

Tratamiento de la osteogénesis imperfecta

R. Gracia Bouthelier e I. González Casado

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [Supl 4]: 72-75)

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno. El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de la fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. Las múltiples mutaciones descritas explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas mínimas a cuadros graves y letales. Otras consecuencias de la mutación de colágeno tipo I a otros niveles son: hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, escleras azules y alteración de la dentinogénesis.

CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

En función de la clínica y alteraciones radiológicas, Sillence (1979) hizo una clasificación en cinco tipos de las OI que aún permanece en vigor.

Tipo I (leve)

De herencia autosómica dominante (HAD). Incidencia de 1/30.000 nacidos vivos. Es leve y no deformante; los pacientes presentan escleras azules; las fracturas son ocasionales, sobre todo en edad escolar, mejorando con la pubertad; deformidades escasas o nulas y talla final normal o con ligero retraso del crecimiento. Aparece sordera neurosensorial en un 50% de los casos y según se altere o no la dentinogénesis hay 2 subtipos: IA (no se altera) e IB (sí).

Tipo II (forma letal perinatal)

De HAD, mutaciones *de novo* o por mosaicismo de los padres. Incidencia de 1/20.000-1/60.000 nacidos vivos. La

fragilidad ósea es extrema, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos "arrugados", osteopenia difusa, islotes óseos en la bóveda craneal. Suele ocurrir la muerte perinatal por insuficiencia pulmonar. Las escleras son azules. Existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7%.

Tipo III (forma deformante progresiva)

De HAD, mutaciones *de novo*, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Microcefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera.

Tipo IV (forma moderada)

De HAD o mutaciones *de novo* frecuentes. Existen fracturas al nacer y posnatales, que consolidan bien, deformidades óseas de extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante). Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) e IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara.

Tipo V (moderada o intensa)

Descrita recientemente. De HAD. Existe limitación de la prono-supinación del antebrazo, laxitud ligamentosa y formación de callos hiperplásicos en las fracturas. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El colágeno tipo I está formado por dos cadenas $\alpha 1$ (codificada por el gen *COL1A1* en el cromosoma 17) y una cadena $\alpha 2$ (gen *COL1A2* en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete *GXY*, donde G es glicina, X prolina e Y, hidroxiprolina. La presencia de clicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable.

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando aproximadamente en el 90% de los casos al gen que codifica la cadena $\alpha 1$. Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

1. Unas asociadas a interrupción prematura del proceso de traslación, que conlleva haploinsuficiencia por delección funcional o inactivación del alelo mutado, siendo normal la expresión del otro alelo. Como consecuencia se produce un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en la osteogénesis tipo I, que es la forma más leve.

2. Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas α . En el 85% de los casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de glicina por otro aminoácido, distorsionando la estructura normal de triple hélice. Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta graves (tipos II, III y IV).

La OI es un trastorno genético de herencia autosómica dominante del tejido conjuntivo y la mayoría de los pacientes son heterocigotos para una determinada mutación *de novo* en pacientes sin antecedentes familiares. Siendo la OI de herencia autosómica dominante, sorprende que el riesgo de recurrencia para una pareja sana de tener otro hijo afectado sea de hasta el 5-8%, que es muy alto para corresponder a mutaciones *de novo*, y muy bajo para una herencia recesiva. Esto se explica por la existencia de un "mosaicismo parental", de forma que en un progenitor pueden existir dos líneas celulares diferentes, una con la mutación del colágeno tipo I y otra sin ella, portando la mutación en las células germinales y en un número limitado de células somáticas, por lo que es asintomático (portador mosaico).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se sigue utilizando la clasificación según Sillence, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y tipo de herencia. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI.

1. *Clínica*. Historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares.

2. *Hallazgos radiológicos*. Lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la gravedad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.

3. *Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos*. Confirma el diagnóstico. Se demuestra un patrón electroforético del co-

lígeno tipo I diferente del colágeno normal. El problema es que en un 10% de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal.

4. *Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo*. Existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves predomina la resorción.

5. *Densitometría ósea*. Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor. En las formas graves la densidad mineral ósea (BDM) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener BMD normal.

6. *Biopsia ósea*. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica. La biopsia puede dar información que no puede obtenerse de otra manera y ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos, etc.) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos.

Hormona de crecimiento

La GH actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGF) estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas.

Diversos autores (Marini et al; Antoniazzi et al) han demostrado una acción positiva de la GH sobre el *turnover* óseo, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de OI.

En nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz, recogimos un grupo de 8 pacientes con OI graves, a los que se les trató con GH a 0,5 U/kg/semana durante un tiempo medio de 5 años. En ellos pudimos observar una gran mejoría clínica, con disminución de los dolores óseos, disminución de fracturas, estabilización de deformidades y mejora de la calidad de vida. Sin embargo, no observamos mejoría de la talla ni de la velocidad de crecimiento, ni mejora de la densidad mineral ósea que permanecía muy por debajo de los valores de referencia normales. Sí se observó mejoría significativa, en cuatro casos estudiados, del grosor de la cortical y del diámetro diafisario.

En vistas a los distintos estudios, parece que la GH sí estaría indicada en OI con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, que sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más graves (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de colágeno anómalo.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos que se acumulan en el hueso y se adsorben a la superficie de los cristales de hidroxiapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistente a la acción de los osteoclastos.

El *pamidronato* es un bifosfonato usado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

Autores como Glorieux et al han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con OI graves. Han observado efectos espectaculares en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años.

Los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI, aunque quedan dudas por resolver como: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima y régimen terapéutico más adecuado, utilidad de otros bifosfonatos vía oral (como el alendronato).

Con este tratamiento se debe dar un aporte adecuado de calcio oral y de vitamina D₃.

Tratamiento combinado de GH y pamidronato

Este tratamiento favorece la ganancia de contenido mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería fundamentalmente la formación ósea y el pamidronato inhibiría la resorción ósea.

A continuación presentamos un estudio realizado en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz de tratamiento combinado de GH y pamidronato en OI.

Se recogen 11 pacientes, 9 niñas y 2 niños, con OI graves, definidas por fracturas frecuentes, dolores óseos importantes y mala calidad de vida. En cuanto al tipo de OI, 7 casos son tipo III y 4 casos tipo IV. La edad actual oscila entre 7 meses y 16 años. Se ha realizado tratamiento con GH en dosis de 0,5 U/kg/semana, durante un tiempo medio previo al inicio del tratamiento con pamidronato de 4,4 años ($\pm 2,4$ años). El pamidronato se ha iniciado a una edad media de $10,57 \pm 5,6$ años. El número de ciclos máximo recibido de pamidronato ha sido de 5. El protocolo de tratamiento con pamidronato (tomado de Glorieux et al) es el siguiente:

1. Realizar densitometría ósea L2-L4 (DEXA) para determinar BMD antes del tratamiento y cada 2-3 ciclos.
2. Antes de cada ciclo: bioquímica con fosfatasa alcalina. Metabolismo calcio-fósforo en sangre y orina. Vitamina D₃, PTH, osteocalcina.
3. Monitorizar calcio iónico antes y después del tratamiento.

Tratamiento: Pamidronato (Aredia® i.v.): Aredia® 15 mg (4 viales), Aredia® 30 mg (4 viales), Aredia® 60 mg (1 vial), Aredia® 90 mg (1 vial). Debe suministrarse diluido en 250-500 ml de suero salino isotónico, en 4 h, durante 3 días seguidos (tabla 1).

Debe aportarse ingesta adecuada de calcio (800-1.000 mg/día) y vitamina D₃ (400 U/día).

Los resultados que hemos obtenido son los siguientes:

1. *Manifestaciones clínicas.* Hemos observado una gran mejoría clínica, primero con el tratamiento de GH, que además aumenta al asociar pamidronato. Existe disminución o ausencia del número de fracturas y, si existen, éstas consolidan mejor; estabilización de las deformidades; disminución o ausencia de dolores óseos; mejora importante de la calidad de vida, con mejoría del estado general y mayor grado de autonomía.

2. *Parámetros antropométricos.* Existe una gran variación interindividual, sobre todo en cuanto a la talla, por la gran heterogeneidad de la OI. En general, hay gran retraso del crecimiento, que no mejora con el tratamiento, ni con GH ni al asociar pamidronato, incluso con disminución del percentil de talla, como ocurriría en su evolución natural; salvo un caso tipo IV, que ha conseguido talla normal.

3. *Densidad mineral ósea.* Se valora la BMD en L1-L4, transformando los resultados en *Z-Score* para edad y sexo,

TABLA 1. Tratamiento con pamidronato

	1.º día (mg/kg)	2.º día (mg/kg)	3.º día (mg/kg)
En menores de 2 años			
4 ciclos al año, 1 ciclo cada 2-3 meses, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,25	0,5	0,5
2.º ciclo y siguientes	0,5	0,5	0,5
Entre 2-3 años			
4 ciclos al año, 1 ciclo cada 3 meses, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,375	0,75	0,75
2.º ciclo y siguientes	0,75	0,75	0,75
En mayores de 3 años			
3 ciclos al año, uno cada 4 meses, ciclos de 3 días			
Primer ciclo	0,5	1	1
2.º ciclo y siguientes	1	1	1

comparándolos con valores de referencia normales de la población española (Carrascosa et al). Los resultados en cuanto a la BMD (en *Z-Score*) son: antes del tratamiento en todos los casos está muy por debajo de los valores normales; el tratamiento con GH sólo mejora un caso (tipo IV); al asociar tratamiento con pamidronato se aumenta la BMD de manera significativa en la mayoría de los casos, con incremento significativo del contenido mineral óseo y del área vertebral.

Como efectos secundarios del pamidronato se han encontrado fiebre o febrícula (en todos los casos), malestar general, náuseas/vómitos, dolores articulares y un caso autolimitado con hipertensión arterial. Todas las complicaciones han aparecido en el primer ciclo de tratamiento, sobre todo el segundo día.

Como conclusión puede decirse que el tratamiento con pamidronato ha supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI en los últimos años y que el tratamiento combinado de GH más pamidronato puede ser una opción terapéutica esperanzadora en determinados casos de OI.

BIBLIOGRAFÍA

- Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 1996; 129: 432-439.
- Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta. Practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 465-488.
- 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: 974-952.
- González E, Pavía C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escolá J. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 529-533.
- Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993; 45: 261-264.
- Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Hintz RL, Rosenfeld RG et al. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 251-256.
- Oliver Iguacel A, González Casado I, Molina Rodríguez MA, Ezquieta B, Gracia Bouthelie R. Osteogénesis imperfecta. *Revista de Hormona y Factores de Crecimiento* 1998; 3 (1): 6-11.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-1850.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
- Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad ósea volumétrica (DMOV) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente Oliver et al, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2.^a ed. Barcelona: Doyma, 2000; 1501-1513.