

Síndrome de Bruck: osteogénesis imperfecta con contracturas articulares congénitas

Sr. Editor:

La combinación de artrogrifosis congénita con fragilidad ósea se denomina síndrome de Bruck^{1,2}. Pocos casos se han comunicado en las revistas indexadas por su baja prevalencia y sólo dos hasta la fecha con diagnóstico antenatal.

Presentamos un paciente de sexo masculino que nació en General Pacheco (República Argentina), tras una intervención cesárea por presentación podálica, segunda gesta de padres no relacionados y de un embarazo controlado. Vigoroso al nacer con test de Apgar al minuto de 7 y a los 5 min de 10, peso de 2.810 g, talla de 48 cm, perímetro cefálico de 35 cm, edad gestacional de 38 semanas por amenorrea y 39 por examen físico y sin antecedentes patológicos en la genealogía.

Presentaba incurvación y acortamiento de las extremidades inferiores y en menor grado de las superiores, luxación bilateral de caderas (signos de Ortolani y Barlow positivos) con movilidad pasiva y activa reducidas, incurvación de ambos fémures y tibias, luxación de rodillas y pie bot equino varo congénito irreducible. La articulación de la muñeca presentaba contracturas, con desviación cubital de los dedos adelgazados hacia la extremidad distal. Podían observarse signos de disminución de la movilidad intrauterina como disminución de pliegues plantares y palmares y aumento del vello en las zonas incurvadas (fig. 1).



Figura 1. Detalle de la mano con desviación cubital y dedos adelgazados hacia la extremidad distal.



Figura 2. Flechas en la tomografía computarizada que señalan fracturas múltiples de distinta fecha. Columna vertebral con desviación del eje. Ambos fémures se ven osteopénicos, con fracturas metafisarias en recuperación.

El resto del examen físico y neurológico resultó normal para la edad.

Durante los primeros días de vida ocurrieron fracturas de ambos fémures con desplazamiento de los extremos que requirieron inmovilización.

Una tomografía computarizada posterior mostró osteoporosis moderada generalizada pero difusa, cráneo con múltiples huesos wormianos, costillas finas con fracturas múltiples bilaterales, columna vertebral con fractura en el cuerpo vertebral con desviación del eje, luxación bilateral de caderas, incurvación grave de ambos fémures que se ven osteopénicos, con fracturas metafisarias en recuperación. Las tibias incurvadas eran similares a los fémures, peronés muy finos y los pies estaban en posición equino varo congénito (fig. 2). El dosaje de hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina, fósforo y calcio sérico y urinario era normal.

En 1989, Denis Viljoen et al¹ describieron 5 niños con contracturas simétricas de rodillas, tobillos y pies, presencia de huesos wormianos y fracturas secundarias a traumatismos mínimos. Dada la similitud con el informe efectuado por Bruck en una revista médica alemana de 1897, propusieron denominar este trastorno síndrome de Bruck, una artrogrifosis múltiple congénita seguida de fracturas de huesos largos, con persistencia de huesos wormianos, síntomas propios de la osteogénesis imperfecta (OI) y con exámenes del metabolismo fósforo cálcico normal.

El trabajo de Brenner et al³ demostró la presencia de osteoblastos con mitocondrias anormales, retículos endoplásmicos dilatados y una disminución del diámetro de las fibras de colágeno junto con un bajo contenido mineral y cambios en el colágeno tipo I. Estudios moleculares posteriores determinaron que el defecto específico sería una deficiencia en la lisilhidroxilasa hueso-específica, lo que llevaría a una alteración en el ensamblaje del colágeno óseo debido a una subhidroxilación en los residuos de lisina de del colágeno tipo I del hueso⁴. Este hallazgo definiría dos tipos de síndrome de Bruck: el tipo I, que incluye los casos que resultan de mutaciones en el gen de la lisilhidroxilasa, ubicada en el cromosoma 17p12, y el tipo II, donde se encontrarían los casos en los que esta asociación no puede ser demostrada y que Van der Slot et al⁵ proponen en el cromosoma 3, localización 3q23-q24 asociado con el tipo II del síndrome de Bruck. Esta anomalía cualitativa del colágeno explicaría que el fenotipo concuerde con OI aunque no tenga la misma base molecular. Si bien se enviaron a un laboratorio de referencia de Suiza muestras hemáticas para diagnóstico molecular del síndrome de Bruck, estos resultados no inciden en la conducta diagnóstica y terapéutica con el paciente, ya que sigue siendo clínico el diagnóstico sindrómico.

Los bisfosfonatos intravenosos cíclicos han demostrado ser útiles en el tratamiento de las fracturas en varios tipos de OI^{6,7}, que nosotros incorporamos al tratamiento desde temprano. El niño presentó fiebre como respuesta. Su evolución fue buena y fue mejorando con seguimiento multidisciplinario.

Los cambios relacionados con la artrogrifosis como brevedad de los fémures, tibias incurvadas y pie bot pueden ser vistos por ecografía obstétrica y se han publicado diagnósticos prenatales desde la semana 23 de gestación^{8,9}.

Tras el nacimiento de un niño con signos de artrogrifosis múltiple se deberían efectuar estudios de imágenes para descartar afectación ósea (dentro de ellos el síndrome de Bruck) y adoptar cuidados para prevenir fracturas, dolor, deformidades, contracturas secundarias y mejorar así su calidad de vida.

**E.A. Duro Friedl^a, L. Ferrari Mayans^b,
L.N. Desalvo Portal^a, P. Ferrari Ruiz^c,
M.P. Bidondo Horno^d y M.M. Astraldi Tellechea^a**

^aServicio de Neonatología, ^bServicio de Traumatología.
Hospital Zonal General de Agudos Magdalena V de Martínez. General Pacheco. ^cEndocrinología.
Hospital de Niños de San Isidro Dr. Carlos Gianantonio. San Isidro. ^dInstituto Nacional de Genética Médica. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. E. Alfredo Duro.
Hospital Zonal General de Agudos Magdalena V de Martínez.
Constituyentes 395. General Pacheco.
Provincia de Buenos Aires. República Argentina.
Correo electrónico: eduro@unimoron.edu.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). *Clin Genet*. 1989;36:122-6.
2. McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet*. 1997;70:28-31.
3. Brenner RE, Vetter U, Stoss H, Muller PK, Teller WM. Defective collagen fibril formation and mineralization in osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). *Europ J Pediatr*. 1993;152:505-8.
4. Bank RA, Robins SP, Wijmenga C, Breslau-Siderius LJ, Bardeol AFJ, Van der Sluijs HA, et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage, in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. *Proc Nat Acad Sci*. 1999;96:1054-8.
5. Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardeol AFJ, Wijmenga C, Puijts HE, Sillence DO, et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem*. 2003;278:40967-72.
6. Pizones J, Plotkin H, Parra-García JI, Álvarez P, Gutiérrez P, Bueno A, et al. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop*. 2005;25:332-5.
7. Plotkin H. Bisphosphonates in children with bone diseases. *N Engl J Med*. 2003;21:2068-71.
8. Cuillier F, Alessandri JL, Lemaire P, Fritel X, Harper L. Bruck syndrome: second antenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22:23-8.
9. Berg C, Geipel A, Noack F, Smrcek J, Krapp M, Germer U, et al. Prenatal diagnosis of Bruck syndrome. *Prenat Diagn*. 2005;25:535-8.

Hemorragia vaginal aislada en tres niñas prepuberales

Sr. Editor:

La menarquía prematura aislada se caracteriza por la ocurrencia de uno o más episodios de hemorragia vaginal en niñas sin desarrollo mamario y en ausencia de hallazgos físicos anormales¹.

Caso 1. Niña de 3 años 11 meses. Peso 16 kg (+0,11 DE), talla 102,5 cm (+0,25 DE). Menarquía materna a los 12 años. A los 9 meses presenta hemorragia genital coincidente con la introducción de carne de pollo en la alimentación. A los 3 años y 11 meses presenta hemorragia vaginal de escasa cuantía. La exploración física es normal, incluida la región vulvovaginal (introito normal con himen íntegro). El crecimiento es normal, sin incremento de su ritmo (6 cm/año). La edad ósea es de 3 años y 1 mes (método TW2-RUS). Las analíticas sanguínea, de orina y hemostasia son normales, y el frotis vaginal, negativo. Marcadores tumorales: alfafetoproteína y betagonadotropina coriónica humana (HCG) negativos. Hormona tiroestimulante (TSH) y T4 libre normales. Hormona foliculostimulante (FSH) basal 2,2 mUI/ml (0,5-4), hormona luteinizante (LH) basal 0,42 mUI/ml (0,2-1,4), estradiol 8,9 pg/ml (< 10). Test de acetato de leuprolerina: LH basal < 0,100 mUI/ml (0,2-1,4), pico a las 3 h 3,33 mUI/ml, a las 24 h 1,03 mUI/ml; FSH basal 1,6 mUI/ml (0,5-4), pico a las 3 h 34,4 mUI/ml, a las 24 h 9 mUI/ml. En la ecografía abdominal aparecen folículos en el ovario derecho (diámetro máximo 8 mm).

Caso 2. Niña de 2 años y 5 meses. Peso 13,5 kg (+ 1 DE), talla 86,5 cm (+ 0,38 DE). Menarquía materna a los 13 años. A los 2 años hemorragia de presumible origen vaginal durante 1 día, con exploración física normal (inspección vulvovaginal normal). Crecimiento estable (8 cm/año). Las analíticas sanguínea, de orina y hemostasia fueron normales. El frotis vaginal, negativo, y la edad ósea es de 1 año y 7 meses (método TW2-RUS). TSH y T4 libre normales, LH basal 0,11 mUI/ml (0,2-1,4), FSH basal 1,10 mUI/ml (0,5-4), estradiol 21 pg/ml (< 10). Los marcadores tumorales (β -HCG y alfafetoproteína) son negativos, y las ecografías abdominal y ovárica, normales. Test de acetato de leuporelina: LH basal 0,11 mUI/ml (0,2-1,4), pico a las 3 h 2,29 mUI/ml, a las 24 h 0,37 mUI/ml; FSH basal 1,1 mUI/ml (0,5-4), pico a las 3 h 58 mUI/ml, a las 24 h 8,73 mUI/ml. A los 5 meses del primer episodio, se produce un nuevo episodio de flujo serohemático vaginal durante 1 día, con exploración física normal, sin aceleración de edad ósea (1 año y 11 meses) y crecimiento estable. Exploraciones complementarias: FSH basal 1,5 mUI/ml (0,5-4), LH basal 0,2 mUI/ml (0,2-1,4), estradiol < 20 pg/ml (< 10). Los marcadores tumorales son negativos, y las ecografías abdominal y ovárica normales. Al aparecer, el segundo episodio con pico elevado de FSH en test de acetato de leuporelina, se realizó resonancia magnética craneal, que fue normal.

Caso 3. Niña de 2 años y 1 mes. Peso 12,280 kg (+0,1 DE), talla de 84,5 cm (+0,2 DE). Menarquía materna y en abuela materna a los 9 años de edad. A los 2 años, tiene una hemorragia vaginal autolimitada de escasa cuantía. Exploración física normal (inspección vulvovaginal normal). El crecimiento se muestra en límites normales (9 cm/año). La edad ósea es de 20 meses (método TW2-RUS). Las analíticas sanguínea, urinaria y hemostasia son normales. El frotis vaginal, negativo, como los marcadores tumorales (alfafetoproteína y β -HCG). TSH y T4 libre normales. FSH basal 2,3 mUI/ml (0,5-4), LH basal < 0,1 mUI/ml (0,2-1,4), estradiol 14,4 pg/ml (< 10). Ecografía abdominal: folículo en ovario derecho (7,5 mm).

La aparición de una hemorragia vaginal condiciona un diagnóstico diferencial complejo, que obliga a descartar determinadas entidades y a llegar al diagnóstico de menarquía prematura por exclusión. Existen hemorragias vaginales independientes de alteraciones hormonales que deben excluirse, causadas por enfermedades hemorrágicas, traumatismos o abusos sexuales, cuerpos extraños, vulvovaginitis, tumores y otras lesiones (prolapso uretral, condilomas acuminados, infecciones)²⁻⁴. Las series publicadas son escasas, y describen varios casos de menarquía prematura aislada en niñas con edades comprendidas entre 9 meses y 9 años e incluso entre los 8 y los 12 años de edad^{1-3,5-7}.