

Osteogénesis Imperfecta: Características radiológicas en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

Guadalupe Ugena Díaz, Paula Salcedo Arroyo, María Luisa Lorente Jareño,
Juan Vega Villar, Alicia Marina Berral Santana, Joaquín Costa Subías,

Servicio de Radiodiagnóstico
Hospital Universitario de Getafe

Objetivos:

Revisar la frecuencia de las características radiológicas de la osteogénesis imperfecta y las de sus subtipos, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento.

Osteogénesis Imperfecta: Características radiológicas en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

Introducción:

La Osteogénesis Imperfecta (OI), también conocida como enfermedad de los huesos de cristal, es una entidad hereditaria poco frecuente (se calcula una incidencia de 1 caso por cada 10.000 personas (1)) caracterizada por huesos frágiles y disminución de la densidad mineral ósea.

Se han implicado en su patogenia alteraciones tanto cualitativas como cuantitativas del colágeno tipo I que condicionan fragilidad ósea y otras alteraciones del tejido conectivo (2).

La afectación clínica es muy heterogénea: varía desde formas letales en el periodo perinatal hasta otras con afectación leve (pacientes de estatura normal con pocas fracturas óseas)(3).

La radiología tiene un papel fundamental, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento (4). Las principales características radiográficas de OI son la osteopenia, las fracturas y las deformidades óseas. Otras características pueden ser secundarias al tratamiento farmacológico o quirúrgico, como las bandas metafisarias por tratamiento con bifosfonatos o la presencia de clavos intramedulares (4, 5, 6).

El papel de la radiología en el diagnóstico diferencial de un paciente pediátrico con fragilidad ósea y múltiples fracturas es crucial, ya que permite diferenciar la OI de otros cuadros como el traumatismo no accidental o de alteraciones de la mineralización ósea (Menkes, osteoporosis juvenil...) (7).

Material y métodos:

Diseño del estudio:

Realizamos un estudio retrospectivo en el que se han incluido a todos los pacientes diagnosticados de OI en nuestro centro entre el año 2010 y 2016.

El criterio de inclusión fue:

- Pacientes diagnosticados de OI con al menos un estudio radiológico óseo completo antes y después del diagnóstico.

Método de recogida de datos:

Los datos de los pacientes se obtuvieron del registro interno del Servicio de Radiodiagnóstico. Se revisaron las historias de todos los pacientes que cumplían el criterio de inclusión recogiendo datos clínicos como la edad al diagnóstico, sexo o el subtipo de OI.

El protocolo de investigación fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro centro.

Clasificación de los subtipos de OI:

La clasificación más utilizada para la OI se basa en la descrita originalmente por Silience, donde se distinguen cuatro tipos según los hallazgos clínicos y el grado de severidad de la enfermedad. El grupo de Glorieux añadió tres grupos más (V, VI y VII). Posteriormente se encontraron nuevas mutaciones, complicándose el uso de la clasificación clínica clásica. Existen propuestas sobre el uso de clasificaciones genéticas o de clasificaciones funcionales según el defecto metabólico, pero ninguna de ellas se utiliza de forma generalizada (8).

En nuestro estudio los pacientes fueron clasificados según la clasificación de Silience-Glorieux en función de su fenotipo y genotipo.

Material y métodos:

Análisis Radiológico:

Todos las pruebas radiológicas de cada paciente incluido en el estudio fueron analizadas retrospectivamente por un radiólogo pediátrico. El análisis radiológico se centró en valorar la presencia de los siguientes hallazgos en los estudios de imagen:

- Osteopenia difusa y adelgazamiento cortical.
- Presencia de huesos wormianos.
- Deformidades en cráneo, tórax, columna, miembro superior e inferior y pelvis.
- Fracturas en cráneo, tórax, columna, miembro superior e inferior y pelvis.
- Presencia de callo de fractura o de callo hipertrófico.
- Bandas metafisarias secundarias a tratamiento con bifosfonatos.
- Clavos intramedulares en miembro superior e inferior.

Análisis estadístico:

Se ha realizado una estadística descriptiva con el programa SPSS v22 (IBM, Armonk NY). Para las variables cuantitativas (edad al diagnóstico) se ha calculado la media y desviación típica. Para las variables cualitativas (sexo y presencia o no de hallazgos radiológicos) se han calculado las frecuencias y porcentajes de cada una de ellas al diagnóstico y en la evolución.

Resultados:

El total de pacientes diagnosticados de OI durante el periodo del estudio fue de 91 pacientes. 35 de ellos cumplían el criterio de inclusión. De estos 35 pacientes 17 eran mujeres y 18 varones. La edad media en el momento del diagnóstico radiológico fue de 4.6 (0-13.2 años), pero la muestra no sigue una distribución normal. La mediana de edad al diagnóstico fue de 2 años, con un rango intercuartílico de 8,5 años.

El periodo de seguimiento medio fue de 3.7 años (± 1.9 años).

Tabla 1. Edades en el momento del diagnóstico:

Edades	Número de pacientes (porcentaje %)
< 1 año	8 (22,9%)
>1 y < 3 años	10 (28,6%)
>3 y <7 años	5 (14,3%)
> 7 <10 años	2 (5,7%)
> 10 años	10 (28,6%)

Tabla 2. Edades en el momento del diagnóstico por subtipo:

Subtipo	Mediana (rango intercuartílico)
I	3 años (9)
III	1 años (8,5)
IV	2 años (2)
V	1 años(1,5)
VI	1 años (sólo un paciente)

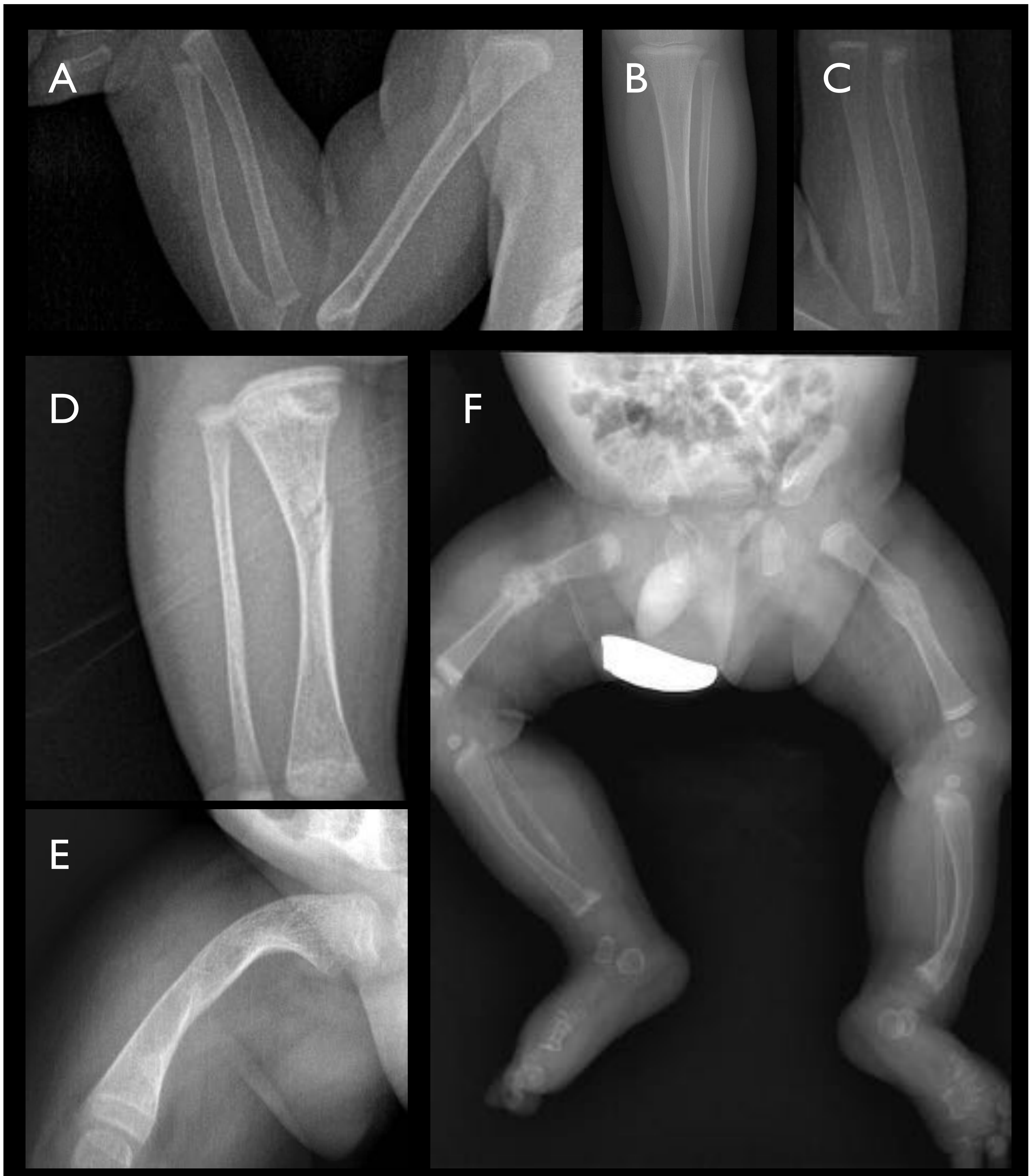
Resultados:

Hallazgos radiológicos al diagnóstico:

Al diagnóstico 27 pacientes (77%) mostraban signos de **osteopenia difusa** y 30 (85%) **adelgazamiento de la cortical**. Se evidenciaron huesos **wormianos** en el 20% de los sujetos. Se observó alguna **deformidad ósea** en al menos el 60% de los pacientes cuyas localizaciones más habituales fueron los miembros inferiores (48.6%) y la pelvis (22.9%). Ningún paciente presentaba alteraciones en la columna al diagnóstico, y sólo uno presentaba deformidades a nivel del tórax. En el momento del diagnóstico, 60% de los pacientes presentaban alguna **fractura**, siendo las localizaciones más frecuentes miembros inferiores (45.7%), cuerpos vertebrales (22,9%), costillas/clavícula (11,4%), y miembro superior (5,7 %). No se observó ninguna fractura craneal. Sólo uno de los pacientes presentaba algún **callo hipertrófico** al diagnóstico.

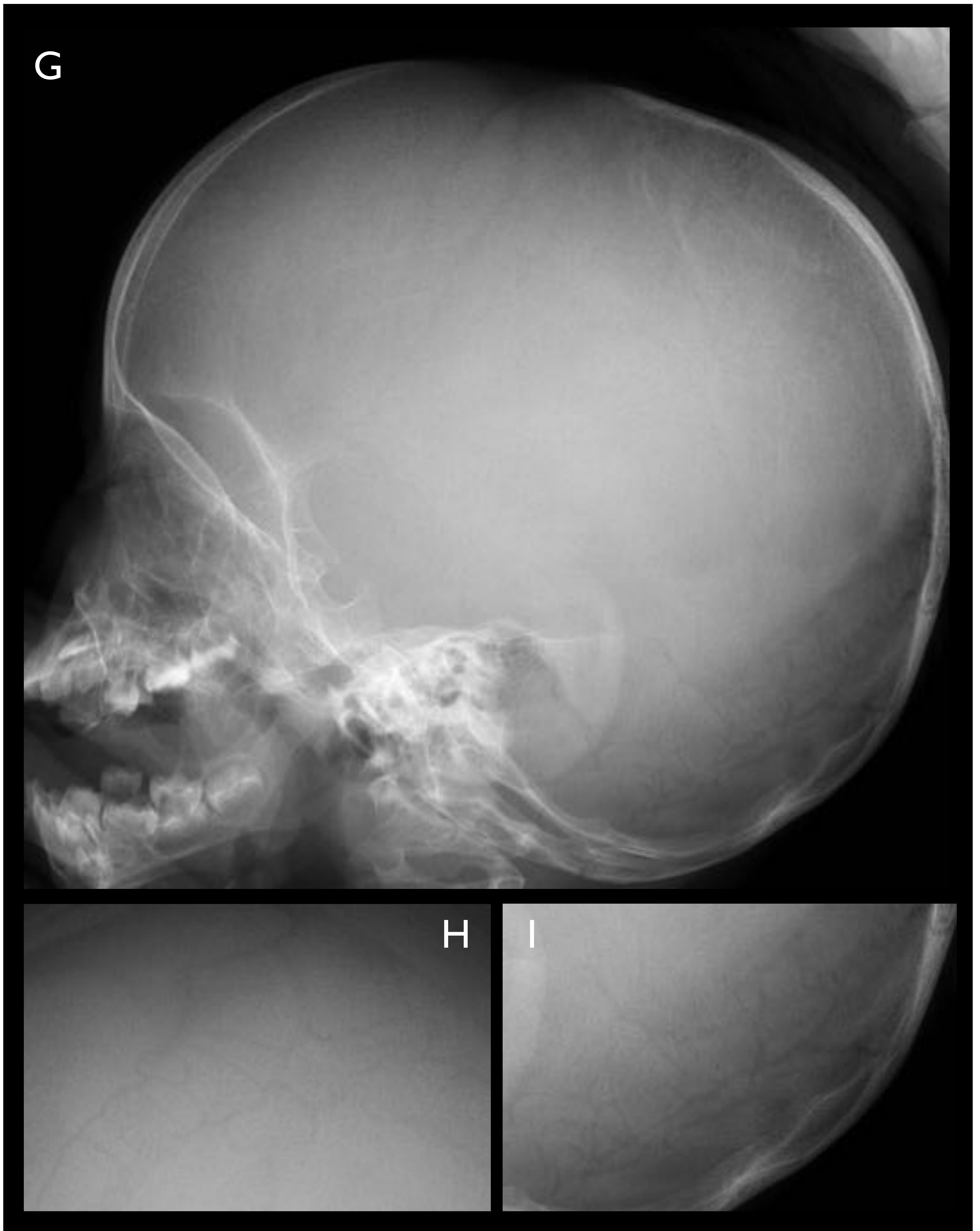
Tabla 3. Hallazgos radiológicos en el momento del diagnóstico:

Hallazgos radiológicos	Pacientes n=35
Osteopenia difusa	27 (77,1%)
Adelgazamiento óseo	30 (85,7%)
Huesos wormianos	7 (20%)
Deformidades	
Cualquier deformidad	28 (80%)
Columna vertebral	0 (0%)
Miembro inferior	17 (48,6%)
Pelvis	8 (22,9%)
Torácica	1 (2,9%)
Miembro superior	2 (5,7%)
Fracturas	
Cualquier fractura	22 (62%)
Cuerpos vertebrales	8 (22,9%)
Miembro inferior	16 (45,7%)
Torácicas	4 (11,4%)
Miembro superior	4 (5,7%)
Craneal	0 (0%)
Callo hipertrófico	1 (2,9%)



A, B y C: Osteopenia difusa (77% de los pacientes) y adelgazamiento cortical (85%); **D:** fracturas óseas (62%). Fractura de tibia. **E:** deformidad en fémur derecho (el 80% presentaba deformidades óseas); **F:** fracturas y deformidad en los dos fémures

Figura 1. Hallazgos radiológicos más frecuentes al diagnóstico



G: Huesos wormianos en las suturas lambdoideas; **H e I:** Ampliación de las proyecciones AP y lateral, respectivamente

Figura 2: Hallazgos radiológicos más frecuentes al diagnóstico



A. Radiografía simple lateral de cráneo de paciente al diagnóstico de OI. Se observa deformidad craneal tipo plagiocefalia y múltiples huesos wormianos.



B. Radiografía simple de tórax que muestra fracturas y deformidades costales.

Figura 3: Otros hallazgos radiológicos al diagnóstico

Resultados:

Hallazgos radiológicos durante la evolución:

La severidad de los hallazgos de la OI aumentó con el tiempo: el porcentaje de pacientes con al menos una **fractura** ascendió del 62% al 86%. El 80% de los pacientes (el 20% más que al diagnóstico) presentaba alguna **deformidad ósea**, siendo la localización más frecuente la pelvis (68,6%) y los miembros inferiores (65,7%). Además se identificaron cambios secundarios al tratamiento tanto médico como quirúrgico. El 100% de los pacientes presentó **bandas metafisarias** secundarias a los ciclos de tratamiento con bifosfonatos. El 20% presentaba clavos **intramedulares** en miembros superiores y el 48,6% en miembros inferiores.

Tabla 4. Hallazgos radiológicos durante la evolución:

Hallazgos radiológicos	Pacientes n=35
Osteopenia difusa	31 (88.5%)
Adelgazamiento óseo	32 (91,4%)
Huesos wormianos	7 (20%)
Deformidades	
Cualquier deformidad	34 (97.1%)
Columna vertebral	17 (48.5%)
Miembro inferior	23(65,7%)
Pelvis	17 (48.5%)
Torácica	7 (20%)
Miembro superior	9 (25.7%)
Fracturas	
Cualquier fractura	30 (85%)
Cuerpos vertebrales	19 (54.2%)
Miembro inferior	25 (71.4%)
Torácicas	7 (20%)
Miembro superior	14 (40%)
Craneal	1 (2.8%)
Callo hipertrófico	2 (5.7%)
Clavos intramedulares	
Miembros superiores	7 (20%)
Miembros inferiores	17 (48.5%)
Bandas metafisarias	35 (100%)



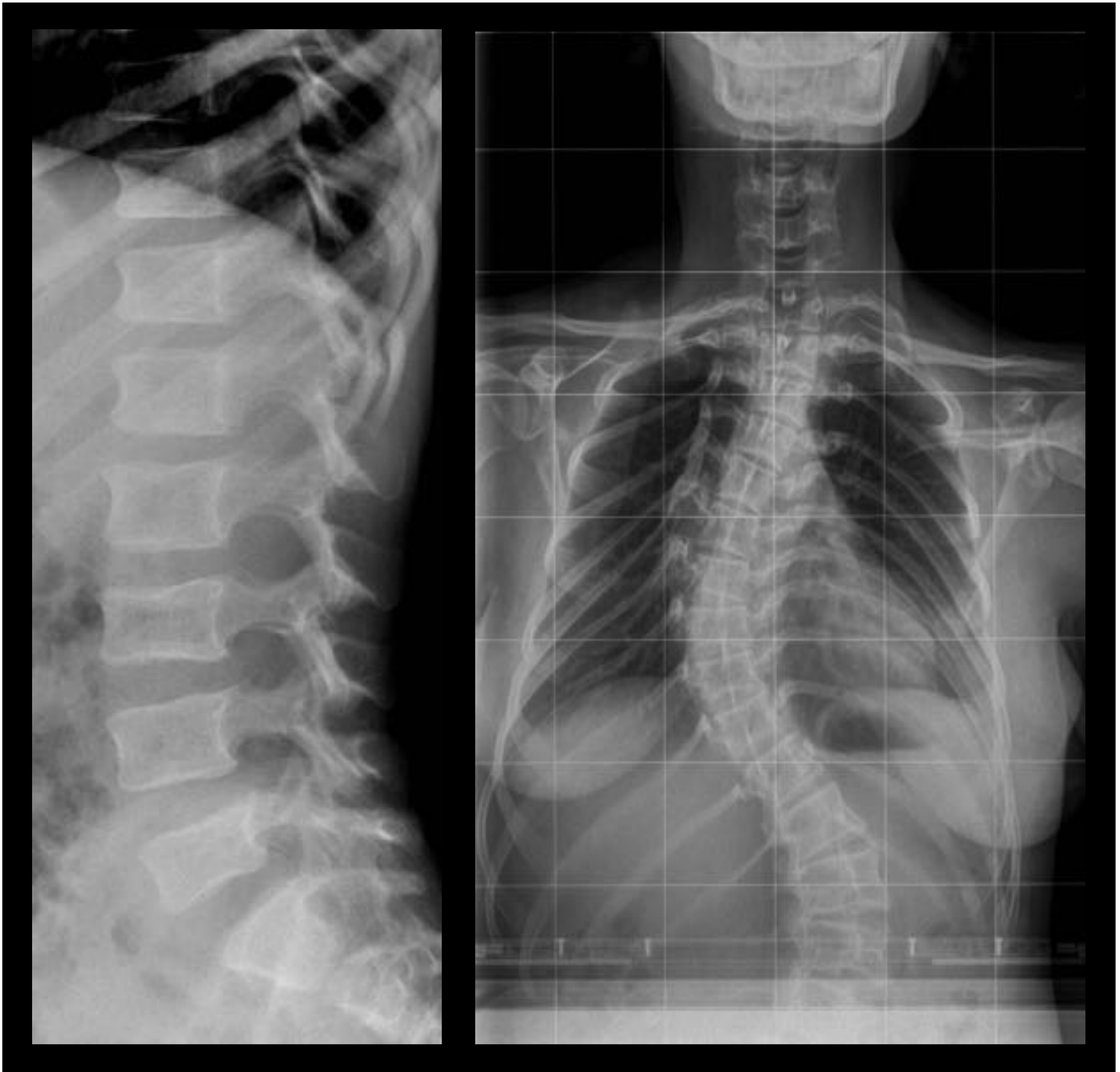
A: Clavos intramedulares y agujas en fémur izquierdo con fractura diafisaria;

B: deformidad ósea y bandas metafisarias en el fémur, tibia y peroné, con clavos intramedulares en fémur y tibia;

C: Bandas metafisarias en el radio y el cúbito, hallazgo presente en el 100% de los pacientes durante el seguimiento, relacionado con el tratamiento con bifosfonatos;

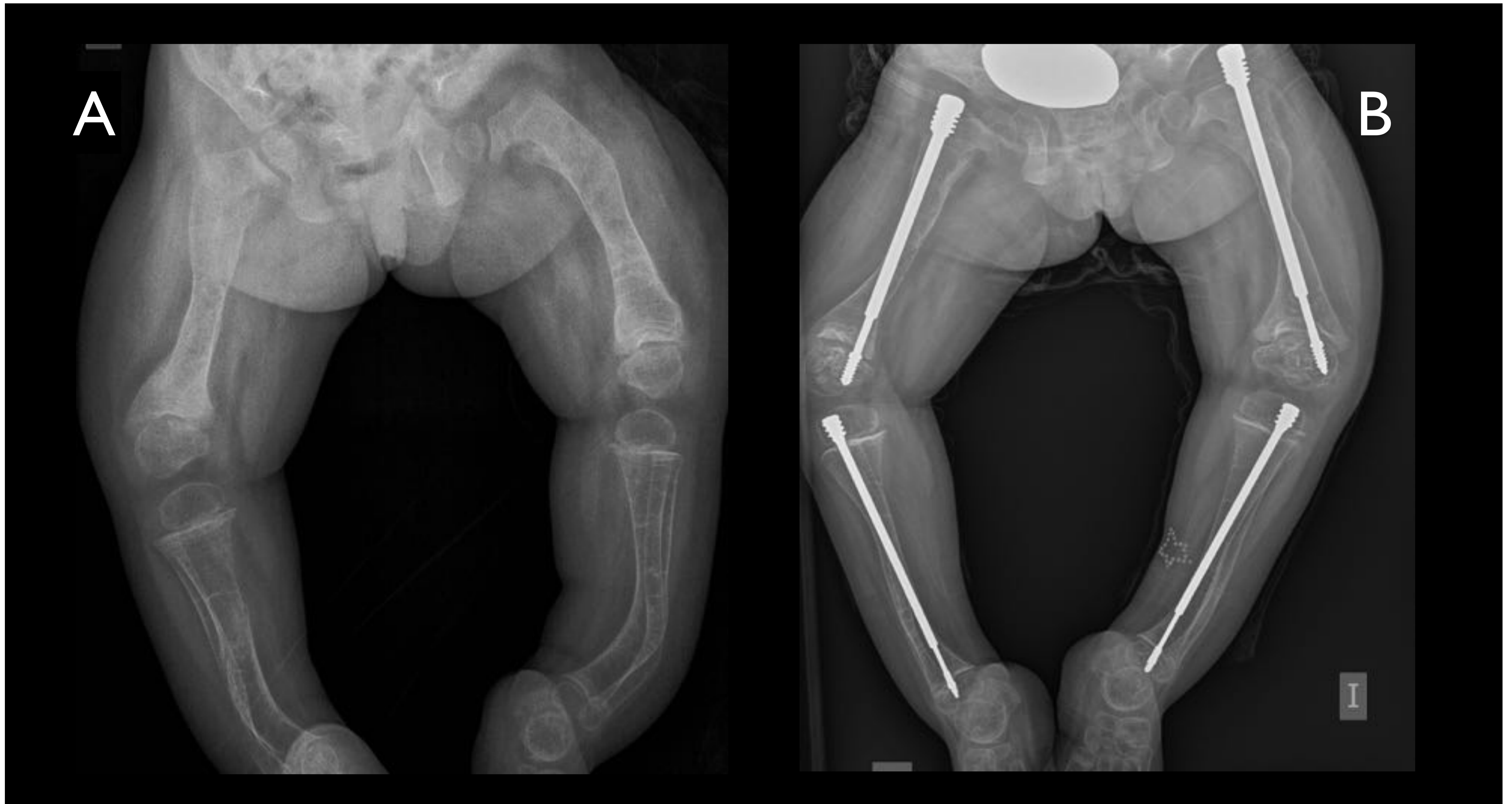
D: Fractura y deformidad en el fémur izquierdo, con bandas metafisarias. El porcentaje de fracturas y deformidades aumentó durante el seguimiento hasta el 85% y 97%, respectivamente.

Figura 4. Hallazgos radiológicos más frecuentes durante el seguimiento



Paciente con OI donde podemos observar en **A** fracturas acuñaamiento de varios cuerpos vertebrales lumbares. **B** Deformidad de columna vertebral y costillas.

Figura 5: Hallazgos radiológicos frecuentes durante el seguimiento

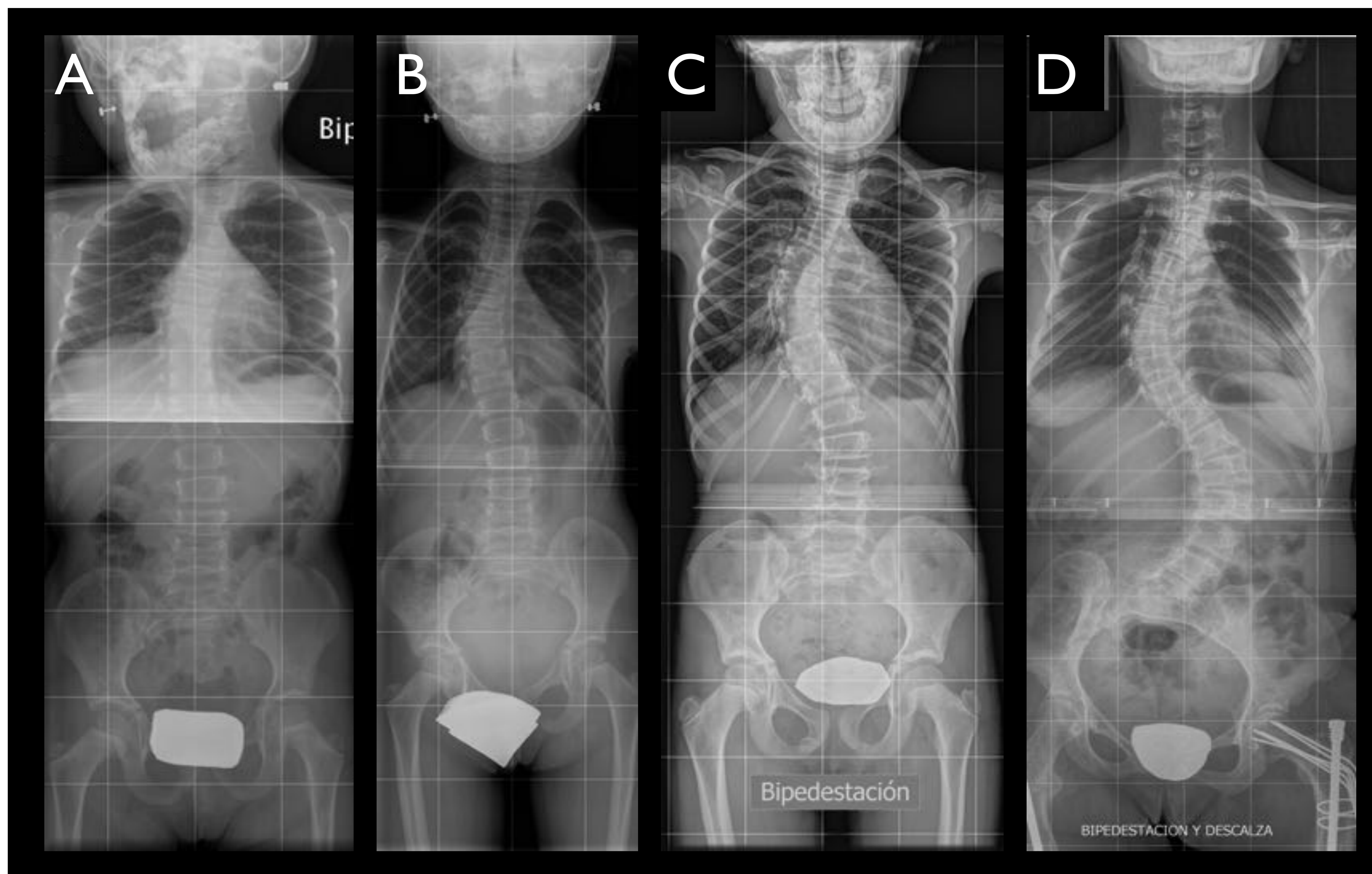


Radiografías AP de pelvis y miembros inferiores en paciente con OI durante su seguimiento. **A:** Deformidad de ambos miembros inferiores y bandas metafisarias. **B:** Clavos intramedulares en ambos fémures y tibias.



C a G: Secuencia de radiografías de paciente con OI tipo V: fractura diafisaria de fémur derecho y formación y evolución de callo hipertrófico. Bandas metafisarias.

Figura 6: Evolución de los hallazgos radiológicos.



A, B, C, D: Secuencias de radiografías de columna en paciente con OI durante 5 años. Deformidad vertebral progresiva con mayor escoliosis. Deformidad en pelvis y clavos intramedulares en miembros inferiores en la imagen **D**.

Figura 7: Evolución de los hallazgos radiológicos.

Resultados:

Hallazgos radiológicos según el subtipo de OI:

El hallazgo más frecuente al diagnóstico para todos los subtipos fue la **osteopenia difusa** y el **adelgazamiento cortical**. La presencia tanto de fracturas como de deformidades fue más frecuentes en los subtipos III, IV, V y VI.

Destaca por su severidad el **tipo III**, donde el 100% de los pacientes presentó deformidades óseas y fracturas en algún momento del seguimiento (el 72% precisaron clavos intramedulares). En cambio, en los pacientes con **tipo I** de OI, la frecuencia de fracturas y deformidades al diagnóstico fue del 35% y 43% respectivamente, y sólo el 14% de los pacientes precisó clavos intramedulares a lo largo de su evolución. Los callos hipertróficos sólo fueron observados en pacientes con **tipo V**.

Tabla 5. Hallazgos radiológicos al diagnóstico, separados por subtipo:

Hallazgos radiológicos	Tipo I (n=14)	Tipo III (n=11)	Tipo IV (n=5)	Tipo V (n=3)	Tipo VI (n=1)
Osteopenia difusa	11 (78.5%)	8 (72,7%)	4 (80%)	3 (100%)	1 (100%)
Adelgazamiento óseo	13 (92%)	8 (72,7%)	4 (80%)	3 (100%)	1 (100%)
Huesos wormianos	4 (28%)	2 (18%)	0	1 (33%)	0
Deformidades	6 (43%)	7 (64%)	3 (60%)	3 (100%)	1 (100%)
Fracturas	5 (35,7%)	10 (91%)	3 (60%)	2 (67%)	1 (100%)
Callo hipertrófico	0	0	0	1 (33%)	0
Bandas metafisarias	0	0	0	0	0
Clavos intramedulares	0	0	0	0	0

Tabla 6. Hallazgos radiológicos durante el seguimiento por subtipo:

Hallazgos radiológicos	Tipo I (n=14)	Tipo III (n=11)	Tipo IV (n=5)	Tipo V (n=3)	Tipo VI (n=1)
Osteopenia difusa	12 (85%)	9 (81%)	5 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Adelgazamiento óseo	13 (92%)	9 (81%)	5 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Huesos wormianos	4 (28%)	2 (18%)	0	1 (33%)	0
Deformidades	13 (92%)	11 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Fracturas	11 (78%)	11 (100%)	3 (60%)	3 (100%)	1 (100%)
Callo hipertrófico	0	0	0	2 (67%)	0
Bandas metafisarias	14 (100%)	11 (100%)	5 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Clavos intramedulares	2 (14%)	8 (72%)	4 (80%)	3 (100%)	1 (100%)

Conclusión:

En nuestro estudio las alteraciones más frecuentes en el momento del diagnóstico fueron la osteopenia, el adelgazamiento cortical, las fracturas y las deformidades óseas. A lo largo del seguimiento la presencia de estos hallazgos se hizo más frecuente, asociándose a los signos relacionados con el tratamiento: bandas metafisarias presentes en todos los pacientes (tratamiento con bifosfonatos) y clavos intramedulares en casi la mitad de los pacientes.

Sin embargo la distribución de estos hallazgos y la edad al diagnóstico fue diferente según el subtipo. Algunas manifestaciones son características de tipos concretos como los callos hipertróficos, que sólo se identificaron en la tipo V. Los pacientes con subtipos severos como el III fueron diagnosticados a edades más tempranas y en ellos el número de fracturas y deformidades óseas a lo largo del seguimiento fue mayor. En cambio en los pacientes con subtipo I, el de menor severidad, el diagnóstico se realizó en edades más avanzadas y el cuadro clínico era más leve, con menos fracturas y deformidades.

Esto es de especial interés clínico porque hay que tener en cuenta la OI en el diagnóstico diferencial del paciente pediátrico con múltiples fracturas, situación en la que podemos confundirlo con lesiones traumáticas no accidentales (maltrato).

La conclusión de nuestro estudio es que la radiografía simple es una técnica fundamental para el diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta, que ayuda en su clasificación fenotípica y en el diagnóstico diferencial, además de ser una herramienta muy útil para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y de los cambios con el tratamiento.

Referencias bibliográficas:

1. **Glorieux FH**. Osteogenesis imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008 Mar;22(1):85–100.
2. **Marini JC**, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, De Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Aug 18;3:1–19.
3. **Hoyer-Kuhn H**, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: Update zu Pathophysiology und Therapie. *Wien Med Wochenschr*. 2015 Jun 9;165(13-14):278–84.
4. **Nicolaou N**, Agrawal Y, Padman M, Fernandes JA, Bell MJ. Changing pattern of femoral fractures in osteogenesis imperfecta with prolonged use of bisphosphonates. *J Child Orthop*. 2012 Mar;6(1):21–7.
5. **Palomo T**, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH, et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res*. 2015 Jun 30;30(12):2150–7.
6. **Kusumi K**, Ayoob R, Bowden SA, Ingraham S, Mahan JD. Beneficial effects of intravenous pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta under 24 months of age. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. Springer Japan; 2015 Apr 13;:1–9.
7. **Renaud A**, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging*. 2013 May 19;4(4):417–29.
8. **Forlino A**, Marini J. Seminar Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1657–71.