

Síndrome de escleras azules

DAVID LOJA¹, MARICELA VILCA², ROBERTO AVILÉS¹

¹Departamento de Medicina Interna. Hospital Arzobispo Loayza,

²Departamento de Medicina, EsSalud.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 35 años de edad, quien tuvo múltiples fracturas óseas, talla corta, xifoesciosis izquierda, escleras azules, limitación funcional de caderas, dentinogénesis imperfecta, osteoporosis severa e hipoacusia de conducción. Se revisa los tipos de osteogénesis imperfecta, cuadro clínico, diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta; dentinogénesis imperfecta; escleras; osteoporosis; pérdida auditiva parcial.

BLUE SCLERA SYNDROME

SUMMARY

We present a case of a 35 year-old woman who had multiple bony fractures, short size, left xiphoscoliosis, blue sclerae, functional limitation of the hips, dentinogenesis imperfecta, severe osteoporosis and conduction hypoacusia. We review the types of osteogenesis imperfecta, clinical presentation, differential diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: Osteogenesis imperfecta; dentinogenesis imperfect; sclerae; osteoporosis; hearing loss, partial.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es una condición resultante de anomalías en las fibras de colágeno tipo I, las que se encuentra en huesos, cápsulas, fascias, córneas, escleras, tendones, meninges y dermis.

Estructuralmente, esta proteína está compuesta de un espiral entretezado de cadenas pro α -1 y pro α -2. Mutaciones en la codificación de estas cadenas causan OI por defectos cua-

litativos y cuantitativos de la molécula de colágeno I. Los genes codificadores de estas cadenas se encuentran en los cromosomas 7 y 17. Esto lleva a una osteopenia generalizada, con fragilidad ósea, que además se asocia con escleras azules, dentinogénesis imperfecta, estatura baja, hipermotilidad articular y sordera progresiva (^{1,2}).

La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica varía de acuerdo al tipo de OI: a) En el tipo I 1:30 000 nacidos vivos; b) Para el tipo II 1:60 000 nacidos vivos; c) Tipo III 1: 70 000 nacidos vivos; y, d) El tipo IV es extremadamente raro. Las incidencias más altas son descritas en grupos tribales de Zimbawe. La prevalencia de OI tipo I para Latinoamérica, en particular en Brasil, alcanza al 4,3:100 000 nacidos vivos (^{1,2}).

Correspondencia:

Dr. David Loja Oropeza

Reynolds 114 - 101

Lima 41, Perú

E-mail: davidloja@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 35 años de edad, natural y procedente de Huari, Ancash, que ingresa en enero de 2000 con historia previa de alrededor de veinte fracturas óseas, epístaxis, palpitaciones, anosmia, sensación de alza térmica y dolor a la movilización en la cadera y muslo izquierdo.

Antecedentes

La paciente fue concebida cuando el padre tenía 52 años de edad y la madre 38. Ningún familiar era portador de la enfermedad. El padre falleció de cáncer de estómago. Una de las cuatro hermanas de la paciente sufre de paranoia.

Examen físico

Presión arterial 120/70 mm Hg, frecuencia cardíaca 78 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, peso 35 kg,



Figura 1.- Osteogénesis imperfecta. Talla corta. Miembro inferior izquierdo acortado debido a las fracturas.



Figura 2.- Escleras azules en paciente con osteogénesis imperfecta.

estatura 1 m, índice de masa corporal 35.

Al examen en decúbito dorsal obligado, talla corta (Figura 1), voz aguda. Piel fina, pálida, caliente. Xifoesciosis izquierda. Motilidad activa presente en miembros superiores. En el miembro inferior derecho, a nivel proximal de la cadera derecha, no realiza la flexión-extensión; la rodilla no completa rango articular; hipotrofia muscular. El miembro inferior izquierdo presenta movilidad anormal en el tercio distal del muslo e hipotrofia muscular. Ojos muestran escleras azules (Figura 2). Ausencia de múltiples piezas dentarias, algunas fragmentadas (Figura 3). Tórax y pulmones asimétricos, respiración ruda. Ruidos cardíacos rítmicos, de buena intensidad, sin soplos. Al examen neurológico hay hiperexten-sibilidad de los miembros inferiores a los movimientos pasivos.

Exámenes auxiliares

Hemograma: Leucocitos 2900/mL, perfil 1-34-5-0-10-51. Plaquetas 457000/mL. Hemoglobina 10,4 g%. T3 132,3 (84,63-201,80 ng/dL), T4 8,67 (5,13-13,52 ug/dL). Estradiol 83,0 (Fase folicular 30-400 pg/mL, fase lútea 50-159 pg/mL), LH 3,8 (4,0-20,0 mU/mL), FSH 6,0 (4,0-20,0



Figura 3.- Dentinogénesis imperfecta.
Ausencia de piezas dentarias, algunas fragmentadas.

mU/mL). Fosfatasa alcalina 98 (39–117 U/L). Calcio sérico 8,10 (8,10–10,10 mg/dL). Fósforo sérico 3,99 (2,50–4,80 mg/dL). Parathormona intacta 16 (10–60 pg/mL). Telopéptido 23,0 (5–65 nM ECO).

Radiografía de tórax: Cardiomegalia. Disminución de la transparencia en la base izquierda.

Radiografía de pelvis y muslo: Múltiples fracturas, con formación de pseudoartrosis en el tercio medio de la diáfisis femoral izquierda. Aspecto escleroso, a predominio diafisario. Las corticales adelgazadas y mal definidas. Fracturas consolidadas en ramas íleo e isquiopúbicas, las que aparecen deformadas (Figura 4).

Densitometría ósea: Osteoporosis severa, con riesgo elevado de fractura (Figuras 5 y 6).

Audiometría: Hipoacusia de conducción leve a moderada del oído derecho. Hipoacusia de conducción en el oído izquierdo.

DISCUSIÓN

Tabla 1.- Osteogénesis imperfecta.
Sinonimia.

1. Síndrome de Adair–Dighton
2. Aplasia periostal
3. Síndrome de Blegvad Haxthausen
4. Síndrome de escleras azules
5. Escleróticas azules y huesos frágiles
6. Escleras azules y fragilitas ossium
7. Diplasia periostal
8. Distrofia periostal
9. Síndrome de Eddowes
10. Síndrome de Ekman
11. Síndrome de Ekman–Lobstein
12. Raquitismo fetal
13. Fragilidad ósea
14. Osteodisplasia fibrosa hereditaria
15. Hipoplasia hereditaria del mesénquima
16. Enfermedad de Lobstein
17. Osteogénesis imperfecta congénita
18. Osteogénesis imperfecta tarda
19. Osteomiopatía
20. Osteoporosis fetal
21. Osteopsitrosis idiopática
22. Osteítis parenquimatosa crónica
23. Raquitismo congénito
24. Síndrome de Spurway–Eddowes
25. Síndrome de van der Hoeve–De Kleyn
26. Enfermedad de Vrolik



Figura 4.- Radiografía de pelvis y muslo:
Múltiples fracturas y pseudoartrosis.

Tabla 2.- Clasificación de la osteogénesis imperfecta.

| Tipo | Fragilidad ósea | Escleras azules | Dentinogénesis imperfecta | Sordera | Herencia |
|------|-----------------|------------------|-----------------------------|------------------------|-----------|
| I | Leve | Presente | IA ausente IB presente | Presente en la mayoría | AD |
| II | Extrema | Presente | Presente en algunos | Desconocido | E raro AR |
| III | Severa | Azulino al nacer | Presente en algunos | Alta incidencia | AR ó AD |
| IV | Variable | Ausente | IVA ausente IVB presente | Alta incidencia | AD |

AD = autosómico dominante.
 E = esporádico.
 AR = autosómico recesivo.

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad genéticamente heterogénea, conocida con múltiples denominaciones (Tabla 1). El cuadro clínico puede variar des-

de un natimuerto intraútero hasta el de un adulto que presenta tendencia a las fracturas óseas. Su diagnóstico es eminentemente clínico. Existen cuatro tipos de OI, basados en la clasificación de Sillence y col. (Tabla 2) (3,4).

Recientemente, Glorieux describió el tipo V, que es una nueva forma autosómica dominante de OI no asociada con mutaciones del colágeno tipo I, dentinogénesis imperfecta (DI) o escleras azules. El mismo autor reporta 8 casos del tipo VI, que es una forma moderada a severa de OI con acumulación de osteoide, debido a defecto de mineralización, en ausencia de alteración del metabolismo mineral, con DI ausente y escleras blancas o tenuemente azules. El defecto genético queda por ser aclarado en ambos tipos (5,6).

La falla genética para los casos de OI tipo I es autosómica dominante o por mutaciones espontáneas, como impresiona corresponder al caso en discusión, en que no existió ningún antecedente familiar de la enfermedad y, mas bien, la concepción de nuestra paciente por padres añosos refrenda la posibilidad de mutaciones genéticas que rodean a los casos esporádicos (3).

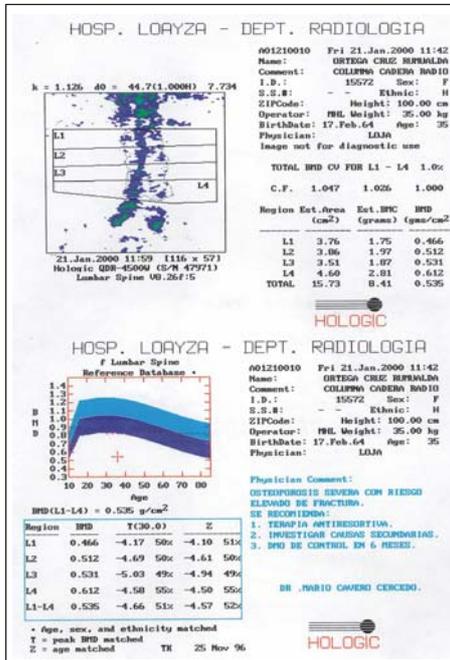


Figura 5.- Densitometría ósea de columna lumbar: Osteoporosis severa. Note escoliosis.

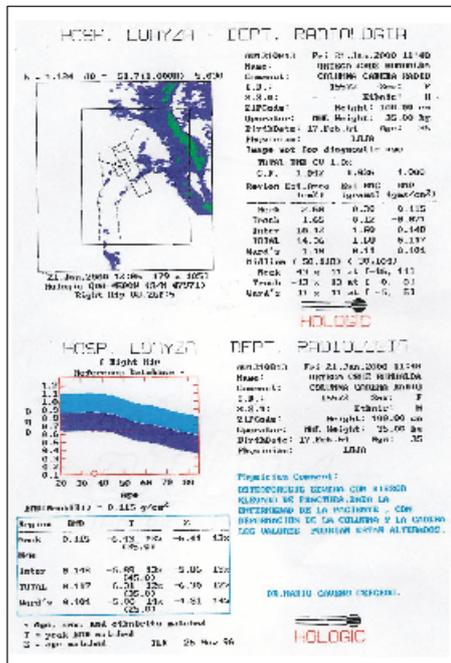


Figura 6.- Densitometría ósea de cadera: Osteoporosis severa.

El tipo I de la clasificación de Silience es el más frecuente -en promedio corresponde a 80% de los casos y es la forma menos severa de la enfermedad. Estos pacientes presentan en promedio 20 a 30 fracturas antes de la pubertad, como ocurrió aquí. El inicio de estas manifestaciones puede ocurrir en cualquier período antes del nacimiento hasta la adolescencia, incluso, raramente, en la vida adulta. Las fracturas consolidan a una velocidad normal y en general con deformidades (2,7,8).

Las características clínicas más comunes incluyen:

1. Fragilidad ósea: Resulta en arqueamiento y fractura, principalmente en huesos largos, que consolidan con deformaciones, como incurvamiento anterior, medial, lateral o posterior, pudiendo ocurrir pseudoartrosis en fracturas no inmovilizadas, hecho que observamos en este caso. Las fracturas suceden aun por traumatismos mínimos, como, por ejem-

plo, una contracción muscular súbita (1,2,4,7,8).

2. Escleras azules: Su presencia revela una reducción de 50 a 75% en el espesor escleral, junto a la presencia de fibras colágenas inmaduras, con reducción en las estriaciones cruzadas. La úvea pigmentada subyacente se hace visible a través de la esclerótica adelgazada, originando dicha coloración. Está presente de por vida. Los tonos varían de azul oscuro a azul claro. Se encuentra en 70% de los casos. Se puede encontrar escleras azules normalmente en niños menores de seis meses; sin embargo, existen múltiples enfermedades sistémicas (Tabla 3) que la presentan, por lo que es necesario un examen clínico completo (7-11).

3. Sordera: Presente en 40% de los casos de OI tipo I. Puede deberse a oteosclerosis, causada por la presión del nervio auditivo cuando emerge del cráneo. La oteosclerosis resulta de la proliferación del cartílago y de su calcificación, produciendo esclerosis de la

Tabla 3.- Enfermedades sistémicas con escleras azules.

1. Osteogénesis imperfecta
2. Síndrome de Ehlers-Danlos
3. Síndrome de Marfan
4. Síndrome de Crouzon
5. Fenilcetonuria
6. Hipofosfatasa
7. Síndrome de Paget
8. Pseudoxantoma elástico
9. Policondritis recurrente
10. Trisomía 18
11. Homocisteinuria
12. Síndrome de córnea quebradiza
13. Síndrome de Turner
14. Síndrome de Kabuki
15. Síndrome de Robert
16. Escleromalacia perforante en artritis reumatoidea

porción petrosa del hueso temporal. Raramente, la pérdida auditiva es detectada antes de la segunda década. Progresiva gradualmente a sordera profunda, entre la cuarta y quinta décadas de la vida (7,8,12).

4. Piel fina, con facilidad para presentar equimosis o hematomas.
5. Dentinogénesis imperfecta (DI): Los pacientes con OI tipo I se subclasifican en IA si la DI está ausente y IB si la DI está presente, como en nuestro caso. Existe una deficiencia marcada de dentina y tanto los dientes transitorios como los definitivos se quiebran con facilidad y tienen mayor propensión a las caries. Es común encontrar una coloración marrón amarillenta o azul traslúcido. Los incisivos inferiores son los más afectados (1,2,7,8,13).
6. Estatura baja: Al nacimiento, la estatura es normal. Esto no ocurre con el crecimiento, debido básicamente a que en los miembros inferiores se presentan angulaciones, cabalgamiento de fracturas, alteraciones del desarrollo en las epífisis y marcadas xifoescoliosis. En adultos, la talla corta determina platispondilia progresiva y xifosis, debido a osteoporosis de la columna vertebral (1,7,8).
7. Cráneo: En apariencia no guarda relación con el cuerpo; impresiona ser mayor, pero no con relación a la edad.
8. Deformidad de la columna vertebral, debida a osteoporosis y fracturas por compresión de vértebras. La xifoescoliosis puede ser grave e incapacitante, presente en 20 a 40% de casos, a predominio de la columna dorsal. Algunos desarrollan espondilolistesis, debido a elongamiento de pedículos. Puede haber también vértebras bicóncavas.
9. Rostro de forma triangular o calota prominente, causando una desproporción

craneofacial con aspecto de duende.

10. Hipermotilidad articular, debida a laxitud ligamentaria y musculatura frágil e hipotónica, con relación a las múltiples fracturas.
11. Anomalías cardiovasculares, como el prolapso de válvula mitral o la dilatación aórtica, son raras.
12. Dolor agudo o crónico, asociado a las múltiples fracturas, colapsos vertebrales, osteoartrosis y contracturas musculares. Debe contemplarse protectores costales neumáticos y cirugía en casos de escoliosis a partir de 50°. El objetivo debe ser la estabilización de la columna y la minimización de los efectos adversos sobre la función pulmonar (1,2,7,8).

El diagnóstico es clínico y se basa en los múltiples factores patológicos acompañados de deformidades. La presencia de huesos wornianos en las radiografías de cráneo puede ser de ayuda antes que se den las fracturas (1,2,8).

No existen anomalías de laboratorio específicas para el diagnóstico de OI. Los niveles de calcio y fósforo séricos son normales. El nivel de fosfatasa alcalina puede estar aumentado.

Algunos exámenes para el diagnóstico prenatal son los estudios radiográficos del abdomen materno, ecografías abdominales seriadas entre la decimocuarta y la vigésima semana de gestación o el estudio bioquímico de la velloosidad corial. A través del análisis del colágeno de tipo I - producido por las células fetales de la villosidad coriónica- se puede precisar el diagnóstico (14).

El diagnóstico diferencial incluye: 1) Raquitismo hipofosfatémico familiar, que se caracteriza por alteraciones óseas cuando el niño empieza a caminar; radiológicamente acusan

desmineralización ósea, huesos largos incurvados y metáfisis irregulares. 2) Osteoporosis idiopática juvenil, debida a desmineralización ósea prepuberal autolimitada, con remisión a 5 años e hipocalcemia. 3) Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, que se acompaña de una rarefacción ósea generalizada de huesos largos y columna y alteraciones oculares, como microoftalmia, macrocórnea y opacidad corneana. 4) Síndrome de abuso infantil, en el que están ausentes DI, escleras azules y la forma típica del cráneo de la OI. Además, las fracturas comprometen más las metáfisis y generalmente hay evidencia de traumatismo de partes blandas. En OI es excepcional encontrar fracturas de esternón, escápula y cráneo. En el síndrome de abuso infantil pueden estar presentes hemorragias retinales, hematomas intramurales, sangrado intracraneal, pancreatitis y traumatismo esplénico ^(1,2,14).

Con relación al pronóstico, en general existe una tendencia a la mejoría, al disminuir las fracturas con la pubertad, debido a que las hormonas sexuales toman parte en la formación de la matriz ósea. Sin embargo, llegada la menopausia, la mujer vuelve a tener más fracturas ^(2,15).

Spranger y colaboradores, en un estudio clínico-radiológico de 47 casos de OI, de acuerdo al grado de alteraciones esqueléticas, establecen un puntaje; el puntaje de 2,7 ó más correlaciona con una mortalidad de 88%; en tanto que, con 2,6 ó menos, la tasa de supervivencia alcanza 99%.

La expectativa de vida en OI tipo IA es similar al de la población general. Los tipos IB, IVA y IVB tienen una disminución leve de la expectativa de vida frente a la población general. En el tipo II, la mayoría fallece antes del año de edad. En el tipo III existe disminución de la expectativa de vida, debido a causas infeccio-

sas, particularmente respiratorias, y fracturas de cráneo ^(1,2,15).

Existen tres líneas de tratamiento para OI: 1) No quirúrgica, que comprende básicamente la terapia física y rehabilitación. 2) Quirúrgica, intervenciones para prevenir o corregir fracturas y deformidades, como colocación de varillas medulares, cirugía de impresión basilar y espinal. 3) Farmacológico, drogas que fortifican los huesos y, por consiguiente, disminuyen el número de fracturas ^(1,2,15-17).

En el último grupo se considera a las hormonas sexuales, cuyo uso es controversial, debido a su pobre efecto para disminuir la tasa de fracturas y a sus efectos indeseables; presumiblemente actuarían sobre los osteoblastos, que cuentan con receptores androgénicos y estrogénicos. Tendría valor en los casos más leves de OI, como el tipo I.

Otro fármaco que ha mostrado disminución de fracturas en algunos pacientes en el corto plazo es el fluoruro de sodio, por incremento de la densidad ósea. En el mediano plazo alteran el equilibrio del calcio y fósforo y depletan la formación de colágeno, lo que impide el remodelado óseo ^(1,2).

La calcitonina inhibe la resorción ósea y promueve incremento de masa ósea a largo plazo. No existe información en disminución de la tasa de fracturas.

La vitamina D es de beneficio sólo en aquellos casos que presentan asociación con raquitismo ⁽²⁾.

Los bifosfonatos, especialmente pamidronato, han demostrado ser eficaces en disminuir la tasa de resorción ósea, lo cual mejora la densidad ósea y por consiguiente reduce la incidencia de fracturas y deformidades; además, permite mayor independencia y movilidad. Su efecto

se ve potenciado con el uso de 1000 mg de calcio diario. Su uso es seguro, incluso en niños menores de 3 años ^(15,16).

El objetivo del tratamiento ortopédico quirúrgico es proporcionar el máximo de función. Se necesita de un soporte para mantener la postura erecta, que se consigue con fijación interna con varillas intramedulares. A veces, en casos de deformidad de huesos largos, se corrige además con osteotomías múltiples. Una alternativa es el uso de ortesis de material termoplástico, que favorece la deambulación ^(2,16,17).

La fijación intramedular no debe ser realizada hasta que el niño tenga por lo menos 2 años de edad. Existen dos tipos de varillas, una sólida o fija y una telescopada o extensora. La desventaja en el primer caso es que al crecer los huesos largos se requiere de reintervención cada dos o cuatro años.

Idealmente debe proporcionarse el con-

curso del fisioterapeuta desde los primeros días de vida, con la finalidad de orientar a los padres en la manipulación y posición del bebé; sucesivamente, asistencia hasta la edad adulta, en la que se requiere relajación local y general, elongamiento, ejercicios isotónicos, ejercicios isométricos, hidroterapia y esquema de marchas.

La fisioterapia contempla las siguientes metas: 1) Incentivar y orientar el contacto con los padres. 2) Promover la deambulación. 3) Tratar y prevenir contracturas, posiciones viciosas y deformidades. 4) Disminuir dolor. 5) Fortalecimiento muscular. 6) Promover actividades de la vida diaria. 7) Obtener mayor independencia, confianza y estabilidad en los movimientos. 8) Prevención y reconocimiento de fracturas ⁽²⁾.

Además, es recomendable la monitorización de la función auditiva, de la instalación de DI, de la función cardíaca y respiratoria y de eventos neurológicos.

El futuro estaría en la terapia genética, mediante el cual se logre el reemplazo de las células portadoras del gen mutante con células normales o silenciando el alelo mutante con terapia supresora, transformando así formas severas a leves ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Mandar A, Pattekar, Cacciarelli A.** Osteogenesis imperfecta. *Med J* 2002; 3(2): 1-11.
2. **Sakamoto M.** Abordagem Fisioterápica em pacientes portadores de osteogenese imperfeita tipo I. www.fisioterapia.com.br/publicacoes/abosakamoto.asp
3. **Sillence DO, Senn A, Danks DM.** Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
4. **Lima UD, Hernández AR, Pérez LM y col.** Osteogénesis imperfecta tipo II. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 1999; 13(1-2): 115-8.
5. **Glorieux F.** Osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15(9): 1650-8.
6. **Glorieux F.** Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1): 30-8.
7. ABOI – Associação Brasileira de Osteogenesis imperfecta. www.aguaforte.com/oi/aboi.html Internet 1999.
8. **Plotkin H.** Osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 1846-50.
9. **Azevedo D, Barroso P, Barroso C.** Osteogenese imperfeita. *Rev Bras Oftalm* 1998; 57: 153-6.
10. **Castaño G, Ferreira M.** Esclerótica azul. Asociaciones sistémicas de un signo oftalmológico. *Pediatría (Bogotá)*