

## ¿Qué hay de nuevo en osteogénesis imperfecta?

Dres. Horacio Plotkin\* y Francis H. Glorieux\*

### Introducción

En los últimos diez años, numerosos conceptos sobre osteogénesis imperfecta que se daban por sobreentendidos han cambiado significativamente. La enfermedad ha pasado de ser "una alteración genética de los genes que producen colágeno, que clínicamente se clasifica en cuatro tipos, para la cual no hay tratamiento médico", a transformarse en un fascinante conjunto de alteraciones genéticas, posible de ser subclasificado al menos en ocho tipos diferentes y con alentadoras perspectivas en cuanto a la terapéutica. La osteogénesis imperfecta es a menudo un diagnóstico diferencial en casos de sospecha de maltrato en niños<sup>1,2</sup> y el pediatra debe estar preparado para reconocer las características de esta enfermedad.

### La etiología

Es posible leer en libros de texto (incluso en la última edición del Nelson's Textbook of Pediatrics)<sup>3</sup> que la osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad causada por mutaciones en los genes que producen colágeno. Dichos genes se localizan en los cromosomas 7 y 17.<sup>4,5</sup> Sin embargo, usando técnicas para analizar la estructura del ADN, en numerosas ocasiones se encuentra que los pacientes clínicamente diagnosticados como portadores de OI, no presentan mutaciones en los genes que codifican para la producción de colágeno.<sup>6</sup> Tal es el caso de los pacientes que padecen la llamada OI tipo V<sup>7</sup> y en aquéllos con OI tipo VII.<sup>8</sup> En este último grupo, utilizando técnicas de "linkage", se ha podido localizar la alteración genética en el brazo corto del cromosoma 3, donde no hay genes que codifiquen para la producción del colágeno.<sup>8</sup> Actualmente estamos trabajando activamente para detectar la alteración genética que presentan

estos pacientes. Otro dato interesante en este grupo (que proviene de una tribu indígena de Quebec), es que la enfermedad se transmite en forma recesiva. La mayoría de los casos de OI son mutaciones frescas o por transmisión dominante en una familia afectada.<sup>9</sup>

Por lo antedicho, preferimos definir la OI como "enfermedad de huesos débiles", que no puede ser explicada como secundaria a otra condición conocida.

### La clasificación

Actualmente los pacientes con OI son clasificados siguiendo el trabajo del Dr. Sillence en Australia, publicado en 1979.<sup>10</sup> Básicamente, la OI tipo 1 incluye pacientes con formas leves, estatura normal, pocas fracturas, sin deformación de los huesos largos ni dentinogénesis imperfecta. El tipo II es el más severo y en su enorme mayoría, los pacientes fallecen en el período perinatal. El tipo III es el típico caso que aparece en los libros, afectados moderadamente a severamente, cara triangular, baja estatura, deformidad de los huesos largos y dentinogénesis imperfecta. Los pacientes restantes son clasificados como tipo IV. Este último grupo es sumamente heterogéneo, variando no sólo la severidad, sino también las características clínicas. Utilizando criterios clínicos e histomorfométricos, hemos podido subclasificar el tipo IV en por lo menos 5 tipos más. El tipo V tiene características clínicas muy claras.<sup>7</sup> Son pacientes que con frecuencia desarrollan enormes callos de reparación alrededor de fracturas. En muchos casos se plantea el diagnóstico diferencial con un proceso neoplásico y ha habido numerosas ocasiones en las que se ha llegado a la amputación de un miembro. Otra característica de estos pacientes es que presentan una calcificación de la membrana inter-

\* Unidad de Genética. Shriners Hospital for Children, Canadá. Departamentos de Cirugía y Pediatría. McGill University, Montreal, Canadá. Correspondencia: Horacio Plotkin, M.D. Clinical Research Coordinator, Genetics Unit, Shriners Hospital for Children, 1529 Cedar Ave, H3G 1A6, Montreal, Canadá.

ósea entre el cúbito y el radio, por lo cual no pueden pronar y supinar el antebrazo. A esto se suma una banda hiperdensa en la epífisis distal de los huesos largos, cuya significación es desconocida y un aspecto típico de la distribución del colágeno cuando un espécimen de biopsia ósea es mirado al microscopio bajo luz polarizada.

Otro tipos definidos clínicamente son el síndrome de Cole-Carpenter<sup>11</sup> y la asociación OI-pseudoglioma.<sup>12,13</sup>

### El tratamiento

Por mucho tiempo, el tratamiento de la OI se limitaba a medidas conservadoras, mínima actividad física y eventuales correcciones quirúrgicas de las deformaciones. La cirugía en estos pacientes era complicada, por la fragilidad intrínseca de los huesos.

Numerosos tratamientos médicos fueron probados en esta población, incluyendo vitaminas C y D, flúor,<sup>14</sup> magnesio, esteroides anabólicos, calcitonina<sup>15</sup> y hormona de crecimiento.<sup>16</sup> Ninguno de estos tratamientos mostró utilidad en la OI. Ultimamente, sin embargo, el uso de bifosfonatos como tratamiento de la OI cambió la calidad de vida de estos pacientes<sup>17-20</sup> y las posibilidades de tratamiento quirúrgico de las deformaciones se extendieron significativamente.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la reabsorción ósea.<sup>21</sup> Estos medicamentos son utilizados para tratar adultos con pérdida de masa ósea y aumento de la fragilidad de los huesos.<sup>22-24</sup> El mecanismo de acción de este grupo de drogas no es del todo claro, pero se sabe que actúan estimulando la apoptosis (muerte celular programada) de los osteoclastos<sup>25</sup> y retrasando la apoptosis de los osteoblastos.<sup>26</sup> Estos efectos son la consecuencia de la acción de los bifosfonatos en la cadena de producción de mevalonato.<sup>27</sup>

El análisis de los primeros treinta pacientes mayores de tres años de edad que recibieron tratamiento con pamidronato en nuestro hospital<sup>17</sup> mostró que la densidad mineral ósea aumentó  $41,9 \pm 29\%$  por año y, lo que es más importante, la desviación del valor normal (puntaje Z), aumentó de  $-5,3 \pm 1,2$  a  $-3,4 \pm 1,5$ . El grosor cortical de los huesos metacarpianos aumentó, así como la altura de los cuerpos vertebrales. Todos los pacientes tratados refirieron sustancial

mejoría del dolor y aumento de la energía. El único efecto colateral observado fue una reacción de fase aguda la primera vez que los pacientes recibían la droga, en forma de un síndrome pseudogripal con fiebre, de menos de veinticuatro horas de duración.

Ante estos alentadores resultados, comenzamos a tratar niños menores de tres años de edad.<sup>18</sup> En este grupo etario, los resultados fueron aún más remarcables que en niños mayores. Nueve niños con OI severa recibieron tratamiento durante 12 meses y los resultados fueron comparados con los de un grupo de seis niños de similar edad y severidad, que no recibieron tratamiento. En el grupo tratado, la densidad mineral ósea aumentó entre 65% y 227%, con significativo aumento del puntaje Z, mientras que en el grupo control, no se observaron cambios significativos del puntaje Z. La superficie proyectada de las vértebras (que refleja las fracturas vertebrales) aumentó significativamente bajo tratamiento y no varió en el grupo control. Las fracturas antes del tratamiento y después de él no son un buen indicador de la eficacia del mismo, porque es sabido que el número de fracturas en pacientes con OI decrece con la edad en la mayoría de los casos.<sup>28</sup> Sin embargo, el número de fracturas fue significativamente menor en el grupo bajo tratamiento que en el grupo control. El tratamiento no interfirió con la reparación de las fracturas. En todos los pacientes menores de tres años que fueron tratados notamos una aceleración del crecimiento. La causa de este efecto no es clara. Es probable que el tratamiento reduzca el número de microfracturas a nivel de los cartílagos de crecimiento, favoreciendo así la progresión en la talla. La recuperación de altura de las vértebras también contribuye a este efecto.

La desaparición de los dolores óseos y la disminución del número de fracturas contribuyó a que los pacientes tuvieran mayor movilidad. La actividad física es un factor esencial para el desarrollo esquelético.<sup>29</sup> Este aumento de la actividad física probablemente tiene una acción sinérgica con el tratamiento medicamentoso.<sup>30</sup>

Más de doscientos pacientes con osteogénesis imperfecta reciben tratamiento en nuestro servicio.

En la actualidad el tratamiento se administra en numerosos países, incluyendo la Argentina.<sup>31,32</sup>

### Perspectivas

Nuevos tratamientos están siendo investigados actualmente, abriendo nuevas puertas para ayudar a los pacientes con OI. Es importante notar que estos tratamientos son parte de trabajos de investigación y que deben administrarse siguiendo estrictos protocolos, incluyendo el consentimiento informado de los pacientes. Nuestro grupo está coordinando un gran estudio doble-ciego, multicéntrico, para probar la eficacia y seguridad del uso de alendronato oral en estos pacientes. Pronto va a comenzar un nuevo estudio multicéntrico utilizando zoledronato intravenoso. Diferentes grupos están trabajando para encontrar una terapia génica para la OI.<sup>33</sup> El diseño de nuevos clavos telescópicos abre también un nuevo horizonte para mejorar la calidad de vida de personas con OI. A medida que entendamos mejor las causas de la enfermedad, podremos diseñar nuevas estrategias para su tratamiento. Esta historia recién comienza.

### BIBLIOGRAFIA

1. Augarten A, Laufer J, Szeinberg A, Passwell J. Child abuse, osteogenesis imperfecta and the grey zone between them. *J Med* 1993; 24 (2-3):171-5.
2. Bawle EV. Osteogenesis imperfecta vs. child abuse [letter, comment]. *Am J Med Genet* 1994; 49 (1):131-2.
3. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 2128-2129.
4. Barsh GS, David KE, Byers PH. Type I osteogenesis imperfecta: a nonfunctional allele for pro alpha 1 (I) chains of type I procollagen. *Proc Nat Acad Sci USA* 1982; 79 (12):3838-42.
5. Bateman JF, Chan D, Lamande S, Mascara T, Cole WG. Biochemical heterogeneity of type I collagen mutations in osteogenesis imperfecta. *Ann NY Acad Sci* 1988; 543: 95-105.
6. Rowe DW, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Academic Press, 1998: 651-695.
7. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P et al. Type V osteogenesis imperfecta - a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (9):1650-1658.
8. Glorieux F, Labuda M, Bishop N, Lanoue G, Chabot G, Travers R. Genomic localisation of a new variant of osteogenesis imperfecta to chromosome 3p22-24. 1. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Suppl):S99.
9. Andersen PE, Jr., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological and epidemiological study. *Clin Genet* 1989; 36 (4):250-5.
10. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16 (2): 101-16.
11. Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, cranio-synostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1987; 110 (1):76-80.
12. Beighton P. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome [letter]. *Clin Genet* 1986; 29 (3):263.
13. Capoen J, De Paepe A, Lauwers H. The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *J Belge Radiol* 1993; 76 (4):224-5.
14. Bilginturan N, Ozsoylu S. The results of sodium fluoride treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 1966; 8 (3):129-42.
15. Castells S. New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1973; 93:239-49.
16. Marini JC, Chrousos G, Hopkins E, Reing CM, Glorieux FH, Gundberg CM. Growth hormone treatment of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1997; 12S:S527.
17. 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 (14):947-52.
18. Plotkin H, Rauch F, Bishop N, Montpetit K, Ruck-Gibbs J, Travers R et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5):1846-1850.
19. Plotkin H, Montpetit K, Cloutier S, Bilodeau N, Gervais N, Rabzel M et al. Gain in BMD and grip strength after one year of pamidronate treatment in 132 children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2000; suppl 1: S484.
20. Plotkin H, Gibis J, Glorieux FH. Pamidronate treatment improves gross motor function and growth in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2001 [en prensa].
21. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Rev* 1998; 19 (1):80-100.
22. Meunier P, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17 (Suppl):S489-S491.
23. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (10):1746-52.
24. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338:736-74.
25. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (10):1478-87.
26. Plotkin LI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *JCI* 1999; 104 (10):1363-1374.
27. Rogers MJ, Fith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Monkkonen J et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 1999; 24(Suppl):S73-S79.

28. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992; 50 (1):36-41.
29. Frost HM. Vital biomechanics: proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif Tissue Int* 1988; 42 (3):145-56.
30. Ruck-Gibis J, Plotkin H, Hanley J, Wood-Dauphinee S. Reliability of the gross motor function measure for children with osteogenesis imperfecta. *Pediatric Physical Therapy* 2001; en prensa.
31. Cassinelli H, Heinrich JJ. Osteogenesis imperfecta: preliminary results with pamidronate infusion treatment. *Bone* 1999; 24 (5):528.
32. Roldan EJ, Rasqualini T, Plantalech L. Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralization but not bone strength. Report of two patients. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 1999; 12 (4):555-559.
33. Musgrave DS, Bosch P, Ghivizzani S, Robbins PD, Evans CH, Huard J. Adenovirus-mediated direct gene therapy with bone morphogenetic protein-2 produces bone. *Bone* 1999; 24 (6):541-7.