Fracturas vertebrales en niños con osteogénesis imperfecta tipo I

Vertebral fractures in children with Type I Osteogenesis imperfecta

Andrea M. Sepúlveda, Claudia V. Terrazas, Josefina Sáez, María L. Reyes

Médico cirujano, residente de pediatría 3º año, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
Médico cirujano, residente de pediatría 1º año, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
Médico cirujano, Endocrinóloga pediatra, especialista en Metabolismo óseo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 25 de octubre de 2016

Resumen

Introducción: La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, que se caracteriza principalmente por fragilidad ósea, deformidad y alteración del crecimiento. La OI tipo I (OI tipo I) es la más frecuente, leve y clínicamente homogénea. Su mayor complicación es la presencia de fracturas vertebrales, asociadas a morbilidad esquelética y cardiopulmonar. Objetivo: Caracterizar clínicamente una cohorte de niños con OI tipo I. Pacientes y Método: Se examinó una cohorte histórica de pacientes menores de 20 años mediante la revisión de fichas clínicas, rescatando las características demográficas, clínicas, bioquímicas y radiológicas. Resultados: Se incluyeron 67 pacientes, 55% varones, 69% de la Región Metropolitana. La edad media de diagnóstico fue de 2,9 años, el 70% de los pacientes presentó fracturas vertebrales de predominio torácico, y el 50% lo hizo antes de los 5 años. Un 15% presentó fracturas al momento del diagnóstico, siendo en ellos el diagnóstico de OI tipo I cerca de los 5 años. Los parámetros metabólicos óseos estuvieron en rangos adecuados durante el seguimiento, sin cambios significativos al diagnóstico de las fracturas vertebrales, excepto una disminución de la ingesta recomendada de calcio. Conclusiones: En este estudio, la OI tipo I presenta un diagnóstico precoz, principalmente en preescolares, y se asocia a alta frecuencia de fracturas vertebrales. La disminución en la ingesta de calcio demostrada al momento de la primera fractura requiere especial atención en estos pacientes.

Abstract

Background: Osteogenesis imperfecta (OI) is an hereditary disease affecting conective tissue, mainly associated to growth retardation and pathological fractures. OI type I (OI type I), is the mildest, most often, and homogeneous in its phenotype. Vertebral fractures are the most significant complications, associated to skeletal and cardiopulmonary morbidity. Objectives: To characterize clinically a cohort of children with OI type I. Patients and Methods: A cohort of OI type I children younger than
Introducción

La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, clínica y genéticamente heterogénea que se caracteriza principalmente por fragilidad ósea, deformidad y alteración del crecimiento. Tiene una prevalencia de 1 en 10.000 a 15.000 neonatos vivos. En la actualidad se describen muchos subtipos de enfermedad, los clásicos son del I al IV descritos por Sillence. De todas las formas, de OI la más frecuente es la tipo I (OI tipo I), cuyo fenotipo clínico y genético es más homogéneo que las demás, generalmente no es deformante, no se asocia necesariamente a fracturas y la aparición de ellas comienza varios meses después del nacimiento, con la deambulación y la actividad física, disminuyendo luego de la pubertad y la gran proporción de pacientes presenta talla final normal.

En los pacientes con OI tipo I, las fracturas vertebrales (FV) generalmente son leves y comprometen algunas vértebras, sin embargo, representan la mayor complicación de esta enfermedad, pues se asocian a escoliosis, talla baja, en algunos casos a graves complicaciones ortopédicas y quirúrgicas, con repercusión a nivel cardiovascular y pulmonar. En la presencia de FV, la recomendación internacional es el uso de bifosfonatos por consenso, en consideración de una respuesta positiva. Los bifosfonatos son medicamentos análogos de pirofosfato, cuyo efecto es antiresortivo por supresión de la actividad y apoptosis de osteoclastos; han demostrado ser efectivos en aumentar la densidad y tamaño de cuerpos vertebrales, engrosamiento de hueso cortical, aumento del trabecular y mejorar la estatura; sin embargo en las formas leves de OI sigue siendo tema de debate, ya que permanecen por tiempo prolongado a nivel óseo (cerca de 10 años) y sus efectos a largo plazo son aun desconocidos.

Actualmente la literatura médica es escasa respecto a la historia natural de la OI tipo I especialmente en lo concerniente a FV. Tampoco se han descrito las factores de riesgo asociados a FV, si bien se asumen aquellos determinados en otras formas de osteoporosis. En Chile se desconocen las características demográficas y evolutivas de la OI I, las cuales pueden ser importantes para la sospecha del pediatra y manejo del especialista. El objetivo de este estudio es determinar estas características en una cohorte de pacientes con OI tipo I en control en la Red de Salud UC Christus, describir la presentación de fracturas vertebrales y la evolución de esta población durante el tiempo.

Resultados

Seis pacientes menores de 20 años con diagnóstico de OI tipo I que se mantuvieron en control por endocrinología pediátrica en la Red de Salud UC Cristus, a través de una base de datos existente y a través de los informes de densitometrías óseas realizadas en la misma institución, para asegurar la completa incorporación de pacientes con ese diagnóstico a la cohorte.

Diseño

El diseño de este estudio es de corte histórico. Se revisaron las fichas clínicas electrónicas de los pacientes seleccionados, y en el caso de los pacientes más antiguos se revisaron las fichas en papel. Se construyó una base de datos para el registro de la variables, demográficas, clínicas, bioquímicas y radiológicas, desde el primer al último control médico. Las variables antropométricas: peso, talla y relación peso/talla o índice de masa corporal (IMC); fueron expresadas en desviaciones estándar para edad y género, de acuerdo a curvas OMS. El consumo de calcio, fue expresado como el porcentaje del consumo diario según las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría (AAP). El grado de actividad física se dividió arbitrariamente en: 0: no realiza actividad física a excepción de caminar, 1: practica la actividad física 2 veces a la semana, 2: realiza algún deporte de forma extraprogramática. También se describió si realizaban algún tipo de deporte de riesgo (rugby, karate, etc).

Resultados

Seis pacientes menores de 20 años con diagnóstico de OI tipo I fueron incluidos en este estudio. La edad media al diagnóstico fue de 2.9 años, 69% residentes en la Región Metropolitana. La edad de diagnóstico presentó una media de 5 años, 50% presentaron fracturas vertebrales en el momento del diagnóstico. Se registraron valores normales de parámetros bioquímicos, no hubo cambios significativos en la densidad ósea a lo largo del tiempo. El consumo de calcio al momento del primer fractura fue inferior a las recomendaciones de la AAP. La mayoría de los pacientes (50%) presentó fracturas vertebrales antes de los 5 años de edad. En la actualidad, el seguimiento de los pacientes muestra una disminución en el número de fracturas vertebrales.
El protocolo de este estudio fue aprobado por el comité de ética científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con dispensa de consentimiento informado para revisión de fichas clínicas.

**Estadísticas**
Los valores se expresaron en promedios, medianas, desviación estándar de acuerdo al tipo de variable. Los datos fueron analizados mediante curva de Kaplan-Meier para la determinación de tiempo libre de fractura. Se comparó a pacientes que presentaron fracturas vertebrales al momento del diagnóstico versus quienes las presentaron de forma más tardía en su evolución; de los pacientes que las presentaron durante su seguimiento se comparó las diferentes variables clínicas y de laboratorio usando $\chi^2$, Test de Fisher, asociación lineal por lineal, y pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Wilcoxon Como nivel de significancia se usó un valor $p$ menor a 0,05.

**Resultados**

**Población**
Se realizó un registro completo de una cohorte de 67 pacientes con OI tipo I (tabla 1); un 55% correspondía al sexo masculino. El 69% de los pacientes pertenecía a la Región Metropolitana, y 31% de regiones, desde la Segunda a Novena, que asistían regularmente a controles en la Red de salud UC. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentaba algún antecedente familiar (madre, padre o hermanos con la enfermedad diagnosticada), sin embargo, sólo el 6% fue referido al control por especialista por este motivo; en lugar de ello el 91% lo hizo por presentar fracturas apendiculares frecuentes y 3% por sospecha antenatal. De todos los pacientes, el 20% presentó durante su seguimiento alguna comorbilidad, dentro de las que encontramos asma, miocardiopatía hipertrófica, hipoacusia, hipotiroidismo, resistencia a la insulina, anorexia, prematuridad, hipercalcioria y trastorno de coagulación; no se encontró presencia de enfermedades endocrinológicas relacionadas. Ninguno de los pacientes realizaba actividad física con riesgo de traumatismo, casi la totalidad realizaba algún tipo de actividad física, relacionada a actividades de la vida diaria.

**Primera fractura vertebral**
La edad media al diagnóstico fue de 2,9 años; el 15% de los pacientes presentó FV al momento del diagnóstico y en ellos la edad de diagnóstico fue de 5,9 años. El 70% de los pacientes presentó FV durante su seguimiento; la edad promedio de primera FV fue de 6,7 años. El 50% de los pacientes presentó la primera FV en sus primeros 5 años de vida (figura 1). De éstas la mayoría fue múltiple y de ubicación torácica (figura 2).

Al momento de presentar la primera FV (tabla 2), la mitad de los sujetos presentaba estado nutricional normal, destacando una diferencia significativa entre

---

**Tabla 1. Pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I**

|                        | Total  \
|------------------------|--------
| Sexo masculino         | 55% (37)  
| Región Metropolitana   | 69% (46)  
| Antecedentes familiares | 35% (24)  
| Sin comorbilidades     | 80% (54)  
| Fracturas vertebrales  | 70% (47)  

**Figura 1.** La curva de Kaplan Meier muestra el tiempo (en meses) libre de fractura vertebral en la evolución de la enfermedad, en aquellos pacientes que durante su evolución presentaron fracturas vertebrales.

**Figura 2.** Tipo de fractura vertebral (primera fractura vertebral).
Tabla 2. Primera fractura vertebral en pacientes con OI tipo I

|                              | Sin FV al diagnóstico n = 56 | Con FV al diagnóstico** n = 11 | Total n = 67 | Valor p* |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|----------|
| Estado nutricional normal (n de sujetos) | 50% (28)                    | 36% (4)                     | 47% (32)    | 0,04     |
| DMO >- 2 DE (n de sujetos)   | 44% (25)                     | 36% (4)                     | 43% (29)    | 0,20     |
| Vitamina D (media en mg/dL y DE) | 27,2 (8,8)                  | 22,1 (4,8)                  | 26,1 (8,3)  | 0,09     |
| PTH (media en mg/dL y DE)    | 30,6 (15,2)                  | 27,4 (10,7)                 | 30 (14,3)   | 0,55     |
| Consumo de Ca (media y DE) ** | 93,4 (12,4)                  | 97,4 (3,6)                  | 94 (11,5)   | 0,86     |

*Valor p significativo < 0,05. **Fractura vertebral o uso de bifosfonato al momento del diagnóstico de la enfermedad. ***% Ingesta diaria recomendada AAP. DMO: Densidad Mineral Osea; PTH: Hormona paratiroidea; Ca: calcio.

quienes presentaron FV al momento del diagnóstico y quienes la presentaron después en su evolución; el primer grupo presentó mayor proporción de riesgo de desnutrición y desnutrición. Con respecto a los niveles de densidad mineral ósea (DMO), parathormona, 25 (OH2) vitamina D y consumo de calcio diario no hubo diferencias significativas entre estos dos grupos, destacando que los valores medios se mantuvieron en rangos normales.

**Seguimiento**

Utilizando el registro histórico de estos pacientes desde el diagnóstico hasta el momento de presentar la primera fractura vertebral o hasta que se iniciara tratamiento con bifosfonatos, excluyendo a quienes presentaron fracturas vertebrales al diagnóstico o usaron bifosfonatos desde el inicio del seguimiento, se comparó el cambio o la evolución.

**Discusión**

Nuestro estudio muestra la primera cohorte histórica de niños con OI I y su evolución en el tiempo. De él podemos desprender tres temas de relevancia clínica: 1) Frecuencia y características radiológicas de fracturas vertebrales; 2) Edad y motivo de diagnóstico; 3) Evolución clínica de los niños con OI I.

En relación a las FV, el 70% de los niños presentó en algún momento de la enfermedad FV y la mitad de ellos lo hizo por primera vez antes de los 5 años de edad. No se disponen datos en la literatura con que comparar este hallazgo. De estas fracturas las que se presentaron con mayor frecuencia fueron las torácicas y en segundo lugar las lumbrarales, tal como se describe en fracturas de hueso osteoporótico en la población adulta, dado la mayor presión mecánica debido a la angulación en dicha zona. No existe una cohorte similar de pacientes con OI I descrita a nivel internacional, para poder comparar estos datos.

En relación al momento y la sospecha diagnóstica cabe destacar que la edad de diagnóstico de estos pacientes es temprana, en promedio de 2,9 años, y en la mayoría de los casos el motivo de referencia para estudio por especialista fue la presencia de fracturas apendiculares múltiples, a diferencia de lo que se describe en un estudio retrospectivo de 68 pacientes con OI, en los que sólo el 10% de los pacientes tenía más de 2 fracturas al momento del diagnóstico. Este hallazgo es relevante dado que las fracturas, no sólo las vertebrales, tienen efectos negativos sobre la enfermedad, como lo demuestra un estudio realizado en una población de 35 pacientes con OI, donde se evidencia que cualquier tipo de fractura tanto en su forma aguda como crónica tiene repercusiones en la calidad de vida del paciente y su familia; sumado a ello, mientras esto ocurre a menor edad el compromiso que desarrolla el paciente es peor. Por otra parte, dado que la OI I presenta una herencia autosómica dominante, con una buena historia familiar podría llegar a la sospecha diagnóstica antes de las fracturas recurrentes, sin embargo, en nuestra cohorte observamos este motivo de derivación en el 6% de los casos, si bien, un padre afectado estaba presente en el 35% de los pacientes, a diferencia de lo
descrito en uno de los estudios mencionados, en el que la presencia de antecedentes familiares alcanza el 46% de los casos, lo que facilitó el diagnóstico15.

Los pacientes que presentaron FV al momento del diagnóstico comparado con aquellos que no, tienen las mismas características clínicas y de laboratorio, con excepción del estado nutricional, sin diferencia significativa con respecto a la edad de presentación de la primera fractura vertebral, lo que nos hace pensar que la edad de la primera fractura es independiente de la edad de diagnóstico. Los pacientes que se presentaron al diagnóstico con FV tenían más frecuencia de desnutrición que aquellos que presentaron FV durante el seguimiento, lo que podría atribuirse a que éstos últimos estaban bajo control médico.

En tercer lugar, en relación a la historia de estos pacientes, durante la evolución de la enfermedad se describieron comorbilidades en el 20% de los pacientes; sólo un paciente presentó hipoacusia, lo que está en concordancia con la literatura, donde la hipoacusia es más frecuentes durante la adultez4.

En nuestra cohorte no encontramos asociación entre una caída en el valor de la densitometría de columna con la presencia de FV, si bien hay reportes donde sí se ha encontrado, y la densitometría sería un buen predictor de fracturas8; Tampoco encontramos asociación entre FV y los niveles de parathormona, 25 (OH2) vitamina D y estado nutricional. Sin embargo, estos se mantuvieron en rangos normales durante toda la evolución observada; por lo que era esperable no encontrar diferencias significativas20,21. El consumo de calcio diario de estos pacientes mostró una caída del 96% al 93% de la ingesta diaria recomendada por la AAP; lo que a pesar de ser una diferencia sutil, resultó estadísticamente significativo al momento de presentar una FV, por lo que refuerza la necesidad de mantener un estricto monitoreo de las indicaciones nutricionales en los controles clínicos.

Con respecto a la actividad física no hubo niños que presentaran discapacidad para realizar lo reglamentario, tal como se describe en la literatura15. La calidad y cantidad de actividad física fue evaluada de forma global y gruesa, por lo que en futuros estudios sería recomendable utilizar escalas de medición para cuantificarla. La literatura muestra que existe asociación entre actividad física de calidad y mejor DMO23; la rehabilitación es un proceso fundamental y personalizado, dependiendo de las necesidades de cada paciente; estudios de seguimiento de pacientes con todas las formas de OI, muestran aumento en el autocuidado y mejor función social cuando son parte de un plan de entrenamiento7, por lo que se recomienda que los pacientes con OI I deben tener un plan de ejercicio físico regular8.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que es importante considerar; al tratarse de un análisis retrospectivo, con un registro no estandarizado de las variables es probable que hayan quedado datos sin evaluar en el registro histórico. Si bien es un estudio realizado en un único centro de referencia, consideramos que la muestra de pacientes es representativa de la población chilena, pues la porcentaje pacientes de las distintas regiones es concordante con la población en cada región. Recomendamos planificar un estudio prospectivo, multicéntrico, con un registro óptimo de variables clínicas y controles estandarizados para el seguimiento de estos pacientes, incluyendo evaluaciones multidisciplinarias según las recomendaciones actuales de tratamiento de estos pacientes7.

En conclusión, la OI tipo I en nuestro país es una enfermedad de diagnóstico temprano, sospechado principalmente por la existencia de fracturas apendiculares múltiples, y que se asocia a alta prevalencia de fracturas vertebrales en el preescolar, evento que pudo estar asociado a una disminución en la ingesta de calcio recomendada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos

Angélica Domínguez de Landa, estadístico, profesor asistente adjunto, Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, por su colaboración con el análisis estadístico del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.
Referencias

1. Rauch F, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004;363:1377-85.
2. Starr S, Roberts T, Fisher P. Osteogenesis imperfecta: Primary care. Pediatrics in Review 2010; 31:e54-64.
3. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(9):540-57.
4. Van Dijk F, Cobben J, Kariminejad A, et al. Osteogenesis Imperfecta: A review with clinical examples. Mol Syndromol 2011;2(1-2).
5. Roughley P, Rauch F, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta—Clinical and molecular 17 diversity. European Cells and Materials 2003;5:41-7.
6. Monti E, Mottes M, Fraschini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010;6:367-81.
7. Biggin A. Munnus C. Osteogénesis Imperfecta: Diagnosis and treatment.Curr Osteoporos Rep 2014; 12:279-88.
8. Hernández M, Talesnik E, García C, Reyes M. Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño. Rev Chil Pediatri 2003;74(6):568-77.
9. Glorieux F. Experience With Bisphosphonates in Osteogenesis Imperfecta. Pediatrics 2007;119:S163-65.
10. Cundy T. Recent advances in osteogenesis imperfecta. Calcif Tissue Int 2012;90:439-49.
11. Dwan K, Philipi C, Steiner R, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD005088. DOI: 10.1002/14651858.CD005088.pub3.
12. Boyce A, Gafni R. Approach to the Child with Fractures. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1943-52.
13. Gutiérrez-Dier M, Molina M, Prieto L, Parra J, Bueno A. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013;4(Suppl): 75-85.
14. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
15. Van Dijk F, Silence D. Osteogenesis imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. Am J Med Genet Part A 164A:1470-81.
16. Cons Molina F. La identificación de las fracturas vertebrales. Rev Metab Oseo Min 2004;2(1):127-36.
17. Spencer C, Donaruma-Kwoh M, Vetrimattam M, Lobo C, Williard C, Mazur L. Fractures at diagnosis in infants and children with Osteogenesis imperfecta. J Pediatr Orthop. 2013;33(1): 32-6.
18. Zack P, Franck L, Devile C, Clarck C. Fracture and no Fracture pain in children with Osteogénesis Imperfecta. Acta Pediatria 2005;94:1238-42.
19. Engelbert R, Van de Graaf Y, Van Empelen R, Beemer F, Helders P. Osteogenesis Imperfecta in childhood: Impairment and disability. Pediatrics 1997;99:e3.
20. Topor L, Melvin P, Giancaterino C, Gordon C. Factors associated with low bone density in patients referred for assessment of bone health. Int J Pediatri Endocrinol 2013;4.
21. Wisford L, Sullivan E, Mazur L. Risk factors for vitamin D deficiency in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatri Orthop. 2013;33(5):575-9.
22. Greer F, Krebs N. Optimizing bone health and Calcium intakes of infants, children and adolescents. Pediatrics 2006;117:578-85.
23. Kok D, Sakkers R, Prujs H, Joosse P, Castelein R. Bone mineral density in developing children with Osteogenesis imperfecta. A longitudinal study with 9 years of follow up. Acta Orthopaedica 2013;84(4):431-6.