

Talla baja patológica en dos hermanos afectos del síndrome de osteoporosis-pseudoglioma

Pathological short stature in two siblings with osteoporosis-pseudoglioma syndrome

María Gloria Bueno Lozano, Ángela Ascaso Matamala, María Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes

Servicio de Pediatría. Secciones de Genética y Endocrinología Pediátricas. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza (España)

1. Motivo de consulta

Presentamos a dos pacientes, hermanos, mujer de 15 años (caso 1) y varón de 2,9 años (caso 2), con cuadro clínico consistente en retraso del crecimiento, ceguera bilateral, dolores generalizados y asociado a múltiples fracturas óseas de huesos largos desde el primer año de vida. Cociente intelectual normal.

Caso 1

Paciente de 15 años en seguimiento desde los 11,2 años remitida desde la consulta de genética por retraso del crecimiento. Presenta ceguera bilateral detectada a los 4 meses de vida y fracturas de repetición de huesos largos (ha presentado cinco desde el primer año).

Caso 2

Hermano menor de 2,9 años, en seguimiento en oftalmología por amaurosis bilateral asociada a dos fracturas desde el primer año.

2. Antecedentes familiares

Padres procedentes de Gambia con consanguinidad de segundo grado. Proceden de una fratria de nueve hermanos, tres de ellos fallecidos por cardiopatía e hipoplasia pulmonar en período neonatal. Se desco-

nocen otros familiares afectados. Sin historia familiar de fracturas.

3. Antecedentes personales

Caso 1

Embarazo no controlado, 38 semanas de gestación. Parto eutócico; peso del recién nacido de 2.130 g (p2, a -2,27 DE para el p50); longitud, 44,5 cm (< p1, a -2,51 DE para el p50); y perímetro cefálico, 30 cm (< p1, a -2,62 DE para el p50). Ingresa en neonatología por crecimiento intrauterino retardado armónico con microcefalia. Lactancia mixta con buena succión. En seguimiento en rehabilitación por alteración de la marcha y cifoescoliosis, y en oftalmología por presentar vítreo primario hiperplásico bilateral. Ha presentado cinco fracturas desde el primer año de vida; dos fracturas del radio y el cúbito, una fractura de metáfisis proximal de la tibia izquierda y dos fracturas supracondíleas del fémur.

Caso 2

Embarazo controlado, 36 + 6 semanas de gestación, serologías negativas. Parto eutócico. Apgar: 9/10. Peso de recién nacido de 2.625 g (p29, a -0,57 DE para el p50); longitud, 48 cm (p43, a -0,18 DE para el p50); y perímetro cefálico, 30 cm (p3, a -2,04 DE para el p50). Lactancia materna. En seguimiento en oftalmología por amaurosis bilateral. Ha padecido tres fracturas: del húmero a los 12 meses, posteriormente de la clavícula y recientemente se ha evidenciado acunamiento vertebral tras realizar un estudio radiológico para valorar el dolor tras una contusión dorsal.

Correspondencia:
María Gloria Bueno Lozano
E-mail: mgbuenol@unizar.es

4. Exploración física

Caso 1

Peso, 30,8 kg (p9, -1,32 DE para el p50); talla, 127 cm (< p1, -3,3 DE para el p50); perímetro cefálico, 49,5 cm (<p1, -3,85 DE para el p50); IMC: 24,46 kg/m² (p81, +0,89 DE para el p50). Talla sentada, 60,7 cm. SS/St: 0,91. Envergadura, 69 cm. TA, 124/59 mmHg. FC, 76 lpm.

Presenta fenotipo dismórfico: microcefalia y tronco corto.

Microcefalia. Cifoescoliosis. Ceguera y microftalmia bilateral. Genitales normales. Clinobraquidactilia del quinto dedo. No presenta deformidades óseas. Rigidez articular en la rodilla izquierda con limitación a la flexoextensión. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias. Tanner IV. Marcha anadeante, ampliando la base de sustentación.

Caso 2

Peso, 12 kg (p5, -1,68 DE para el p50); talla, 83,4 cm (< p1, -4,17 DE para el p50); perímetro cefálico, 46,5 cm (< p1, a -3,1 DE para el p50); IMC: 17,25 kg/m² (p74, +0,65 DE para el p50).

Presenta fenotipo armónico. Sin estigmas malformativos.

Microcefalia. Ceguera y microftalmia bilateral. Genitales normales. No presenta deformidades óseas ni rigidez articular, ni refiere dolor en la palpación de la columna dorsolumbar. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias. Tanner I, volumen testicular de 2 mL.

- Metabolismo fosfocálcico: calcemia, 10,1 mg/dL (normal: 8,4-10,2 mg/dL); fosforemia, 5,43 mg/dL (normal: 2,9-5,1 mg/dL); fosfatasa alcalina, 192 U/L (normal: 140-300 U/L); PTH, 87,6 pg/mL (normal: 15-65 pg/mL); 25(OH)D3, 12,8 ng/mL (normal: 30-150 ng/mL); y osteocalcina, < 2 ng/mL (normal: < 2-22 ng/mL).
- IGF-1, 157 ng/mL (normal: 111-550 ng/mL); e IGFBP3, 3,65 µg/mL (normal: 2,7-8,9 µg/mL).
- Serología negativa a toxoplasma, rubéola y CMV. Aminoácidos en la sangre y la orina normales.
- Electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía abdominal sin alteraciones.
- Estudio oftalmológico en el que se objetiva microftalmia bilateral. En el polo anterior presenta leucoma corneal central, atalamia con desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano, sinequias posteriores y leucocoria retropupilar. La ecografía de órbitas informa de ocupación de la cavidad vítrea y la RM confirma la existencia de un vítreo primario hiperplásico bilateral. Además, asocia glaucoma secundario en el ojo derecho.
- Densitometría (septiembre de 2018): densidad ósea por debajo de 2 DE de lo que corresponde a su edad y sexo (a -4,7 DE).
- Estudio del gen *LRP5* mediante PCR: portadora, en homocigosis, de la mutación del cambio patogénico c.4105_4106del (p.Met1369Valfs*2) del gen *LRP5*, mutación por pérdida de función del gen *LRP5*, localizado en el cromosoma 11 q11-12 (Tabla 1).

Caso 2

- Estudio bioquímico, hemograma, coagulación y función renal dentro de la normalidad.
- Metabolismo fosfocálcico: calcemia, 10,6 mg/dL (VN: 8,4-10,2 mg/dL); fosforemia, 6,9 mg/dL (VN: 2,9-5,1 mg/dL); fosfatasa alcalina, 126 U/L; PTH,

5. Exploraciones complementarias

Caso 1

- Estudio bioquímico, hemograma, coagulación y función renal dentro de la normalidad.

Tabla 1. Estudio del gen *LRP5* de la paciente 1.

Gen MIM *603506	Cambio detectado*			Referencia
	Condición	RefSeg NM_002335.2	Proteína NP_002326.2	
<i>LRP5</i>	Homocigosis	c.884-4T>C		rs314776
	Homocigosis	c.1647T>C	p.Phe549Phe	rs545382
	Homocigosis	c.3357G>A	p.Val1119Val	rs556442
	Homocigosis	c.4105_4106delAT	p.Met1369Valfs*2	Ai et al. Am J Hum Genet. 2005; 77: 741-53

*Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

46,4 pg/mL (VN: 15-65 pg/mL); 25(OH)D3, 55,4 ng/mL (VN: 30-150 ng/mL); y osteocalcina, 66,9 ng/mL.

- Aminoácidos en la sangre y la orina normales.
- Radiografía de columna lumbosacra (marzo de 2018): en la columna se identifica un ligero achaparramiento de los cuerpos vertebrales D7, D8, D11 y L2.
- Estudio oftalmológico donde se objetiva microftalmia bilateral, nistagmo horizontal y vertical. Ojos en divergencia, sin respuesta a la luz. Se observa en el ojo izquierdo persistencia de vítreo primario hiperplásico y en el ojo derecho tracción de vítreo macular con depósitos vítreos.
- Densitometría: densidad ósea (L1-L4), 0,366 g/cm²; por debajo de 2 DE de lo que corresponde a su edad y sexo (a -2,18 DE para el p50). En la actualidad, se encuentra pendiente de completar estudio analítico y genético (gen *LRP5*), tanto al paciente de 2,9 años como al resto de la familia (padres y hermanos sanos).

6. Aproximación diagnóstica

El síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (Osteoporosis-Pseudoglioma syndrome, OPPG; OMIM #259770) es una enfermedad poco frecuente, también conocida como forma ocular de la osteogénesis imperfecta. Es un trastorno autosómico recesivo descrito en 1972; desde entonces se han publicado muy pocos casos. La prevalencia estimada es de 1:20.000.000. Se produce por mutación asociada a pérdida de función del gen *LRP5*, localizado en el cromosoma 11 q11-12 que codifica dicho receptor, íntimamente implicado en los procesos de formación ósea.

El gen *LRP5* está compuesto por 23 exones de codificación, expresados en diversos tejidos. Actúa como correceptor transmembrana a través de la vía Wnt, regulando el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos tanto fetales como posnatales. Además, produce de manera indirecta la inhibición de la expresión Tph1 (limita la liberación de serotonina en el duodeno). Se ha demostrado que la vía de señalización de Wnt está involucrada en la regulación de la remodelación ósea. A su vez, se trata de un gen implicado en el desarrollo embrionario del vítreo.

Clínicamente presenta un fenotipo moderado de la enfermedad, con ceguera, debido a una hiperplasia del vítreo, opacidad corneal y glaucoma secundario. Otras malformaciones descritas son microcefalia, cataratas, talla baja, retraso mental e hipotonía. La osteoporosis produce, con frecuencia, fracturas espontáneas.

La osteoporosis es un trastorno complejo, caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro óseo microarquitectónico, influenciado por factores ambientales y genéticos. La osteoporosis primaria en los niños es un trastorno poco frecuente de inicio temprano con alta morbilidad y mortalidad. El conocimiento del mecanismo fisiopatológico subyacente permite el desarrollo de nuevas terapias.

La patología ocular se debe a un fallo en la regresión de la vascularización primaria del cuerpo vítreo durante el crecimiento fetal. Recientemente se han descrito dos formas congénitas de fragilidad ósea y afectación ocular: una variante con atrofia óptica, retinopatía y retraso psicomotor grave, y otra con microcefalia y cataratas.

El fenotipo de los pacientes anteriormente descritos se asocia a manifestaciones clínicas típicas descritas en el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, con pérdida de visión presente desde la infancia, así como fracturas vertebrales y de huesos largos tras traumatismos de baja intensidad.

Debe realizarse diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las formas graves y moderadas deformantes de osteogénesis imperfecta, especialmente las formas clínicas de tipos III a VII. El síndrome de Cole-Carpenter se caracteriza por presentar también fragilidad ósea y afectación ocular, pero la alteración ocular es una proptosis y además asocia dismorfia facial. El síndrome de Antley-Bixler cursa con múltiples estigmas malformativos, esqueléticos, faciales y urogenitales.

7. Aproximación terapéutica

El tratamiento debe realizarse mediante un abordaje multidisciplinar; se requiere la participación de ortopedia y rehabilitación. Actualmente la terapia disponible es sintomática, con una respuesta variable de niño a niño. Está dirigida a reducir la actividad osteoclástica mediante la utilización de bisfosfonatos y nuevas terapias, como los inhibidores del RANK. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico y se unen con gran avidez a los cristales de hidroxiapatita, sobre todo en los huesos de mayor remodelado óseo. Para los mayores de 5 años es de elección el ácido zoledrónico intravenoso a 0,05 mg/kg/dosis con un intervalo de 6 meses entre los ciclos. Sin embargo, por debajo de los 5 años está indicado el tratamiento con ácido pamidrónico intravenoso: el primer día, con una dosis de 0,38 mg/kg, y el segundo y el tercer días, con una dosis de 0,75 mg/kg. En ciclos posteriores, la dosis indicada es de 0,75 mg/kg, con un intervalo de tres meses entre cada ciclo. El tratamiento con bisfosfonatos no está exento de efectos secundarios; de forma más frecuente puede producir un cuadro pseudogripal tras el primer ciclo

(hasta el 85%). El efecto secundario más grave que se ha detectado, pero menos usual, es la osteonecrosis de mandíbula, por lo que hay que darle la importancia necesaria para su prevención.

Para favorecer la formación ósea se ha utilizado tratamiento con hormona de crecimiento, ya que estimula la proliferación celular de osteoblastos, aumenta la síntesis de matriz extracelular y tiene capacidad anabólica, con buenos resultados. Como tratamiento adyuvante y para la optimización del metabolismo fosfocálcico está indicado el suplemento con calcio (500-1.000 mg/día) y vitamina D (400-600 UI/día) en estos pacientes.

8. Seguimiento de la evolución

La hermana mayor actualmente tiene 15 años, inició tratamiento con suplementos de calcio, vitamina D y un ciclo de bisfosfonatos (ácido zoledrónico i.v.), con buena evolución, para posteriormente no acudir a las consultas. Durante este período ha presentado una fractura del fémur sin antecedente traumático.

Recientemente, los padres acuden con un noveno hijo de 2,9 años de vida, no conocido anteriormente, y con clínica y densitometría compatible con la de su hermana.

En la actualidad, ambos hermanos se encuentran pendientes de continuar tratamiento con bisfosfonatos.

En el caso de la paciente de 15 años, se va a plantear tratamiento con ácido zoledrónico en única dosis de 0,05 mg intravenosa con periodicidad de seis meses.

En el niño de 3 años se iniciará tratamiento con ácido pamidróico a 0,5 mg/kg/día durante 3 días, dado el menor poder hipocalcemiante de este fármaco. Revisa dosis y pautas.

La existencia de dos hermanos en la misma familia con igual patología sugiere que no es una mutación *de novo* y que los padres son portadores de la misma mutación.

Se presentan dos casos nuevos de una misma familia de osteoporosis grave sintomática y muy poco frecuente con mutación identificada. Existe escasa información sobre el tratamiento del síndrome de osteoporosis-pseudoglioma en niños. Por lo tanto, comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la osteoporosis primaria es importante para mejorar la detección de comorbilidades, el asesoramiento genético y el desarrollo de terapias novedosas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramasar R, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 146-51.
2. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-23.
3. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK; Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 741-53.
4. Laine CM, Chung BD, Susic M, Prescott T, Semler O, Fiskerstrand T, et al. Novel mutations affecting LRP5 splicing in patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG). *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 875-88.
5. Flea Zaragozano J, Ramos Fuentes F, Bueno Lozano G, Bueno Martínez I, Olivares López JL. Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria* 2015; 45: 55-7.