

Osteogénesis imperfecta tipo II en embarazo gemelar.

Reporte de un caso clínico

Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Clínica Ginecotocológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo
Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay

**Pamela Saldaña^{1,2,a}, Verónica Fiol^{1,2,b}, Sebastián Ben^{1,2,b},
Verónica Gallino^{1,2,b}, Soledad Bottaro^{1,2,c}, Ana Bianchi^{1,2,c}, Alejandra Tapié^{1,2,d}**

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) forma parte del grupo de enfermedades raras que comparten un trastorno en la formación del tejido conectivo por defectos cuantitativos o cualitativos del colágeno tipo I, causada por mutaciones en los cromosomas 7 y 17, se caracteriza por formación de huesos frágiles y fracturas patológicas. Su comportamiento es heterogéneo, se divide en 6 tipos. La ecografía es de utilidad en el diagnóstico presuntivo en la etapa prenatal. Para confirmar el diagnóstico se requiere el estudio genético mediante estudio del líquido amniótico o

biopsia de vellosidades coriales. Su pronóstico y tratamiento dependen de su presentación clínica y grado de expresión genética. Se describe el caso de una paciente, cursando su tercera gestación, gemelar biamniótico bicorial, se hace diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo 2 en uno de los fetos.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, collagenopatías, embarazo gemelar, enfermedades congénitas, diagnóstico prenatal.

Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is part of the group of rare diseases that identifies a disorder in the formation of connective tissue due to quantitative or qualitative defects of type I collagen, caused by mutations in chromosomes 7 and 17, characterized by the formation of bones, fragile and pathological fractures. Its behavior is heterogeneous, it is divided into 6 types. Ultrasound is useful in presumptive diagnosis in the

1. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica Ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo, Montevideo, Uruguay.
2. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
- a. Doctor en Medicina, Residente de Ginecotocológica.
- b. Profesora adjunta de Clínica Ginecotocológica A.
- c. Profesora adjunta de la Unidad de Diagnóstico Prenatal.
- d. Profesora adjunta del departamento de Genética.

* Autor corresponsal: Dra. Pamela Saldaña, pamelasalle@gmail.com

Recibido: 29/06/20 Aceptado: 17/11/20

prenatal stage. To confirm the diagnosis, a genetic study is required by studying the amniotic fluid or chorionic villus biopsy. Its prognosis and treatment depends on its clinical presentation and degree of genetic expression. We would like to share the case of a patient, in her third pregnancy with a bichorial diamniotic twin pregnancy, diagnosis of type 2 osteogenesis imperfecta is made in one of the fetuses.

Key words: osteogenesis imperfect, collagenopathies, twin pregnancy, congenital diseases, prenatal diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta forma parte del grupo de las colagenopatías, es una enfermedad poco frecuente, su forma neonatal es letal para el feto, con posibilidades casi nulas de supervivencia al nacimiento, la importancia radica en el rol fundamental del equipo multidisciplinario dirigido por el obstetra para realizar un diagnóstico oportuno que no solo cambie la conducta y el seguimiento, sino también el asesoramiento y futuro reproductivo de la paciente.

CASO CLÍNICO

Usuaría 30 años, en unión libre, procedente de Montevideo, Uruguay. Antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, buen control metabólico, hipertensa crónica en tratamiento con dieta, hipotiroidea en tratamiento con T4, en eutiroidismo. Presenta antecedentes de dos gestaciones, un parto vaginal a las 29 semanas (muerte neonatal precoz) y una cesárea a las 37 semanas (síndrome preeclampsia eclampsia severa, diabetes gestacional, óbito). En ambos embarazos se hizo diagnóstico clínico de osteogénesis imper-

fecta. La paciente se niega al estudio de ambos fetos. Presenta nueva pareja actual, 36 años, sano.

Ingresa a nuestro servicio cursando 23 semanas de edad gestacional por hallazgos ecográficos compatibles con osteogénesis imperfecta, polihidramnios y modificaciones cervicales. Clínicamente asintomática.

Examen físico a destacar: altura uterina de 31 cm, latidos fetales presentes y normales de ambos fetos.

Se trata de un embarazo producto de fertilización *in vitro*, gemelar biamniótico bicoorial. Presenta ecografía morfoestructural precoz normal, con translucencia nual (TN) normal para ambos fetos, no se realizó *screening* bioquímico, ecografía a las 19 semanas: Feto 1: estructuras normales, Feto 2: posible osteogénesis imperfecta tipo II y polihidramnios. Longitud cervical (LC): 42 mm. Se informa a la paciente del pronóstico neonatal del feto afectado y de los riesgos de la evolución del embarazo vinculado con el desarrollo de polihidramnios y prematuridad. Se plantea la opción de feticidio selectivo, que la paciente no acepta. Ecografía a las 23 semanas, Feto 1: crecimiento fetal adecuado (sexo femenino), bolsillo mayor 4,5 cm. Feto 2: displasia esquelética, probable osteogénesis imperfecta tipo II (sexo masculino), polihidramnios, mayor bolsillo 8,1 cm. LC: 37 mm. Ingresa a sala de maternidad.

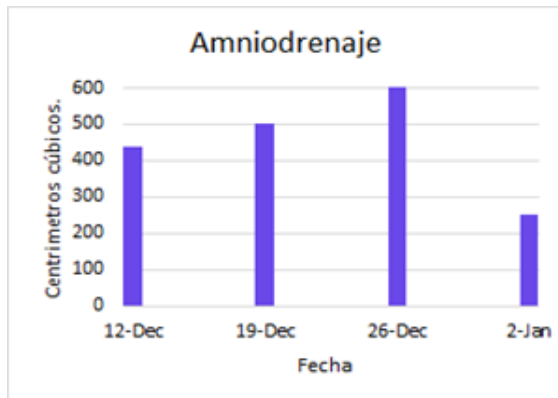
Exámenes complementarios

Rutinas del primer trimestre a destacar: glicemia 1,31 g/dL. Rutinas del segundo trimestre normales, estudio de síndrome antifosfolípidos en el embarazo negativo, Hb1Ac 5,8%.

Durante la internación instaura síndrome preeclampsia-eclampsia, sin elementos de severidad y con buen control de cifras.

Gráfico 1.

Amniodrenaje guiado por ecografía



En seguimiento con salud mental, equipo de obstetricia, neonatología y unidad diagnóstico prenatal, se administran corticoides prenatales en dos oportunidades (23 semanas y 26 semanas). Se realiza control ecográfico semanal, valorando vitalidad fetal, cuantificación de líquido amniótico y longitud cervical. Se realiza amniodrenaje guiado por ecografía por modificaciones cervicales en cuatro oportunidades cada 7 días (gráfico 1), seguido de uteroinhibición en las 24 horas posteriores con nifedipina 20 mg cada 8 horas por vía oral.

Última ecografía 26 semanas Feto 1: 994 g. Bolsillo mayor 40 mm. Feto 2: displasia esquelética letal (múltiples fracturas, micromelia severa, hipoplasia pulmonar). Bolsillo mayor: 87 mm. Longitud cervical de 23 mm. Doppler normal.

Cursando 26 semanas y 4 días de edad gestacional la paciente presenta dinámica uterina regular, al tacto vaginal se constata bolsa amniótica y partes fetales en vagina, se realiza cesárea de emergencia. Feto 1: 1320 g APGAR 7/8 gasometría normal, pasa a CTI neonatal, feto 2: 925 g, APGAR 1/1 fallece una hora post nacimiento, se autoriza

Figura 1.

Recién nacido con características fenotípicas de OI



necropsia. (Figura 1). Antes y durante el nacimiento la paciente fue acompañada por cuidados paliativos neonatales.

Estudio de necropsia informa sexo masculino, peso 890 g, talla 33 cm de longitud corporal total. Se destaca la presencia de un cráneo blando, no mineralizado, extremidades cortas, con deformaciones, facie con orejas de implantaciones bajas y rotadas, narinas antevertidas, micrognatia e hipertelorismo, escleróticas azules.

Microscópicamente a nivel de los parénquimas se destaca: huesos largos con cortical muy delgada, trabéculas óseas desorganizadas.

Cráneo: no se observa tejido óseo cortical ni trabecular.

Radiología: múltiples fracturas a nivel de todos los huesos largos y costales, huesos de cráneo no mineralizados.

Conclusión: displasia esquelética osteogénesis imperfecta tipo II.

A su vez se confirma el diagnóstico me-

dante el estudio del líquido amniótico y extracción de ADN fetal para análisis de genes asociados a OI, encontrándose una variante patogénica COL1A1 (collagen, type I, alpha 1) (17q21.33) en heterocigosis, que se considera que explica el fenotipo, por lo que se trataría de una osteogénesis imperfecta tipo II.

Feto 1 sexo femenino, buena evolución neonatal, se otorga alta hospitalaria al mes de vida. No se realizó estudio genético para OI ya que clínicamente se encontraba asintomática, sin embargo se recomienda este como parte del estudio preconcepcional en etapa reproductiva.

Puerperio materno con buena evolución, alta al tercer día.

DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) se presenta 1/20.000 recién nacidos⁽¹⁾, pertenece al grupo de enfermedades raras, y afecta por igual a ambos sexos, razas y grupos étnicos. Cada vez es más frecuente referirse a ella como un síndrome, debido a su amplia heterogeneidad clínica⁽²⁾. Es importante conocer la existencia de esta patología, ya que su diagnóstico precoz ayuda a tener un mejor manejo y asesoramiento integral del embarazo.

El síndrome de OI forma parte del grupo de enfermedades causada por una mutación heterocigótica autosómica dominante o mutaciones de novo en el 90%, el resto son autosómicas recesivas⁽³⁾. La forma dominante, como en este caso, afecta a los genes COL1A1 o COL1A2 que codifican el colágeno tipo I, componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo que proporciona soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Esta proteína predomina en hueso, piel y tendones.⁽³⁾ Los casos autosómicos recesivos corresponden al 10%, estos presen-

tan un defecto en la formación de las proteínas encargadas de la translocación del colágeno.^(3,4) Excepcionalmente puede producirse estas alteraciones por defectos en genes distintos a COL1A1/2516.

En nuestra revisión encontramos tres casos reportados de embarazos gemelares biamnióticos, bicorial, con diagnóstico de osteogénesis en uno de los fetos; todos los casos fueron embarazos espontáneos, el diagnóstico fue ecográfico y confirmado por autopsia.^(7,8)

Existen siete tipos de OI según la clasificación de Sillence descrita a finales de la década de 1970, posteriormente se sumaron otros tipos con la evolución de estudios genéticos.⁽⁴⁾ Se clasifican según sus características clínicas, hallazgos radiográficos, mutación genética y patrón hereditario. Nuestro paciente se encuentra dentro del tipo II, forma letal que se presenta desde el periodo fetal con pronóstico sombrío de supervivencia al nacimiento, se caracteriza por múltiples fracturas de huesos largos (huesos wormianos), deformidad de la caja torácica que lleva a una hipoplasia pulmonar, polihidramnios y desmineralización severa.^(2,9) Estos hallazgos fueron detectados en nuestro paciente desde el periodo neonatal, demostrados post nacimiento, con estudio genético que confirma la enfermedad. La herencia de este subtipo puede ser autosómica dominante o recesiva, como resultado de dos padres sanos, portadores, consanguíneos o un mosaicismo germinal.^(5,10) Nuestro caso cumple un patrón autosómico dominante, madre portadora de la enfermedad que afecta a sus hijos varones.

Es importante hacer énfasis en el correcto diagnóstico genético, esto influirá en asesoramiento, seguimiento y línea de tratamiento.⁽¹¹⁾ En nuestro caso se informó del

diagnóstico presuntivo desde la ecografía en la semana 18, explicándose las nulas probabilidades de supervivencia después del nacimiento, y complicaciones durante la gestación que comprometen la morbilidad del feto clínicamente sano. Es importante que las pacientes conozcan y reconozcan que son portadoras de una mutación que pueden transmitir al 50% de su descendencia.

Los pacientes con esta patología no pueden ser catalogados de forma sistemática, debido a su diversidad de manifestaciones clínicas, algunos son asociados a otras patologías como la rizomelia, síndrome de Buck, síndrome de Cole-Carpenter y enfermedad de Ehlers Danlos.⁽⁴⁾

El diagnóstico se basa en la presentación clínica e historia familiar. El *screening* inicial según antecedentes personales, familiares portadores o enfermos, así como consanguinidad entre ambos padres como parte de la consulta preconcepcional en conjunto con el equipo de genética.^(10,4) El diagnóstico preimplantacional por estudio genético molecular es posible, hasta el año 2000 se realizaron al menos 183 estudios preimplantacionales para diagnóstico de OI (Pepin y Byers, 1999), se desconoce cuántos culminaron el periodo prenatal con éxito. El estudio de vellosidades coriales y la amniocentesis detecta sólo defectos cualitativos del colágeno, característicos de OI,⁽¹²⁾ pero sumado a la clínica puede confirmar el diagnóstico. En nuestro caso el diagnóstico no fue posible dado que la paciente omitió sus antecedentes durante el proceso de fertilización.

La ecografía morfoestructural a partir de la semana 18 es el estudio donde inicia el diagnóstico en la mayoría de los casos, mediante éste se evidencian los hallazgos directos e indirectos de una osteopatía fetal (acortamiento de los huesos, osteoporosis,

Figura 2.
Fracturas de ambos fémures



Figura 3.
Fracturas de parrilla costal



Figura 4.
Fractura de húmero



severa desmineralización, hueso wormianos, fracturas de huesos largos, polihidramnios, hipoplasia pulmonar).^(3,13) El seguimiento ecográfico dependerá de los hallazgos.

Al momento del nacimiento el examen físico y los estudios radiográficos de tórax, cráneo y fémur pueden evidenciar alteraciones en la mineralización ósea y fracturas de huesos largos.⁽²⁾ El paciente presentaba todas las alteraciones descritas en la ecografía (figuras 2, 3 y 4) y confirmadas al nacimiento.

En el periodo postnatal al examen físico se identifican elementos compatibles con alteraciones del tejido conectivo: estatura baja, pérdida de cabello, escoliosis, macrocefalia relativa, escleras azules, alteraciones en la estructura torácica y sarcopenia.⁽²⁾

El tratamiento se manejó de forma multidisciplinaria, encontrándonos frente una madre con dos pérdidas anteriores, actualmente con un feto sano y uno enfermo con mal pronóstico al nacimiento. Inicialmente se planteó feticidio selectivo, que por motivos religiosos la paciente rechaza. El feticidio selectivo es una técnica invasiva que implica riesgos (pérdida del segundo feto, rotura de membranas, parto prematuro, RCIU feto sano), estos son mayores para gemelos monocoriales. La edad gestacional y la corionicidad juegan un papel importante en el éxito del procedimiento cuando este se practica en promedio a la semana 19 tiene un 2,5% de probabilidad de pérdida del feto sano^(14,15), lo ideal es realizarlo entre la semana 11 y la semana 15. La probabilidad de llegar el término de realizarse antes de la semana 15 es del 85,7%, y del 66,7% después de las 15 semanas, a mayor edad gestacional aumentan los riesgos.⁽¹⁵⁾

Se continuó con seguimiento ecográfico semanal y Doppler cada 15 días. Control diario por el equipo de obstetricia valorando además las múltiples patologías maternas, en estrecha comunicación con salud mental, trabajo social y cuidados paliativos neonatales.

En caso de encontrarnos frente un posible diagnóstico de OI a confirmar en el periodo neonatal, debe asesorarse inicialmente con el equipo de genética. La ventaja de la clasificación genética es que los pacientes y sus familias conocen la enfermedad y comprenden rápidamente el manejo particular en cada caso;⁽⁴⁾ proporciona un patrón de herencia para el asesoramiento y agrupaciones funcionales para la investigación de la historia natural y tratamiento.⁽⁵⁾ Una vez confirmado el diagnóstico, debe evaluarse cada caso en particular, con ortopedia infantil, rehabilitación, cardiólogo, neumólogo, salud mental y trabajo social. El tratamiento será paliativo, buscando mejorar la calidad de vida del paciente.^(13,6)

Bibliografía

1. Kocijan R. Osteogenesis imperfecta: from bench to bedside. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):263. doi:10.1007/s10354-015-0377-2
2. Garc A. Actualización en Osteogénesis imperfecta .Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/williamsoler/actualizacion_en_osteogenesis_imperfecta.pdf
3. Krakow D. Skeletal Dysplasias. Clin Perinatol. 2015;42(2):301-319. doi:10.1016/j.clp.2015.03.003
4. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:1-19. doi:10.1038/nrdp.2017.52
5. Rodríguez Celin M, Moosa S, Fano V. Uncommon IFITM5 mutation associated with severe skeletal deformity in osteogenesis imperfecta. Ann Hum Genet. 2018;82(6):477-481. doi:10.1111/ahg.12275
6. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: Update zu Pathophysiology und Therapie. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):278-284. doi:10.1007/s10354-015-0361-x
7. Wax JR, Smith JF, Floyd RC. Lethal osteogenesis imperfecta: Second trimester sonographic diagnosis in a twin gestation. J Ultrasound Med. 1994;13(9):711-713. doi:10.7863/jum.1994.13.9.711
8. Morin LRM, Herlicoviez M, Loisel JC, Jacob B, Feuilly C, Stanescu V. Prenatal diagnosis of lethal osteogenesis

- imperfecta in twin pregnancy. *Clin Genet.* 1991;39(6):467-470. doi:10.1111/j.1399-0004.1991.tb03059.x
9. Ayadi ID, Hamida E Ben, Rebeh R Ben, Chaouachi S, Marrakchi Z. Perinatal lethal type II osteogenesis imperfecta: A case report. *Pan Afr Med J.* 2015;21:1-5. doi:10.11604/pamj.2015.21.11.6834
10. Zeitoun MM, Ibrahim AH, Kassem AS. Osteogenesis imperfecta congenita in dizygotic twins. *Arch Dis Child.* 1963;38(199):289-291. doi:10.1136/adc.38.199.289
11. Kieszun A, Linebarger J, Walter JK, et al. What if the prenatal diagnosis of a lethal anomaly turns out to be wrong? *Pediatrics.* 2016;137(5). doi:10.1542/peds.2015-4514
12. De Vos A, Sermon K, Van De Velde H, et al. Two pregnancies after preimplantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta type I and type IV. *Hum Genet.* 2000;106(6):605-613. doi:10.1007/s004390000298
13. Palomo T, Vilacá T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):381-388. doi:10.1097/MED.0000000000000367
14. Beksaç MS, Balci S, Özlü T, Özyüncü Ö. Selective feticide in dichorionic pregnancies with intracardiac blood aspiration: Report of nine cases. *J Perinat Med.* 2009;37(1):85-86. doi:10.1515/JPM.2009.010
15. Kim MS, Na ED, Kang S, et al. Transabdominal selective feticide in dichorionic twins: Ten years' experience at a single center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):299-305. doi:10.1111/jog.13830

florence[®] 28

DIENOGEST 2 mg ETINILESTRADIOL 0,03 mg

Mejora la piel, el cabello y
contribuye a controlar el acné



Si tu elección es Dienogest,
tu mejor opción es **Urufarma**