



ORIGINAL

Osteogénesis imperfecta: tratamiento y resultado de una serie de casos



R.J. Escribano-Rey^a, J. Duart-Clemente^{b,*}, O. Martínez de la Llana^c
y J.L. Beguiristáin-Gúrpide^d

^a Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Clínica San Miguel, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^d Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 3 de diciembre de 2012; aceptado el 10 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 14 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Osteogénesis imperfecta;
Tratamiento;
Resultados funcionales;
Osteotomía;
Enclavamiento

Resumen

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el manejo de los pacientes afectos de osteogénesis imperfecta (OI).

Material y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de casos afectos de OI tratados en la Clínica Universidad de Navarra desde 1980 hasta 2007 con un seguimiento medio de 17,3 años (7-27 años). Se han recogido los datos descriptivos, los referentes a las fracturas y a las deformidades observadas y los tratamientos realizados, las complicaciones presentadas y la capacidad funcional al final del seguimiento.

Resultados: La muestra revisada consta de 10 pacientes. El 65% de las fracturas sufridas se encontraban en miembros inferiores. Un paciente recibió exclusivamente tratamiento médico. En 3 pacientes se asoció tratamiento médico y quirúrgico. En 6 pacientes se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico. La intervención quirúrgica más frecuente fue la de Sofield-Millar, realizada en 37 ocasiones. Un tercio de estas requirieron cirugía de revisión por migración de los clavos. Se observaron 17 episodios de refractura. Además, se han observado complicaciones como pseudoartrosis, fracturas iatrogénicas e infecciones. La funcionalidad al final del seguimiento era de grado I o II según la escala de Hoffer y Bullock en 7 pacientes.

Conclusiones: A pesar de la necesidad de múltiples intervenciones y de las complicaciones presentadas durante el seguimiento, el tratamiento adecuado de los pacientes afectos de OI puede proporcionar resultados funcionales aceptables.

© 2012 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: duart.julio@gmail.com (J. Duart-Clemente).

KEYWORDS

Osteogenesis imperfecta;
Treatment;
Outcomes;
Osteotomy;
Nailing

Osteogenesis imperfecta: Treatment and results of a case series**Abstract**

Objectives: To describe our experience in the management of patients with osteogenesis imperfect (OI).

Material and methods: We conducted a retrospective study of a series of cases affected with OI treated in the Clínica Univesidad de Navarra from 1980 to 2007, with a mean follow up of 17.3 years (7-27 years). We collected descriptive data of the sample, the fractures and the deformities, and the treatments given. The complications presented and the functional outcomes at the end of follow-up were also reviewed.

Results: The sample included ten patients. Approximately two-thirds (65%) of fractures were sustained in the lower limbs. One patient received medical treatment only. Three patients had combined medical and surgical treatment. Some type of surgical treatment was performed on 6 patients. The most common surgery was the Sofield-Millar performed on 37 occasions, with a third of them requiring revision surgery due to migration of the nails. There were 17 episodes of re-fracture. Complications such as non-union, iatrogenic fractures, and infections, were also observed. The functional outcome, according to the Hoffer-Bullock scale, at the end of follow-up was grade I/II in 7 patients.

Conclusions: Despite the need for multiple interventions and complications presented during follow up, the appropriate treatment of patients with OI can provide acceptable functional outcomes.

© 2012 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una displasia ósea debida a una alteración de la síntesis del colágeno de tipo I que supone una formación anormal de hueso. Entre sus manifestaciones clínicas destaca la deformidad ósea progresiva, asociada o no a fracturas, el retraso del crecimiento, la presencia de escleras de color azulado, las anomalías del desarrollo de los dientes y la pérdida de audición¹.

Las formas clínicas clásicas de la OI comprenden el tipo de Lobstein y el tipo Vrolik. La primera se manifiesta de forma variable, con mayor o menor grado de deformidades y aparición de fracturas durante el crecimiento y la vida adulta. La segunda es una forma severa que se manifiesta desde el nacimiento, con frecuentes fracturas intrauterinas y una alta tasa de mortalidad¹. Sillence et al.² clasificaron la enfermedad en 4 tipos en función de la severidad y progresión de los síntomas. Recientemente se han descrito 4 tipos más^{1,3}.

Los objetivos fundamentales en cuanto al manejo de los pacientes afectados de esta enfermedad son: el incremento de la cantidad y mejoría de la calidad del hueso formado, la prevención de la aparición de deformidades óseas y el tratamiento de las fracturas. Los bifosfonatos son el único grupo de fármacos que parece tener efecto beneficioso sobre la calidad del hueso^{1,4-6}. Las deformidades pueden ser prevenidas o tratadas mediante el uso de ortesis⁷ e intervenciones quirúrgicas⁸.

En 1959, Sofield y Millar⁵ describieron una técnica para estabilizar el hueso y corregir la deformidad, según la cual se realizan osteotomías sucesivas de los huesos largos y se asocia un enclavado endomedular. Hoy en día, se realiza una variación de esta técnica utilizando un enclavado endomedular extensible, gracias al cual se mejora la

adaptabilidad del implante al hueso y se reduce la tasa de reintervenciones⁹.

El objetivo del presente trabajo es describir los resultados obtenidos en el tratamiento de los enfermos de OI en nuestro centro.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo de una serie de casos de pacientes afectados de OI tratados en nuestro centro desde 1980 hasta 2007 con un seguimiento medio de 17,3 años (7-27 años). Los casos se obtuvieron de forma continua del registro de historias clínicas del hospital, excluyendo aquellos que presentaban un seguimiento menor de 5 años.

La muestra de nuestro estudio sumó un total de 10 pacientes, con una edad media en el momento de la primera consulta de 12,7 años (4-41). Ocho fueron diagnosticados de la forma clínica de Lobstein, uno de la forma Vrolick y uno de la forma van der Hoeve. Nueve fueron diagnosticados de OI durante el primer año de vida, mientras que uno lo fue en la cuarta década de la vida. Las deformidades observadas en los huesos largos de los pacientes de la serie se recogen en la [tabla 1](#). Se registraron 149 fracturas: 98 en las extremidades inferiores, 40 en las superiores y 11 en huesos del esqueleto axial. Su localización exacta se representa en la [figura 1](#).

Se describieron los tratamientos practicados, que fueron médicos y quirúrgicos (intervención de Sofield-Millar, reintervención por migración de los clavos, osteosíntesis con placas, osteotomías simples de corrección y otras cirugías), sus complicaciones y los resultados en función de la capacidad funcional de los pacientes según la escala de Hoffer y Bullock¹⁰ al final del seguimiento. Estudio con nivel de evidencia IV.

Tabla 1 Distribución de las deformidades

Deformidad	Número de pacientes
Fémur varo	13
Tibia vara	14
Incurvación de cúbito y radio	4
<i>Ante-curvatum</i> de tibias	4
Coxa vara	2
Dismetría de MMII	3
Húmero varo	2
Escoliosis	2
Platibasia	1
Tórax en quilla	1
Calcáneo valgo	1

Resultados

Cuatro pacientes fueron sometidos a tratamiento médico mediante la administración de bifosfonatos (alendronato) durante un periodo de tiempo medio de 3,3 años (1-5 años). En 2 de ellos se asoció calcitonina durante 2 y 3 años, respectivamente. Todos los pacientes recibieron este tratamiento en la adolescencia o la edad adulta y se trataba de pacientes afectados de formas leves de la enfermedad. Las dosis y pauta

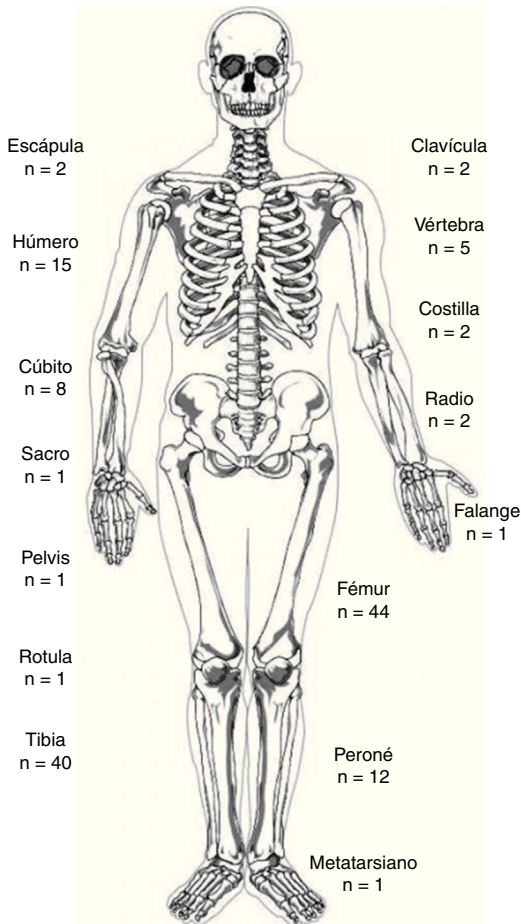


Figura 1 Esquema de la distribución de las fracturas observadas en nuestra serie, en números absolutos (n).

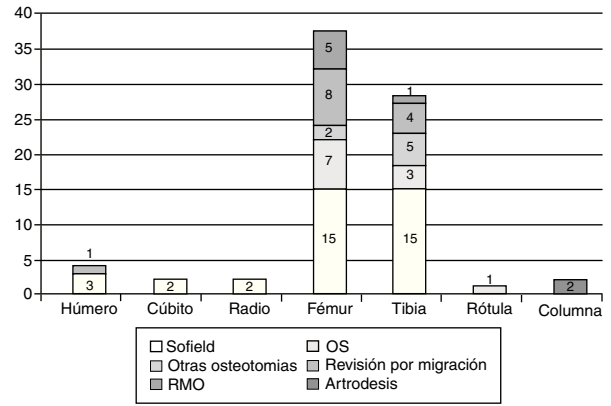


Figura 2 Distribución de las cirugías realizadas en función del hueso que hubo que intervenir. OS: osteosíntesis; RMO: retirada de material de osteosíntesis.

de los tratamientos antiresortivos estaban ajustadas al peso y edad.

Siete pacientes se sometieron a algún tipo de tratamiento quirúrgico, realizándose un total de 83 intervenciones, 75 de las cuales se realizaron en las extremidades inferiores (fig. 2). La más frecuente fue la de Sofield y Millar, que se realizó en 37 ocasiones: 33 con clavos endomedulares rígidos (figs. 3 y 4) y 4 con clavos endomedulares extensibles. En 11 se realizó reducción abierta y osteosíntesis con placa y tornillos. En 7 ocasiones fue necesaria la realización de osteotomías correctoras de deformidades y en 6 se realizó la retirada de material de osteosíntesis. Se realizaron 13 intervenciones quirúrgicas de revisión por migración de los clavos endomedulares.

Dos pacientes fueron intervenidos por escoliosis mediante artrodesis posterolateral e instrumentación híbrida posterior; y en 4 ocasiones se realizó elongación de las extremidades inferiores secundaria a dismetría (3 en la tibia y uno en el fémur).

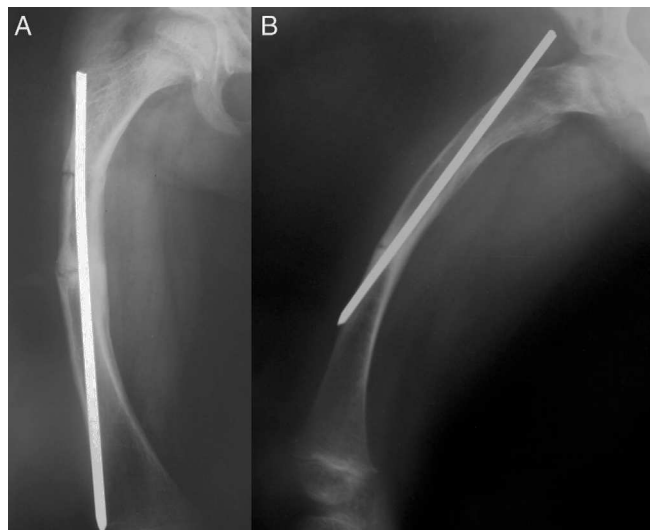


Figura 3 Paciente de 7 años intervenido por deformidad del fémur derecho mediante técnica de Sofield y Millar (A). A los 3 años de la intervención se observa extrusión del extremo proximal del clavo (B).

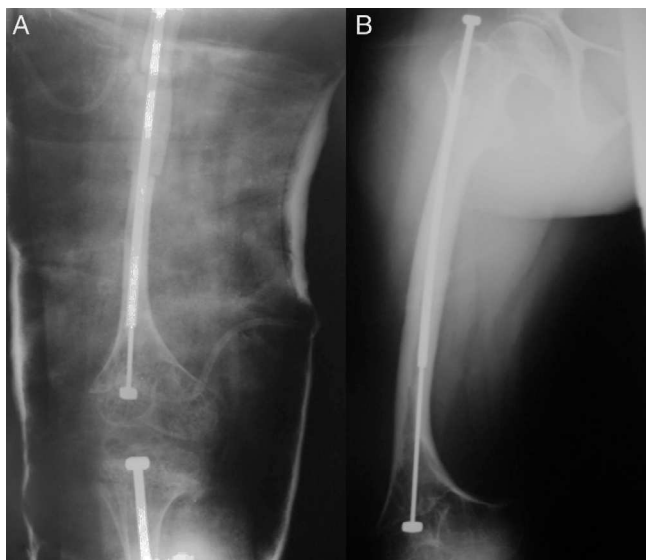


Figura 4 Paciente de 7 años y medio intervenida con clavo endomedular telescópico para corrección de deformidad del fémur (A). A los 15 años de edad el clavo apenas ha migrado y el vástago se ha alargado adaptándose al crecimiento del hueso (B). La paciente no precisó reintervención en ningún momento del seguimiento.

Otras complicaciones registradas, además de la migración de los clavos endomedulares, fueron 17 refracturas: 13 tras una intervención de Sofield y Millar, todas en huesos largos, 3 tras una elongación y una después de una retirada de material de osteosíntesis (fig. 5). También se consignaron 5 pseudoartrosis (3,5% de las fracturas totales), una infección de herida quirúrgica, una osteomielitis tratada mediante desbridamiento amplio y un seroma recurrente.

Los resultados del tratamiento según la funcionalidad de los pacientes de acuerdo a la escala de Hoffer y Bullock¹⁰ se resumen en la tabla 2.

Discusión

Gracias al desarrollo del diagnóstico genético se han descrito, hasta el momento, 7 formas de OI. Cinco tienen un origen genético conocido y 2 corresponden a pacientes que presentan un fenotipo de OI sin las mutaciones caracterizadas en los genes implicados de esta enfermedad. Los tipos I-IV de Sillence presentan mutaciones en alguno de los genes que expresan el colágeno de tipo I^{1,3}. En general, las formas más leves se producen por mutaciones de un alelo del

Tabla 2 Evolución de la capacidad de deambulación de los pacientes

Grado	Inicio	Final
I: deambulante libre	2	4
II: deambulante comunitario	2	3
III: deambulante doméstico	1	2
IV: deambulante no funcional	5	0
V: no deambulante	0	1

Fuente: basado en la escala de Hoffer y Bullock¹⁰.

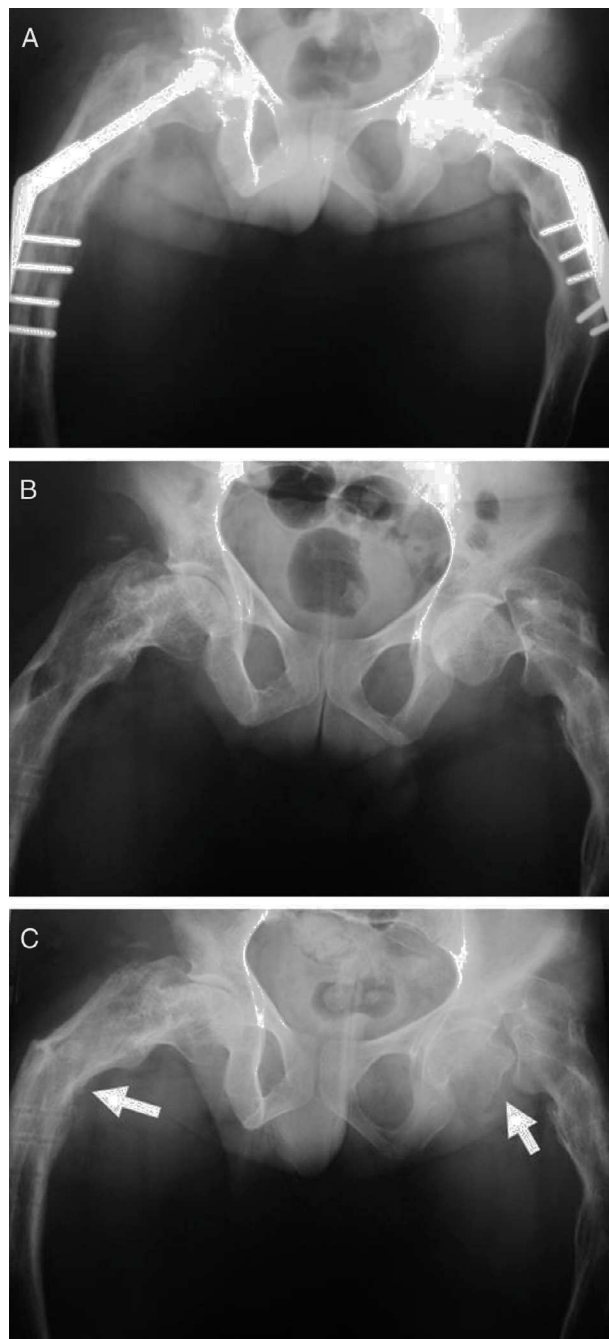


Figura 5 Paciente de 30 años intervenido por fractura de los 2 fémures proximales mediante tornillo-placa bilateral (A). A los 3 meses de retirar las placas de osteosíntesis sufre una fractura basicervical de fémur izquierdo (B). Un año después, la fractura se encuentra en pseudoartrosis y se produce fractura del fémur contralateral. (C) El paciente se encuentra incapacitado para la deambulación.

gen COL1A1 y se traducen en una disminución de la síntesis del colágeno tipo I; mientras que en las formas más graves se sintetiza una cantidad normal de colágeno tipo I, pero alterado estructuralmente¹¹. A pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad y de los descubrimientos en el campo de la genética^{4,5,11}, la base

del tratamiento de esta enfermedad sigue invariable en los últimos años.

El objetivo del tratamiento es proporcionar una capacidad funcional aceptable a largo plazo, posibilitar la bipedestación y permitir la marcha autónoma de los pacientes¹². Su manejo debe realizarse de manera multidisciplinar, debido a la complejidad y la gran variabilidad de la enfermedad¹³. Desde el punto de vista farmacológico, se han empleado diferentes estrategias, como la hormona del crecimiento, el fluoruro sódico o las vitaminas C y D entre otras moléculas⁶, aunque los resultados obtenidos han sido desalentadores.

La introducción de los bifosfonatos para el tratamiento de la OI ha mejorado los resultados^{4-6,14}. Los pacientes tratados mejoran tanto en la expresión clínica de la enfermedad como en el aumento del grosor de la cortical ósea y de los parámetros densitométricos^{1,6,14-16}. Algunos autores han descrito una disminución de la tasa de fracturas precoz en niños afectados de OI tipo III tratados con bifosfonatos endovenosos¹⁷. Del mismo modo otros han descrito una disminución del número de fracturas, así como mejoría de la marcha y de la función en pacientes afectados de OI tipo VI. Con el mismo tratamiento también se ha descrito una mejoría de los parámetros densitométricos y la misma disminución de la incidencia de fracturas¹⁴. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido demostrar la eficacia de estos fármacos en la prevención de deformidades¹. En nuestro estudio, 4 de los 10 pacientes recibieron tratamiento médico con bifosfonatos por vía oral durante períodos de tiempo entre uno y 5 años. Todos los pacientes recibieron el tratamiento en la adolescencia o la edad adulta y padecían formas leves de la enfermedad, por lo que no podemos determinar el efecto beneficioso de la medida.

En las formas más severas de OI es necesario, en ocasiones, el tratamiento quirúrgico de las fracturas o de las deformidades¹⁸. Una de las técnicas más habituales es la descrita por Sofield y Millar⁵ consistente en la corrección de la deformidad y la posterior estabilización mediante la implantación de un dispositivo endomedular, para que actúe como férula interna¹⁹. La técnica clásica presentaba una alta tasa de complicaciones relacionadas con el material de osteosíntesis cuando se producía la migración y la extrusión del material de osteosíntesis, que adicionalmente podía producir fracturas a nivel de los extremos del clavo, y la posibilidad de recurrencia de la deformidad ósea⁵. En la actualidad se han desarrollado nuevas técnicas que buscan la disminución de las complicaciones relacionadas al abordaje quirúrgico²⁰ y los implantes. Así, la mejoría de los diseños de los clavos telescópicos han significado una verdadera revolución^{21,22} en comparación con los diseños anteriores²³.

En nuestra serie, las intervenciones más frecuentes fueron las de Sofield y Millar. Al igual que otras^{18,24} los huesos más frecuentemente operados fueron los de los miembros inferiores, debido a que son huesos de carga, y la corrección de su deformidad es determinante de cara a asegurar la bipedestación y la deambulación. Algunos autores han presentado tasas de reintervención de hasta un 60%^{19,20,24}, siendo la principal causa de las de la técnica Sofield y Millar la migración de los clavos endomedulares. En nuestra experiencia hemos tenido que realizar una segunda intervención en un 35% de los pacientes intervenidos mediante aquella técnica contrastando con tasas de revisión por migración

superiores al 80% de casos con clavos rígidos, y refracturas en el 10% de los casos en algún estudio²⁰.

Hemos observado, en los casos intervenidos mediante clavos telescópicos, la rotura del vástago distal de uno de los clavos implantados y un caso de refractura que se resolvió con tratamiento conservador. Jerosch et al.¹⁸ observaron tasas de refractura del 22% y tasas de migración de un 44% con clavos telescópicos de Bailey y Dubow, mientras que Esposito y Plotkin¹⁹ presentaron un menor número de revisiones con clavos telescópicos.

Los pacientes intervenidos mediante la osteosíntesis con placas representaron el 13% de nuestra serie. En uno de los casos observamos una refractura adyacente a una placa de osteosíntesis previa; mientras que otro sufrió una refractura de cuello femoral izquierdo a los pocos meses de retirarse el material de osteosíntesis de ambas caderas y, un año después sufrió una fractura subtrocantérea del fémur contralateral (fig. 5). Se ha descrito hasta un 69% de complicaciones en pacientes afectados de OI tipo III tratados mediante placas bloqueadas de osteosíntesis²⁵, poniendo en duda las ventajas de este tipo de implante en las formas más severas de la enfermedad²⁶.

Teniendo en cuenta que el principal objetivo del tratamiento en estos pacientes es proporcionar una capacidad funcional aceptable a largo plazo, para posibilitar la bipedestación y la marcha autónoma y, aunque se haya descrito cierta variabilidad en cuanto a la funcionalidad esperada, la autonomía de la marcha podría variar entre el 33% en los pacientes con OI tipo III y el 100% en los tipo I²⁷. En nuestra serie hemos obtenido unos resultados funcionales comparables con otros estudios descritos en la literatura^{13,19}.

Conclusiones

A pesar de la necesidad de múltiples intervenciones y de las complicaciones presentadas durante el seguimiento, un tratamiento adecuado de los pacientes afectados de OI puede proporcionar resultados funcionales aceptables.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia IV.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rauch F, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377-85.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16:101-16.
- Cabral W, Chang W, Barnes A, Weis M, Scott M, Leikin S, et al. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet*. 2007;39:359-65.
- Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F, Gómez-Conches M. Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénesis imperfecta. *An Pediatr*. 2011;74:e1-6.
- Sofield HA, Millar EA. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of the long bones in children. *J Bone Joint Surg Am*. 1959;41:1371-91.
- Cole W. Advances in osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;401:6-16.
- Glorieux F. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S163-5.
- Salom M, Vidal S, Miranda L. Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil. *Rev Ortop Traumatol*. 2011;55:302-11.
- Stockley I, Bell MJ, Sharrard WJW. The role of expanding intramedullary rods in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br*. 1989;71:422-7.
- Hoffer MM, Bullock M. The functional and social significance of orthopedic rehabilitation of mentally retarded patients with cerebral palsy. *Orthop Clin North Am*. 1981;12:185-91.
- Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochem Pol*. 2002;49:433-41.
- Gómez-de-Tejada MJ, Hernández-Hernández D, Sosa-Henríquez M. Osteogénesis imperfecta. Estudio evolutivo y control a largo plazo de las fracturas. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2002;11:178-80.
- Fano V, Rodríguez-Celin M, del-Pino M, Buceta S, Obregón MG, Primomo C, et al. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *An Pediatr*. 2010;72:324-30.
- Forin V, Arabi A, Guignon V, Filippé G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: An open prospective study. *Joint Bone Spine*. 2005;72:313-8.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tató L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006;149:174-9.
- Álvarez R, García R, Luis J, López J, Gutiérrez A, González M, et al. Densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta. *Rev Esp Med Nucl*. 2003;22:224-8.
- Pavón-de-Paz I, Iglesias-Bolaños P, Durán-Martínez M, Olivares-Roldán J, Guijarro-de-Armas G, Parra-García JI. Efectos del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes adultos con osteogénesis imperfecta. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:245-50.
- Jerosch J, Mazzotti I, Tomasevic M. Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubow rod. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;117(4-5):240-5.
- Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: Current concepts. *Curr Opin Pediatrics*. 2008;20:52-7.
- Abulsaad M, Abdelrahman A. Modified Sofield-Millar operation: Less invasive surgery of lower limbs in osteogenesis imperfecta. *Int Orthop*. 2009;33:527-32.
- Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Lee KS, Lee DY. Interlocking telescopic rod for patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:1028-35.
- Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: Functional outcomes at one year. *J Child Orthop*. 2011;5:217-24.
- Bailey RW, Dubow HI. Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. *Surg Forum*. 1963;14:455-8.
- Eduardo S, Santili C, Akkari M, Waisberg G, Lugnani AL, da Costa U, et al. Sofield and Millar technique in the treatment of osteogenesis imperfecta. *Acta Orthop Bras*. 2004;12:226-32.
- Enright W, Noonan K. Bone plating in patients with type III osteogenesis imperfecta: Results complications. *Iowa Orthop J*. 2006;26:37-40.
- Pretell-Mazzini J, Zafra-Jiménez JA, Rodríguez-Martín JR. Clinical application of locked plating system in children. An orthopaedic view. *Int Orthop*. 2010;34:931-8.
- Shapiro F. Consequences of an osteogenesis imperfecta diagnosis for survival and ambulation. *J Pediatr Orthop*. 1985;5:456-62.