

# OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE TERAPIAS EMERGENTES

Ronald Serrano Uribe<sup>1</sup>, Francisco Cammarata-Scalisi<sup>2</sup>, Yajaira Briceño<sup>1</sup>, Gustavo Adolfo Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. <sup>2</sup>Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(1): 53-58

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar un caso de osteogénesis imperfecta (OI) tipo 1 y revisar el tema, con énfasis en las opciones terapéuticas farmacológicas emergentes.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 4 años de edad con antecedentes familiares en el linaje paterno de osteogénesis imperfecta tipo 1. Producto de tercera gestación, obtenida por cesárea segmentaria a las 37 semanas. Se evidenciaron escleróticas azules. Presentó adecuada progresión de talla con déficit ponderal discreto, dentición normal y desarrollo psicomotor acorde a su edad. A los 16 meses de edad, posterior a caída de su propia altura, presentó fractura en región frontal craneal, y a los 2 años de edad, fractura en antebrazo izquierdo. En evaluaciones subsiguientes se observó leve deformidad en genu valgo que no limitaba la deambulacion. En la analítica destaca calcio sérico 9,2 mg/dL, fósforo 5,2 mg/dL, fosfatasa alcalina 590 U/L, PTH 15,7 pg/mL. Densitometría ósea reporta Z-score de 0,5 en columna lumbar y de 1,5 en cuerpo entero, compatible con masa ósea adecuada para edad cronológica. Edad ósea también acorde a su edad cronológica. Se inició tratamiento con bifosfonatos (ácido zoledrónico 0,05 mg/kg en infusión, de forma semestral) sin observarse nuevos episodios de fracturas. El Servicio de Genética confirmó mutación en el gen *COL1A1* compatible con osteogénesis imperfecta tipo I.

**Conclusión:** Se reportan diversas terapias emergentes, algunas ensayadas en modelos experimentales, con resultados promisorios en el tratamiento de este cuadro tan incapacitante, demostrando una disminución significativa en el número de fracturas, la percepción del dolor y la funcionalidad en los pacientes que padecen de OI.

**Palabras Clave:** Osteogénesis imperfecta; bifosfonatos; terapia anti resortiva.

## OSTEOGENESIS IMPERFECTA: REPORTING A CASE AND REVIEW OF EMERGING THERAPIES

### ABSTRACT

**Objective:** To report a case of osteogenesis imperfecta (OI) type 1 and review the topic, with emphasis on emerging pharmacological therapeutic options.

**Clinical case:** Female patient of 4 years of age with a family history in the paternal lineage of OI type 1. Product of third pregnancy, obtained by segmental cesarean at 37 weeks. Blue sclera were evident. She presented adequate height progression with discrete weight deficit, normal dentition and psychomotor development according to her age. At 16 months of age, after falling from her own height, she presented a fracture in the frontal cranial region, and at 2 years of age, a fracture in the left forearm. Subsequent evaluations showed mild deformity in genu valgus that did not limit walking. Biochemical analysis: serum calcium 9.2 mg/dL, phosphorus 5.2 mg/dL, alkaline phosphatase 590 U/L, PTH 15.7 pg/mL. Bone densitometry reports a Z-score of 0.5 in lumbar spine and 1.5 in the whole body, compatible with adequate bone mass for chronological age. Bone age also according to her chronological age. Treatment with bisphosphonates (zoledronic acid 0.05 mg/kg in infusion, twice a year)

---

Artículo recibido en: Agosto 2017. Aceptado para publicación en: Noviembre 2017.

Dirigir correspondencia a: Ronald Serrano Uribe. Email: rounnald@gmail.com

was initiated, without new episodes of fractures. The Genetic Unit confirmed mutation in the *COL1A1* gene compatible with osteogenesis imperfecta type I.

**Conclusion:** Several emerging therapies are reported, some of them tested in experimental models, with promising results in the treatment of this disabling condition, demonstrating a significant decrease in the number of fractures, the pain perception and functionality in patients with OI.

**Keywords:** Osteogenesis imperfect; bisphosphonates; anti-resorptive therapy.

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un cuadro clínico heterogéneo de origen hereditario caracterizado por una alteración en el metabolismo óseo, con una prevalencia de 6 a 7 por cada 100.000 nacimientos<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por riesgo incrementado de fracturas, deformidades en huesos largos, colapso vertebral, además de manifestaciones no esqueléticas como cambios de coloración en escleróticas, hiperlaxitud en ligamentos, pérdida auditiva y alteraciones en la dentición<sup>3</sup>. En la mayoría de los pacientes es causada por mutaciones dominantes en los genes *COL1A1* o *COL1A2* lo cual lleva a un defecto cuantitativo o cualitativo en la síntesis o translocación del colágeno tipo I<sup>4,5</sup>.

El manejo clínico de la OI es multidisciplinario, comprende desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos, al manejo de la audición, anomalías dentales y pulmonares, así como el uso de los bifosfonatos para reducir el riesgo de fractura presente en estos pacientes. Sin embargo los tratamientos médicos actuales son exclusivamente sintomáticos y no alteran el curso de las mutaciones en el colágeno<sup>6</sup>.

Los objetivos del tratamiento van encaminados a solucionar los problemas más frecuentes de la OI, aumentar la masa ósea, disminuir el número de fracturas, mantener la estatura normal y lograr que el niño tenga una vida lo más cercana posible a la normalidad. En éste sentido la terapia anti resorptiva ósea juega un papel esencial, sin embargo deben conocerse las modificaciones de ésta terapia y opciones emergentes<sup>7</sup>. Se presenta un caso de osteogénesis imperfecta (OI) tipo I

y se revisa el tema, con énfasis en las opciones terapéuticas farmacológicas emergentes.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 4 años de edad, con diagnóstico de osteogénesis imperfecta desde su nacimiento. Fue producto de la tercera gestación de una pareja proveniente del municipio de Guaraque en el estado Mérida, con antecedentes en el linaje paterno de osteogénesis imperfecta de tipo I (padre, 6 tíos y abuela paterna). Es la tercera de una prole de tres hermanos; el mayor, masculino de 16 años presenta OI tipo I y el siguiente en sucesión, también masculino de 10 años, presenta catarata congénita en ojo izquierdo. Los progenitores niegan consanguinidad. Embarazo controlado a partir del primer mes de gestación, niega complicaciones. Obtenida por cesárea segmentaria a las 37 semanas, con peso de 2600 g (SDS -1,4) y longitud 51 cm (SDS 1,4). El Apgar fue de 8 al primer minuto y de 9 a los 5 minutos de vida. Se evidenciaron escleróticas azul-grisáceas. No ameritó hospitalización neonatal. Después de nacer, su seguimiento fue realizado por genética, endocrinología pediátrica y ortopedia. En dichas evaluaciones presentó adecuada progresión de talla con déficit ponderal discreto y posterior recuperación, dentición normal y desarrollo psicomotor acorde a su edad. A los 16 meses de edad, posterior a caída de su propia altura, presentó fractura en región frontal craneal, así mismo a los 2 años de edad fractura en antebrazo izquierdo. En evaluaciones subsiguientes se observó leve deformidad en genu valgo que no limitaba la deambulaci3n. Se diagnosticó trastorno de hiperactividad con déficit de atenci3n (con importante implicaci3n en el aumento del riesgo de fracturas) y se inicia tratamiento con risperidona.

En la analítica destaca calcio sérico 9,2 mg/dL, fósforo 5,2 mg/dL, fosfatasa alcalina 590 U/L, PTH 15,7 pg/mL. Hemograma, funcionalismo tiroideo y renal normales. Densitometría ósea reporta Z-score de 0,5 en columna lumbar y de 1,5 en cuerpo entero, compatible con masa ósea adecuada para edad cronológica. Edad ósea (evaluada a través de rayos x de mano izquierda) también acorde a su edad cronológica. En conjunto con ortopedia, se inició tratamiento con bifosfonatos, específicamente ácido zoledrónico 0,05 mg/kg en infusión, de forma semestral, sin observarse nuevos episodios de fracturas. Fue confirmada por la unidad de genética una mutación en el gen COL1A1 compatible con osteogénesis imperfecta tipo I. Se realizó asesoría genética a la familia y actualmente se realiza manejo multidisciplinario.

## DISCUSIÓN

La OI es un grupo de enfermedades genéticas con una característica común: formación “imperfecta” del hueso, producida principalmente por defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno tipo I. Su principal consecuencia desde el punto de vista clínico es la tendencia a fracturas patológicas por fragilidad ósea excesiva, que provoca muchas veces una calidad de vida limitada en las personas afectadas, con frecuentes deformidades e invalidez. El diagnóstico de OI es eminentemente clínico y constituye una característica importante su marcada heterogeneidad clínica y genética. En el aspecto clínico se pueden encontrar pacientes con muy pocas fracturas y talla conservada, que es el fenotipo del caso presentado, y otros con marcada reducción de la talla, deformidades secundarias y un número considerable de fracturas. El comportamiento clínico se corresponde ante todo con la mutación genética que haya producido la enfermedad y en segundo lugar, con particularidades propias de cada individuo<sup>8</sup>.

El propósito de la revisión de este caso clínico es mostrar las diferentes manifestaciones clínicas y bioquímicas de la osteogénesis imperfecta presentes en nuestro paciente, así como revisar las opciones terapéuticas disponibles y emergentes. La OI se clasifica en base a consideraciones

genéticas, radiológicas y clínicas. Sin embargo, la clasificación clínica, basada en las frecuentes manifestaciones observadas en niños y adultos, adquiere mayor utilidad al permitir determinar la severidad leve, moderada, severa o enfermedad letal<sup>9</sup>.

Los casos de OI tipo I se manifiestan con fracturas al nacer únicamente en el 8% de los pacientes; hasta el 23% presenta fracturas en el primer año de vida, el 45% en la edad preescolar, y el 17% en la escolar. También se menciona que las deformidades en las extremidades son moderadas, ejemplo de éstas serían la curvatura anterior y lateral del hueso femoral, o la curvatura anterior de la tibia, las cuales clásicamente se inician en el periodo postnatal; en nuestro caso se observó deformidad en genu valgo. Además, es común que se desarrolle escoliosis o cifosis y pérdida auditiva hasta en el 50% de los pacientes, en nuestro caso aún no documentada. Son frecuentes los cambios de coloración a nivel de escleróticas, mientras que la dentinogénesis imperfecta se presenta en los casos de expresión severa<sup>9</sup>.

Generalmente, los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo y mineral son normales en la OI de tipo I. Algunas anomalías pueden orientar el diagnóstico, tales como la elevación de fosfatasa alcalina, hipercalcemia cuya magnitud refleja la severidad de la enfermedad ósea, marcadores de formación ósea bajos y marcadores de resorción ósea elevados, principalmente en sujetos severamente afectados<sup>9</sup>.

En cuanto al tratamiento, los bifosfonatos son fármacos antiresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI. Se han observado efectos positivos en la histología del hueso que incluyen un aumento del número de trabéculas y engrosamiento cortical, así como un aumento del Z Score vertebral en la absorciometría con rayos x de doble energía (DXA). Los estudios en niños han demostrado que las ganancias son máximas en los 2-4 primeros años del tratamiento. Los estudios controlados demuestran que los bisfosfonatos mejoran la geometría vertebral, incrementan el índice de masa ósea y disminuyen la incidencia de

fracturas y dolor<sup>10,11</sup>.

En éste sentido, el alendronato, pamidronato, risedronato y el olpadronato han sido ampliamente estudiados en diversas series de casos con resultados satisfactorios<sup>12,16</sup>. Lamentablemente en la actualidad no se cuenta con éstos fármacos para el tratamiento de osteopatías con baja densidad ósea en nuestro país. Sin embargo se cuenta con un bifosfonato potente que inicialmente fue aprobado en el tratamiento de mieloma múltiple, otras osteopatías neoplásicas y enfermedades con osteopenia severa, el ácido zoledrónico, que es un fármaco de tercera generación y constituye uno de los agentes disponibles más eficaces<sup>17,20</sup>.

En un estudio mexicano, Sánchez y col estudiaron la eficacia y seguridad del ácido zoledrónico en 14 pacientes, con una mediana de edad de 6 años, en su mayoría con OI tipo I (42,9%). Se evaluó la intensidad del dolor, la clase funcional de Bleck, frecuencia de fracturas, parámetros bioquímicos así como presencia de reacciones adversas a corto y mediano plazo. Se encontró mejoría significativa en la escala funcional y en la percepción del dolor, así mismo, el número de fracturas previas al tratamiento fue de 5 (1-15) y después del tratamiento de 1 (0-2). No hubo diferencias significativas en las mediciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre y dolor óseo en los cinco días posteriores a la infusión, que cedieron con paracetamol. No se observaron efectos adversos a largo plazo como hipocalcemia o hipoparatiroidismo<sup>21</sup>.

Por su parte, Kumar y col evaluaron un total de 26 niños con diagnóstico de OI, recibiendo dosis cíclica de ácido zoledrónico por una duración media de 36 meses a intervalos cuatrimestrales, se evaluó el perfil de seguridad del fármaco, considerando las reacciones adversas inmediatas y tardías en un período de seguimiento de 7 años. No se observaron efectos adversos a largo plazo (incluyendo osteonecrosis de la mandíbula); en cuanto a los efectos adversos inmediatos se observó en 11% de los pacientes reacciones de fase aguda (síntomas pseudo gripales) y el 3%

de los casos hipocalcemia sintomática 15 días después de la infusión. Se evidenció reducción significativa en el número de fracturas<sup>22</sup>.

El ranelato de estroncio se perfila como una terapia atractiva y prometedora en el tratamiento de ésta entidad; a diferencia de los bifosfonatos presenta un modo de acción dual, siendo capaz de mantener la formación ósea y simultáneamente reducir la resorción. Shi y col estudiaron el efecto del fármaco en animales de experimentación (ratón oim/oim) por un período de 11 semanas, observaron disminución en la frecuencia de fracturas en comparación al grupo control así como mejoría significativa en la densidad ósea con mantenimiento de los indicadores de formación y reducción de resorción<sup>23</sup>.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK, presente en la superficie de los osteoclastos y otras células inmunitarias. Esta unión inhibe la formación, función y supervivencia del osteoclasto, lo que lleva a una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Se administró Denosumab por vía subcutánea a dosis de 1 mg/kg, cada 3 meses a cuatro niños con OI tipo VI que tuvieron pobre respuesta a los bifosfonatos, y 36 horas después se comenzó a suministrar vía oral suplementos de calcio (750 mg/día) y vitamina D (500 UI/día), durante 2 semanas. Los marcadores de resorción ósea disminuyeron al rango normal posterior a cada ciclo de tratamiento (pro-peptido amino terminal del colágeno tipo 1, desoxipiridolina urinaria) en estos fenotipos severos de OI<sup>24</sup>.

Una terapia novedosa en cuanto al anabolismo óseo, lo constituye el uso de los anticuerpos neutralizadores de la esclerostina (Scl-Ab), los cuales han demostrado eficacia en estudios preclínicos a través de la vía de señalización *WNT*. Sinder y col demostraron que el uso de ésta terapia logró estimular la formación ósea en modelos experimentales animales que padecen de OI tipo IV, llevando a un incremento de la masa ósea de huesos largos con mejoría de parámetros mecánicos e incremento de indicadores de

formación (osteocalcina)<sup>25</sup>.

Un inconveniente de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea; un descenso sostenido de la remodelación ósea durante el crecimiento longitudinal puede resultar perjudicial, porque se pueden acumular residuos de cartílago de crecimiento en el tejido óseo trabecular; este cartílago calcificado tiene una alta densidad mineral (aumenta el valor de la densitometría) pero es menos resistente y se puede fracturar. Por otra parte, la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares, esto hace que se recomiende retrasar el ciclo de tratamiento en 4-6 meses tras estas intervenciones, pero no tras una fractura<sup>26</sup>.

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de la OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños. Al inhibir la expresión del gen mutado introduciendo ribozimas (ARN con actividad enzimática) o nucleótidos antisentido que anulen el producto del gen mutado, se logrará dejar intacto el producto del gen normal y permitirá convertir los tipos graves en formas leves, aunque con menos colágeno<sup>26</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los bifosfonatos son fármacos antiresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI, con efectos positivos en la histología del hueso, aumento del Z-Score vertebral en la DXA y disminución de la frecuencia de fracturas; el alendronato, risedronato, olpadronato y sobre todo el pamidronato, han sido ampliamente estudiados en diversas series de casos con resultados satisfactorios. El ácido zoledrónico ha demostrado una reducción significativa en el número de fracturas así como un adecuado perfil de seguridad en niños con OI. Otros medicamentos como el ranelato de estroncio, el Denosumab, un anticuerpomonoclonal que se une al RANKL, y el uso de los anticuerpos neutralizadores de

la esclerostina (Scl-Ab), se perfilan, gracias a resultados en modelos experimentales, como terapias atractivas y prometedoras en el tratamiento de ésta entidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
2. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for OI show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2012;30:434-438.
3. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:540-557.
4. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3095-3103.
5. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfect classification? *J Pediatr* 2014;90:536-541.
6. Bregou Bourgeois A, Aubry-Rozier B, Bonafé L, Laurent-Applegate L, Pioletti DP, Zambelli PY. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly* 2016;20;146:w14322.
7. Engelbert RH, Pruijjs HE, Beemer FA. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1590-1594.
8. McCarthy EF. Genetic diseases of bones and joints. *Semin Diagn Pathol* 2011;28:26-36.
9. Siddiqui YS, Sherwani MA, Khan AQ, Gupta A. Osteogenesis imperfecta. *Med J* 2011;32:645-646.
10. 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;339:947-952.
11. Russell RG. Biophosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119 Suppl 2:S150-62.
12. Allgrove J. Biphosphonates. *Arch Dis Child* 1997;76:73-75.



13. Munns CF, Rausch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20:1235-1243.
14. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogénesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005088:1-72.
15. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with olpadronate. *Eur J Pediatr* 1997;156:792-794.
16. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: 2 year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363:1427-1431.
17. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:55-63.
18. Almeida M, Uenis T, Guarniero R. The effect of zoledronate Turing bone Ealing. *J Orthopaed Traumatol* 2010;11:7-12.
19. Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis impefecta. *J Bone Miner Metab* 2010;28:451-455.
20. Vuorimies I, Toivainen-Salo S, Hero M. Zoledronic acid in children with osteogenesis impefecta. *Horm Res Peadiatr* 2011;75:546-553.
21. Sánchez L, Cabrera A, Palacios G, De la fuente B. Ácido zoledrónico (zolendronato) en niñoscon osteogénesis imperfecta (OI). *Gac Med Mex* 2015;151:164-168.
22. Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara Aradhya A, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:947-952.
23. Shi C, Hu B, Guo L, Cao P, Tian Y, Ma J, Chen Y, Wu H, Hu J, Deng L, Zhang Y, Yuan W. Strontium Ranelate reduces the fracture incidence in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2016;31:1003-1014.
24. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in Osteogenesis Imperfecta Type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012;12:183-188.
25. Sinder BP, White LE, Salemi JD, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Adult Brl/+ mouse model of osteogenesis imperfecta demonstrates anabolic response to sclerostin antibody treatment with increased bone mass and strength. *Osteoporos Int* 2014;25:2097-2107.
26. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JI, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A, Fernandez-Arroyo A. Bone healing in children with osteogénesis imperfecta. Treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005;25:332-335.