



Práctica Clínica

Osteogénesis imperfecta tipo VII con parto a término. Diagnóstico y manejo

Osteogenesis imperfecta type VII with term birth. Diagnosis and management

Ana Cristina Ruiz Peña¹, Jose Félix García Fernández¹, Valentina Fernández Ladrón¹, Cristina Fernández García¹, Edurne Álvarez Suberviola¹, Iván Bernardo González²

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología. ²Servicio de Inmunología. Departamento de Diagnóstico Biomédico. Hospital San Pedro. Logroño

Resumen

Las displasias esqueléticas fetales constituyen un conjunto heterogéneo e infrecuente de anomalías en el crecimiento y desarrollo de las estructuras osteocartilaginosas que resultan en una alteración tanto en la forma como en el tamaño de los huesos largos. La identificación ecográfica de las displasias esqueléticas no es difícil puesto que la medición femoral es una rutina en el examen ecográfico del feto, pero el diagnóstico diferencial de las mismas es complejo. El estudio genético prenatal ha supuesto un gran avance en su diagnóstico, basándose de forma práctica la orientación diagnóstica en la determinación de su letalidad.

La osteogénesis imperfecta tipo VII es un tipo de displasia ósea severa, infrecuente y de herencia autosómica recesiva. Se manifiesta por una rizomielia con deformidades tempranas sobre todo de miembros inferiores. Presenta fracturas neonatales y su pronóstico es desfavorable, siendo la causa más frecuente de muerte neonatal las complicaciones respiratorias con estrechamiento y compresión torácica.

El objetivo de este trabajo es exponer un caso de osteogénesis imperfecta tipo VII y hacer una revisión de las principales displasias esqueléticas. Se discute el diagnóstico y manejo de las mismas.

Abstract

Fetal skeletal dysplasias constitute a heterogeneous and infrequent set of abnormalities in the growth and development of osteocartilaginous structures that result in an alteration in both the shape and size of long bones. The ultrasonographic identification of skeletal dysplasias is not difficult because the femoral measurement is a routine in the ultrasound examination of the fetus, but the differential diagnosis of theme is complex. The prenatal genetic study has shown a great advance in its diagnosis, based in a practical way the diagnostic orientation in the determination of its lethality.

Osteogenesis imperfecta type VII is a type of severe, infrequent bone dysplasia with recessive autosomal inheritance. It is manifested by a rhizomyelia with early deformities especially of lower limbs. It presents neonatal fractures and its prognosis is unfavorable, being the most frequent cause of neonatal death the respiratory complications with narrowing and thoracic compression.

The objective of this paper is to present a case of osteogenesis imperfecta type VII and to review the main skeletal dysplasias. We discuss the diagnosis and management of them.

Palabras clave:

Displasia esquelética.
Ultrasonografía.
Prenatal.
Osteogénesis imperfecta.
Fragilidad ósea.

Key words:

Skeletal dysplasia.
Ultrasound.
Prenatal.
Osteogenesis imperfecta. Bone fragility.

Recibido: 09/04/2019
Aceptado: 23/04/2019

Ruiz Peña AC, García Fernández JF, Fernández Ladrón V, Fernández García C, Álvarez Suberviola E, Bernardo González I. Osteogénesis imperfecta tipo VII con parto a término. Diagnóstico y manejo. Prog Obstet Ginecol 2019;62(5):487-492. DOI: 10.20960/j.pog.00236

Correspondencia:

Ana Cristina Ruiz Peña
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital San Pedro
C/ Piqueras 98
26006 Logroño (La Rioja)
e-mail: anaruiz1919@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Displasias esqueléticas

Las displasias esqueléticas corresponden a un grupo hereditario de más de 450 alteraciones que afectan primariamente al hueso y al cartílago, pero también pueden comprometer a músculos, tendones y ligamentos. Son muy variables en su expresión fenotípica, etiología, evolución natural, patrón hereditario, radiológico y pronóstico (1,2).

La prevalencia durante el embarazo es 7,5 por cada 10.000 gestantes, disminuyendo a 2,4 por cada 10.000 nacimientos, debido al porcentaje de muertes fetales o interrupciones intraútero.

Los genes más frecuentemente afectados son los responsables de la síntesis del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR-3) y de la colágeno-sintetasa 1 y 2 (COL1A1 y COL1A2). Las mutaciones pueden ser esporádicas o heredarse de forma autosómica dominante o recesiva, siendo más frecuente la herencia autosómica dominante. Sin embargo, la mayoría son mutaciones de novo.

El diagnóstico prenatal se basa en la ecografía y el análisis genético molecular del líquido amniótico (3). Es típi-

co objetivar alteraciones en el fémur (4), por lo que la identificación de una displasia esquelética no es difícil, ya que se mide en las ecografías rutinarias, pero el problema consiste en realizar el diagnóstico diferencial.

Los defectos óseos se clasifican en osteocondrodisplasias y disostosis genéticamente determinadas, subdividiéndose en distintos subtipos (Tabla I). También existe una clasificación pronóstica (Tabla II).

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos de cristal", es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas, afectando a la producción cuantitativa o cualitativa del colágeno, principalmente del tipo 1. Es un trastorno genéticamente heterogéneo: el 90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes, mientras que el 10% restante se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida (3).

Las primeras mutaciones se localizaron en los genes COL1A1, mapeado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.31-q22) y COL1A2, en el brazo largo del cromosoma

Tabla I.
Tipos de displasias esqueléticas

Osteocondrodisplasias (33 grupos)	Disostosis genéticamente determinadas (3 grupos)
<ul style="list-style-type: none"> Tardías Compromiso esquelético generalizado Grupos más frecuentes: 	<ul style="list-style-type: none"> Ocurre durante la blastogénesis Generalmente única División según predominio de afectación:
<ul style="list-style-type: none"> Grupo de acondroplasia <ul style="list-style-type: none"> Acondroplasia: <ul style="list-style-type: none"> Homocigota Heterocigota Displasia tanatofórica. La más frecuente de las letales (2-3/100.000 nacidos vivos) Hipocondroplasia 	<ul style="list-style-type: none"> Facial-craneal Síndrome de Crouzon
<ul style="list-style-type: none"> Displasias con costillas cortas <ul style="list-style-type: none"> Síndrome de costilla corta-polidactilia Displasia torácica asfixiante 	<ul style="list-style-type: none"> Axial Displasia espondilocostal
<ul style="list-style-type: none"> Grupo de las diastrofias <ul style="list-style-type: none"> Displasia diastrófica Acondrogénesis 1B 	<ul style="list-style-type: none"> Miembros Síndrome de Fanconi
<ul style="list-style-type: none"> Colagenopatías de tipo II <ul style="list-style-type: none"> Acondrogénesis Displasias con disminución de densidad ósea 	
<ul style="list-style-type: none"> Osteogénesis imperfecta (OI) Las últimas revisiones describen 19 subtipos con causa genética definida; los más frecuentes son (2): <ul style="list-style-type: none"> Tipo I: síntomas leves Tipo II: letal Tipos IV, V, VI: moderados Tipos III, VII, VIII: severos 	

Tabla II.
Clasificación según pronóstico de las displasias esqueléticas

Letales	No letales
Displasia tanatofórica	Displasia torácica asfixiante
Acondrogénesis	Acondroplasia heterocigota
Osteogénesis imperfecta II	Osteogénesis imperfecta I
Síndrome de costillas cortas y polidactilia	

soma 7 (7q22.1) que codifican para las cadenas pro- α 1 y pro- α 2 del colágeno tipo I.

Hay más de 250 mutaciones descritas en la OI hasta la actualidad. No obstante, alrededor del 20-30% de los casos no tiene mutación demostrable en estos genes del colágeno, como por ejemplo la OI tipo VII, que ha sido mapeada en 3p22, siendo la alteración en el gen de la proteína asociada al cartilago (CRTAP) (4).

Esta enfermedad hereditaria tan compleja con una variabilidad clínica tan marcada está causada por hasta 19 genes diferentes (2), 6 de los cuales codifican proteínas involucradas en la biosíntesis del colágeno tipo I.

Presenta una incidencia baja (1/15.000 a 1/20.000 recién nacidos), afectando por igual a ambos sexos y a distintas razas. El número de afectados en nuestro país es indeterminado (casos desconocidos si la sintomatología es leve).

Las principales características clínicas con diferentes grados de gravedad son: masa ósea baja y fragilidad ósea. Esta amplia variabilidad es la base para clasificar a estos pacientes en leves, moderados y graves, dado que muchas veces es difícil incluirlos en uno de los 4 subtipos descritos por Sillence (Tabla III) y aún más complejo en los 19 subtipos descritos en las últimas revisiones bibliográficas.

La OI tipo VII, descrita por primer vez en 2006 por Morello y cols. (5), es de las más infrecuentes y de las consideradas de carácter severo. Está producida por mutaciones en el gen CRTAP.

Cursa con déficit de crecimiento, rizomielia, escleras azules, osteoporosis severas, fracturas neonatales y huesos largos anchos y poco tubulados. El manejo clínico es multidisciplinar y los tratamientos actuales son sintomá-

ticos sin alterar el curso de las mutaciones del colágeno (5-7). El pronóstico vital y la calidad de vida son malas debido a la posibilidad de fracturas múltiples y sangrado cerebral y a otros niveles, por la fragilidad vascular añadida. No hay consenso sobre la vía de parto más segura para el feto (8).

CASO CLÍNICO

Gestante de 35 años, etnia árabe, índice de masa corporal (IMC) 38 y sin otros antecedentes. Novena gestación en curso, espontánea y sin otros factores de riesgo. Como antecedentes obstétricos tiene cuatro hijos sanos vivos previos (3 mujeres y 1 varón), y cuatro abortos espontáneos. En tratamiento con suplementación de yodo y ácido fólico.

La ecografía de primer trimestre no presentó hallazgos patológicos y el cribado combinado de segundo trimestre fue informado como riesgo bajo para las principales trisomías, aunque destacó un valor alto del múltiplo de la mediana de la alfafetoproteína (MoM AFP 2,62).

En la semana 20 + 5 se objetivó feto mujer en podállica con acortamiento de huesos largos (Tabla IV). Se visualizó una disminución significativa de la longitud femoral correspondiendo con un feto de 15 semanas. La tibia y el peroné mostraban una angulación anormal sin presentar un acortamiento tan marcado (Figura 1).

Se ofreció interrupción legal del embarazo (ILE) dada la expresividad de la displasia y su previsible letalidad, que la paciente desestimó, aceptando completar el estudio genético.

Se realizó amniocentesis: QF-PCR y CGH-array con resultado normal (46 XX). Además, mediante secuenciación Sanger se descartó la presencia de las variantes c.1138G>C/A y c.1620C>A/G en el gen FGFR3, responsables del 98% de las acondroplasias y el 60% de las hipocondroplasias.

Ante la normalidad de estas pruebas y la marcada expresividad, se completó el estudio mediante secuenciación masiva de genes (NGS) relacionados con displasias esqueléticas. El análisis se realizó mediante captura y secuenciación de los exones y zonas intrónicas flanqueantes de varios genes relacionados con displasias esqueléticas: COL1A1, COL1A2, CRTAP, IFITM5, SERPINF1,

Tabla III.
Clasificación de Sillence de los tipos de osteogénesis imperfecta

Tipos	Herencia	Pronóstico	Alteración genética
I	Autosómica dominante	Leve	Alelo nullo COL1A1
II	Autosómica dominante	Letal	COL1A1 o COL1A2
III	Autosómica dominante	Progresivamente deformante	COL1A1 o COL1A2
IV	Autosómica dominante	Moderado	COL1A1 o COL1A2

Tabla IV.
Biometrías fetales según semanas

Ecografía 20 + 5 semana - 197 gramos		Ecografía 32 + 4 semana - 1.180 gramos	
Fémur	< P5	Fémur	< P5
Tibia	P5-p50	Tibia	< P5
Peroné	P5-p50	Peroné	< P5
Húmero	< P5	Húmero	< P5
Cúbito	< P5	Cúbito	< P5
Radio	P5	Radio	< P5

LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SP7, BMP1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, PLOD2, PLS, FGFR3, COMP, IFT80, DYNC2H1, WDR19 y TTC21B.

Se detectó la variante c.952_953delGC (p.Ala318SerfsTer7) en homocigosis en el exon 5 del gen CRTAP que no había sido descrita previamente, pero era altamente sugestiva de ser la responsable de los hallazgos, ya que se encontraba en homocigosis y predecía la aparición de un codón de parada de traducción prematuro. Se diagnosticó así al feto de OI tipo VII, de herencia autosómica recesiva.

Estos resultados fueron recibidos en la consulta en la semana 34. A lo largo de los controles ecográficos se observó una tendencia a la disminución del percentil de los huesos largos, sin objetivarse otras malformaciones.

En semana 32 + 4 todos los huesos largos se hallaban por debajo del percentil 5 y todos ellos con estructura anormal (curvatura, forma y grosor anormales) (Tabla IV). Las extremidades inferiores, además de mostrar una alineación anormal, presentaban escasa movilidad (Figura 2). Por otro lado, el tórax, el cráneo y el raquis eran normales y estaban bien alineados y, aunque el perfil facial también era de aspecto normal, presentaba una facies peculiar a expensas de un leve hipertelorismo. El diámetro biparietal y la circunferencia abdominal eran acordes a las semanas de gestación, a excepción de la longitud femoral, que correspondía con 21 + 6 semanas. El fémur y el húmero estaban especialmente curvados, mostraban una hiperrefringencia llamativa y un acortamiento tanto rizomélico (porción proximal de extremidades) como mesomélico (segmento medial). Se diagnosticó de retraso

de crecimiento intrauterino tipo I por peso (menor del percentil 3) con estudio doppler normal.

En semana 39 + 6 se decidió finalización ante percentil de peso menor de 3 (2.365 gramos) y alteración de los flujos en arterias uterinas y arteria cerebral media. Se optó por cesárea electiva en semana 40 conjuntamente con Pediatría y la paciente. La recién nacida pesó 2.670 gramos, Apgar 9/9 (Figura 3).

Ingresó en la Unidad Neonatal, donde se decidió aplicar medidas de confort sin reanimación ante evento adverso. Se objetivaban múltiples deformaciones más evidentes en extremidades inferiores: huesos largos cortos de distribución rizomélica, llamativo edema subcutáneo en ambos muslos, caderas en posición de hiperabducción y rotación externa sin movilidad espontánea de las piernas (secundario al edema subcutáneo y sangre a nivel del periostio por las fracturas prenatales) y mano derecha péndula (muñeca fracturada). El fenotipo facial era en parte racial (platirrinia) añadiéndose una morfología craneal peculiar con ligero hipertelorismo ocular y pabellones auriculares hipoplásicos y despegados. Se observaban angiomas planos en la zona intercilial y párpados superiores.

Durante el ingreso, radiológicamente se constataban costillas finas con imágenes de "callo de fractura" en hemitórax derecho (7.ª, 8.ª y 9.ª costillas). Se objetivaban vértebras con cuerpos aplanados y huesos largos cortos e incurvados con imágenes de fractura en ambos húmeros y fémures (Figura 4). En ecocardiografía se objetivaron las



Figura 1. Acortamiento rizomélico y mesomélico del fémur en la semana 20 + 5.



Figura 2. Acortamiento de húmero y fémur respectivamente en la semana 32 + 4.

siguientes anomalías: comunicación interauricular (CIA), ductus arterioso persistente (DAP), hipertensión pulmonar moderada e hipertrofia biventricular ligera.

Al 9.º día, debido al empeoramiento respiratorio, sufrimiento neurológico y su mal pronóstico vital se decidió conjuntamente con la familia adecuación del esfuerzo terapéutico y sedación, certificándose el éxitus ese mismo día.

DISCUSIÓN

Las displasias esqueléticas más frecuentes son: acondroplasia heterocigota, OI y acondrogénesis, constituyendo estas el 70% de las mismas. La displasia tanatofórica y la OI tipo II son las displasias letales más comunes. Nuestro caso describe una OI tipo VII, una de las más infrecuentes y de carácter severo.

La valoración del feto con sospecha de displasia esquelética debe englobar un análisis exhaustivo de los huesos largos, cráneo, cara, tórax, columna vertebral, manos, pies, líquido amniótico y la presencia de hidrops fetal. La evaluación ecográfica de los huesos fetales incluye su presencia o ausencia, longitud, tipo de acortamiento, curvatura, existencia de fracturas y mineralización ósea (4,7).

Se define como fémur corto a aquel cuya longitud sea menor del percentil 5 o que esté por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional (9). Por esto, es fundamental hacer el diagnóstico diferencial entre un fémur corto verdadero con: confusión con medición de húmero, feto pequeño constitucional, crecimiento intrauterino retardado, aneuploidía o una incorrecta datación de la gestación.

Existen diferentes patrones de acortamiento de huesos largos a tener en cuenta (10):

- Rizomélico: acortamiento de la porción proximal de la extremidad (fémur/húmero).

- Mesomélico: acortamiento del segmento medial (cúbito, radio, tibia, peroné).
- Acromélico: acortamiento del segmento distal (manos, pies).
- Micromélico: acortamiento de todos los segmentos de la extremidad.

Globalmente, debemos sospechar una displasia esquelética si ecográficamente la longitud del fémur es menor del percentil 5 o está por debajo de 2 desviaciones estándar de la media, el cociente fémur/pie es menor que 1 y el cociente fémur/circunferencia abdominal es menor de 0,16.

En nuestro caso, el feto presentaba una disminución de la longitud femoral correspondiendo con 5 semanas menos de edad gestacional (menos del percentil 5) y, aunque la tibia y el peroné no mostraban un acortamiento tan marcado, presentaban una angulación anormal. Se orientó como un caso de alta letalidad dada su expresividad. Este es uno de los objetivos principales en el manejo prenatal, siendo muy fiable esta predicción, en torno al 100% (11).

Tras la sospecha ecográfica, para completar el diagnóstico es importante el análisis genético, para establecer así el tipo de displasia. La paciente decidió continuar con la gestación y completar el estudio para ajustar el diagnóstico y pronóstico.

El QF-PCR y CGH-array en líquido amniótico cubren el diagnóstico del 90% de las acondroplasias y el 60% de las hipocondroplasias, por lo que pueden dar resultados normales en pacientes con alguna alteración, como en nuestro caso. Es decir, para el diagnóstico no es suficiente una amniocentesis con QF-PCR y CGH-array normales.

La secuenciación masiva captura y secuencia los exones y zonas intrónicas flanqueantes de varios genes relacionados con las displasias esqueléticas, por lo que son de gran utilidad ayudando a llegar al diagnóstico de displasias menos frecuentes. En nuestro caso, el análisis NGS detectó la variante c.952_953delGC (p.Ala318SerfsTer7) en homocigosis en el exon 5 del gen CRTAP que, aunque no había sido descrita en relación con la OI tipo VII, era altamente sugestiva de ser la responsable.

Así se diagnóstico finalmente de OI tipo VII. Es un tipo de displasia ósea rizomélica con deformidades tempranas de miembros inferiores, escleróticas azules y ausencia de



Figura 3. Imagen macroscópica al nacimiento. Osteogénesis imperfecta tipo VII.

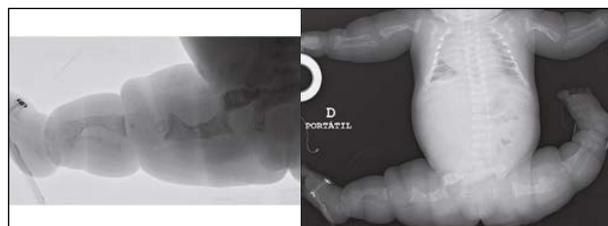


Figura 4. Imágenes radiológicas al nacimiento.

dentinogénesis imperfecta. Presenta fracturas incluso prenatalmente y su pronóstico es desfavorable, falleciendo a los pocos días de vida, como en nuestro caso, por lo que está aceptado ofrecer ILE. Si no se acepta esta alternativa, y se produce el nacimiento, se deben proporcionar medidas de soporte y confort.

Estudios recientes señalan que en las formas graves de OI las fracturas se producen ya de forma prenatal y que se desconoce cuál es la forma de parto más segura para el feto. Sugieren realizar cesárea solo si hay otras indicaciones maternas o fetales, ya que la cesárea no se relaciona con una tasa de fracturas más baja (8).

Si la displasia no se diagnostica prenatalmente, la sospecha posnatal se basa en hallazgos tales como desproporción en la longitud de segmentos corporales, macrocefalia y rasgos faciales dismórficos. Es preciso un control radiológico al nacer (difícil interpretación) y durante la niñez (características radiográficas típicas) y preguntar por antecedentes familiares de talla baja, fascies aplanada, dolor articular y miopía severa.

Las displasias esqueléticas son un defecto del desarrollo fetal intrauterino infrecuente cuya repercusión y morbimortalidad dependen en gran medida del tipo.

La evaluación ecográfica fetal facilita el diagnóstico prenatal de estas alteraciones, pero se debe incorporar un estudio genético para diagnóstico etiológico y asesoramiento prenatal.

La ecografía como diagnóstico precoz de la OI tipo VII es un método eficaz, dado que no existen tratamientos o intervenciones exitosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dighe M, Fligner C, Cheng E, et al. Fetal skeletal dysplasia: An approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics* 2008;28(4):1061-77.
2. Lindert U, Cabral WA, Ausavarat S, Tongkobpetch S, Ludin K, Barnes A, et al. MBTPS2 mutations cause defective regulated intramembrane proteolysis in X-linked osteogenesis imperfecta. *Nat Commun* 2016;7:11920.
3. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167(12):2869-92.
4. Wang DC, Shannon P, Toi A, Chitayat D, Mohan U, Barkova E, et al. Temporal lobe dysplasia: A characteristic sonographic finding in thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:588-94.
5. Morello R, Bertin TK, Chen Y. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006;127(2):291-304.
6. Pohl C, et al. Un caso severo de osteogénesis imperfecta. Division of Neonatology (PC, KS, WS), University of Basel Children's Hospital, Medical Genetics (FI), University Hospital Basel, Basel, Switzerland. Octubre 2016.
7. Kratow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol* 2015;42(2):301-19.
8. Bellur S, Jain M, et al. Cesarean delivery is not associated with decreased at-birth fracture rates in osteogenesis imperfecta. *Genet Med* 2016;18(6):570-6.
9. Abarca López E, Rodríguez Torres A, et al. Thanatophoric dysplasia: Case-based bioethical analysis. *Medwave* 2014;14(3):e5943.
10. Piana Román A. Displasias óseas. *El residente* 2009;4(1):5-9.
11. Yeh P, Saeed F, Paramasivam G, Wyatt-Ashmead J, Kumar S. Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias. *Prenat Diagn* 2011;31(5):515-8.