

Fracturas múltiples y hepatomegalia en paciente con talla baja

Serafín Campos, Enrique Almagro, Salomón Rincón y Juan Povedano

Centro de Especialidades Virgen de los Reyes. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad congénita del colágeno que, al igual que la hemocromatosis genética, predispone a las fracturas múltiples. Hemos considerado el interés del caso clínico por la aparición de estas dos enfermedades relativamente poco frecuentes en un mismo paciente y por formar parte a su vez del diagnóstico diferencial de la osteoporosis del varón.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta. Hemocromatosis. Osteoporosis.

Multiple fractures and hepatomegaly in a short patient

Osteogenesis imperfecta is a genetically determined disorder of connective tissue and like genetic hemochromatosis, predisposes to multiple fractures. We have considered this case interesting because of the existence of two uncommon diseases in the same patient and because they are included in the differential diagnosis of male osteoporosis.

Key words: Osteogenesis imperfecta. Hemochromatosis. Osteoporosis.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad congénita del tejido conectivo cuya patogenia consiste en una anomalía cualitativa o cuantitativa de la proteína más abundante del tejido óseo, el colágeno tipo I¹, dando lugar a una osteoporosis secundaria. Es debida a una mutación genética del procolágeno tipo I, resultando en una formación defectuosa del colágeno². Se han detectado alrededor de 200 mutaciones de los dos genes de las cadenas alfa-1 y alfa-2 del procolágeno tipo I. La mayoría de las mutaciones en la OI tipo I, la variante de la enfermedad más benigna, están causadas por una deficiente expresión de las cadenas alfa-1³. Diversos rasgos caracterizan el cuadro clínico, en el que predomina la fragilidad ósea, por lo que es conocida también como "enfermedad de los huesos de cristal"⁴. La clasificación corrientemente aceptada incluye cuatro tipos definidos según la clínica y signos radiológicos (tabla 1).

La hemocromatosis genética (HG), antes denominada primaria o idiopática, es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo caracte-

terizada por una excesiva absorción gastrointestinal de hierro que conlleva un almacenamiento progresivo del mismo en las células parenquimatosas de órganos principales⁵. La osteopenia es una complicación reconocida de la HC y, aunque no se conoce del todo su patogenia⁶, el hipogonadismo parece ser un factor importante en su aparición⁷.

Caso clínico

Paciente de 58 años que acude a nuestras consultas por padecer dolor crónico dorsolumbar con deformidad progresiva.

Como antecedentes personales destaca hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, fumador de 20 cigarrillos/día, ingesta de 80 g de alcohol/día, hipoacusia intervenida hace 12 años, bronquitis crónica, hemoptisis no filiada en junio de 1979, insuficiencia circulatoria en miembros inferiores, pie izquierdo plano invertido y episodios de fracturas múltiples en esqueleto axial y periférico desde su juventud. La historia de fracturas comenzó en la adolescencia, refiriendo el paciente episodios de crujidos en la espalda con dolor intenso ante esfuerzos mínimos, así como múltiples fracturas en miembros superiores e inferiores ante traumatismos poco violentos, precisando intervención quirúrgica a los 45 años por fractura petrocantérea de fémur derecho debido a caída casual en domicilio, practicándose osteosíntesis con clavos de Enders. Fue diagnosticado de osteoporosis con fracturas perifé-

Correspondencia: Dr. S. Campos.
Centro de Especialidades Virgen de los Reyes.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Marqués de Paradas, 49. 41001 Sevilla.

Manuscrito recibido el 14-3-2000 y aceptado el 22-8-2000.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 41-44

TABLA 1. Clasificación de osteogénesis imperfecta de Silience

Tipo OI	Rasgos clínicos	Herencia	Defectos bioquímicos
I	Estatura normal, pequeña o no deformidad, esclera azul, hipoacusia en el 50% de los individuos. Dentinogénesis imperfecta es rara y puede distinguir un subtipo	AD	Descenso de la producción del procolágeno tipo I. Sustitución de un residuo por otro de glicina en la triple hélice de alfa-1
II	Letal en el período perinatal, mínima mineralización en el nacimiento, costillas en cuenta de rosario, fémures comprimidos, marcada deformidad de huesos largos, platiespondilia	AD (nueva mutación) AR (raro)	Reorganización en los genes del COL1A1 y COL1A2. Sustitución de residuos de glicina en la triple cadena dominando la de las cadenas alfa-1 y alfa-2. Pequeña delección en alfa-2 en el fondo del alelo nulo
III	Progresiva deformidad de huesos, normalmente con moderada deformidad al nacimiento. Esclera de color variable a menudo aclarándose con la edad. Es común la dentinogénesis imperfecta, e hipoacusia. Estatura muy baja	AD AR	Mutaciones con cambios de estructuras que impiden la incorporación del pro alfa-2 dentro de las moléculas Mutaciones puntuales en las cadenas alfa-1 o alfa-2
IV	Esclera normal, leve o moderada deformidad ósea, y estatura baja variable. Es común la dentinogénesis imperfecta, y la hipoacusia ocurre en algunos	AD	Mutaciones puntuales en la cadena alfa-2. Raramente mutaciones puntuales en la cadena alfa-1. Pequeñas delecciones en la cadena alfa-2

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

ricas, vertebrales y costales a los 47 años, sin que se llegara a un diagnóstico definitivo por los especialistas que por entonces consultaba. También se realizó osteosíntesis de peroné con aguja de Kirschner y de la tibia con clavos de Ender por fractura de tibia y peroné izquierdos a los 52 años en con un accidente de tráfico.

Entre los antecedentes familiares destaca su madre y una hermana diabéticas y su hijo mayor con osteogénesis imperfecta.

A la exploración presentaba buen estado general, 156,5 cm de altura y 52,8 kg de peso. Llamaba la atención unas escleróticas azules y la hiperpigmentación de la piel, además de acropaquía, hipoacusia leve, piezas dentales sustituidas en su totalidad, micrognatia, hipercifosis dorsal, talo valgo y pie plano (fig. 1). El tórax aparecía insuflado con hipoventilación a la auscultación. Se apreciaba una hepatomegalia de dos traveses de dedo, dura y no dolorosa. La movilidad del raquis estaba conservada y no se encontraron hallazgos de interés en articulaciones periféricas.

Entre los estudios complementarios fueron normales el hemograma completo (leucocitos $12,0 \times 10^9/l$, neutrófilos $5,87 \times 10^9/l$, linfocitos $4,97 \times 10^9/l$, monocitos $1,04 \times 10^9/l$, eosinófilos $0,129 \times 10^9/l$, hemoglobina 15,9 g/dl, VCM 91,6 fl, HCM 30,0 pg, MCHC 32,7 g/dl, plaquetas $221 \times 10^3/\mu l$), el perfil bioquímico básico y hepático (glucosa 99 mg/dl, urea 34 mg/dl, ácido úrico 7,2 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, proteínas totales 7,8 g/dl, calcio 10,1 mg/dl, fósforo 3,0 mg/dl, GOT 21 U/l, GPT 24 U/l, gamma-GT 26 U/l, fosfatasa alcalina 115 U/l, colinesterasa 10,499 U/l, bilirrubina total 0,49 mg/dl, bilirrubina directa 0,20 mg/dl, bilirrubina indirecta 0,29



Figura 1. Vista lateral. Se puede observar la hipercifosis dorsal y la hiperpigmentación de la piel.



Figura 2. Radiografía lateral de rodilla izquierda.

mg/dl, BUN 15,9 mg/dl), la orina elemental y el sedimento, la VSG (12 mm), LH (4,1 U/l), FSH (4,0 U/l), testosterona libre (50,5 pmol/l) y proteinograma. La alfafetoproteína y los marcadores para VHB y VHC fueron negativos. El estudio radiológico mostraba escoliosis dorsolumbar y osteopenia vertebral marcada con fracturas múltiples, y en las rodillas existía un endondroma en el tercio distal del fémur izquierdo, clavos de Enders en fémur derecho y tibia izquierda (figs. 2 y 3). La radiografía de tórax presentaba una hiperinsuflación pulmonar. El estudio gastroesofágico baritado no reveló varices esofágicas, mostrando una hernia de hiato pequeña. La ecografía abdominal se informó como hepatomegalia con ecogenicidad aumentada sin otros hallazgos de interés. No disponemos de densitómetro en nuestro hospital, por lo que no pudimos disponer de valores de masa ósea.

Se solicitó estudio del hierro sérico que dio como resultado: ferritina 631 ng/ml, sideremia 251 µg/dl, índice de saturación 100% y transferrina 204 mg/dl. La biopsia hepática mostraba 3.156 mg/kg de hie-



Figura 3. Radiografía anteroposterior comparada de rodillas.

ro en tejido seco, considerándose los valores normales alrededor de 1.500 mg/kg. La histología fue informada como cirrosis hepática con mínimos signos de actividad inflamatoria y abundantes depósitos de hierro. El estudio genético mediante PCR-ARMS buscando la mutación de los exones 2 y 4 correspondientes al gen específico de la hemocromatosis fue positivo.

El diagnóstico fue de osteogénesis imperfecta tipo I de la clasificación de Sillence y hemocromatosis genética en fase de cirrosis hepática compensada.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con historia de fracturas múltiples que fue diagnosticado en nuestras consultas de osteogénesis imperfecta y hemocromatosis genética.

No hemos encontrado ningún caso publicado de asociación de ambas enfermedades en un mismo paciente. Hemos considerado el interés del caso por la coincidencia de dos procesos relativamente poco frecuentes que pueden conducir a la fractura ósea por mecanismos fisiopatológicos distintos. Es probable que, por la cronología de las fracturas, éstas se deban a la OI. La aparición de fracturas en la HG parece estar en relación a la sobrecarga de hierro depositada en el organismo, y dicha sobrecarga podría desempeñar un papel independiente en la aceleración de la pérdida de la masa ósea⁸. La HG cursa con otras manifestaciones articulares que no presentó nuestro paciente.

La OI suele seguir una transmisión hereditaria por la mutación de los genes de las cadenas alfa-1 y alfa-2 del procolágeno tipo I³. La transmisión para la OI tipo I es de tipo autosómico dominante. En nuestro caso, su hijo, de 30 años, había sido diagnosticado previamente en nuestro servicio de osteogénesis imperfecta y decidimos estudiar a su pro-

genitor, encontrando que presentaba además HG. Ni en su hijo con OI ni en ningún otro familiar se encontró la presencia de HG. Nuestro paciente había sido diagnosticado durante mucho tiempo de osteoporosis en consultas de otras especialidades, sin haberse planteado en un principio el diagnóstico diferencial de la osteoporosis masculina. La aparición de fracturas en el varón debe obligarnos a buscar formas leves de OI, pues existe un rango de penetración amplio en el fenotipo de la enfermedad⁹. También deberíamos buscar metabolopatías como la HG, pues se han descrito fracturas vertebrales espontáneas múltiples como primer hallazgo clínico en este trastorno¹⁰.

El cuidado de la OI debe enfocarse a minimizar las fracturas y optimizar la función, porque no hay terapia que revierta la osteopenia de forma eficaz, normalice la histología del tejido conectivo o disminuya los rasgos secundarios de esta condición. La terapia física comenzando tempranamente en la niñez es el principal cuidado. Debería centrarse en el fortalecimiento isotónico de los músculos, estabilización de las articulaciones y acondicionamiento aeróbico^{11,12}. Aunque no exista hasta la fecha ninguna terapia que revierta la osteoporosis asociada a la OI, recientemente se han realizado múltiples estudios con bifosfonatos en niños con resultados prometedores¹³⁻¹⁵. Por otra parte, en el tratamiento de la osteoporosis asociada a la HG se utilizan las mismas pautas que para la osteoporosis idiopática si bien se desconoce también un tratamiento específico de la enfermedad⁵.

Bibliografía

- Melo JA, Simões ME, Mediavilla MJ. Osteogénesis imperfecta. En: Sociedad Española de Reumatología, editor. Enfermedades óseas. Barcelona: Masson, S.A., 1997; 355-63.
- De Paepe A. Heritable collagen disorders: from phenotype to genotype. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1998; 60: 463-82 (discusión: 482-4).
- Korkko J, Ala-Kokko L, De Paepe A, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am-J-Hum-Genet* 1998; 62: 98-110.
- White MP. Osteogenesis imperfecta. En: *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism* (3.^a ed.). Publicación oficial de The American Society for Bone and Mineral Research 1996; 382-5.
- Mateo Bernardo I, Pato Cour E. Enfermedades por depósito. Hemocromatosis, ocronosis, hiperlipidemias y xantomatosis. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez Reino JJ, editores. *Tratado de reumatología*. Editorial Arán, 1998: 1171-88.
- Isaia G, Di Stefano M, Roggia C, Ardisson P, Rosina F. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum Genova* 1998; 8: 28-38.
- Diamond T, Stiel D, Posen J. Osteoporosis in hemochromatosis. Iron excess, gonadal deficiency or others factors. *Ann Intern Med* 1989; 110: 430-5.
- Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997; 24: 1809-13.
- Bischoff H, Freitag P, Jundt G, Steinmann B, Tyndall A, Theiler R. Type I osteogenesis imperfecta: diagnostic difficulties. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 48-51.
- Duquenne M, Rohmer V, Legrand E, Chappard D, Wion-Barbot N, Basle MF et al. Spontaneous multiple vertebral fractures revealed primary haemochromatosis. *Osteoporosis. Int* 1996; 6: 338-40.
- Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 1998; 6: 225-36.
- Marini JC. Osteogenesis imperfecta-managing brittle bones [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1998; 339: 986-7.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 957-52.
- Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998; 87: 64-8.
- Landsmeer-Beker EA, Massa GC, Maaswinkel-Mooy PD, Van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997; 156: 792-4.