



## COMUNICACIÓN BREVE

# Osteogénesis imperfecta e hipoacusia. Descripción de 3 casos

Ana Pereira da Silva<sup>a,\*</sup>, Telma Feliciano<sup>b</sup>, Rosário Figueirinhas<sup>b</sup>  
y Cecília Almeida e Sousa<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Resident from Otorhinolaryngology Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Attending Physician from Otorhinolaryngology Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Head of Otorhinolaryngology Department, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Recibido el 25 de noviembre de 2012; aceptado el 12 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Osteogénesis  
imperfecta;  
Hipoacusia;  
Alteraciones óseas

### KEYWORDS

Osteogenesis  
imperfecta;  
Hearing loss;  
Bony alterations

**Resumen** La osteogénesis imperfecta es la enfermedad hereditaria del tejido conectivo más frecuente. Su presentación clínica tiene un amplio espectro de características que incluyen deformidades esqueléticas e hipoacusia. Se describen 3 casos clínicos de pacientes portadores de esta enfermedad, que se presentan con diferentes patrones de hipoacusia.

La prevalencia y los patrones de la hipoacusia son variables y no tienen una relación clara con el genotipo. Su evaluación en la exploración inicial y posterior seguimiento es esencial para ofrecer las mejores alternativas terapéuticas.

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

### Osteogenesis Imperfecta and Hearing Loss-Description of Three Case Reports

**Abstract** Osteogenesis imperfecta is the commonest connective tissue hereditary disease. Its clinical presentation has a wide spectrum of characteristics, which includes skeletal deformities and hearing loss. We describe three case reports of individuals carriers of this disease presenting with different patterns of hearing loss.

Hearing loss prevalence and patterns are variable and have no clear relation with genotype. Its assessment at initial evaluation and posterior monitoring is essential to provide the best therapeutic alternatives.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Antecedentes

La osteogénesis imperfecta (OI) es una de las enfermedades óseas hereditarias más comunes, con una prevalencia estimada de 1 de cada 10.000 a 20.000 nacimientos. Se caracteriza por una disfunción generalizada del tejido con-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anacostapsilva@gmail.com](mailto:anacostapsilva@gmail.com)  
(A. Pereira da Silva).

juntivo y tiene una presentación clínica variable, que incluye características como el incremento de la susceptibilidad a las fracturas óseas, deformidades esqueléticas, laxitud articular, esclerótica azul, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia<sup>1</sup>.

Sillence et al. distinguieron inicialmente 4 tipos de OI, dependiendo de si el fenotipo de la enfermedad era leve, letal, severo o moderado. Posteriormente se definieron otros 4 tipos de enfermedad, de moderada a severa (tipos v a viii)<sup>2</sup>.

La OI deriva de las mutaciones que implican a los genes responsables de la síntesis del colágeno de tipo I, o procesamiento intracelular, conociéndose 7 genes hasta la fecha<sup>3,4</sup>.

Casi el 90% de los pacientes con diagnóstico clínico de OI tienen una mutación autosómica dominante transmitida e identificable en los genes COL1A1 o COL1A2, codificando las cadenas de colágeno de tipo I  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , respectivamente<sup>1</sup>.

Aproximadamente el 3-5% de los casos de OI se transmiten como característica recesiva autosómica, y se asocian a las formas severa/letal de la enfermedad (tipos vii y viii). Existen mutaciones asociadas en los genes que codifican la CRTAP (proteína asociada al cartílago), P3H1/LEPRE1 (3 prolil-hidroxilasa 1), PPIB (citofilina B) y HSP-47 (proteína chaperona), responsables del procesamiento intracelular del colágeno de tipo I<sup>4</sup>.

Actualmente el tratamiento se basa principalmente en la administración de bifosfonatos, que es eficaz para disminuir las fracturas y las crisis dolorosas e incrementar la movilidad. La rehabilitación psiquiátrica y la cirugía ortopédica quedan reservadas a los tipos de OI moderados/severos<sup>5</sup>.

La prevalencia de la OI asociada a hipoacusia en estudios familiares oscila entre el 37 y el 64%, siendo la prevalencia reportada en los estudios de poblaciones internacionales del 45 al 58%<sup>6</sup>.

## Pacientes y métodos

Tratamiento de 3 casos y revisión de la literatura existente sobre la implicación auditiva en la OI.

## Resultados

Los primeros 2 informes de casos describen a 2 hermanos con OI de tipo I causada por una mutación transmitida dominante autosómica del gen COL1A1.

La hermana, de 34 años, presentó un historial de fracturas múltiples en la preadolescencia: osteoporosis en la columna lumbar, dentinogénesis imperfecta y esclerótica azul. Mostró hipoacusia progresiva bilateral, y portaba un audífono en el oído izquierdo desde hacía 15 años. No tenía historial de enfermedad auditiva infecciosa previa, uso de medicamentos ototóxicos o trauma acústico. No se apreciaron cambios significativos en la observación otoscópica, la prueba de Rinne fue bilateralmente negativa y la prueba de Weber no mostró lateralización.

El audiograma vocal y tonal mostró una hipoacusia mixta severa bilateralmente, con un 98% de discriminación bilateral. Existía una brecha aire-hueso de alrededor de 40 dB, bilateralmente. El timpanograma fue de tipo Ad y

los reflejos acústicos se presentaron únicamente con un estímulo de 2.000 Hz, o a frecuencias superiores (fig. 1).

La TC craneal mostró signos de translucencia en las cápsulas óticas, especialmente en las zonas adyacentes a los canales semicirculares y a la cóclea (fig. 2).

Realizamos una timpanotomía exploratoria en el oído derecho, puesto que la audición era simétrica, y el oído izquierdo ya se había rehabilitado. En la cirugía hallamos pruebas de una excesiva movilidad de la cadena osicular con conservación de la movilidad incudo-maleolar, a pesar de la brevedad del largo proceso del yunque. Se fijó en su posición la plataforma del estribo que había incrementado anormalmente su grosor. Se llevó a cabo una estapedotomía con colocación de una prótesis de Causse (0,4 × 4,25 mm). A las 4 semanas de la cirugía observamos en el audiograma una reducción significativa de la brecha aire-hueso, previendo el cierre completo de dicha brecha en los meses siguientes.

El siguiente caso se refiere al hermano, un varón de 43 años con un historial idéntico al de su hermana, y rehabilitado con un audífono durante los últimos 20 años.

El audiograma mostró una hipoacusia bilateral casi exclusivamente neurosensorial, con un umbral medio de audición de 50 dB en el oído derecho, y de 65 dB en el izquierdo. La discriminación fue del 98%, bilateralmente.

El timpanograma fue de tipo A, no existiendo reflejos acústicos bilateralmente.

La TC mostró zonas de translucencia en las cápsulas óticas, con predominancia pericoclear.

El tercer caso se refiere a una paciente, seguida en la consulta de ORL desde los 41 años. Tenía OI de tipo I, con esclerótica azul y malformaciones en las extremidades inferiores debidas a múltiples fracturas durante la infancia. Padece también malformación de Chiari de tipo I con las consecuentes disfgia, disfonía y nistagmo.

En la evaluación inicial no se manifestaron alteraciones relevantes en la otoscopia, la prueba de Rinne fue negativa bilateralmente, y la prueba de Weber mostró una lateralización hacia el lazo izquierdo.

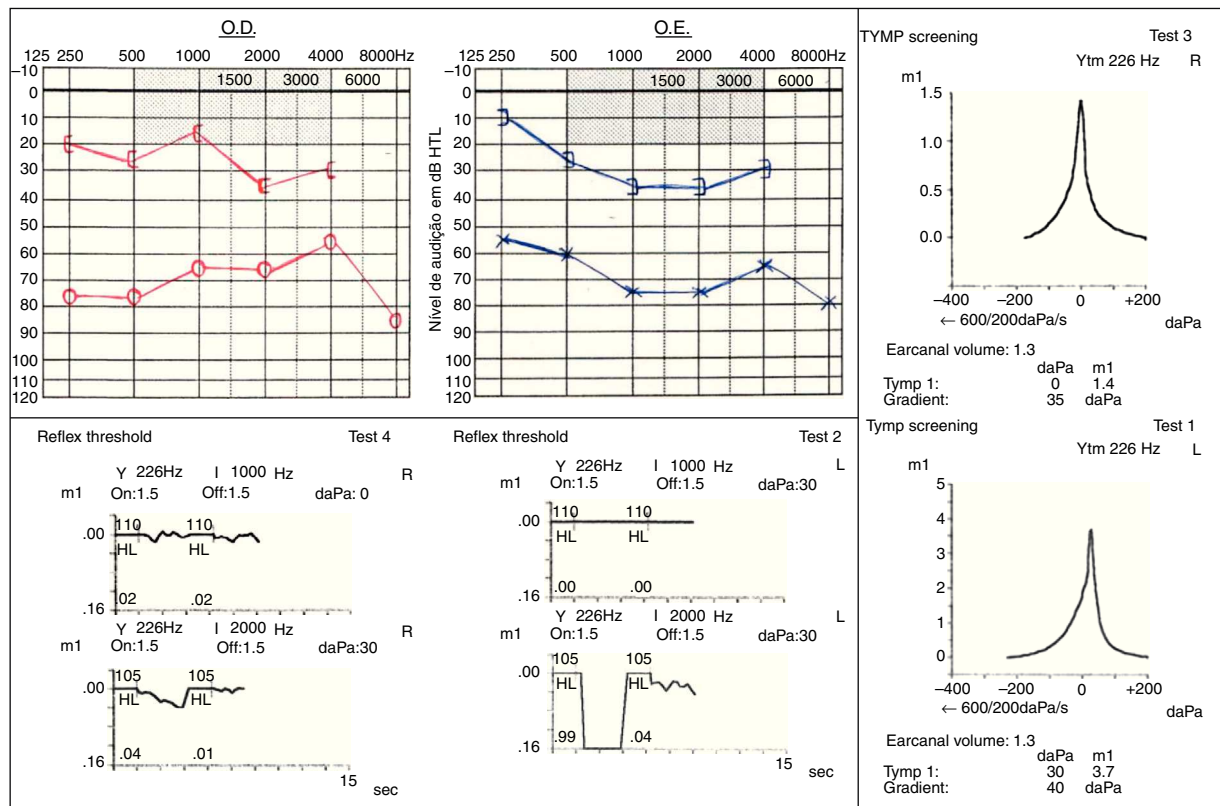
El audiograma tonal y vocal reveló una hipoacusia mixta moderada en el oído derecho y una hipoacusia mixta severa en el izquierdo. El timpanograma fue de tipo A con ausencia de reflejos acústicos bilateralmente.

La paciente fue sometida a una timpanotomía exploratoria en el oído izquierdo, que reveló una fractura de los pilares del estribo y una fijación de la plataforma de los mismos. Se realizó una estapedotomía para colocación de una prótesis de Causse (0,4 × 4,25 mm), y a los 4 meses de la intervención la brecha aire-hueso se había cerrado completamente.

Actualmente, LMM tiene 57 años y el audiograma muestra una leve hipoacusia neurosensorial en el oído izquierdo y una hipoacusia mixta severa en el derecho, y utiliza un audífono en el lado izquierdo (fig. 3).

## Discusión

La OI asociada a hipoacusia es normalmente bilateral y se desarrolla durante la segunda a la cuarta décadas de la vida. Normalmente comienza como una hipoacusia conductiva, con un desarrollo posterior de componente neurosensorial.



**Figura 1** Audiograma e impedanciometría que reflejan hipoacusia mixta bilateral, timpanograma de tipo Ad y ausencia de reflejos acústicos con un estímulo de 1.000 Hz bilateralmente. Pueden hallarse reflejos acústicos con un estímulo de 2.000 Hz.

La hipoacusia neurosensorial aislada se observa únicamente en una minoría de los pacientes<sup>7</sup>.

Como otras características de la enfermedad, el fenotipo de la hipoacusia es heterogéneo en cuanto a ocurrencia, tipo, severidad y progresión. Aunque a menudo se ha reportado asociado a las mutaciones de COL1A1 y a los tipos más leves de la OI, no se ha demostrado científicamente una asociación entre las características de la hipoacusia y la mutación, o los genes implicados en la OI<sup>6</sup>. De hecho, las mutaciones idénticas conducen a una considerable variabilidad intra y extra familiar en términos de pautas de hipoacusia, según se demuestra en los primeros casos clínicos descritos.

El déficit de colágeno de tipo I, tanto cualitativo como cuantitativo, implica tanto a las estructuras óseas como a los tejidos blandos del oído, originando una aparición temprana de la hipoacusia.

La evaluación de la imagen mediante TC o resonancia magnética muestra una desmineralización de la cápsula ótica<sup>8</sup>.

No se comprende plenamente la etiología de la hipoacusia en la OI, aunque puede deberse a una atrofia de las células ciliadas de la cóclea y de la *stria vascularis*, así como a una formación ósea anormal de la cóclea y las estructuras adyacentes<sup>9</sup>.

Además, la hipoacusia conductiva puede asociarse tanto a una fijación de la plataforma, como a una osificación deficiente de los osículos con atrofia o fracturas de los pilares estapédicos o del martillo, una hipervascularización de la

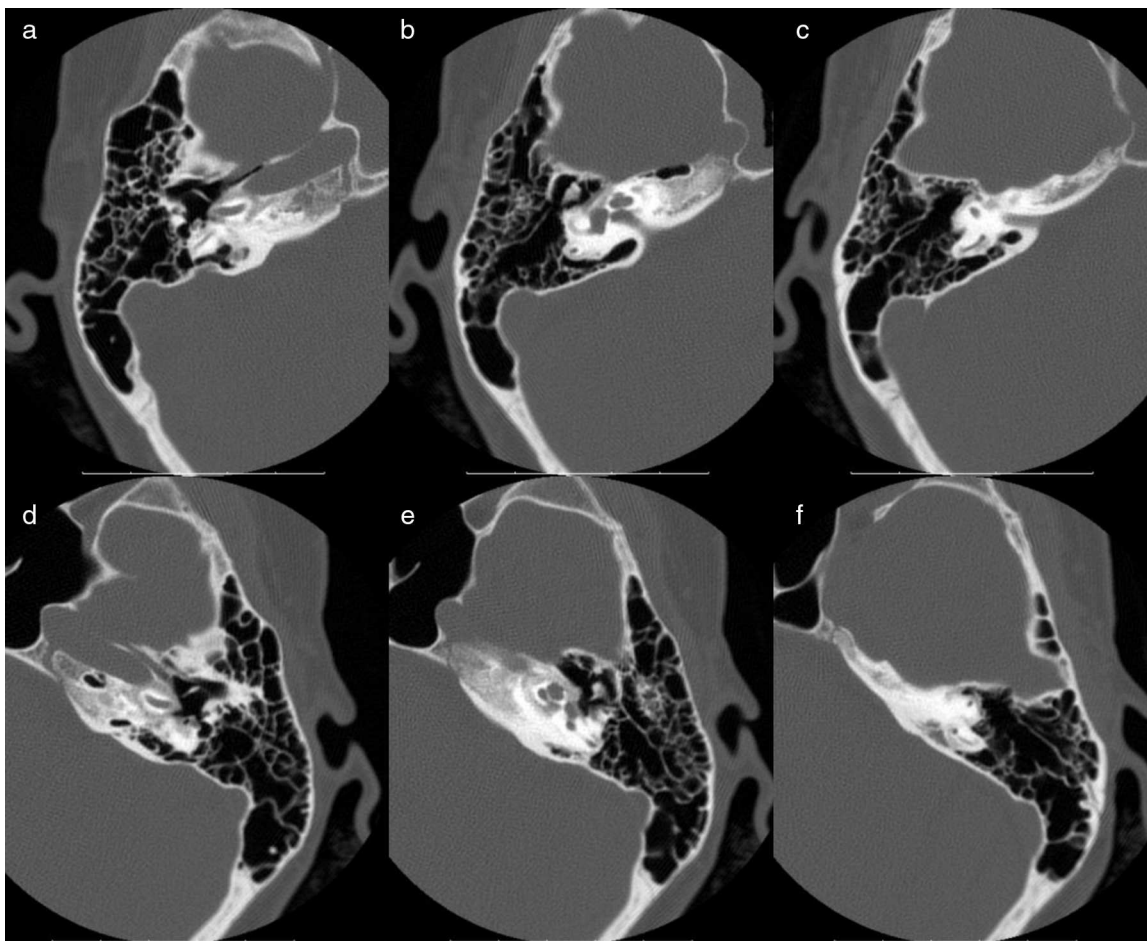
mucosa, o a lesiones de tipo otospongíotico en la plataforma de los estribos que originen una fijación o discontinuidad de la cadena osicular<sup>9,10</sup>.

Algunas características de la OI se asocian a la hipoacusia, ya que su progresión e implicación osicular se asemejan a la sordera asociada a la otosclerosis. Sin embargo, en la OI existe un desorden generalizado del tejido conectivo y el hueso, mientras que en la otosclerosis la enfermedad se limita al hueso temporal<sup>10</sup>. Además, se ha comprobado que la hipoacusia neurosensorial es reportada más frecuentemente y a edades más tempranas en la OI<sup>2</sup>.

El tratamiento de la disfunción auditiva asociada a la OI varía dependiendo de su tipo y severidad.

La hipoacusia conductiva causada por deformidades osiculares puede corregirse a menudo quirúrgicamente, aunque los resultados son peores que en los pacientes sin OI, posiblemente a causa de una disminución de la estabilidad de los huesos sustentadores, y a un posible engrosamiento e hipervascularización de la plataforma. Los resultados publicados de las estapedectomías en la OI de tipo I reflejaron una disminución de la brecha aire-hueso a 10 dB en el 75-85% de los pacientes, en comparación al 90-95% de los pacientes sin OI<sup>11</sup>.

Se está desarrollando actualmente el uso de implantes activos en el oído medio, para permitir la conducción del sonido directamente a la cadena osicular. Teóricamente, como la deformidad ósea en la OI puede alcanzar al hueso temporal y a los osículos, estas técnicas pueden no ser exitosas. Sin embargo, en el estudio recientemente

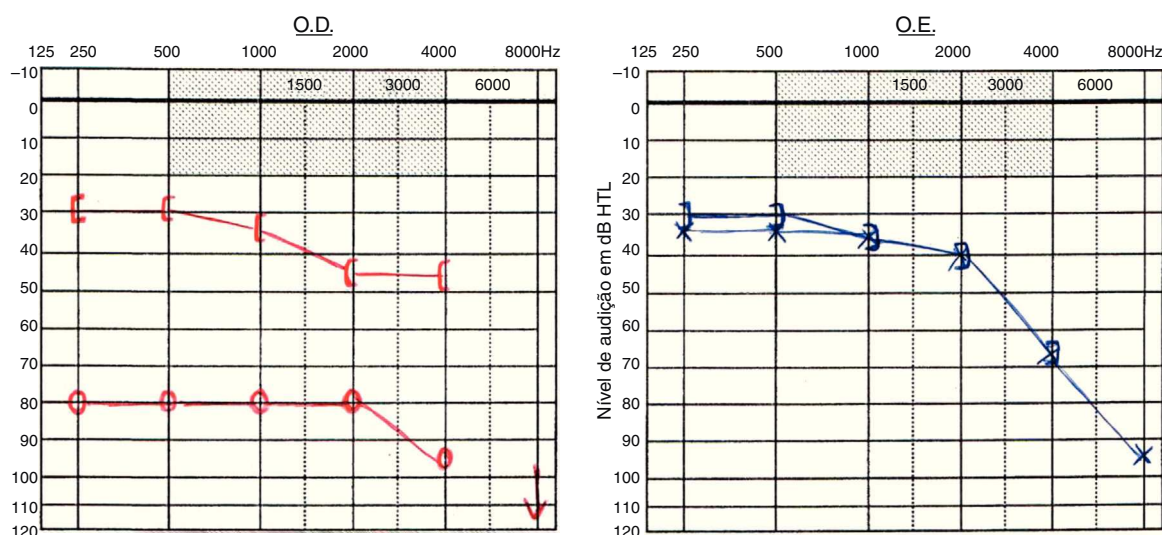


**Figura 2** TC con cortes axiales que muestran áreas de translucencia en las cápsulas óticas, particularmente en las áreas pericoleares y adyacentes a los CSC. Las cadenas oscilares no muestran cambios visibles. Las imágenes a-c se refieren al oído derecho y las imágenes d-f al izquierdo.

presentado por Kontorinis et al., la colocación de 3 implantes Vibrant Soundbridge® en la ventana oval, junto con la estapedectomía, reflejaron una mejoría media de 36,8 dB de los umbrales medios de audición postoperatoria<sup>12</sup>. Por tanto,

esta técnica puede considerarse como una alternativa a la estapedotomía/estapedectomía aisladas.

El audífono anclado al hueso, un implante osteointegrado que envía el sonido directamente a la cóclea mediante



**Figura 3** Audiograma que muestra hipoacusia mixta severa en el oído derecho e hipoacusia neurosensorial leve en el izquierdo.



conducción ósea, no ha sido aún evaluado en pacientes con OI. Sin embargo, puede no constituir la mejor opción ya que requiere el funcionamiento del oído interno y los pacientes con OI desarrollan a menudo una hipoacusia neurosensorial.

El tratamiento de la hipoacusia neurosensorial asociada a la OI es idéntica a la hipoacusia neurosensorial de otras etiologías. Los audífonos del tipo de los utilizados en los casos clínicos presentados permiten la amplificación de los sonidos que llegan al oído, constituyendo instrumentos importantes y ampliamente disponibles.

Algunos pacientes con OI (2-11%) desarrollan una hipoacusia neurosensorial que ya puede beneficiarse de la utilización de audífonos. En estos casos, el implante coclear es una opción disponible, con resultados similares a los de las personas que no padecen la enfermedad<sup>13</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: Update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:153-60.
2. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;25:1367-74.
3. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*. 2011;88:362-71.
4. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell and Tissue Research*. 2010;339:59-70.
5. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;139C:31-7.
6. Swinnen FKR, Coucke PJ, De Paepe AM, Symoens S, Gentile FV, et al. Osteogenesis imperfecta: The audiological phenotype lacks correlation with the genotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6:88.
7. Pillion JP, Shapiro J. Audiological findings in osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Audiol*. 2008;19:595-601.
8. Alkadhi H, Rissmann D, Kollias SS. Osteogenesis imperfecta of the temporal bone: CT and MR imaging in Van der Hoevede Kley syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2004;25:1106-9.
9. Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 years of patients with osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope*. 2009;119:1171-9.
10. Pedersen U, Melsen F, Elbrønd O, Charles P. Histopathology of the stapes in osteogenesis imperfecta. *Journal of Laryngology and Otology*. 1985;99:451-8.
11. Vincent R, et al. Stapedotomy in osteogenesis imperfecta: A prospective study of 23 consecutive cases. *Otol Neurotol*. 2005;26:859-65.
12. Kontorinis G, Lenarz T, Mojallal H, Hinze AL, Schwab B. Power stapes: An alternative method for treating hearing loss in osteogenesis imperfecta? *Otol Neurotol*. 2011;32:589-95.
13. Rotteveel LJ, Beynon AJ, Mens LH, Snik AF, Mulder JJ, Mylanus EA. Cochlear implantation in 3 patients with osteogenesis imperfecta: Imaging, surgery and programming issues. *Audiology and Neurotology*. 2008;13:73-85.