afectan al gen que codifica la fosfatasa alcalina no específica de tejido (FANET). La gravedad de la enfermedad está inversamente relacionada con la edad a la que aparecen las manifestaciones clínicas. Así, la mortalidad en recién nacidos y lactantes es elevada.

Incidencia y prevalencia

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la HFT en España. El único modelo existente para población europea estima una prevalencia de 1:300.000 para los casos graves de HFT.

Base genética de la enfermedad y etiología

La familia de las fosfatasas alcalinas humanas está formada por 4 isoenzimas. Tres de ellas se expresan sólo en un tejido del que adoptan el nombre (FA intestinal, FA placentaria y FA de células germinales). Los genes que codifican estas isoenzimas se localizan en el brazo largo del cromosoma 2. La isoenzima restante tiene una distribución más amplia por todo el organismo y por ello se la denomina FANET (aunque su presencia es mayor en hígado, hueso y riñón). El gen que codifica esta isoenzima se localiza en el brazo corto del cromosoma 1.

Hasta la fecha se han descrito unas 280 mutaciones del gen que codifica la FANET. La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. Esto unido al elevado número de mutaciones podría explicar la gran variabilidad clínica. Por lo general, las formas más graves de la enfermedad se asocian a una herencia recesiva mientras las menos graves se pueden asociar a herencia dominante o recesiva.

El papel fisiológico de la FANET en el hígado y en el riñón no es conocido. En contraste, se sabe que desempeña una función crítica en la regulación de la mineralización tanto en huesos como en dientes, así como en el metabolismo de la vitamina B6.

La disminución de la actividad de la FANET resulta en la acumulación de sus sustratos (pirofosfato inorgánico [PPi] y piridoxal 5' fosfato [PLP]). El PLP es la principal forma circulante de vitamina B6. El PPi es un potente inhibidor de la mineralización y puede originar osteomalacia, raquitismo y alteraciones dentales. Los niveles sanguíneos de calcio y fósforo pueden ser normales o estar ligeramente elevados.

Manifestaciones clínicas

La expresión fenotípica de la HFT es bastante variable y no se relaciona claramente con el genotipo (incluso dentro de una misma familia). Tradicionalmente la HFT se ha clasificado en función de la edad a la que aparecen las manifestaciones clínicas: HFT perinatal, HFT del lactante, HFT de la infancia e HFT de la edad adulta. No obstante, aunque la comunidad científica reconoce su utilidad didáctica también la considera arbitraria ya que la HFT puede ser una de las enfermedades genética con mayor variabilidad clínica.

La **HFT perinatal** ya se manifiesta durante el embarazo con una notoria hipomineralización del esqueleto y es la forma más grave de HFT. Puede detectarse durante el segundo trimestre del embarazo mediante ecografía, pero en este momento no puede distinguirse de otras displasias óseas como la osteogénesis imperfecta. Los hallazgos radiológicos son bastante característicos: el esqueleto puede aparecer sin apenas mineralización ósea. En caso de existir cierta mineralización, las alteraciones propias del raquitismo suelen ser evidentes. También es posible apreciar epífisis y metáfisis poco

mineralizadas, fracturas, espolones osteocondrales y alteraciones en la formación de la dentición. Tras el nacimiento es característico encontrar *caput membranaceum*, extremidades cortas y espolones osteocondrales. Se pueden producir convulsiones sensibles a la administración exógena de vitamina B6 por la acumulación de PLP y suelen ser un signo de mal pronóstico. Muchos niños con HFT perinatal nacen muertos o mueren al poco de nacer sobre todo por complicaciones respiratorias resultantes de la incompetencia de la caja torácica que no permite una expansión pulmonar adecuada.

Los pacientes con **HFT del lactante** empiezan a presentar manifestaciones clínicas entre el nacimiento y los 6 meses de edad. El desarrollo puede ser normal inicialmente y después evolucionar a un fracaso del crecimiento, raquitismo, hipotonía muscular, insuficiencia respiratoria y convulsiones. La hipercalcemia e hipercalciuria son frecuentes y pueden producir irritabilidad, mala alimentación, dolor abdominal, vómitos y riesgo de nefrocalcinosis. Inicialmente se pueden percibir unas suturas craneales amplias debido a la disminución de la mineralización del cráneo; sin embargo, los niños que sobreviven a la lactancia pueden sufrir una fusión prematura de dichas suturas (craniosinostosis) incluso con sensación de fontanela abierta por la hipomineralización del cráneo. El estudio radiológico puede revelar desmineralización esquelética generalizada y progresiva, incluyendo los rasgos típicos del raquitismo. Las deformidades óseas empeoran con el tiempo y pueden asociarse a fracturas. El pronóstico inicial de estos niños es incierto. Aproximadamente el 50% de los lactantes afectados fallece, sobre todo por compromiso e infección respiratoria debido a la afectación progresiva de la caja torácica. Otros, por motivos desconocidos, se recuperan de forma espontánea y constituyen la denominada HFT perinatal benigna.

La **HFT de inicio pediátrico** se define por el debut de la sintomatología después de los primeros 6 meses de vida y antes de cumplir los 18 años. Los pacientes pueden presentar huesos largos arqueados, estatura baja, fracturas, dolor óseo, dolor muscular y rigidez articular entre otros. Además de las piernas arqueadas los signos del raquitismo pueden incluir ensanchamiento metafisario con agrandamiento de muñecas, rodillas o tobillos, y cráneo braquicefálico. La pérdida prematura de la dentición primaria (antes de los 5 años de edad) es un signo precoz de HFT que a veces pasa desapercibido.

Los dientes se desprenden con raíz, sin dolor ni hemorragia. El motivo es la aplasia del cemento dental secundaria al déficit de FANET. Las radiografías de los huesos largos suelen mostrar defectos en el cartílago que se extienden desde la placa de crecimiento hasta la metáfisis que se describen como lenguas o zonas de radiolucidez. Si se produce craniosinostosis el cráneo puede ofrecer un aspecto de cobre batido en la radiografía. También es frecuente el retraso en el desarrollo motor. La deambulación puede verse retrasada por el raquitismo, mostrando una marcha característica debida a la debilidad muscular. Los síntomas pueden mejorar durante los primeros años de la edad adulta tras el cierre de los cartílagos de crecimiento, aunque las complicaciones físicas (como la dificultad para subir escaleras) suelen persistir. La **HFT de inicio en el adulto** suele aparecer durante la tercera o cuarta década de vida independientemente de haber disfrutado de buena salud al inicio de la edad adulta. Los pacientes pueden recordar haber sufrido manifestaciones de raquitismo que se curaron o pérdida precoz de la dentición primaria durante la infancia. Los pacientes pueden presentar dolor en pies, muslos y caderas por fracturas de estrés recurrentes. Otros signos y síntomas en el adulto incluyen osteopenia, osteoporosis, dolor musculoesquelético, pérdida precoz o extracción de la dentición adulta, artropatía por depósito de cristales que ocasionalmente producen ataques de pseudogota, calcificaciones periarticulares (sobre todo en los ligamentos de la columna vertebral) y, más raramente, hiperparatiroidismo primario. El estudio radiológico puede mostrar pseudofracturas indicativas de osteomalacia, junto con osteopenia generalizada y condrocalcinosis. Las pseudofracturas no tratadas adecuadamente con cirugía suelen evolucionar a fracturas completas con traumatismos mínimos. La afectación ósea puede empeorar gradualmente con el tiempo. Con ello, la incidencia de fracturas y dolor aumenta y se puede producir una incapacidad funcional significativa por múltiples fracturas recurrentes de mala consolidación. Casi todos los pacientes que presentan dolor óseo y articular refieren limitación en sus actividades cotidianas. Aproximadamente la mitad de ellos requiere la utilización de dispositivos de ayuda (bastón, andador, silla de ruedas) y muchos necesitan adaptar sus hogares a sus limitaciones.

Una forma adicional de HFT es la **odontohipofosfatasa**. Se la considera la forma menos grave de HFT y afecta sólo a la dentición, sin evidencias de afectación esquelética. Esta forma se caracteriza por la pérdida espontánea de dientes primarios con la raíz completa y/o caries significativa. Se produce por la ausencia de cemento en las raíces dentales. Los dientes anteriores, sobre todo los incisivos, son los más frecuentemente afectados.

Diagnóstico

Los niveles séricos bajos de FA son un rasgo distintivo de la HFT. Por lo general, la HFT puede diagnosticarse con bastante seguridad con la asociación de las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos y niveles séricos bajos de FA. Al valorar los niveles séricos de FA es importante comprobar que el rango de normalidad ofrecido es adecuado para la edad y género del paciente. En caso de duda el estudio genético puede confirmar el diagnóstico de HFT.

Laboratorio: nivel sérico bajo de FA, PLP plasmático alto y PPI sérico alto son marcadores bioquímicos de HFT. Cabe destacar que, a diferencia de otros raquitismos y de la osteomalacia, los niveles séricos elevados de PLP sólo se observan en la HFT. Dada su asociación específica con la HFT y su disponibilidad como prueba rutinaria (Vitamina B6), el nivel sérico elevado de PLP junto al nivel sérico bajo de FA es lo que más se utiliza para establecer el diagnóstico de laboratorio de la HFT.

En contraste a otros tipos de raquitismo u osteomalacia, los niveles séricos de calcio y fósforo no son bajos en la HFT. Por tanto, su determinación debe formar parte del diagnóstico diferencial. .

Radiología El estudio radiológico revela las alteraciones mencionadas en lactantes y niños con HFT (es decir, raquitismo, hipomineralización esquelética, espolones osteocondrales y craniosinostosis). Las fracturas de estrés en metatarsianos y las pseudofracturas femorales indican HFT del adulto.

Estudio genético: el estudio de las mutaciones del gen que codifica la FANET puede resultar muy útil en las formas menos graves de HFT y en aquellas en las que el laboratorio no sea concluyente.

Tratamiento de la HFT

En la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado para la HFT. Por ello el tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte. En niños puede ser necesaria la utilización de ventilación mecánica u otros soportes ventilatorios; la hipercalcemia puede requerir restricción de la ingesta de calcio, hidratación y administración de diuréticos del asa y de glucocorticoides; en caso de convulsiones puede ser necesaria la administración de vitamina B6; y la craniosinostosis puede requerir tratamiento quirúrgico. El tratamiento estándar de las fracturas en niños debería obtener una buena consolidación pero es necesario un periodo de estabilización mayor; en adultos puede ser necesaria la fijación quirúrgica. En todos los pacientes con HFT es necesario un cuidado dental experto con seguimiento riguroso.

Es importante destacar que la administración de bifosfonatos en pacientes con HFT debe evitarse ya que son análogos del PPI y disminuyen la actividad de la FA. La administración de vitamina D y suplementos minerales tampoco está indicada en pacientes con HFT a menos que se evidencien carencias importantes.

Investigación en HFT

Se han realizado varios intentos de terapia enzimática sustitutiva para restaurar la FA en niños con HFT potencialmente mortal. Diversos estudios han valorado la infusión de FA ósea procedente de pacientes con enfermedad de Paget y de FA extraída de placentas humanas sanas. Aunque ambas iniciativas obtuvieron algunos resultados en el corto plazo, sobre todo en los datos de laboratorio, no se observó una mejoría clínica mantenida ni de las alteraciones radiológicas. Se han publicado datos esperanzadores de otro intento de terapia enzimática sustitutiva con una proteína de fusión. El transplante de fragmentos óseos y de osteoblastos cultivados en un niño de 9 meses con HFT mejoró la mineralización esquelética y la supervivencia a largo plazo, pero la duración de los injertos fue baja. El transplante alogénico de médula ósea y células mesenquimales en un niño de 8 meses con HFT mejoró y estabilizó el cuadro respiratorio del paciente pero no produjo ninguna mejoría en las alteraciones esqueléticas. Se han realizado otros intentos para aumentar la biosíntesis de

FANET o para aumentar la actividad de la FA con cortisona, tratamiento a corto plazo con Zinc o Magnesio, y con PTH.

Bibliografía

1. Whyte MP. Chapter 22: Hypophosphatasia. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*. Elsevier; 2013.
2. Hickman Simmons J., Best Practices in: Recognizing and diagnosing hypophosphatasia. www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
3. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(Suppl 2):380-388.

2ª SESIÓN TEMÁTICA: ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS EN DESARROLLO

Moderador: Dra. María Pilar Gutiérrez Díez

TERAPIA CELULAR APLICADA EN OI

Dra. Blanca Gener Querol

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, y Pediatría, orientó desde épocas tempranas su formación hacia la Genética Clínica y Dismorfología. Ha sido responsable del Registro de Anomalías Congénitas del País Vasco y miembro del comité directivo de EUROCAT (European Surveillance of Congenital anomalies). Se ha formado en Genética Médica en el Hospital Necker-Enfants Malades de Paris y en la Unidad de Genética de la Universidad Pompeu Fabra/Parque de Investigaciones Biomédicas de Barcelona. Desde 2012 es jefa del Servicio de Genética en el Hospital Universitario Cruces en Vizcaya. Es actualmente coordinadora clínica del ensayo clínico independiente, nacional y multicéntrico de terapia celular que pretende demostrar la seguridad y el potencial efecto beneficioso del uso de células madre adultas en pacientes pediátricos con Osteogénesis Imperfecta (Código del Ensayo: TERCELOI. NCT02172885).

Dra. Clara Isabel Rodríguez López

Obtuvo su doctorado por la Universidad Autónoma de Madrid en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC) en Madrid. Ha dedicado su formación postdoctoral de 5 años en el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de EE.UU. a desarrollar proyectos de investigación relacionados con la manipulación genética en mamíferos. Posteriormente ha sido investigadora en el banco nacional de líneas celulares del Centro de Investigación Príncipe Felipe (Valencia), pionero en la investigación con células madre embrionarias humanas a nivel estatal. En la actualidad lidera el grupo de investigación de Células Madre y Terapia Celular del Instituto BioCruces/Hospital Universitario Cruces. La Dra Rodríguez es la investigadora principal de un ensayo clínico independiente, nacional y multicéntrico de terapia celular que pretende demostrar la seguridad y las ventajas del uso de células madre adultas en pacientes pediátricos con Osteogénesis Imperfecta (Código del Ensayo: TERCELOI. NCT02172885).

Las células madre mesenquimales (MSCs) son células multipotentes que pueden diferenciarse fácilmente a osteoblastos, condrocitos y adipocitos.

Pueden obtenerse de distintos tejidos del individuo, ser expandidas in vitro, son muy poco inmunogénicas y muestran una especial capacidad de migración hacia los tejidos dañados. El primer ensayo clínico basado en MSCs se realizó hace más de 15 años y en la actualidad las MSCs adultas se han utilizado en numerosos pacientes sin que se haya reportado ningún efecto adverso. El conjunto de estas características hace que la osteogénesis imperfecta (OI) sea una enfermedad candidata en la que las MSCs puedan tener un efecto beneficioso. En la OI debida a mutaciones en heterocigosis en los genes COL1A1 y COL1A2, los osteoblastos son incapaces de sintetizar y transferir fuera de la célula la cantidad y/o calidad adecuada de colágeno tipo 1, dando lugar a una matriz ósea deficiente que predispone a fragilidad ósea aumentada. Se ha descrito que individuos mosaicos (es decir, que en un mismo individuo coexisten líneas celulares genéticamente diferentes) para formas autosómicas dominantes de OI muestran una función esquelética normal a pesar de que hasta el 75% de los osteoblastos presentan mutaciones en el gen COL1A1. Lo que sugiere que la presencia de una baja proporción de osteoblastos normales en pacientes de OI sería suficiente para normalizar la función del tejido esquelético.

Por otro lado, la terapia celular basada en la infusión de MSCs en modelos murinos de OI ha mostrado resultados muy prometedores en cuanto al aumento de la densidad ósea y la consecuente disminución del número de fracturas y anomalías esqueléticas. De igual manera, los primeros ensayos clínicos realizados en niños, hace más de una década, resultaron en un incremento transitorio en la densidad ósea, en la velocidad de crecimiento longitudinal y en una disminución del número de fracturas. Sin embargo, el planteamiento de estos primeros ensayos conllevaba además el riesgo asociado a la instauración de un tratamiento inmunosupresor.

Por lo tanto, partiendo de la evidencia de la escasa inmunogenicidad que presentan las MSCs adultas, hemos propuesto que niños con OI causada por mutaciones COL1A1 y COL1A2 podrían beneficiarse de la terapia celular alogénica basada en células madre, de un donador histocompatible, sin tener que someterse a ningún tratamiento inmunosupresor previo.

En abril de 2014, se ha iniciado en el Hospital Universitario Cruces un ensayo clínico piloto independiente y multicéntrico cuyo código es TERCELOI ("Terapia

celular basada en células madre mesenquimales aplicada a pacientes con osteogénesis imperfecta”) que pretende demostrar la seguridad y la eficacia de la terapia celular basada en dos infusiones de MSCs inmunológicamente compatibles en pacientes pediátricos que sufren formas graves de OI, no sometidos a ningún tratamiento inmunosupresor. NCT02172885

CÉLULAS MESENQUIMALES MODIFICADAS: HACIA NUEVAS TERAPIAS PARA LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Dra. Arantzazu Alfranca González

Licenciada en Medicina y Cirugía en 1992 por la Universidad Complutense de Madrid, realizando posteriormente su formación como Especialista en Inmunología en el Hospital de La Princesa. Finalizó sus estudios de doctorado en 2002 y fue merecedora del Premio de la Fundación S. Nicolás a la mejor Tesis Doctoral en Medicina. Durante su etapa posdoctoral ha llevado a cabo su actividad investigadora en diversos centros de primera línea, como el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). En 2012 se incorporó al Instituto de Salud Carlos III. Durante su carrera investigadora, la Dra. Alfranca ha trabajado en el estudio de la expresión y regulación de genes endoteliales implicados en inflamación, respuesta inmune y vascularización en condiciones de hipoxia, así como en biología tumoral. Desde su incorporación al Instituto de Salud Carlos III, su investigación está centrada en el análisis de los mecanismos de diferenciación ósea, tanto a nivel fisiológico como patológico. Dentro de esta área de investigación, está desarrollando vectores para mejorar la capacidad osteogénica de células madre mesenquimales, enfocados al tratamiento de enfermedades que cursan con defectos óseos, como la osteogénesis imperfecta.

3ª SESIÓN TEMÁTICA: TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Moderador: Dr. José Ignacio Parra García

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS HUESOS LARGOS EN LA OI

Dra. Ana María Bueno Sánchez

Cirujana traumatóloga, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca. Ejerce su actividad profesional en el Hospital Universitario de Getafe (Madrid), donde tiene a su cargo a un numeroso grupo de pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

La OI actualmente, tanto la enfermedad como sus pacientes, no tiene nada que ver con la OI de hace 20 o 25 años. No es tanto tiempo... Recuerdo perfectamente cuando conocí a mi primer paciente con OI en mi quinto año de residencia. Creí pues así me dijeron, que posiblemente sería mi único paciente con esta enfermedad rara. Recuerdo aquel paciente y pienso con tristeza que ahora, 24 años después, habría sido otra cosa su vida.

El tratamiento médico con bisfosfonatos y el quirúrgico con los clavos intramedulares telescópicos han modificado significativamente la historia natural de la enfermedad.

La investigación del tratamiento médico busca otras alternativas más seguras, más eficaces y sobretodo más fisiopatológicas hasta que podamos corregir la mutación genética que produce la enfermedad. Después de los bisfosfonatos se ha iniciado el tratamiento con anticuerpos monoclonales como el denosumab del sistema RANK-RANKL, que apunta a ser la terapia del futuro, del futuro inmediato. El descubrimiento de otros anticuerpos, como los que actúan sobre el sistema WNT de la beta –catenina, los antiesclerostina, inductores de la activación osteoblástica en la formación de colágeno, como tratamiento de la enfermedad, es otro aspecto, sin duda muy prometedor.

Otras vías de investigación son las dirigidas a la diferenciación de células madre en osteoblastos productores de colágeno sano y la terapia molecular sustitutiva. Éste puede ser el tratamiento futuro resolutorio de la OI, a

falta, repito de la terapia génica. En muchas enfermedades genéticas ya se está aplicando, algunas desde hace mucho tiempo y otras más recientemente: la diabetes o la hipofosfatasia, por ejemplo.

Cuando estos tratamientos sean absolutamente eficaces la cirugía sólo será necesaria para las fracturas o para corregir las pocas deformidades con las que nazca el bebé.

Efectivamente, los conceptos cambian y los médicos especialistas, los traumatólogos, poco a poco también vamos cambiando: pensamos más en esta patología como diagnóstico probable y consideramos más veces la opción del tratamiento quirúrgico, para la mejora de la calidad de vida de los pacientes que la sufren. Los traumatólogos, decidimos con más frecuencia que el tratamiento quirúrgico puede ser beneficioso y permitiría a estos pacientes salvar algunos eslabones en la cadena de dependencia física: de la cama a la silla, de la silla a los bastones, dejar éstos y caminar de forma independiente y por último poder practicar deportes más allá de la natación.

Pero a la hora de realizar este tratamiento que les pone de pie y les permite caminar, es imprescindible recordar que los pacientes con OI tienen un hueso extremadamente frágil, con trabéculas óseas escasas y corticales muy finas. No podemos aplicar los mismos criterios de tratamiento que aplicaríamos en un paciente sano. *El hueso con OI presenta un característico y peculiar comportamiento biológico que contraindica el tratamiento ortopédico y quirúrgico, que se aplicaría en un hueso sano.* Esto exige una técnica quirúrgica metódica y cuidadosa sopesando siempre la respuesta del hueso, es decir, la cirugía debe evitar la exposición del hueso con OI a una nueva situación de fractura, porque ésta supondría descarga e inmovilización lo cual agravaría la situación de osteoporosis ya existente, nuevas fracturas y mayor deformidad.

Con la mejoras conseguidas gracias al tratamiento médico, el objetivo actual de la cirugía es dar a los pacientes la estabilidad y fuerza necesaria para sostenerse, desplazarse y relacionarse con el medio y con la gente y para que cuando la terapia futura les alcance, sus huesos y articulaciones estén en la situación anatómica y funcional más correcta en la que puedan desempeñar su función.

El hueso recto con un clavo resistente en su interior, permite la carga sobre su eje con más seguridad que si está curvo o es débil. El conocimiento del comportamiento biológico del hueso con OI ha permitido seleccionar el tipo de síntesis para corregir fracturas, deformidades de los huesos largos y la coxa vara tan invalidante, sin el riesgo de provocar o facilitar nuevas fracturas. En el paciente en crecimiento un clavo telescópico resuelve el problema del aumento de longitud del hueso enclavado.

Hay situaciones del aparato locomotor aún no resueltas mediante la cirugía: la protrusión acetabular, la hiperlaxitud articular, etc., pero la cirugía actual nada tiene que ver con los enclavamientos múltiples a cielo abierto de Sofield. La cirugía percutánea, o los clavos telescópicos en huesos largos, o la corrección de la coxa vara, son técnicas quirúrgicas actuales que facilitan la corrección ósea y permiten la carga precoz. Si mi primer paciente con OI hubiera nacido 24 años después su vida habría sido sin duda muy diferente.

TRATAMIENTO DE LA ESCOLIOSIS DE INICIO PRECOZ EN LA OI

Dr. Norberto Ventura Gómez

Cirujano ortopédico y traumatólogo del Hospital San Juan de Dios de Barcelona.

IMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Prof. Rafael García de Sola

Estudió Medicina en Granada, donde obtuvo el Premio Extraordinario de la Facultad de Medicina y el Premio Nacional Fin de Carrera al mejor expediente de las Facultades de Medicina. Se formó como especialista en Neurocirugía en la Clínica Puerta de Hierro. Es doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid y profesor Adjunto Numerario de Cirugía en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid desde 1980. Desde 1994 es profesor titular de la UAM y jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital de La Princesa. En abril de 2010 obtuvo la acreditación para el Cuerpo de Catedráticos de Universidad. Desde mayo de 2011 es Catedrático de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Fue responsable de la Unidad de Neurocirugía y Coordinador de las Neurociencias Clínicas del Grupo Hospitales de Madrid desde 1990 hasta marzo de 2011. Continúa su actividad médico-quirúrgica privada en los Hospitales Ntra. Sra. del Rosario y La Beata María Ana de Jesús. Es presidente de la Sociedad de Neurocirugía de la Comunidad de Madrid (SONCAM) y ha sido fundador y presidente y de la Sociedad Española de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica (SENFEE).

NUESTRA EXPERIENCIA EN LA CIRUGÍA DE LA CADERA DEL ADULTO CON OI

Dr. José A. Álvarez Ibarrola

Dr. Luis Novoa Rodríguez

LA CADERA EN LA OSTEÓGENESIS IMPERFECTA

Dr. José Miguel Guijarro Galiano

FIGURA 1.

COLÁGENO

- ⦿ ES EL PRINCIPAL COMPONENTE ORGÁNICO DE LA MATRIZ DE LOS TEJIDOS CONECTIVOS.
- ⦿ DETERMINA LA FUERZA TENSIONAL DE LOS TEJIDOS CONECTIVOS.
- ⦿ PROPORCIONA EL ARMAZÓN ÓSEO.

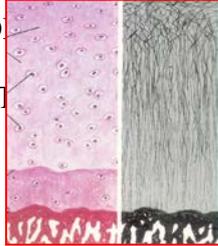


FIGURA 2.

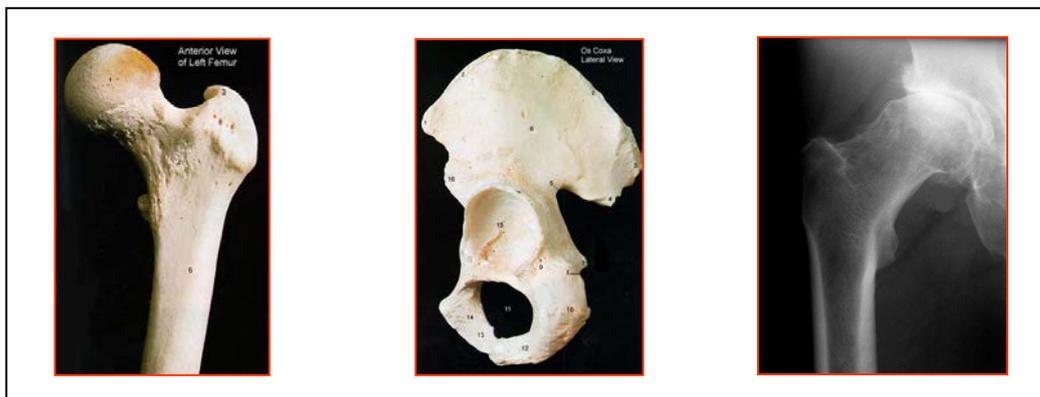


FIGURA 3.

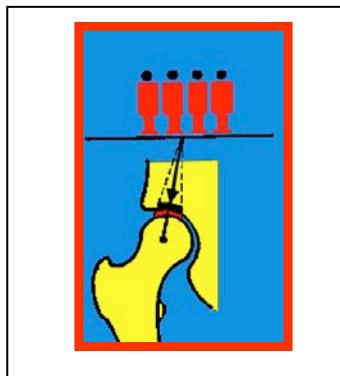


FIGURA 4.



FIGURA 5.



FIGURA 6.

- ⊙ DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA.
 - Deformidad torácica
 - Atrofia muscular
- ⊙ INCREMENTO DEL RIESGO DE HIPERTERMIA MALIGNA.
- ⊙ POSIBILIDAD DE DEFORMIDADES CERVICALES O RIESGOS EN LA INTUBACIÓN.

FIGURA 7.

- ⊙ FRACTURAS PREVIAS (de codo, y del fémur)
- ⊙ DEFORMIDADES (secundarias a las fracturas, y ausencia de referencias anatómicas)
- ⊙ FRAGILIDAD ÓSEA (posibilidad de fragmentación ósea durante la cirugía)
- ⊙ CANAL FEMORAL ESTRECHO (imposibilidad de implantar una prótesis por problemas de diseño)
- ⊙ PROTRUSIONES ACETABULARES (necesidad de relleno con hueso)

FIGURA 8.

- REGLA DE ORO
- SUAVIDAD QUIRÚRGICA
 - METICULOSIDAD DE TODOS LOS MOVIMIENTOS.
 - MÍNIMO TIEMPO QUIRÚRGICO
- ⊙ CUALQUIER MANIOBRA INTESPECTIVA PRODUCE ROTURA DEL HUESO.

FIGURA 9.

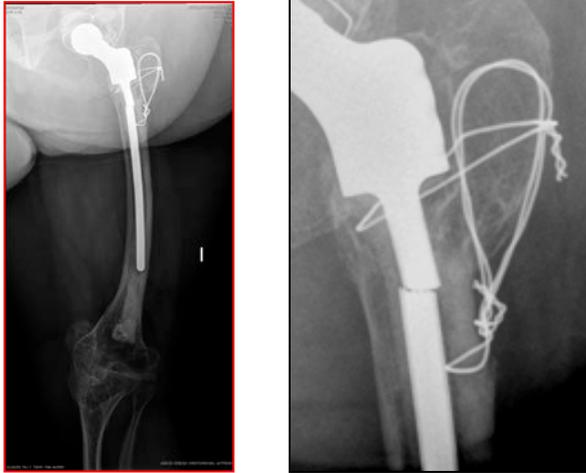
SEXO AÑO NACIMIENTO	FRACTURAS PREVIAS	ESTATURA	Fecha Cirugía	Vástago	Cotilo	Acortamiento o previo	Población	
MUJER 1960	Múltiples Fractura Cadera. OI	Baja	PTC Primaria 2001 Recambio 2010	A medida cementado Wadermar- Link	Polietileno cementado nº 38 Wadermar- Link	No	Madrid	
MUJER 1950	Múltiples OI	Normal	PTC ambas 2003	Primaria caderas	Cobra no cementado Bilateral Biomet	Rinloc No cementado nº 52 y nº 54 Biomet	No	Murcia
MUJER 1984	Múltiples Fractura cotilo OI	Baja	PTC 2007	Primaria	Cobra no cementado Biomet	Rinloc No cementado nº 50 Biomet	1,5 cm	Burgos
MUJER 1945	Múltiples Fractura cadera OI	Baja	PTC 2009	Primaria	Versys cementado largo Zimmer	Trilogy Zimmer No cementado Nº 48	4,5 cm	Madrid
HOMBRE 1949	Múltiples Fractura cadera	Baja	PTC 2010	Primaria	Lubinus nº2 cementado Wadermar- Link	Plasmacup Braun No cementado Nº 54	5 cm	Cantabria

FIGURA 10



Fecha 09-10-2001 (postquirúrgica).

FIGURA 11.



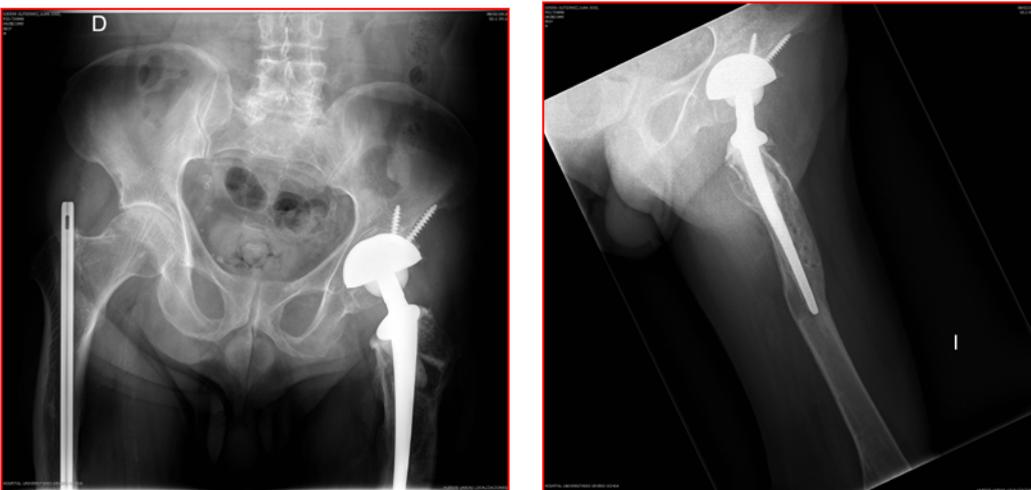
Fecha 08-05-2010. (Rotura del vástago)

FIGURA 12



Fecha 25-09-13 (control recambio PTC)

FIGURA 13



Fecha cirugía 07-10-2010

FIGURA 14



Fecha 12-11-2013

4ª SESIÓN TEMÁTICA: FISIOTERAPIA Y TERAPIAS DE APOYO EN OI

Moderador: Dra. Ana Bueno Sánchez

FISIOTERAPIA EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Dña. Sara Nunes Hernández

Diplomada en Fisioterapia por la Universidad Complutense de Madrid, experto en Fisioterapia Neurológica y máster de Investigación en Cuidados. Desde enero de 2013 es fisioterapeuta de la Asociación de Osteogénesis Imperfecta OI España (Ahuce), donde ejerce como fisioterapeuta con dedicación exclusiva a la osteogénesis imperfecta y como docente del curso de formación de asesores escolares de Ahuce.

La Comisión Europea de Salud Pública definió en 2009 como “raras a aquellas enfermedades, incluidas las de origen genético, que son crónicamente debilitantes o potencialmente mortales y las cuales tienen tan poca prevalencia que se necesitan esfuerzos especiales combinados para combatir las”. Para ello, toma como prevalencia la de 5 de 10.000, la misma que usó el “Programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes” (1999 - 2003), aprobado por el Consejo y el Parlamento Europeo. Sin embargo, estas enfermedades raras (EERR) afectan a un gran número de personas en su conjunto pues, según la OMS, existen cerca de 7.000 enfermedades raras que aquejan a un 7% de la población mundial. En total, se estima que en Europa existen en torno a 27 millones de personas con EERR. En España son 3 millones, de los cuales, entre 3000 y 4700 personas están afectadas por osteogénesis imperfecta (OI), cuya prevalencia oscila entre 1/10.000 y 1/15.000.

Uno de los mayores problemas con los que se encuentra una persona con una ER es el desconocimiento. La mayor parte de las veces se suele tardar mucho tiempo en llegar a un diagnóstico certero. En ocasiones ese tiempo se dilata más de 10 años a pesar de que 2/3 de las EERR debutan antes de los 2

años de edad, en la mitad de los afectados existe un compromiso del pronóstico vital y 1/3 presenta alteraciones motrices, sensoriales y/o cognitivas. Las EERR suelen ser crónicas y degenerativas y presentan grandes dificultades en el acceso al tratamiento, debido no solo a la escasez de recursos y los elevados costes, sino a que una parte importante de los afectados por EERR son socialmente invisibles, ya que su patología no es evidente ante la comunidad.

La OI es una patología que pertenece al grupo de las EERR que consiste en la inadecuada formación de los huesos a causa de una mutación genética que altera la forma y rigidez de los huesos. Se trata de una enfermedad crónica e incurable.

Su amplio abanico de manifestaciones clínicas va desde las muy leves a las muy graves. La principal característica de las personas afectadas de OI es la frecuente aparición de fracturas óseas. También aparecen síntomas como deformaciones esqueléticas, articulaciones hiperextensibles, alteraciones de tono muscular, escoliosis, escleróticas azuladas, dentinogénesis imperfecta, temperatura corporal elevada, sudoración excesiva, dolor crónico o pérdida de audición. Estos signos tienen una gran variabilidad: no aparecen con la misma intensidad ni frecuencia en todos los casos, ni debutan simultáneamente en todos los afectados. Las dificultades que presentan los afectados en las actividades de la vida diaria y en el desempeño de su actividad social y laboral constituyen en ocasiones barreras infranqueables en ausencia de un adecuado tratamiento.

Entre las deformidades más frecuentes que nos encontramos en afectados por OI, encontramos las alteraciones morfológicas de la caja torácica (pectus excavatum y pectus carinatum), acuñaamientos vertebrales, escoliosis, incurvación de huesos largos, pie plano, cara triangular y en algunos casos, impresión basilar. Estas deformidades no son corregibles mediante tratamiento conservador en la medida en que la fisioterapia no es capaz de modificar estructuras óseas maduras, sin embargo resulta de gran utilidad para incidir sobre las consecuencias de dichas deformidades.

Las repercusiones de la sintomatología de un afectado por OI se agrupan básicamente en 3 aspectos básicos: dolor, deformidades y movilidad

reducida. Estos tres factores están directamente relacionados, de manera que cuando uno de ellos mejor, necesariamente mejoran los demás. Sin embargo, esta interrelación, en ocasiones, hace que se establezcan círculos viciosos en los que es muy complicado restablecer la normalidad. La fisioterapia puede intervenir beneficiosamente en la mejora de la potencia muscular, la coordinación, el equilibrio, los rangos articulares, la prevención de alteraciones musculoesqueléticas y el aumento de la funcionalidad.

Los efectos terapéuticos del ejercicio físico benefician a los sistemas musculoesquelético, neurológico, cardiovascular (aumentando la tolerancia al esfuerzo), respiratorio (mejorando volúmenes y capacidades pulmonares), y el desarrollo psicomotor. Asimismo, el ejercicio físico contribuye a la disminución del dolor, previene la progresión de las deformidades y evita el inmovilismo y sus consecuencias (como las úlceras por presión, el estreñimiento, el desacondicionamiento físico, las contracturas periarticulares, la pérdida de elasticidad, la atrofia muscular o la presencia de fenómenos tromboembólicos). Es por ello que los programas de rehabilitación deben pautarse y aplicarse por profesionales especializados en el manejo de la enfermedad, de forma individualizada para cada persona y adaptándolo en cada momento tanto a las necesidades clínicas como las del entorno social y familiar del afectado. La formación especializada del fisioterapeuta en esta materia es primordial por las características propias de una patología de baja prevalencia.

La atención en fisioterapia beneficia tanto a la persona afectada como al entorno familiar, ya que el resultado de las actuaciones que se producen en este campo se traduce en una mejora la calidad de vida del afectado y su familia, favoreciendo su integración social y el pleno desarrollo de la persona.

Cuando una persona con OI o cualquier otra ER se pone en contacto con un fisioterapeuta, lo primero que busca es comprensión y acogimiento. Más adelante se busca el conocimiento del profesional sobre la patología en cuestión. Cuando esta situación se produce, el profesional sanitario tiene solo 2 opciones:

- Tratar al paciente, asesorándose si es necesario sobre la patología y su manejo a través de literatura médica, asociaciones, otros profesionales con experiencia, etc.

- Derivar al paciente a otro profesional. Según la ley 44/2003 de Ordenación de Profesiones Sanitarias, *“el profesional sanitario puede ejercer el derecho de renunciar a prestar atención sanitaria (...) solo si ello no conlleva desatención”*. Por tanto, si no somos capaces de encontrar un profesional que se haga cargo del tratamiento del paciente, deberemos tratarlo nosotros mismos. La opción de rechazar al paciente no existe en España según la legislación vigente ni los códigos deontológicos y de buena praxis.

Es precisamente por esta dificultad de acceso a tratamiento de fisioterapia que en numerosas ocasiones se encuentran los afectados por OI, que AHUCE gracias a la participación y el interés voluntario mostrado por muchos profesionales a lo largo de la geografía española, cuenta con un banco de recursos humanos a los que poder acudir. En la actualidad contamos con más de 80 fisioterapeutas que han trabajado o trabajan en la actualidad con afectados de OI. Esta red se configura como algo vivo, donde se trabaja de forma horizontal y multidireccional. De esta manera se configura un cuerpo de conocimiento sobre una patología poco frecuente basado en la evidencia clínica.

Los objetivos terapéuticos de la fisioterapia van encaminados a paliar todas aquellas situaciones físicas que mermen la calidad de vida de los afectados, a mejorar aquellos aspectos que redunden en una mejora de su situación clínica y funcional y a empoderar al paciente y dotarle de recursos para ser un mejor gestor de su propia salud. La Educación para la Salud (EpS) en pacientes con patologías crónicas es fundamental para obtener unos niveles óptimos de autonomía y bienestar, precisamente porque tener una deficiencia no necesariamente quiere decir ser discapacitado ni minusválido.

Dentro de la gran variabilidad clínica de la OI, nos encontramos que los pacientes pueden encontrarse en 3 situaciones clínicas definidas:

1. Fase aguda en la que ha habido una fractura reciente y/o va a pasar por un proceso quirúrgico. Habrá una inmovilización total o parcial de duración determinada en función de las características propias de cada paciente. En los casos en los que se planifica una cirugía es de vital importancia realizar un tratamiento

preoperatorio que incluirá técnicas respiratorias, especialmente en aquellas personas con patología pulmonar previa, y tratar la cicatriz para que ésta no derive en un queloide. Además será adecuado realizar movilizaciones suaves de las zonas no afectas, realizar un buen control postural evitando actitudes viciosas, retrasar la atrofia muscular mediante el trabajo isométrico de la musculatura y fomentar las medidas antiedema.

2. Fase de recuperación tras una fractura o una intervención quirúrgica. La fisioterapia se debe iniciar cuanto antes para prevenir complicaciones y comenzar la rehabilitación lo antes posible. En aquellos casos en los que la inmovilización suponga encamamiento, deberemos tratar de verticalizar al paciente lo antes posible y reiniciar la carga, para favorecer la correcta consolidación ósea y para facilitar la reeducación del patrón de marcha. Además deberemos insistir en recuperar la masa muscular, mejorar la propiocepción y encaminar las tareas hacia objetivos funcionales.
3. Fase estable, de mantenimiento, interfracturas. Este momento es el más adecuado para generar hábitos saludables y establecer acciones estratégicas de EpS. Mantener una buena forma física gracias a la práctica regular de trabajo aeróbico a intensidad moderada es un factor de protección frente a la aparición de nuevas fracturas y el desarrollo de otras alteraciones asociadas. Además es el momento idóneo para dotar al paciente de aptitudes que incidan en un autocuidado y vigilancia de su salud, enseñándole a reconocer y manejar signos anómalos y técnicas de caída que minimicen el riesgo de lesión.

A pesar de las numerosas diferencias entre las 3 fases, hay un rasgo que puede aparecer en cualquiera de ellas: el dolor. Existen multitud de estrategias para abordar el dolor. Sin duda, las más eficaces son aquellas basadas en la prevención. La elección de una técnica u otra dependerá del paciente, su situación clínica, el profesional implicado, y las experiencias

previas de éxito o fracaso. El dolor propiamente dicho, también puede ser paliado desde múltiples vías, y cada paciente responderá mejor a unas técnicas u otras. Sin embargo la herramienta más útil es reconocer y evitar los factores desencadenantes o perpetuantes del dolor. La fisioterapia no es la única disciplina que aborda el dolor, sino que forma parte de un gran abanico terapéutico compuesto por muchas otras disciplinas biomédicas.

La OI no es una patología progresiva, pero sí lo son sus consecuencias. Es por ello que existen algunas diferencias entre los adultos y los niños. En las personas de más edad las consecuencias que pudieran derivarse de la patología ya se han desarrollado, además de que la práctica de actividad física es menor. En un adulto sano el esqueleto humano se renueva aproximadamente un 7-8% anual. Sin embargo, en las personas con OI el remodelado es más lento, lo que condiciona mayor riesgo de fracturas especialmente en aquellos momentos en los que la incidencia de osteoporosis aumenta de forma natural, como sucede en las personas de más edad. Es por ello que en los adultos son más prevalentes problemas asociados como las úlceras por presión, el estreñimiento, el sedentarismo, la osteopenia y grados variables de atrofia muscular.

Cabe mencionar de forma destacada la situación de embarazo y puerperio. Un embarazo supone una sobrecarga mecánica (importante especialmente en la zona lumbar), metabólica, cardíaca, respiratoria, y en general para los demás órganos y sistemas. El desarrollo del feto en el útero materno provoca la anteriorización del centro de gravedad del cuerpo, que es compensado con un aumento de la lordosis lumbar de la madre. Durante el primer trimestre de gestación se produce un aumento de la relaxina hasta llegar a un nivel que se mantiene constante justo hasta unos días antes del alumbramiento, en el que vuelve a ascender. La relaxina es una hormonal que provoca el ablandamiento de estructuras ligamentosas. Todos estos factores, sumados a la ganancia de peso, pueden dar lugar a lumbalgias mecánicas o a lumbalgias por compresión de raíces nerviosas, con la consiguiente disminución de la movilidad y el aumento de dolor. Este ablandamiento de estructuras es de gran importancia en mujeres con OI, puesto que podría condicionar la aparición de lesiones óseas, musculares y/o ligamentosas. Es de

vital importancia en estos casos mantener un buen tono abdominal y de musculatura de raquis, mejorar la dinámica respiratoria, tener una buena higiene postural, flexibilizar la columna vertebral y la pelvis además de conservar o instaurar hábitos deportivos que incluyan la práctica de actividad aeróbica a intensidad moderada al menos 3 días en semana.

Para concluir diremos que los afectados por OI, en términos generales, pueden hacer las mismas cosas que las demás personas de su edad, aunque en ocasiones haya que utilizar métodos diferentes. Es además muy importante escuchar sus opiniones sobre sus capacidades y sus limitaciones.

Para lograr la óptima calidad de vida de los afectados por OI debemos trabajar formando parte de un equipo interdisciplinario, compuesto por todas aquellas personas que intervengan en el proceso asistencial del paciente. La importancia y riqueza del trabajo en equipo radica en su variedad. Son personas que trabajan juntas para resolver un mismo problema unificando criterios. A medida que se trabaja en un equipo interdisciplinario, se van creando y aplicando nuevos conocimientos y se llega a una convergencia, lo cual se traduce en resultados positivos para el paciente.

NUEVOS “VIEJOS” CONOCIDOS EN EL TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

DÑA. Ester Márquez Sánchez

Diplomada en Fisioterapia, máster en Patología Neurológica y postgrado en Terapia Manual Ortopédica para Fisioterapeutas por la Universidad Complutense de Madrid. Desde septiembre de 2011 a abril de 2014 trabajó en el Laboratorio de Análisis de Movimiento del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid en el proyecto Análisis Tridimensional de la Marcha en Osteogénesis Imperfecta. Desde abril de 2014 trabaja en el Laboratorio de Biomecánica y Ayudas Técnicas del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.

D. Sergio Lerma Lara

Fisioterapeuta del Laboratorio de Biomecánica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid).

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo causada por un defecto cuantitativo o cualitativo en la síntesis del colágeno. En la muchos de los casos son mutaciones en las cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo I, concretamente en los genes localizados en los cromosomas 7 y 17 respectivamente. Su principal característica clínica es la fragilidad ósea persistente, que conduce a la aparición de múltiples fracturas y otra serie de características clínicas tales como: reducción de la matriz ósea y mala mineralización, baja estatura, deformidad esquelética progresiva, dentinogénesis imperfecta, esclerótica azul, hiperlaxitud articular, hipotonía muscular y sordera en etapa adulta.^{1,2,3}

La primera clasificación que existió en OI fue descrita por Sillence en el año 1979, que prestó especial atención a los aspectos clínicos, radiológicos y genéticos que dividieron la enfermedad en 4 subtipos principales (I-IV). Después del año 2006, se identificaron otras mutaciones en los genes CRTAP, FKBP10, LEPRE1, PLOD2, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7, WNT1, BMP1, and TMEM38B, asociados a fenotipos recesivos de OI, y la mutación del gen IFITM5 asociado a un fenotipo de genes dominantes.^{1,4}

La OI ha presentado un campo de investigación muy amplio con diferentes tipos de tratamiento que aún continúan buscando resultados sobre la evolución

de la enfermedad. No existe un tratamiento estandarizado, a menudo resulta ser experimental, consistiendo en terapia física, intervención quirúrgica y medicación con el uso de bifosfonatos.⁵

Dentro del tratamiento de fisioterapia se debe aprender, al igual que en otras profesiones sanitarias, la evaluación mediante un sistema que ayude a asumir una perspectiva biopsicosocial en el tratamiento y evaluación de un paciente. La CIF (Clasificación Internacional del Funcionamiento) es un modelo que integra características biomédicas y sociales de la discapacidad y asume un modelo biopsicosocial como marco conceptual. Con la herramienta, el funcionamiento de los pacientes, que incluye componentes como la función, estructuras corporales, actividades y participación, se convierte en uno de los puntos más importantes desde la perspectiva médica. El principal foco de interés de la CIF es el funcionamiento y la discapacidad de los individuos, no clasifica personas sino que describe la situación de un individuo respecto a su estado de salud y recoge también la evaluación del individuo desde un punto de vista a nivel psicológico y personal.⁶

Las manifestaciones clínicas en el tratamiento de fisioterapia van encaminadas a trabajar alteraciones ortopédicas, inestabilidad articular y debilidad muscular, componentes que entran dentro de la estructura-función-participación que recoge una parte de evaluación de la CIF. Además, los factores psico-sociales son importantes a tener en cuenta también por parte del fisioterapeuta, trabajando características comunes de la enfermedad como pueden ser conductas de miedo-evitación, catastrofismo y Kinesiofobia.

Una característica importante en la evolución de la OI es la deformidad esquelética que conduce a alteraciones en el brazo de palanca osteoarticular, pudiendo provocar alteraciones en la marcha, aumento en el estrés muscular y articular en la rodilla y/o cadera, aumento de la probabilidad de fractura (arquitectura ósea) y desarrollo de fenómenos degenerativos a nivel precoz. Gage JR, objetiva que el brazo de palanca flexible condiciona la marcha del paciente y genera “compensaciones en otros planos del espacio” y con el paso del tiempo deformidades óseas.⁷

Un sistema de evaluación que puede medir de forma objetiva las alteraciones de movimiento en cualquier patología que afecte la motricidad y equilibrio sobre la integridad del aparato locomotor es el Análisis Tridimensional de Movimiento. Las investigaciones encaminadas a medir las alteraciones ortopédicas en niños con OI mediante este tipo de sistemas comenzaron a dar inicio en Marzo del 2012 por parte del Laboratorio de Biomecánica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, donde se estudió el comportamiento biomecánico del pie plano durante la marcha en niños de 3 a 18 años con cualquier tipo de OI. Se recogieron datos en diversos parámetros de la articulación del tobillo y medio-antepié en los planos sagital y transversal, además de tuvo en cuenta el rango dinámico de movimiento de esta articulación, como posible característica relacionada con la hipermovilidad articular que surge en esta patología.

Se ha observado que las alteraciones del pie (pie plano) en OI pueden condicionar al desarrollo de alteraciones del movimiento y problemas ósteo-articulares en otras articulaciones condicionando el brazo de palanca osteoarticular.

La falta de movilidad ocasiona cierta pérdida ósea modificando de alguna manera la arquitectura del hueso.⁸ (Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH, 2003). También existe cierta tendencia a la debilidad muscular secundaria a la arquitectura del músculo, al desuso y a las alteraciones biomecánicas. La existencia de esta característica surge como objeto de estudio y presenta hallazgos en correlación con algunos estudios realizados en pacientes con Osteogenesis Imperfecta y sistemas de Análisis Tridimensional de Movimiento, Podobarografía, evaluación de la fuerza muscular en flexores plantares de tobillo utilizando un dinamómetro y valoración de la fuerza muscular con un test de valoración manual además de diversas escalas.

En estos estudios se valoran alteraciones biomecánicas en el aparato locomotor y se llega a la conclusión de que la situación en el brazo de palanca osteo-articular a nivel distal va a condicionar el despegue del pie sobre el suelo, y con ello la propulsión durante el apoyo terminal de la marcha. La existencia de debilidad es otro dato a destacar en los estudios realizados por Caudill et al

y Krazk JJ. Por último, la podobarografía demuestra la existencia de la disminución del arco longitudinal estudiado en una serie de 24 participantes con OI tipo I, datos correlacionados con los datos cinemáticos obtenidos en la serie estudiada en el Laboratorio de Biomecánica del Hospital Niño Jesús.^{9,10,11}

El estudio de las alteraciones ortopédicas mediante Análisis Tridimensional del Movimiento puede ayudar en la evaluación y planificación terapéutica de personas con Osteogenesis Imperfecta por lo que el estudio de patrones cinemáticos y cinéticos característicos de esta enfermedad y la correlación con la aparición de deformidades esqueléticas y posibles fracturas podría ayudar a mejorar el conocimiento de la enfermedad entre la comunidad médica y científica.

Bibliografía

1. Antaniuzzi F. Mottes M. Frascini P. Brunelli P.C. Tató L. *Osteogenesis Imperfecta. Practical treatment guideline*. Paediatric Drugs. 2000; 2 (6): 465-488.
2. Monti E. Mottes M. Frascini P. Brunelli P.C. Forlino A. Venturi G. et al. *Current and emerging treatments for the management of Osteogenesis Imperfecta*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2010; 6: 367-381.
3. *The sagittal balance of the spine in children and adolescents with osteogenesis imperfecta*.
4. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. *What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification?* J Pediatr (Rio J). 2014 Jul 18
5. Brownstein C.A. Wicks P. *The potential research impact of patient reported outcomes on osteogenesis imperfecta*. Clinical orthopaedic and related research. 2010; 468: 2581-2585.
6. Pedro Chaná C. Daniela Albuquerque. *La clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF) y la práctica neurológica*. The International Classification of Functioning, Disability, and Health and the Neurological Practice. Rev Chil- Neuro-Psiquiat 2006; 44(2): 89-97.
7. Gage JR. Gage JR. 2004. *The treatment of gait problems in cerebral palsy*. London: Mac Keith Press
8. Zeitlin L. Fassier F. Glorieux FH. *Modern approach to children with osteogenesis imperfecta*. J Pediatr Orthop B. 2003. 12(2):77-87
9. Graf A. Hassani S. Krzak J. Caudill A. Flanagan A. et al. *Gait characteristics and functional Assessment of children with type I Osteogenesis Imperfecta*. Journal of orthopaedic research. 2009.
10. Caudill A. Flanagan A. Hassani S. Graf A. Bajorunaite R et al. *Ankle Strength and functional limitations in children and adolescents with type I Osteogenesis Imperfecta*. Pediatric Physical Therapy. 2010;22:288-295.
11. Krzak J. Graf A. Flanagan A. Caudill A. Smith P. et al. *Analysis of push off power during locomotion in children type I Osteogenesis Imperfecta*. J of Exp and Clin Med. 2011; 3(5):195-199.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS EN EL MANEJO DEL DOLOR EN LA OI

Dña. Tamara Fernández Juan

Licenciada en Psicología, Especialista en Terapia Cognitivo Conductual en infancia y adolescencia, Máster Universitario en Psicología de la Intervención Social y Experto en Intervención Psicosocial en situaciones de crisis, emergencias y catástrofes. Desde 2013 trabaja como psicóloga en la Asociación de Huesos de Cristal OI España (Ahuce), donde está al frente de diversos programas de asesoramiento a afectados por la patología y sus familiares.

El dolor es una experiencia individual y subjetiva que depende de las interacciones entre factores físicos, psicológicos, sociales y culturales que condicionan y modifican la sensación dolorosa. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como: *una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita por el paciente en tales términos.*

Desde la infancia aprendemos que: sentir dolor es una señal de alarma que nos avisa de síntomas de enfermedad o de daño corporal, y a buscar ayuda para solucionar dicho mal, que suele remitir y desaparecer. Este sería el conocido como **dolor agudo**, cuya duración limitada en el tiempo y tiene una causa orgánica conocida. Algunos ejemplos de dolor agudo que pueden sufrir las personas afectadas por osteogénesis imperfecta (OI) son: el propio de una fractura o de una intervención quirúrgica, los pinchazos para extraer sangre o inyectar tratamientos...

Por otro lado está el **dolor crónico**, cuya duración es superior a tres meses independientemente de que se haya solucionado la causa orgánica inicial, o aquel dolor que perdura más de un mes tras la resolución de la lesión orgánica que lo provocó. En estos casos, el dolor en sí se comporta como una entidad patológica propia e independiente del proceso inicial que lo motivó, que hay que tratar como tal. Este tipo de dolor deja de cumplir esa función útil y adaptativa que tiene el dolor agudo, convirtiéndose en sí mismo en un problema al interferir de manera significativa con la vida normal.

Las personas con OI pueden sufrir dolor crónico a raíz de diversas causas relacionadas con la patología, como pueden ser: los procesos de resorción y formación ósea aumentados, las deformidades óseas (escoliosis,

acuñamientos vertebrales, incurvación de los huesos largos...), los acortamientos musculares, las posturas viciosas, el compromiso neurológico asociado a la propia deformidad (por atrapamientos nerviosos, conflictos de espacio)...

Durante mucho tiempo se asumía que el dolor causado por la enfermedad y los procedimientos médicos formaban parte de lo que “había que pasar para curarse”, como si se tratasen de sufrimientos obligados a soportar. En la actualidad se han desarrollado estrategias y programas para el control del dolor que ayuden mejorar la calidad de vida de la persona que lo padece. Si se consigue disminuir el grado de sufrimiento con estas opciones terapéuticas, aunque la intensidad del dolor siga siendo la misma, el impacto sobre la vida de la persona será mayor y aumentará la calidad de vida. En este sentido, numerosos estudios hablan sobre una mayor efectividad terapéutica de intervenciones interdisciplinarias que combinen el enfoque psicosocial con el tratamiento médico, frente a los que únicamente se basan en uno de los dos enfoques.

INTERVENCIONES PSICOLOGIAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR

Los objetivos principales de las intervenciones psicológicas son:

- Apoyar o facilitar los tratamientos médicos.
- Aliviar y eliminar el dolor, cuando se pueda.
- Aumentar los niveles de bienestar físico y psíquico.
- Prevenir complicaciones a posteriori, bucles ansiedad- dolor-depresión

o la cronificación del dolor.

Y se distinguen de otras técnicas empleadas para el tratamiento del dolor por varias características:

- No son invasivas y comportan un riesgo mínimo.
- Implican un mayor consumo de tiempo tanto para el paciente como para el terapeuta.
- El paciente tiene un rol activo en el control y tratamiento de su dolor.

El uso de las técnicas psicológicas vendrá determinado en cada caso por las características que presente el dolor, por las circunstancias psicosociales del

afectado y por la idoneidad o no de su uso, determinada durante el proceso de evaluación de cada caso. Algunas de estas técnicas aplicadas en el manejo del dolor son:

La **relajación** ejerce un control sobre la actividad fisiológica que afecta o interviene en la aparición o empeoramiento de los episodios de dolor. Su objetivo es reducir la ansiedad y la tensión muscular. Se pueden realizar ejercicios de respiración profunda y diafragmática, así como practicar la relajación muscular progresiva. Con este último procedimiento se aprende a discriminar entre los estados de tensión y relajación, para que posteriormente se puedan localizar aquellos focos de tensión del cuerpo y relajarlos.

Las técnicas de **Biofeedback** consisten en proporcionar a la persona, a través del uso de distintos aparatos, información inmediata, precisa y directa sobre determinadas respuestas psicofisiológicas de las que normalmente no es consciente, para que la persona las perciba y tome el control voluntario de las mismas. Con ello se consigue evitar las respuestas anticipatorias de ansiedad y cambiar la conceptualización de la persona de su dolor, haciendo que tenga la sensación de que éste es controlable.

Ante la proximidad de procedimientos médicos dolorosos o cirugías, ofrecer a la persona **información** sobre lo que va a ocurrir, tranquiliza y minimiza la ansiedad anticipatoria y la intensidad de la sensación dolorosa percibida. Mediante programas de preparación psicológica para intervenciones dolorosas mejora el control y la modulación del dolor agudo, siendo un apoyo al abordaje farmacológico.

También es muy eficaz utilizar la focalización de la atención en un estímulo no relacionado con el dolor (**distracción**). Se trata de captar la atención de la persona con un estímulo potente o de centrarse en aspectos sensoriales de la estimulación dolorosa para transformarla.

La **visualización** es una técnica que usa la imaginación para majear distintos aspectos. Se trataría de desarrollar imágenes sensoriales que disminuyan la intensidad del dolor o lo conviertan en más tolerable.

Mediante el uso de la **hipnosis** se pueden controlar las respuestas psicofisiológicas, manejar la atención y los aspectos cognitivos ligados a la

percepción del dolor, y potenciar las estrategias de afrontamiento frente a episodios dolorosos.

En el sistema de creencias, ideas y valores de la persona con dolor crónico puede haber un predominio de pensamientos catastróficos, negativistas y proféticos, que son inadecuados y generan malestar. Estos pueden modificarse con **técnicas de reestructuración cognitiva**. Se trata de ayudar a la persona a identificar sus pensamientos irracionales, persuadirle sobre la irracionalidad de sus creencias y proponer alternativas para que deje de utilizarlas.

Es importante que las técnicas aplicadas se ajusten individualmente y de forma personalizada en cada caso, teniendo siempre presente que el objetivo es disminuir el sufrimiento de la persona que sufre dolor, mejorando así su calidad de vida.

Referencias

- Almendro, M. T., Clariana, S. M., Hernández, S., Rodríguez, C., Camarero, B. y del Río, T. Programa de atención psicológica al dolor crónico: El reto de un afrontamiento activo. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2011; 31 (110), 213-227
- Comeche, I. y Vallejo, M. A. (2012). *Manual de terapia de conducta en la infancia*. Madrid: Dykinson – Psicología.
- Moix, J. y Casado, M. I. Terapias psicológicas para el tratamiento del dolor crónico. *Clínica y Salud*, 2011; 22 (1), 41-50
- Truyols, M.M, Pérez, J., Medinas, M.M., Palmer, A. y Sesé, A. Aspectos psicológicos relevantes en el estudio y el tratamiento del dolor crónico. *Clínica y Salud*, 2008; 19 (3), 295-320
- Van-der Hofstadt, C. J. y Quiles, M.J. Dolor crónico: intervención terapéutica desde la psicología. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 2001; 8: 503-510

DOLOR CRÓNICO EN EL PACIENTE CON OI

Dr. Francisco Leal Quiñones

Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, especialista en Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Es responsable académico y de investigación de la Sociedad Painless para el tratamiento del dolor y profesor asociado del Máster interuniversitario Tratamiento del Dolor de la Universidad Rey Juan Carlos. Actualmente es responsable de la Unidad Dolor Crónico Hospital Universitario de Getafe y médico adjunto del Hospital de la Zarzuela (Madrid).

5ª SESIÓN TEMÁTICA: REPERCUSIONES ORALES Y CRANEOFACIALES

Moderador: Dr. M. Joaquín de Nova García

DESARROLLO CRANEOFACIAL EN EL NIÑO CON OI

Dr. M. Joaquín de Nova

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, médico especialista en Estomatología, profesor titular de Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. Es director del Título Propio de la UCM: Especialista en atención odontológica integrada en el niño con necesidades especiales, así como investigador principal del Proyecto de Investigación Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos. Es tutor de tres trabajos de Investigación fin de Master en CC Odontológicas relacionados con la Osteogénesis Imperfecta, así como responsable docente de las asignaturas Odontopediatría I y II (Grado en Odontología UCM) y profesor colaborador del Magister en Odontopediatría de la UCM.

(Proyecto de Investigación de la Fundación Mutua Madrileña (FMM2013AP123942013). Investigador principal M Joaquín de Nova García).

Al interés por el conocimiento del desarrollo craneofacial de pediatras, médicos, anatomistas y antropólogos se suma el de odontólogos y ortodoncistas, que buscan la comprensión y enfoque terapéutico de los trastornos a los que deben dar solución. Máxime cuando estos trastornos pueden obedecer a un patrón de crecimiento que no sigue el esquema normal de crecimiento. El desarrollo craneofacial y oclusal anormal pueden causar dificultades en la masticación, alimentación y problemas estéticos que requieren un tratamiento correctivo fundamentado en un conocimiento profundo de las alteraciones craneofaciales y oclusales observadas.

Seguramente como cabría esperar, al igual que se constata un desarrollo general alterado, también el desarrollo craneofacial de las personas afectadas por la Osteogénesis Imperfecta (OI) se encuentra alterado. Las causas que condicionan estas alteraciones en el desarrollo craneofacial pueden obedecer a

una alteración directa de toda la formación ósea craneofacial a pesar de sus diferentes mecanismos de desarrollo: osificación intramembranosa (que afecta a la mayor parte de los huesos del cráneo y arcadas); osificación endocondral (propia de los huesos que conforman la base craneal anterior (cartílago de osificación primario), y cóndilo mandibular (cartílago secundario)). En otras ocasiones son condicionadas por cambios compensatorios secundarios y, finalmente tampoco son desdeñables las diferencias encontradas respecto a patrones de desarrollo normal debidas a cambios que ocurren en algunos puntos y planos que universalmente son utilizados como referencias a la hora de estudiar el desarrollo craneofacial.

Las patologías que afectan a los huesos membranosos (componentes principales del conjunto craneofacial) han sido mucho menos estudiadas que las de los huesos largos de origen cartilaginoso.

Bóveda craneal y base del cráneo

Se cree que debido al peso del cerebro y a la debilidad del hueso que lo sostiene, se ha constatado (Waltimo J y cols 2005) una “caída”, hundimiento, de la región de la silla turca, lo que resulta en un desplazamiento más ventral del plano de referencia (S-N) y un ángulo de la base del cráneo (SN-Ba) incrementado.

La base craneal anterior parece acentuadamente más corta que en controles sanos, lo que puede condicionar unos cambios compensatorios en el neurocráneo posterior, para albergar un cerebro cuyo tamaño no está afectado.

Dimensiones faciales

Prácticamente todas las medidas faciales verticales están disminuidas tanto a nivel anterior como posterior.

Crecimiento maxilar

El maxilar es retrognático en relación a la base craneal anterior (ángulo SNA). Su tamaño muestra una reducción similar a la observada en la base craneal anterior (Figura 1).

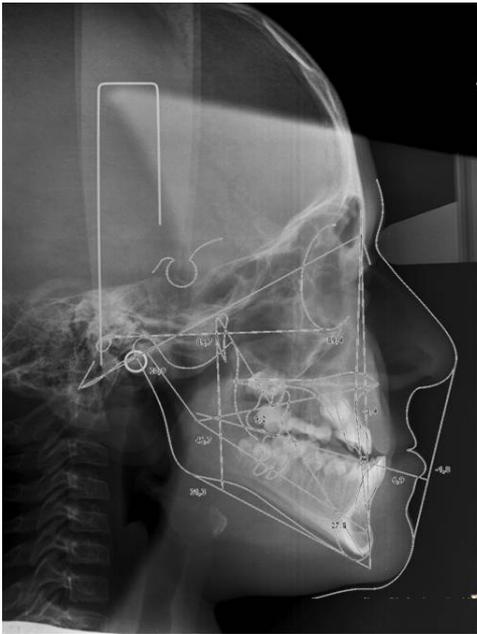


Figura 1. Trazado cefalométrico (análisis de Ricketts) de un niño con OI tipo III (Sillence).

Crecimiento mandibular

Las observaciones más consistentes confirman un crecimiento mandibular que sigue un patrón de rotación anterior (“cerrado”). Apoyarían esta observación tanto hallazgos cefalométricos (ángulo disminuido entre los planos palatino y mandibular), como la apariencia facial tan habitual de una mandíbula protrusiva.

Se ha constatado un prognatismo mandibular tanto en relación a la base craneal anterior (ángulo SNB), como al maxilar (ángulo ANB), que no parece obedecer a un incremento en su tamaño. El prognatismo mandibular relativo se refleja en las estructuras dentoalveolares con un Wits más pequeño, compatible con una relación oclusal de clase III muy habitual (Figura 2).



Figura 2. Maloclusión dental clase III.

Otras compensaciones dentoalveolares propiciadas por este prognatismo hacen referencia a una vestibuloversión de los incisivos maxilares. En tanto que en los mandibulares, la compensación esperada (linguaversión) no se confirma, presumiblemente por verse forzados a una posición más vestibular fruto de una cavidad oral de tamaño reducido, que presta un espacio insuficiente para alojar una lengua cuya musculatura ejerce una presión que supera la inclinación compensatoria normal.

El tamaño reducido de la cavidad oral se confirma tanto sagitalmente como en la altura del hueso alveolar de ambos maxilares lo que contribuye, entre otros, a una altura facial anteroinferior particularmente pequeña.

Tal como cabría esperar, estas alteraciones observadas en el desarrollo craneofacial son tanto más acentuadas en relación con la severidad de la enfermedad. En la OI tipo I (Sillence) se manifiesta un moderado déficit de crecimiento con diferencias poco acentuadas respecto a controles sanos, que atañe más a las medidas lineales sagitales y verticales que a las angulares. La deficiencia de crecimiento es mucho más acentuada en los pacientes más severamente afectados (tipos III o IV de OI).

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la amplia variabilidad existente en la expresión fenotípica de la enfermedad, también a nivel craneofacial, es imprescindible un estudio individualizado a la hora de planificar un tratamiento de la maloclusión en estos niños.

Se requieren investigaciones más actuales que contemplen el efecto del tratamiento con bisfosfonatos sobre el crecimiento craneofacial. Además, y teniendo en cuenta la amplia variabilidad es imprescindible un estudio individualizado a la hora de planificar un tratamiento de la maloclusión en estos niños.

Agradecemos a la Fundación Mutua Madrileña, su apoyo al presente Proyecto de Investigación.

Bibliografía

Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *Am J Med Genet* 2005;133A:142-150.

Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod* 2007;29:232-237.

Jensen BL, Lund AM. Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III and IV. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997;17:121-132.

Kindelan J, Tobin M, Roberts-Harry D, Loukota A. Orthodontic and orthognatic management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta: a case report. *J Orthod* 2003;30:291-6.

Kamoun-Goldrat AS. Pathologies génétiques des collagens et conséquences sur le développement cranio-facial. *Orthod Fr* 2007;78:49-62.

Kamoun-Goldrat AS, Le Merrer MF. Ostéogénèse imparfaite et dentinogénèse imparfaite: frontières diagnostiques et intérêt en orthopedie dento-faciale. *Orthod Fr* 2007;78:89-99.

¿PODEMOS ANTICIPAR LAS ANOMALÍAS EN LA UNIÓN CREANEOCERVICAL EN EL NIÑO CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA?

Dra. Mercedes Ríos Ródenas

Licenciada en Odontología, magíster de Odontopediatría y máster oficial en Ciencias Odontológicas. por la Universidad Complutense de Madrid. Es Colaboradora honorífica de investigación en el Programa de Atención Odontológica al Paciente en Edad Infantil y miembro del proyecto de investigación Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos.

RESUMEN

Introducción: La dentinogénesis imperfecta tipo I y la maloclusión clase III, son las manifestaciones orales más habituales en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta (OI). Como pruebas complementarias para el diagnóstico de estas alteraciones, el odontólogo solicita, entre otras, una radiografía lateral de cráneo (LC). Con ella se puede realizar una evaluación inicial de la unión craneocervical (UCC), que en estos niños puede estar alterada llegando a comprimir el tallo cerebral con consecuencias neurológicas potencialmente severas.

Material y método: se analizaron 13 LC de pacientes con OI (6-13 años). En ellas se trazaron mediciones lineales y angulares en la base craneal que determinan la existencia de anomalías de la UCC. Se compararon los resultados con 26 LC realizadas en controles sanos pareados por edad y género con los pacientes con OI.

Resultados: la apófisis odontoides tiene una tendencia a aproximarse a la base del cráneo con la edad y con la gravedad de la enfermedad. Además, el hallazgo más frecuente en estos niños a nivel de la UCC es la platibasia, determinado por un aplanamiento del ángulo de la base craneal anterior.

Conclusión: la LC, puede contribuir a la evaluación inicial de la UCC en estos niños y ayudar a seleccionar a candidatos de exploraciones más caras y complejas, así como a anticipar y prevenir el desarrollo de patologías neurológicas.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, anomalías base cráneo, unión craneocervical.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Osteogénesis imperfecta (OI), suelen presentar anomalías dentales y problemas oclusales severos que determinan que el odontólogo debe estar integrado de forma muy precoz en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. A partir de herramientas diagnósticas habituales para el estudio de las anomalías del desarrollo craneofacial (radiografía lateral de cráneo), su labor diagnóstica puede y debe extenderse a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas.

La patología de la unión craneocervical, también denominadas anomalías de la base del cráneo, son una de las complicaciones más importantes de la OI. El origen de éstas es aún desconocido. Sin embargo, parece que la deformación del cráneo se debe a una debilidad del hueso o microfracturas repetidas en la región del foramen magnum. Como resultado se produce una invaginación de los cóndilos occipitales, y la punta del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) se sitúa más craneal de lo normal. Todo ello puede llegar a causar una compresión del tallo cerebral y de la médula espinal dentro del foramen magnum, ocasionando como resultado consecuencias neurológicas potencialmente severas. Su rango de prevalencia oscila desde ser poco conocido hasta el 37%, y la edad de presentación puede llegar a ser muy temprana. De hecho, se evidencia que la adolescencia es la época en la cual puede haber progresión de estas anomalías en estos niños susceptibles de tener anomalías de la unión craneovertebral, y, una intervención temprana puede prevenir el avance progresivo de la anomalía basilar significativa que conduce a la mortalidad ⁽²⁾.

Además de los signos y síntomas clínicos, las anomalías de la base del cráneo se pueden diagnosticar mediante estudio por imagen. Las radiografías laterales de cráneo (LC) se utilizan para realizar una evaluación inicial simple, económica y de baja radiación en pacientes de riesgo, como los pacientes con OI. Si existe algún indicio de anomalía a este nivel en la LC, estaría justificado el solicitar una prueba más precisa, como la tomografía computerizada o la resonancia magnética ⁽³⁾.

Sin embargo, los datos sobre dimensiones normales de la unión craneocervical y los cambios relacionados con el crecimiento en niños sanos,

aunque son un prerequisite para un diagnóstico fiable y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías de la base del cráneo, son escasos. Publicaciones previas sugieren que los estudios realizados en pacientes infantiles empleen controles adecuados de edad.

OBJETIVO

Examinar la unión craneocervical de una muestra de niños con diferentes tipos de OI, en sus radiografías laterales de cráneo, a partir de las medidas de referencia estándar.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un análisis cefalométrico de la base del cráneo en telerradiografías laterales de 13 pacientes con OI, 8 niños y 5 niñas, de edades comprendidas entre los 6 y los 13 años, que acudieron al Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Para tener datos de referencia de la población infantil española que sirvieran como control, se realizaron los trazados cefalométricos de 26 pacientes sanos (2 controles sin enfermedades sistémicas conocidas por cada paciente con OI, de la misma edad en años y meses y del mismo género).

Análisis cefalométrico de la unión craneocervical

Medición Chamberlain: distancia perpendicular de la punta de la apófisis odontoides del axis (D) a la línea de Chamberlain. Esta línea se traza de la espina nasal posterior (PNS) al borde posterior del foramen magnum (O).

Medición de McGregor: distancia perpendicular del punto D a la línea de McGregor, que se dibuja desde PNS al punto más caudal de la superficie escamosa del occipital (M).

Medición de McRae: distancia perpendicular del punto D a la línea de McRae. La línea del foramen magnum o línea de McRae se delimita entre el borde anterior del foramen magnum (Ba) y el borde posterior de este (O).

Medición de Kovero: distancia perpendicular del punto D a la línea de Kovero. Esta línea es paralela a la trayectoria de la línea Nasion-Sella y pasa a través del punto M.

En las medidas lineales descritas previamente, los valores son positivos cuando D sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

Línea de Ranawat: distancia perpendicular entre el centro del anillo esclerótico del axis (C2C) y el eje longitudinal del atlas (C1A-C1P).

Posición anteroposterior del proceso odontoide con respecto al clivus: el eje longitudinal del proceso odontoide se relaciona con el punto Ba, pudiendo pasar anterior (valor negativo), posterior (positivo) o bien a través del punto (cero).

Ángulo de la base craneal anterior: se mide como la intersección de las líneas Nación-Sella y Sella-Basi3n (N-S-Ba).

Ángulo craneovertebral: se define por la intersección de las líneas Naci3n-Sella y el eje longitudinal del proceso odontoide estimado visualmente.

Una vez realizados los trazados cefalom3tricos de los 13 pacientes con OI y los 26 controles, se analizaron los datos estad3sticamente con el programa SPSS 19.0 para Windows. Utilizando estadística descriptiva de las variables cuantitativas y cualitativas, an3lisis de la varianza (ANOVA) y test de la t de Student. Como criterio se ha utilizado un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Estudio descriptivo

En t3rminos generales se puede observar en los pacientes con OI una tendencia de la ap3fisis odontoides a aproximarse a la base del cr3neo con la gravedad de la enfermedad (tipo III m3s grave que tipo IV, y este a su vez m3s grave que tipo I) y con la edad. De la misma forma, con las medidas angulares, se determina que la base craneal anterior se aplanan con la gravedad de la enfermedad (tipo III>IV>I) y con el crecimiento.

Estudio comparativo

Al comparar todos los ni3os con OI con la muestra total de los controles propios pareados por edad y g3nero se observa que en todas las variables calculadas, tienen valores mayores los ni3os con OI a excepci3n de la l3nea de Ranawat, sugiriendo que en este grupo las medidas de la uni3n craneocervical est3n alteradas. Cuando se comparan estad3sticamente ambas muestras, se

encuentran diferencias significativas en las mediciones de Ranawat y en el ángulo N-S-Ba ($p < 0,01$) y en la posición de Basi3n ($p = 0,02$). Cuando las comparaciones se hacen entre el grupo de ni3os sanos y los distintos tipos de OI, las diferencias estadisticamente significativas que se encuentran son en las mediciones de Ranawat ($p < 0,01$) y en el ángulo N-S-Ba ($p < 0,01$), siendo las diferencias entre los grupos control y III, y control y IV en ambas mediciones.

Anomalías de la Unión craneocervical en ni3os con OI ⁽⁴⁾

La patología de la unió3n craneocervical que podemos encontrar en estos pacientes, se puede dividir en tres grupos:

La *invaginaci3n basilar* se define como la protrusi3n del proceso odontoide del axis dentro del foramen magnum. El criterio radiográfico ha sido una medici3n de McRae por encima de 0. De la muestra de pacientes con OI, uno de los 13 (7,7%) presentaba signos radiográficos de invaginaci3n basilar.

La *impresi3n basilar* es la condici3n en la que el proceso odontoide del axis est3 posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum. El criterio radiográfico se cumple si la medici3n de Chamberlain, McGregor o Kovero se elevan m3s de 2,5 desviaciones est3ndar (DS) por encima de la media a su edad en sujetos sanos. Encontramos que 4 pacientes (30,8%) cumplirían alguno de estos criterios.

En la *platibasia* se produce un aplanamiento de la base craneal anterior. Se diagnostica cuando el ángulo N-S-Ba tiene m3s de 2,5 DS por encima de la media de los controles sanos. Con este criterio 6 de los 13 (46,2%) la padecerían.

De toda la muestra de ni3os con OI, 7 de los 13 (53,8%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si tomamos como valores control de referencia, los 26 pacientes sanos propios.

DISCUSIÓN

Son escasos los trabajos que estudian las anomalías de la unión craneocervical en esta enfermedad, aun sabiendo que su incidencia es elevada y que sus consecuencias pueden llegar a ser mortales. Uno de los posibles motivos de ello es que la OI está catalogada dentro de las enfermedades raras, por ello resulta difícil encontrar muestra suficiente para poder realizar un trabajo de investigación.

Kovero y cols. ⁽⁵⁾ encuentran invaginación basilar en el 22,2% de sus 54 pacientes estudiados con OI, con el mismo criterio diagnóstico. En nuestro estudio sólo un 7,7%. Esto se debe a que nuestros pacientes son niños y adolescentes, mientras Kovero y cols. examinaban adultos con una media de edad de 36 años. Estas observaciones sugieren que la invaginación basilar, se desarrolla predominantemente en la edad adulta.

Cheung y cols. ⁽⁴⁾ encontraron anomalías de la base del cráneo en el 22% de sus pacientes con OI. La platibasia, con el diagnóstico más prevalente, afectaba al 16% de los pacientes, mientras que la impresión e invaginación basilar se observó en el 6% y 4% de los pacientes respectivamente.

Arponen y cols. publican en el año 2012, que de todos los pacientes con OI que estudiaron, el 37% presentaba algún tipo de anomalía de la base del cráneo, teniendo el 13% invaginación basilar, el 15% impresión basilar y el 29% platibasia ⁽⁶⁾.

CONCLUSIONES

Si siguiéramos criterios diagnósticos estandarizados, el 53% de los niños podría padecer algún tipo de anomalía de la base del cráneo en comparación con controles sanos, siendo la platibasia (aplanamiento de la base craneal anterior) el hallazgo más frecuente.

Consideramos que la radiografía lateral de cráneo y las medidas estimadas, nos proporcionan una buena herramienta para anticipar problemas de la unión craneocervical en este colectivo.

Bibliografía

- (1) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363 (24): 1377–85.
- (2) Meneces A. Specific entities affecting the craniocervical region. Osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management of basilar impression. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1169–72.
- (3) Smoker W, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1123–45.
- (4) Cheung MS, Arponen H, Roughley P, Azouz ME, Glorieux FH, Waltimo-Sirén J, et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(2): 405-13.
- (5) Kovero O, Pynnönen S, Kuurila-svahn K, Kaitila I, Waltimo-sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg*. 2006; 105(3): 361–370.
- (6) Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(5): 1142-9.

DENTINOGÉNESIS: HALLAZGOS DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Dr. Vicente Vera González

*Profesor titular del Departamento de Odontología Conservadora, Estomatología II,
de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.*

CIRUGÍA ORAL E IMPLANTES EN PACIENTES CON OI

Dr. José María Martínez González

Doctor en Medicina y Cirugía, Veterinaria y Odontología por la Universidad Complutense de Madrid. Es profesor titular de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Odontología de la UCM, jefe del Servicio de Odontología, Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Virgen de La Paloma de Madrid y presidente del Fellow Europeo en Cirugía Oral.

La cirugía oral es una disciplina dentro del campo de la Odontología que abarca todos aquellos procesos que requieren un tratamiento quirúrgico y entre los que cabe destacar las retenciones dentarias, infecciones, traumatismos y tumores.

La osteogénesis imperfecta desarrollada como consecuencia de una alteración en la formación de colágeno tipo I, hace que estos pacientes presenten, entre otros, una mayor fragilidad ósea por lo que resulta común el desarrollo de fracturas óseas con antecedentes de traumatismos poco intensos. Asimismo, muchos de estos pacientes se encuentran sometidos a terapia con bisfosfonatos con el fin de evitar este riesgo de fracturas.

Este dualismo, debe ser conocido por el cirujano con el fin de evitar complicaciones no deseadas. Al respecto actuaciones que conlleven un incremento de presión sobre el maxilar o la mandíbula deberían ser tenidas en cuenta de cara a las extracciones dentarias. De esta forma y sobre todos en dientes retenidos es preferible una ostectomía controlada que haga que las luxaciones del diente se desarrollen con el mínimo obstáculo mecánico.

En los casos en que los pacientes con osteogénesis imperfecta, presenten patología quística o tumoral y, que tras su exéresis se considere un debilitamiento del tejido óseo, se tendrá en cuenta la posibilidad de colocación de miniplacas con fines preventivos.

Este enfoque terapéutico puede verse condicionado para aquellos pacientes que se encuentren sometidos a tratamiento con bisfosfonatos. La posibilidad de desarrollo de una osteonecrosis maxilar o mandibular puede resultar inevitable si no se tienen en cuenta una serie de puntos como son: administración por vía oral o intravenosa y duración de tratamiento, menor o mayor de tres años. El

riesgo de desarrollo de este proceso se incrementa cuando la duración supera los tres años y la administración se hace por vía intravenosa.

El paradigma surge entre el desarrollo de la enfermedad y la actitud del profesional ante la misma. En estas circunstancias, y en la que una patología de base en la cavidad oral requiere una actuación quirúrgica, el cirujano debe tener en consideración estos aspectos, informar adecuadamente al paciente, experiencia de estos casos y evaluar el mismo, determinado las ventajas e inconvenientes que puedan derivarse.

De forma similar, surgen los tratamientos implantológicos, cuya demanda social sufre, desde hace tiempo, un incremento importante. Una correcta historia clínica debe aportarnos el antecedente de la ingesta de bisfosfonatos y su manejo se llevará a cabo con las mismas consideraciones realizadas anteriormente.

Los estudios científicos determinan que no existe evidencia científica que contraindique la rehabilitación con implantes en pacientes tratados con bisfosfonatos; si bien deberían ser evaluados en función de la técnica a emplear, entendiendo que tratamientos simples que no requieran injertos o técnicas de expansión serían los más previsibles.

Nuestra corta experiencia en pacientes con osteogénesis imperfecta, sin tratamiento con bisfosfonatos, nos permite ofrecer resultados idénticos a pacientes sin esta enfermedad por lo que esta alternativa debe ser contemplada, máxime si se utilizan técnicas de diagnóstico por imagen en las que se determine la densidad mineral ósea del lugar en el que se pretenden colocar los implantes.

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BIFOSFONATOS

Prof. José Vicente Bagán Sebastián

Premio Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal 2013, es doctor en Medicina y Cirugía, médico especialista en Estomatología, catedrático de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, jefe de Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario de Valencia y director del Master de Medicina Oral de la Universidad de Valencia. el Dr. Bagán es autor de numerosos artículos y publicaciones, y dirige las revistas Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal y Journal of Clinical and Experimental Dentistry. Es Medalla de Oro del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de Valencia y fue presidente de la Academia Europea de Medicina Oral.
