

Síndrome de Bruck: Artrogriposis y Osteogenesis Imperfecta. Reporte de primer caso diagnosticado en Uruguay

Bruck syndrome: Arthrogryposis and Osteogenesis Imperfecta. Report of the first case diagnosed in Uruguay

RAMIRO SOCA SUAREZ - Autor principal (*Centro hospitalario Pereyra Rossell. Cátedra de Ortopedia Infantil*)

MARÍA ELENA PÉREZ CARRERA (*Centro hospitalario Pereyra Rossell. Cátedra de Ortopedia Infantil*)

Autor para correspondencia:

RAMIRO SOCA SUAREZ

Centro hospitalario Pereyra Rossell. Cátedra de Ortopedia Infantil

email: ramirosoca@icloud.com

Resumen

El objetivo de nuestro trabajo es mostrar el primer caso diagnosticado de Síndrome de Bruck en República del Uruguay y compararlo con la evidencia científica actual.

Caso clínico: niña de 10 años, constatando desde el nacimiento contracturas articulares, dadas por pterigion de codos, pie equino varo bilateral, cifoscoliosis y escleras azules. Consultaron en numerosas ocasiones en emergencias por múltiples fracturas. En las radiografías se observaron huesos wormianos y secuelas de múltiples fracturas en costillas, hombro izquierdo y ambos miembros inferiores.

Discusión: El síndrome de Bruck se caracteriza clínicamente por contracturas articulares y fragilidad ósea. Es un trastorno del tejido conjuntivo autosómico recesivo que consiste en una alteración de la enzima lisil-hidroxilasa hueso específico, encargada de sintetizar el colágeno tipo I.

El tratamiento de estos pacientes consiste en bifosfonatos intravenosos y tratamiento quirúrgico de las alteraciones articulares provocadas por la artrogriposis.

Abstract

The objective of our work is to show the first diagnosed case of Bruck Syndrome in Uruguay and compare it with the current scientific evidence.

Clinical case: A 10-year-old girl with articular contractures, given by pterygium of elbows, bilateral equinus varus feet, kyphoscoliosis and blue scleras; consulting in multiple occasions in emergency for multiple fractures, being in radiographs Wormian bones and sequels of multiple fractures in ribs, left shoulder and both lower limbs.

Discussion: Bruck syndrome presented multiple fractures and congenital joint contractures. Clinically, it is characterized by joint contractures and bone fragility. It is an autosomal recessive connective tissue disorder with an alteration in the specific bone lysyl-hydroxylase enzyme, responsible for synthesizing type I collagen.

The treatment of these patients consists of intravenous bisphosphonates and surgical treatment of articular alterations caused by arthrogyrosis.

Palabras clave: artrogriposis; osteogénesis imperfecta; síndrome de Bruck; contracturas articulares
Palabras clave en inglés: arthrogyrosis; osteogenesis imperfecta; Bruck syndrome; joint contracture

Introducción

El Síndrome de Bruck es un síndrome raro caracterizado por la fragilidad ósea asociada a contracturas articulares congénitas. Se considera una forma autosómica recesiva de la osteogénesis imperfecta [1]. Viljoen et al., [2][3] recogieron 5 casos de niños con artrogriposis múltiple y fracturas frecuentes. Hasta el momento se han publicado 32 casos de síndrome de Bruck, únicamente 2 de ellos con diagnóstico prenatal [4][5]. Debido a la prevalencia de este síndrome nos planteamos como objetivos realizar un reporte del primer caso diagnosticado de Síndrome de Bruck en el Centro Hospitalario Pereyra Rossell.

Material y metodología

Niña de 10 años, procedente de Montevideo, producto de primera gestación, con alta sospecha de incesto, de madre adolescente con embarazo cuya captación fue tardía y mal controlado. El parto fue extra hospitalario a las 38 semanas, con un peso al nacer de 3.285 g, talla 47 cm y PC 31 cm. Durante la internación en recién nacidos

se identificaron malformaciones congénitas, microcefalia y artrogriposis múltiple congénita, con pie equino varo bilateral. Además presentaba una cardiopatía congénita de tipo comunicación interauricular (CIA) pequeña y ductus permeable.

Ingresó a los 3 meses por fracturas en la pierna derecha y fracturas costales sospechando un caso de maltrato infantil. Fue valorada por un equipo multidisciplinario. En los estudios imagenológicos se encontró fractura en el temporal derecho, fracturas costales, fractura de cúbito izquierdo y en la sala se constató, además, una fractura de peroné izquierdo. El centellograma óseo presentó hipercaptación de escápula izquierda, arcos costales izquierdos, zona proximal de húmero derecho, antebrazo izquierdo, ambas piernas y macizo facial.

Valorada en sala por el genetista planteó un síndrome de Bruck dada las características clínicas de la paciente.

Actualmente la paciente se traslada en silla de ruedas, presenta un retraso global del desarrollo y sin control esfinteriano. Clínicamente presenta escleras azules, una cifoscoliosis, codos flexos de 60° con pterigion bilateral, limitación a la pronosupinación de ambos antebrazos, rodillas fijas en extensión completas con incurvacion de las tibias y pie equino varo bilateral.

1a. Escleras azules



1b. Pies equinos varos bilaterales



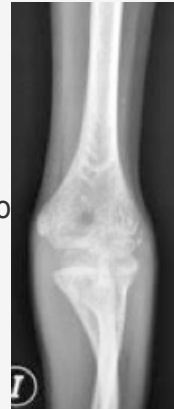
En su evolución el cardiólogo constató CIA ductus permeable. El ECG no presentó alteraciones y la espirometría fue normal. No se observaron trastornos deglutorios.

En las radiografías se vieron secuelas de fractura en la cadera izquierda, valgo de cadera derecha con buena cobertura de cabeza femoral (Figura 2). En los codos apareció sinostosis radio-cubital proximal izquierda, en los miembros inferiores observamos incurvación del eje de ambas piernas secuelas de fractura de tibia derecha medio-diafisaria y secuela en el peroné izquierdo (Figura 2).

2a. RX antero-posterior pelvis



2b. RX antero-posterior de codo izquierdo



2c. RX lateral de codo izquierdo



2d. RX antero-posterior pierna derecha



2e. RX lateral de pierna derecha



El estudio genético confirmó el diagnóstico clínico detectando cuatro alteraciones de significación clínica desconocida en los genes PLOD2 y FKBP10.

3. Estudio genético: resultado

Secuenciación Panel Síndrome de Bruck 2 genes

Indicación

Se realiza una secuenciación del Panel de Bruck de 2 genes a una paciente con sospecha de alguna variante de esta patología.

Resultados

Se han detectado cuatro alteraciones de significación clínica desconocida, posiblemente relacionadas con patología

PLOD2:c.2063A>G p.(His688Arg)

PLOD2:c.-170C>G

FKBP10:c.917+53G>T

FKBP10:c.1013G>A p.(Arg338His)

Conclusión

Con la técnica utilizada, se han detectado cuatro alteraciones de significación clínica desconocida en los genes *PLOD2* y *FKBP10*, posiblemente relacionadas con patología.

Discusión

Viljoen et [2] reportaron un serie de 5 niños con contracturas simétricas en rodillas, tobillos y pies, además de la presencia de huesos wormianos y fracturas secundarias a mínimos traumatismos. Brenner et al., [6] demostró la presencia de osteoblastos con mitocondrias anormales, disminución de las fibras de colágeno junto con un bajo contenido mineral y cambios en el colágeno tipo I. Los estudios moleculares demostraron alteraciones en la enzima lisil-hidroxilasa hueso específica, lo que llevaría a una alteración de la unión del colágeno al hueso. Debido a estos hallazgos moleculares el Síndrome de Bruck se clasifica en 2 tipos, tipo 1, con alteración de la lisil-hidroxilasa hueso específica ubicada en el cromosoma 17p12 y el tipo 2 no presenta dicha alteración, aunque Van der Slot et al., [7] proponen su ubicación en el cromosoma 3q23-q24. Estas alteraciones moleculares llevan a diferentes fenotipos que presentan distintas clínicas. Con la ecografía, entre las semanas 22 y 24 de gestación, se han detectado fracturas femorales, además de braquicefalia, retrognatia, codos en flexión fijos y alteraciones fijas en flexión y extensión de miembros inferiores [4][5].

El tratamiento se basa en los bifosfonatos intravenosos administrados de forma cíclica [8-10].

Recomendamos que ante la sospecha de consanguinidad cuando se realicen las ecografías a las embarazadas después de las 20 semanas se busquen las alteraciones nombradas previamente para descartar diagnóstico de síndrome de Bruck

Referencias

- 1.
2. Datta V, Sinha A, Saili A, Nangia S. Bruck syndrome. Indian J Pediatr 2005; 72:441-2.
3. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). Clin Genet. 1989; 36:122-6.
4. Bruck A, multiples fractures associated with joint ankylosis and muscle atrophy.

- Dtsch Med Wochenschr 1897; 23:152-5.
5. Cuillier F, Alessandri JL, Lemaire P, Fritel X, Harper L. Bruck syndrome: second antenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther.* 2007; 22:23-8.
 6. 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.
 7. 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 Pediat.* 1993; 152:505-8.
 8. Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AFJ, Wijmenga C, Puijls HE, Sillence DO, et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem.* 2003; 278:40967-72
 9. 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.
 10. Plotkin H. Bisphosphonates in children with bone diseases. *N Engl J Med.* 2003; 21:2068-71.
 11. Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna RA, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck Syndrome: a 2-year prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2016; 27:81-2.
 - 12.