

Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas

M^a Pilar Gutiérrez-Díez, Miguel A. Molina Gutiérrez, Luis Prieto Tato, José I. Parra García, Ana M. Bueno Sánchez

Unidad Osteogénesis Imperfecta. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos de cristal”, es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas. Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo, el 90% de los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes, mientras que el restante 10% se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida.

El manejo clínico de la OI es multidisciplinar, y comprende desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos, al manejo de la audición, anomalías dentales y pulmonares, así como medicamentos tales como los bifosfonatos. Sin embargo los tratamientos médicos actuales son exclusivamente sintomáticos y no alteran el curso de las mutaciones de colágeno.

Introducción

La Osteogénesis Imperfecta (OI), por su baja incidencia, de 1/15.000 a 1/20.000 recién nacidos (RN) pertenece al grupo de enfermedades raras y afecta por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos. El número de afectados en nuestro país es desconocido, dado que muchos de ellos desconocen padecer la enfermedad, al tener una sintomatología leve, por este motivo la cifra de 2.700 que se baraja en algunas publicaciones no es real. Ninguna de las dos Asociaciones Españolas de OI (AHUCE y AMOI) poseen un registro del total de afectados de ahí la dificultad para poder aproximarnos al número total de casos.

Cada vez se tiende más, por diferentes investigadores de esta enfermedad, a referirse a ella como “Síndrome de Osteogenesis Imperfecta” caracterizado por: baja masa ósea, fragilidad ósea, y amplio

espectro en cuanto a su gravedad clínica: desde sujetos con huesos casi rectos y muy pocas fracturas a otros con múltiples fracturas incluso intraútero. Esta amplia variabilidad clínica¹ sería la base para clasificar a estos pacientes en leves, moderados y graves, dado que muchas veces, es difícil incluirlos en un tipo determinado de los descritos por Sillence² (Tabla 1) bien porque tienen síntomas de tipos diferentes o bien porque su afectación clínica es diferente aún dentro del mismo tipo de OI, incluso dentro de una misma familia.

El síndrome de OI comprende un conjunto de enfermedades producidas por un desorden heterogéneo del tejido conectivo, con carácter hereditario, que afecta a la producción del colágeno, principalmente del tipo 1. Estos desordenes incluyen: anomalías en la estructura o cantidad de colágeno, así como modificaciones postranscripcionales bien del plegamiento, del transporte intracelular o de su incorporación en la matriz ósea.

El colágeno tipo-1 es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Esta proteína, la más abundante en hueso y piel, es sintetizada en el retículo endoplasmático en forma de molécula precursora tras el ensamblaje de dos cadenas peptídicas de procolágeno α_1 (codificada por COL1A1) y otra de procolágeno α_2 (codificada por COL1A2), en una triple hélice. La glicina se sitúa cada 3 residuos helicoidales (Gly-X-Y secuencia)³. En este proceso intervienen chaperonas moleculares y enzimas del retículo endoplasmático, las cuáles proporcionan las modificaciones postraduccionales (la hidroxilación de residuos específicos de prolina y lisina y la glicosilación de determinadas hidroxilisinas) necesarias para el correcto plegamiento de los trímeros de colágeno y su posterior *crosslinking* en la

matriz extracelular. Una vez formada la triple hélice, las moléculas de procolágeno I son exportadas al espacio extracelular vía Golgi y transformadas en moléculas de colágeno I funcionalmente competentes y aptas para su ensamblaje en fibrillas y fibras mediante el corte proteolítico de los pro-péptidos de los extremos amino y carboxilo⁴.

La mayoría de los casos de OI (90%) se originan por mutaciones heterocigotas (descritas más 1.500) bien autosómico dominante (AD) o bien *de novo*, en uno de los dos genes que codifican las cadenas pépticas de pro-colágeno I (COL1A1 y COL1A2). Las anomalías genéticas más frecuentes encontradas en la OI-AD son mutaciones puntuales que afectan al residuo de glicina produciendo alteraciones en la estructura o en la cantidad de colágeno tipo 1, con un fenotipo esquelético y clínico que va desde subclínico a letal, dependiendo de la cadena que se vea afectada, en qué posición de la triple hélice se produce la sustitución y del aminoácido que sustituye a la glicina. Las mutaciones que crean un codón de parada prematuro en el COL1A1 en la mayoría de los casos se corresponden fenotípicamente con la OI Tipo I⁵. Los productos de transcripción de los genes que albergan dicha mutación suelen ser inestables, siendo destruidos por un proceso llamado *non-sense-mediated decay* (NMD), lo que se traduce en un defecto cuantitativo en la producción de colágeno tipo I^{6, 7}. Recientemente Semler y *et al* han hallado una mutación recurrente en IFITM5⁸ en unas pocas familias con

herencia dominante, lo que ha puesto de manifiesto que, excepcionalmente, este modo de transmisión de la enfermedad también puede ser causado por defectos en genes distintos a COL1A1/2.

Los restantes casos de OI (10%) son autosómicos recesivos (A-R) y se caracterizan por una elevada heterogeneidad genética. Entre los genes de OI-AR descritos hasta la fecha se encuentran las tres enzimas que forman el complejo de hidroxilación de la Prolina 986 de la cadena de procolágeno $\alpha 1$ (CRTAP, LEPRE1 y PPIB)^{9, 10, 11}; las chaperonas FKBP65 (codificada por FKBP10) y HSP47 (codificada por SERPINH1), que intervienen en el plegamiento y secreción del procolágeno I^{12, 13}; SERPINF1, un factor secretado que interacciona con la matriz extracelular y con función anti-angiogénica¹⁴; y TMEM38B, un canal específico de cationes monovalentes involucrado en liberar Ca(2+) de los reservorios intracelulares¹⁵.

Clasificación

La primitiva clasificación de Sillence² (1979) dividía la OI en 4 tipos en base a criterios clínicos, radiográficos y genéticos, siendo el grupo IV el que presentaba mayor diversidad clínica. Aunque los criterios de Sillence fueron propuestos antes de que se identificasen los defectos del colágeno, todavía siguen siendo útiles cuando se adaptan a los nuevos conocimientos respecto a los defectos genéticos y a las distintas histomorfometrías. Sin embargo los

Tabla 1.

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV	TIPO V	TIPO VI
Herencia	AD	AD	AD	AD	AD	Incierta
Mutaciones asociadas	Codón de parada prematuro en COL1A1	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Sustituciones de la glicina en COL1A1 o COL1A2	Se desconocen	Se desconocen
Severidad	Leve	Letal	Grave	Media	Moderada	Media
Fracturas	Pocas a múltiples	Múltiples	Graves incluso costales	Múltiples	Múltiples	Múltiples
Deformidades óseas	Raras	Severas	Variable Escoliosis grave	Moderada. Escoliosis moderada-leve	Moderada Callos hipertróficos	Moderadas a graves Escoliosis
Estatura	Normal o ligeramente baja	Baja	Muy baja Facies triangular	Ligeramente baja	Baja de leve a moderada	Ligeramente baja
Dentinogénesis	Rara	Si	Si	50%	No	No
Escleróticas	Azules	Azul oscuro	Blancas a grisácea	Grisas o blancas	Normales	Normales
Sordera	50%	-	< 50%	100%	No	No
Sillence classification expanded with OI V-VI						

Tabla 2. Subclasificación de OI tipo II (1984).

IIA	Costillas anchas con múltiples fracturas Rosario costal continuo Afectación grave del desarrollo del fémur
IIB	Costillas normales ó adelgazadas con algunas fracturas Rosario costal discontinuo Escaso desarrollo del fémur
IIC	Diversos espesores de las costillas Rosario costal discontinuo Escápulas e isqueón malformados Rotación de huesos largos

pacientes no siempre encajaban en un grupo determinado de Sillence, por otra parte la histología ósea puso de manifiesto que pacientes con presentación clínica similar, podían presentar cambios muy diferentes en la organización del tejido óseo lo que llevo a Glorieux *et al.* a la definición de 2 tipos nuevos de OI (V y VI) (Tabla1), basándose en sus distintas características clínicas e histológicas y que previamente se habían incluido en el grupo IV de Sillence^{16, 17}. En 1984 se realizó una subclasificación del Tipo II en virtud de criterios radiológicos. (Tabla 2).

En 2006 Morello *et al.* describen el tipo VII producida por mutaciones en el gen CRTAP (proteína asociada al cartílago), cuya característica clínica es la rizomielia⁹. En 2007 Cabral *et al.* describen el tipo VIII¹⁰, asociada a mutaciones en el gen LEPRE1, con fenotipo y sintomatología similares a los tipos II y III de Sillence (escleras blancas, severo retraso del crecimiento y extremada desmineralización del esqueleto). En 2010, Aileen *et al.* describen el tipo IX en 2 cases de OI¹¹, con herencia AR, debida a una mutación homocigota en el codón de inicio de PPIB, gen que codifica la CyPB (peptidil-propil cis-trans isomerasa). Clínicamente estos pacientes presentaban una OI de gravedad moderada, sin rizomielia, asociada a una hidroxilación normal de prolina 986 $\alpha 1$ y modificación normal de la hélice del colágeno.

En 2010, Van Dijk *et al.* efectúan una revisión de la clasificación de OI¹⁸, y concluyen que si a cada nuevo gen que se va descubriendo, relacionado con la OI, se le asociase un nuevo tipo de OI, se crearía una clasificación ilimitada, basada en el gen afectado y no en las características clínicas del paciente, por lo que proponen una modificación de la clasificación, mencionando el gen causal y el cuadro clínico (Tabla 3). En 2011, Forlino *et al.*¹⁹ proponen una nueva clasificación (Tabla 4) que atribuye los originales 4 tipos de Sillence a mutaciones en COL1A1 y COL1A2. La OI tipo I debería limitarse a los casos con alteración cuantitativa del colágeno tipo 1, incluyendo aquellos individuos en los cuales

Tabla 3. Clasificación de F. S. Van Dijk *et al.* (2010).

TIPO OI	SUBTIPO	GEN
I		COL1 A1/COL1A2
II III IV	A, B, C	COL1A1/COL1A2 asociado CRTAP asociado LEPRE 1 asociado PPIB asociado
V VI		Desconocidos

la insuficiencia produce una clínica moderada. Los casos, en los que la mutación estructural del colágeno se asocia a un fenotipo muy leve deberían designarse como OI tipo IV. Esta clasificación asegura que la OI tipo I es un grupo homogéneo clínica y bioquímicamente, así como la única forma de OI dominante en la cual no hay colágeno anormal. Las formas recesivas de OI son diferenciadas también, según el gen en el que se produce la mutación o el producto genético afectado. Esta clasificación hace referencia de forma general al defecto genético y a la severidad del fenotipo, permitiendo generar grupos homogéneos para aproximaciones terapéuticas e investigaciones básicas del mecanismo de la enfermedad.

La clasificación de los pacientes, basada únicamente en criterios clínicos puede llevar a errores en el consejo genético, dado que pacientes con OI-AR y OI-AD pueden ser clínicamente semejantes, de ahí la importancia de la identificación del gen afectado.

En el 2012, Semler *et al.* han descubierto, como ya se ha comentado con anterioridad, que mutaciones del gen IFITM5⁸ (se ha incluido en la Tabla 4) son las responsables de la OI tipo V.

Características Clínicas

1. Con herencia AD (tipos I al V) (Tablas 1 y 2)

En el tipo I, las fracturas con frecuencia aparecen con el inicio de la deambulación y disminuyen después de la pubertad. El tipo II es letal en el periodo neonatal, los lactantes afectados tienen huesos largos incurvados y cortos con múltiples fracturas intrauterio, las escleras son azules o grisáceas, tienen un cráneo grande y débil. Las radiografías muestran huesos largos no bien tubulados. La causa más frecuente de muerte son fallos respiratorios asociados a un tórax pequeño con fracturas costales, neumonías y quizás alteraciones pulmonares a causa de anomalías relacionadas con el colágeno. La tipo III, progresivamente deformante, es la forma no letal más grave. Los afectados pueden tener hasta

Tabla 4. Clasificación A . Forlino Modificada.

Osteogenesis imperfecta type	Inheritance	Phenotype	Gene defect
Classical Sillence types			
I	AD	Mild	Null COL1A1 allele
II	AD	Lethal	COL1A1 or COL1A2
III	AD	Progressive deforming	COL1A1 or COL1A2
IV	AD	Moderate	COL1A1 or COL1A2
Unknown etiology			
V	AD	Distinctive histology	IFITM5
Mineralization defect			
VI	AR	Mineralization defect, distinctive histology	SERPINF1
3-hydroxylation defects			
VII	AR	Severe (hypomorphic) Lethal (null)	CRTAP
VIII	AR	Severe to lethal	LEPRE1
IX	AR	Moderate to lethal	PPIB
Chaperone defects			
X	AR	Severe to lethal	SERPINH1
XI	AR	Progressive deforming (Bruck syndrome 1)	FKBP10
Unclassified osteogenesis imperfecta-like or collagen-based disorders			
Bruck syndrome 2	AR	Joint contractures	PLOD2
Caffey disease	AD	Cortical hyperostosis	COL1A1
Osteoblast maturation defects	AR	Moderate	SP7

Abbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive.

cientos de fracturas. La mayoría tienen facies triangular con frente abombada, escleras azules o grisáceas, dentinogénesis imperfecta, compresiones vertebrales y escoliosis. Muchos tienen platibasia o impresión basilar. Tienen una talla muy baja y en la mitad de los casos tienen malformaciones en palomitas de maíz (Figura 1). La tipo IV con afectación de moderada a grave, y un espectro clínico que se solapa con las formas I y III. La tipo V, presenta como característica clínica la formación de callos hipertróficos.

2. Con herencia AR (tipos VI - XI) (Tabla 4)

a) Tipo VI, causada por mutaciones en el gen SERPINF1, que codifica el factor derivado del epitelio pigmentado o PEDF^{14,15}. En los pacientes con OI-VI y mutaciones truncantes de SERPINF1, el PEDF no se puede detectar en la sangre periférica, pudiéndose utilizar como parámetro de diagnóstico¹⁶. Los experimentos con cultivos de células y en modelo *in vivo* proporcionaron pruebas de que el PEDF inhibe

la diferenciación de los osteoclastos y, por lo tanto, la osteoclastogénesis a través de osteoprotegerina (OPG) y RANKL (el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B). El activador del receptor de NF- κ B (RANK), su ligando RANKL y el receptor señuelo OPG son reguladores centrales del desarrollo y la función de los osteoclastos¹⁷. Clínicamente se parece a otras formas de OI (moderada a severa), sin embargo presenta hallazgos distintivos en la histología ósea, como un peculiar trastorno de las capas óseas (patrón de escama de pescado) y abundante osteoide no mineralizado, existiendo evidencias de un defecto grave de la mineralización.

b) Defectos en el complejo colágeno 3- hidroxilación:

La propyl 3-hidroxilasa 1 (P3H1), la proteína asociada al cartílago (CRTAP) y el peptidil-propil cis-trans-isomerasa B (PPIB) se unen en un complejo 1.1.1 en el retículo endoplásmico, que postransducional-

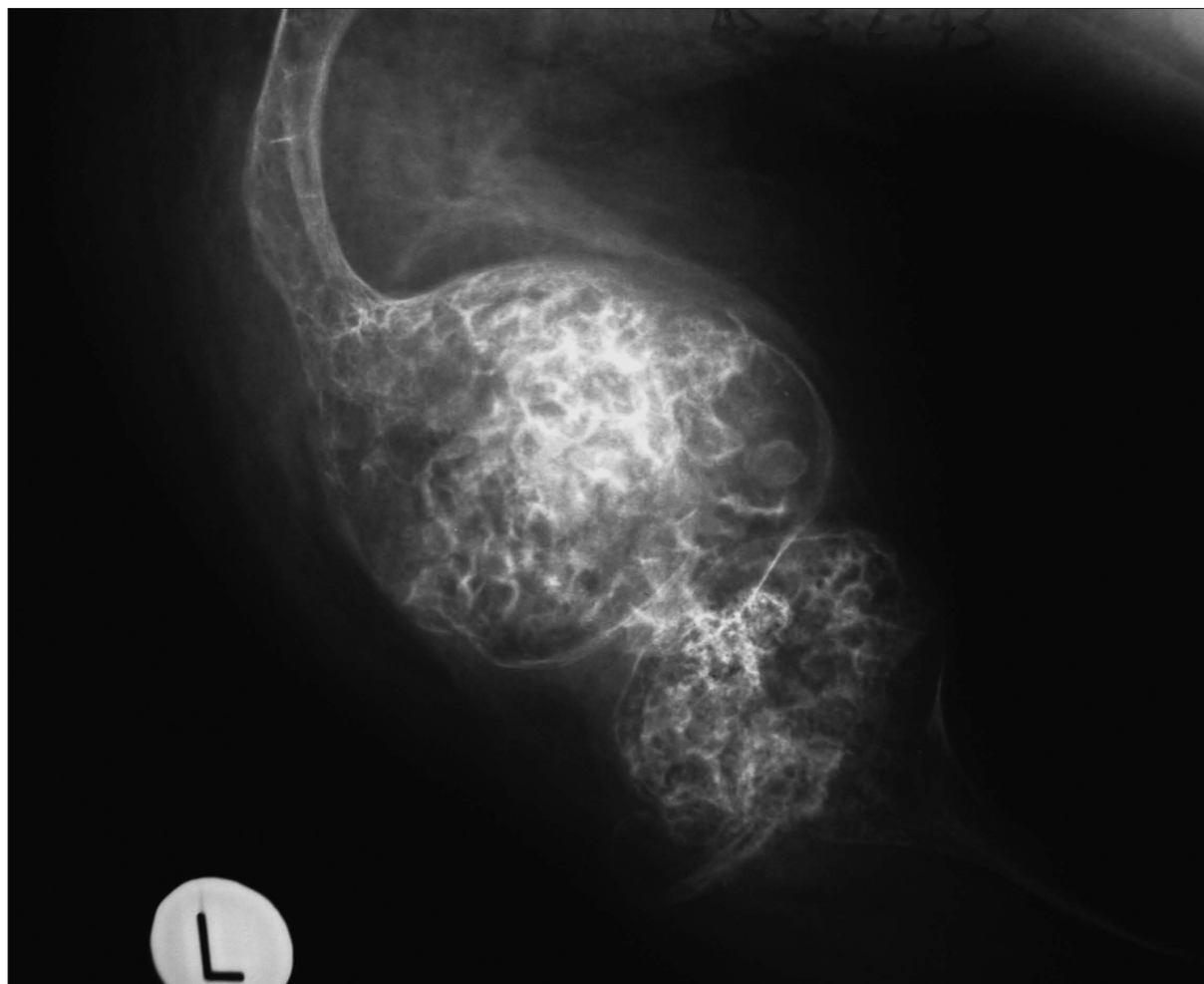


Figura 1. Imágenes en palomitas de maíz (líneas escleróticas que se ven en las radiografías y que representan los platillos de crecimiento fragmentados).

mente modifica los residuos específicos de prolina en las cadenas α del colágeno no plegado. Este complejo tiene también una función chaperona.

Tipo VII, se presenta con fenotipo moderado a letal, déficit de crecimiento, rizomielia, escleras blancas, severa osteoporosis, fracturas neonatales, huesos largos anchos y poco tubulados. Casi todas las mutaciones de CRTAP publicadas se corresponden a cuadros que resultan en NMD y una ausencia de la proteína CRTAP con pérdida también de la $\alpha 1$ 3 hidroxilación.

Tipo VIII, presentan una enfermedad grave y en ocasiones mortal, con escleras blancas, rizomielia y disminución de la tubulación de los huesos largos. Aquellos que llegan a la infancia, tienen una densidad mineral ósea muy baja, así como déficit grave de crecimiento y metáfisis en forma de bulbo. Se deben a mutaciones en LEPRE1.

Tipo IX, se parecen a los tipos VII y VIII, pero no tienen rizomielia. Se debe a mutaciones en PPIB que producen un codón de parada prematuro o una alteración de la proteína.

c) Defectos de las chaperonas del colágeno:

Los chaperonas son proteínas que ayudan al plegamiento/desplegamiento no covalente y ensamblaje/desensamblaje de otras estructuras macromoleculares. Las chaperonas no forman parte de la macromolécula cuando ésta realiza su función biológica, únicamente facilitan su ensamblaje o desensamblaje. La ausencia o disfunción de las chaperonas del colágeno SERPINH1 y FKB10 han sido descritos como los causantes de la OI tipos X y XI respectivamente.

Tipo X, el gen SERPINH1 codifica un chaperón de la molécula del colágeno llamado HSP47 (también conocida como proteína SERPINH1), que podría ser la responsable de monitorizar la parte final de la integración de la triple hélice del colágeno, se aloja en el retículo endoplásmico. Su función es la de actuar como un chaperón molecular específico de la molécula del colágeno (es el chaperón molecular del colágeno mejor conocido)²⁶. Sin embargo el mecanismo molecular de su acción aún es controvertido; concretamente parece que HSP47 se une directamente a la triple hélice, a diferencia de los

otros chaperones descritos que se unen a las cadenas alfa antes de formar la triple hélice.

El caso publicado con deficiencia de SERPINH1, describe a un niño con fenotipo grave, escleras azules y dentinogénesis imperfecta. Otros hallazgos presencia de bullas en la piel, estenosis de píloro y litiasis renal que requirió nefrectomía¹³.

Tipo XI, el gen FKBP10, codifica un chaperón de la molécula del colágeno: la proteína inmunofilina FKBP65, localizada en el retículo endoplásmico. Alanay *et al.*¹², describen 5 familias procedentes de la región norte de Turquía que padecían una forma severa y progresiva de OI. Se pudo establecer líneas comunes de descendencia en 2 de las familias, pero no en las otras 3; además de OI, estas familias padecían epidermolisis bullosa simple AR, resultante de un defecto en la keratina 14. Todos los individuos afectados presentaron: LRN y PRN normal, ampollas cutáneas al nacimiento en manos y pies, que con el tiempo evolucionaron a lesiones bullosas generalizadas, fracturas óseas recurrentes desde su infancia, osteopenia severa, deformidades en los huesos largos secundarias a las fracturas y cifoescoliosis con aplanamiento y acunamiento vertebral. Ninguno de los pacientes presentó dentinogénesis imperfecta ni escleras azules (escleras blanco-grisáceas) y su audición era normal. Algunos pacientes presentaron hiperlaxitud ligamentosa de los dedos de manos y pies, así como niveles elevados de fosfatasa alcalina (entre 300 y 400 UI).

El espectro fenotípico de las mutaciones en FKBP10 se solapan con el síndrome de Bruck tipo 1. Viljoen *et al.*²⁷ describieron 5 niños con contracturas simétricas de rodillas, tobillos y pies, presencia de huesos wormianos y fracturas secundarias a traumatismos mínimos, dada la similitud con el caso publicado por Bruck en una revista médica alemana de 1897, propusieron denominar este trastorno Síndrome de Bruck. (enfermedad AR caracterizada por osteoporosis, contracturas de las articulaciones al nacimiento, huesos frágiles y corta estatura), lo que a menudo es descrito como OI, con contracturas congénitas de las articulaciones²⁸.

d) Desórdenes del colágeno tipo 1 no clasificados:

1. Síndrome de Bruck tipo 2, AR, causado por una mutación en PLOD2, que codifica para una hidroxilasa lisil-telopéptido colágeno específica (TLH). Los individuos afectados son clínicamente indistinguibles de aquellos con el síndrome de Bruck tipo 1. La deficiencia de PLOD2 se traduce en una disminución de la hidroxilación de las lisinas del telopéptido de colágeno; pero no de la triple hélice lo que conlleva a un entrecruzamiento de las fibras de colágeno anormal.

2. Enfermedad de Caffey (Hiperostosis Cortical Infantil) AD, es un síndrome diferente, presentan sustituciones en el COL1A1 (p.Arg1014Cys) cuyos efectos sobre la matriz del colágeno causan síntomas de OI o de síndrome de Enlers-Danlos.

3. Un defecto genético homocigoto en SP7 (factor de transcripción dedo de Zinc)^{29,30}, también conocido como OSTERIX, se ha descrito en un niño con OI leve-moderada, disminución de la masa ósea vertebral, huesos wormianos, incurvación de los huesos largos, retraso en la dentición (no dentinogénesis), y deambulación, leve escoliosis, retraso de talla e hiperlaxitud de los dedos³⁰. Es un gen necesario para la diferenciación y maduración de los osteoblastos. La clasificación de este defecto, como causa de OI, es prematura en ausencia de datos bioquímicos, óseos y celulares dado que el SP7 no tiene un efecto directo selectivo en el colágeno tipo 1.

e) Nuevos genes asociados a OI - AR:

Gen TMEM38B (un canal específico de cationes monovalentes involucrado en liberar Ca(2+) de los reservorios intracelulares)¹⁸, se encontró una mutación en 11 pacientes de los 27 estudiados en Arabia Saudí (11 familias y 2 aislados; pero con parentesco entre los padres) que tenían el estudio de COL1A1/A2 normal.

Gen BMP1/ mTLD, codifica la proteasa encargada de llevar a cabo el corte proteolítico del propéptido C-terminal del procolágeno I en el exterior celular, un proceso que es necesario para el correcto ensamblaje de las moléculas de colágeno en fibrillas y fibras. En 2012 mediante análisis de homocigoidad Martínez-Glez *et al.* encontraron una sustitución de la Fenilalanina 249 por Leucina en una familia egipcia con dos niños diagnosticados de una forma recesiva y grave de OI; los dos presentan numerosas fracturas, malformaciones óseas y hernias umbilicales.²⁸ Asharani *et al.*²⁹ identificaron la sustitución de la Glicina 12 por Arginina en una familia turca, este cambio altera la composición del péptido señal requerido para que esta proteína pueda ser secretada al exterior de la célula. Es interesante que mientras la mutación Gly12Arg parece estar asociada a huesos con masa ósea anormalmente elevada, los dos hermanos egipcios con la mutación Phe249Leu presentan un fenotipo aparentemente más grave y baja densidad ósea. Se podría pensar que la diferente posición de las mutaciones, localizadas en distintos dominios de la proteína podría explicar los diferentes fenotipos en lo relativo a densidad ósea, si bien podría simplemente tratarse de variaciones del fenotipo independientes del tipo de mutación, por lo que son necesarios más pacientes con mutaciones en este gen para poder llegar a una conclusión.

Gen WNT1, codifica un ligando de la ruta de Beta-catenina, una vía de señalización celular que desde hace tiempo se sabe es fundamental para la diferenciación y actividad de los osteoblastos. En 2013, varios investigadores Fahiminiya *et al.*³⁰ y Keupp *et al.*³¹, han descrito mutaciones en el gen WNT1 (*wingless-type MMTV integration site family, member 1*) en familias con OI recesiva con múltiples fracturas y baja densidad ósea. Keupp *et al.* también describen mutaciones en este gen en una familia con osteoporosis dominante de aparición temprana.

TRATAMIENTO DE LA OI

1º.-Rehabilitación y terapia física.

Su principal objetivo es maximizar la función motora, especialmente importante durante la infancia. Los resultados de la rehabilitación mejor documentados, han sido en una serie pediátrica de OI holandesa³² durante un seguimiento de 4 años de niños de 5-19 años; observaron que el rango de movilidad de la articulación disminuía significativamente a lo largo del tiempo en aquellos con OI tipo I, especialmente en los miembros inferiores, mientras que los tipos III y IV tenían limitaciones motoras más graves que no cambiaban con el tiempo. Los niños con OI tipo I no tenían manifestaciones cardíacas o pulmonares en reposo, mientras que aquellos con Tipo III o IV tenían reducida la tolerancia al ejercicio así como la fuerza muscular, lo que contribuía a la mayor fatiga durante las actividades de la vida diaria. Los niños con OI tipo I y IV que participaban en programas de entrenamiento físico de baja resistencia, tenían un aumento del consumo pico de O_2 , mayor fuerza muscular y capacidad después de 3 meses; pero estas mejorías disminuían 6 meses después de finalizado el programa, lo que sugiere que el ejercicio regular con la intensidad correcta es importante para mejorar sus capacidades. Para los niños inmovilizados un estudio Pilate de vibración de cuerpo entero usando una Tabla inclinada en 4 niños tipo III – IV permitió sentarse a 2 niños y caminar con mínimo apoyo a otros 2, los cuales nunca habían mejorado durante varios años de tratamiento con bisfosfonatos.

2º.-Cirugía ortopédica

Continúa siendo una piedra angular del tratamiento a largo plazo de la OI y es complementaria de la rehabilitación física. Las osteotomías de los huesos largos con colocación de clavos intramedulares, corrigen la deformidad ósea que impide una función adecuada (Figura 2). La cirugía correctiva es a veces fundamental para conseguir la deambulación. Actualmente los cirujanos tienen a su disposición 2 tipos de clavos telescópicos, los sistemas intramedulares telescópicos de Fassier-Dubal y los clavos intramedulares telescópicos de

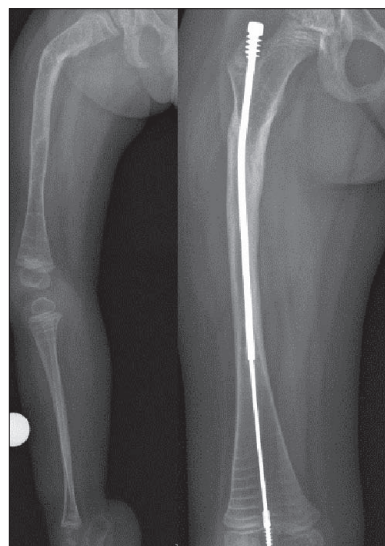


Figura 2. Antes y después del enclavamiento intramedular.

Sheffield que son una nueva versión de los clavos de Dubow-Baile también conocidos como los clavos que no se elongan y que permiten la inmovilización de los clavos largos, tras los procedimientos de osteotomía. Los clavos de Fassier-Dubal tienen la ventaja de su colocación percutánea, minimizando el trauma, permitiendo la reparación de varios huesos en la misma sesión y realización posterior de una rehabilitación precoz.

3º.-Tratamiento farmacológico

Basándose en que en la OI está incrementado el *turnover* óseo³³, Devogelaer *et al.*³⁴ tratan por primera vez a un niño con OI con pamidronato disódico (potente antiresortivo óseo) por vía oral. Años más tarde los estudios histomorfométricos realizados por Glorieux *et al.*³⁵ demostraron que en la OI se asocia al aumento de la actividad osteoclástica, una reducción en la formación de hueso, hecho posteriormente confirmado por otros autores. De estos hallazgos se deducirían dos opciones terapéuticas: reducir la actividad osteoclástica y favorecer la formación ósea.

a) Reducir la actividad osteoclástica:

- Bisfosfonatos.
- Inhibidores del RANKL.
- Otros futuros tratamientos: Inhibidores de Catk.

Bisfosfonatos

Desde 1987, en que se publica el primer tratamiento a un niño con OI³² hasta la aparición de la publicación por Glorieux *et al.*³⁶ en 1998, que sienta la recomendación de la terapia con bisfosfonatos, este tratamiento estaba muy limitado a pequeños grupos de pacientes. A partir de esta publicación varios autores han descrito su experiencia en el tra-

tamiento con pamidronato IV de pacientes con OI, y más recientemente el tratamiento oral con bisfosfonatos. En los últimos años se está utilizando en los niños zolendronato IV^{37, 38, 39}, bisfosfonato con ventajas sobre el pamidronato: al ser más potente se necesita menos cantidad y dura más el efecto, lo que permite alargar el intervalo de tiempo entre los ciclos, se administra en única dosis por ciclo y en menor tiempo.

Los bisfosfonatos son fármacos antirresortivos, 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 de los Z Scores vertebrales en el 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; pero no se ha demostrado disminución de fracturas en los huesos largos, incluso en ensayos con más de 125 niños.

Estudios en ratones y en humanos han mostrado cierta preocupación por las altas dosis acumuladas en el hueso, la alteración de la remodelación ósea, la disminución de la calidad material del hueso, la mineralización y la alteración de las células óseas, sin embargo la osteonecrosis de la mandíbula no ha sido demostrada en pacientes con OI. Debido a que los bisfosfonatos tienen una vida media de más de diez años en el hueso, es crucial determinar la menor dosis acumulada efectiva para mejorar la geometría vertebral. Por este motivo en nuestra unidad desde el 2005 lo ponemos a menor dosis y en 27 horas, siendo los resultados obtenidos similares a cuando poníamos más dosis y durante 3 días. Desde hace 2 años hemos cambiado el tratamiento a zolendronato a nuestros niños mayores de 5 años (47 niños), que habían recibido pamidronato previamente y hemos iniciado directamente el tratamiento con zolendronato (Zometa) a otro de 5 años con aplastamientos vertebrales. La dosis que utilizamos es de 0,05 mg/Kg/dosis (máximo 4 mg) y disminuyendo la dosis a la mitad si en el ciclo anterior tuvo hipocalcemia severa, se disuelve en 50 c.c de suero salino, y se administra IV en 45 minutos, en dosis única que se repite cada 6 meses. La administración de calcio y vitamina D se inicia 1 semana antes del ciclo y la prolongación después de él, depende de los controles de calcio iónico. Tras 64 ciclos administrados, hemos observado que los que ya habían recibido tratamiento previamente con pamidronato no tuvieron ningún efecto secundario en el primer ciclo y el que no lo había tenido, tuvo un pico febril de 41°C a las 24 horas del primer ciclo. A las 48 horas de administrar el ciclo presentan una elevación de la PTH que duplica o triplica la previa al ciclo (lo cual no habíamos observado con pamidronato ni cuando lo administrábamos en

3 días con más dosis o con el protocolo actual) y una disminución del calcio sérico en todos, el iónico solo en 2 casos.

Efectos secundarios del tratamiento con pamidronato: en general son leves y pasajeros, el más frecuente un cuadro pseudogripal en el primer ciclo. En los bebés se puede añadir un componente de broncoespasmo. La hipocalcemia asintomática es también frecuente en cualquiera de los ciclos. Otros efectos: dolor en la zona de la administración por flebitis y gastroenteritis, sobre todo en el primer ciclo.

Un inconveniente de los fármacos antirresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea, un descenso sostenido durante el crecimiento de la remodelación ósea, puede resultar perjudicial, al poderse 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. En nuestra unidad no hemos observado este retraso en las osteotomías⁴⁰. La aparición de fracturas en las zonas de unión del hueso tratado y no tratado las hemos observado en los tratamientos interrumpidos con bisfosfonatos.

Inhibidores del RANKL: Denosumab (DMAB) Prolia

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANKL, 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. Denosumab demostró por primera vez su efectividad para reducir la actividad osteoclástica y aumentar la masa muscular en mujeres posmenopáusicas^{41, 42}, y en el año 2010 se autorizó su uso para el tratamiento de la osteoporosis. Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de OI-VI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, alentaron al grupo del Dr. Semler a abordar terapéuticamente el bloqueo de RANKL en pacientes con este grave tipo de OI⁴³. Han iniciado el tratamiento en 4 niños con OI-VI que habían mostrado continuamente niveles elevados en orina de los marcadores de osteoclasia (resorción ósea) durante un anterior tratamiento con bisfosfonatos. Se administró denosumab por vía subcutánea a dosis de 1 mg/kg, cada 3 meses, tal y como se describió para adultos tratados con denosumab⁴⁴. 36 horas después de las inyecciones, se comenzó a suministrar VO suplemen-

tos de calcio (750 mg/día) y vitamina D (500 u.i./día), que se prolongo durante 2 semanas. Ninguno tuvo síntomas de hipocalcemia. No obstante reseñan que un intervalo de 3 meses podría ser demasiado largo para pacientes con OI-VI. Un intervalo de 8 semanas parece más adecuado para garantizar una supresión constante de la resorción ósea. Los motivos de la no respuesta a bisfosfonatos, todavía no se han investigado de forma experimental, pero podrían estar relacionados con el hecho de que los bisfosfonatos están ligados a la superficie ósea mineralizada e inducen la apoptosis de los osteoclastos en el momento de la resorción. El aumento de la cantidad de osteoides no mineralizados en pacientes con OI-VI posiblemente dificulte la capacidad de los bisfosfonatos para ligarse al hueso y, por ello, reduce su toxicidad para los osteoclastos. Denosumab al actuar de forma diferente evita la maduración y la activación de los osteoclastos, antes de que esas células se adhieran a la matriz ósea. Ofrece potencialmente otra ventaja importante, en comparación a la terapia estándar actual que se utiliza para OI: el anticuerpo humanizado se degrada dentro de los 3-4 meses siguientes a la inyección y, por lo tanto, no permanece en el organismo⁴⁵, los bisfosfonatos se almacenan en los huesos durante años, un hecho que ha dado lugar a un debate todavía vigente acerca de su seguridad a largo plazo cuando se suministra a niños^{46, 47}. En el futuro, denosumab podría utilizarse también como tratamiento alternativo para niños con otros subtipos de OI o en otras enfermedades osteoporóticas, de hecho, se ha publicado recientemente su utilización en un niño con displasia fibrosa con buena respuesta respecto al dolor óseo, los marcadores de recambio óseo y la mejoría de una lesión femoral⁴⁸.

Inhibidores de Catk (ODANACATIB)

La catepsina K es una cisteinoproteasa expresada de forma abundante y selectiva en los osteoclastos, localizándose en los lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. La catepsina K tiene una función esencial en el remodelado óseo, y la inhibición farmacológica de esta enzima puede ser una futura opción terapéutica en procesos que cursan con un aumento de la resorción ósea. La cuantificación sérica de catepsina K abre una nueva posibilidad para conocer el nivel de actividad osteoclástica, y la monitorización de sus cambios, en pacientes que siguen un tratamiento antiosteoporótico, para valorar la efectividad del tratamiento.

b) Favorecer la formación ósea.

- PTH, no indicada en niños.
- GH, incrementa el remodelado óseo, ya incrementado en estos niños. En nuestra Unidad he-

mos determinado IGF1 e IGFBP3 a los 105 niños y adolescentes que controlamos y en todos han sido normales. Otros posibles fármacos:

- Inhibidores de la serotonina
- Inhibidores de la esclerostina
- Tratamiento futuros:
 - Terapia génica
 - Trasplante de médula, en fase experimental.
 - Inhibir la expresión del gen mutado: Introduciendo ribozimas o nucleótidos antisentido que anulen el producto del gen mutado, dejando intacto el producto del gen normal (se convertirían los tipos graves en formas leves, con menos colágeno pero normal).

Los nuevos conocimientos acerca de la fisiopatología de OI, obtenidos mediante la identificación del defecto genético subyacente, permitirán en un futuro disponer de más opciones terapéuticas para estos niños.

Bibliografía

1. Rauch F & Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363:1377-1385.
2. Sillence, D. O. & Rimoin, D. L. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet* 1978;1: 1041-1042.
3. Prockop, D. J. & Kivirikko, K. I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 403-434.
4. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *J Cell Sci* 2005;118: 1341-1353.
5. Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL & Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *American Journal of Human Genetics* 1996; 59:799-809.
6. Byers PH. Osteogenesis imperfecta: perspectives and opportunities. *Current Opinion in Pediatrics* 2000; 12:603-609.
7. Byers PH Killing the messenger: new insights into nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Invest* 2002; 109:3-6.
8. Semler O, Garbes L, Keupp K, Swan D, Zimmermann K, Becker J, Iden S, Wirth B, Eysel P, Koerber

- F, Schoenau E, Bohlander SK, Wollnik B, Netzer C. A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet* 2012;91(2):349-357.
9. Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, Weis M, Chang W, Makareeva E, Leikin S, Rotimi CN, Eyre DR, Raggio CL, Marini JC. Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 2006;355: 2757-2764.
10. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tifft CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet* 2007;39: 359-365.
11. Van Dijk FS, Nesbitt IM, Zwikstra EH, Nikkels PG, Piersma SR, Frattantoni SA, Jimenez CR, Huizer M, Morsman AC, Cobben JM, van Rooij MH, Elting MW, Verbeke JI, Wijnaendts LC, Shaw NJ, Hogler W, McKeown C, Sistermans EA, Dalton A, Meijers-Heijboer H, Pals G. PPIB mutations cause severe osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2009;85: 521-527.
12. Alanay Y, Avaygan H, Camacho N, Utine GE, Boduroglu K, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Orhan D, Bakar FT, Zabel B, Superti-Furga A, Bruckner-Tuderman L, Curry CJ, Pyott S, Byers PH, Eyre DR, Baldridge D, Lee B, Merrill AE, Davis EC, Cohn DH, Akarsu N, Krakow D. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86: 551-559.
13. Christiansen HE, Schwarze U, Pyott SM, AlSwaied A, Al Balwi M, Alrasheed S, Pepin MG, Weis MA, Eyre DR, Byers PH. Homozygosity for a missense mutation in SERPINH1, which encodes the collagen chaperone protein HSP47, results in severe recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;86: 389-398.
14. Becker J, Semler O, Gilissen C, Li Y, Bolz HJ, Giunta C, Bergmann C, Rohrbach M, Koerber F, Zimmermann K, de Vries P, Wirth B, Schoenau E, Wollnik B, Veltman JA, Hoischen A, Netzer C. Exome sequencing identifies truncating mutations in human SERPINF1 in autosomal-recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2011;88: 362-71.
15. Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause osteogenesis imperfecta type VI. *J Bone Miner Res* 2011;26:2798-803.
16. Rauch F, Hussein A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P. Lack of Circulating Pigment Epithelium-Derived Factor Is a Marker of Osteogenesis Imperfecta Type VI. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1550-6.
17. Akiyama T, Dass CR, Shinoda Y, et al. PEDF regulates osteoclasts via osteoprotegerin and RANKL. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;391:789-94.
18. Shaheen R, Alazami AM, Alshammari MJ, Faqeih E, Alhashmi N, Mousa N, Alsinani A, Ansari S, Alzahrani F, Al-Owain M, Alzayed ZS, Alkuraya FS. Study of autosomal recessive osteogenesis imperfecta in Arabia reveals a novel locus defined by TMEM38B mutation. *J Med Genet* 2012;49:630-5.
19. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Mineral Res* 2000; 15: 1650-1658.
20. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F et al. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Mineral Res* 2002; 17: 30-38.
21. F. S. Van Dijk, G.Pals, R.R. Van Rijn. (.Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010;53:1-5.
22. A. Forlino, et al. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:540-557.
23. Nobuko Hosokawa*†, Christine Hohenadl† et al. HSP47, a Collagen-Specific Molecular Chaperone, Delays the Secretion of Type III Procollagen Transfected in Human Embryonic Kidney Cell Line 293: A Possible Role for HSP47 in Collagen Modification. *J Biochem* 1998;124 (3): 654-662.
24. Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). *Clin Genet.* 1989;36:122-6.
25. Breslau-Siderius, E. J., Engelbert, R. H., Pals, G. & van der Sluijs, J. A. Bruck syndrome: a rare combination of bone fragility and multiple congenital joint contractures. *J Pediatr Orthop* 1998;7: 35-38.
26. Suske, G., Bruford, E. & Philipsen, S. Mammalian SP/KLF transcription factors: bring in the family. *Genomics* 2005;85: 551-556.
27. Lapunzina P, Aglan M, Temtamy S, Caparros-Martin JA, Valencia M, Leton R, Martinez-Glez V, Elhossini R, Amr K, Vilaboa N, Ruiz-Perez VL. Identification of a frameshift mutation in Osterix in a patient with recessive osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2010;7: 110-114.
28. Martínez-Glez V, Valencia M, Caparrós-Martín JA, Aglan M, Temtamy S, Tenorio J, Pulido V, Lindert U, Rohrbach M, Eyre D, Giunta C, Lapunzina

- P, Ruiz-Perez VL. (2012). Identification of a mutation causing deficient BMP1/mTLD proteolytic activity in autosomal recessive osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 2010;33(2):343-50.
29. Asharani PV, Keupp K, Semler O, Wang W, Li Y, Thiele H, Yigit G, Pohl E, Becker J, Frommolt P, Sonntag C, Altmüller J, Zimmermann K, Greenspan DS, Akarsu NA, Netzer C, Schönau E, Wirth R, Hammerschmidt M, Nürnberg P, Wollnik B, Carney TJ. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):661-7.
30. Fahiminiya S, Majewski J, Mort J, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2013 Feb 23. [Epub ahead of print]
31. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, Fischer B, Yigit G, Jandar CY, Becker J, Breer S, Altunoglu U, Stricker S, Krawitz P, Hecht J, Schinke T, Makareeva E, Lausch E, Cankaya T, Caparrós-Martin JA, Lapunzina P, Temtamy S, Aglan M, Zabel B, Eysel P, Koerber F, Leikin S, Garcia KC, Netzer C, Schönau E, Ruiz-Perez VL, Mundlos S, Amling M, Kornak U, Marini J, Wollnik B. 2013. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. *Am J Hum Genet*, submitted.
32. Engelbert, R. H. et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. A prospective study with 4-year follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 772-778.
33. Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A: Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogénesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983;17:204-207.
34. Devogelaer JP, Malghem J, Maldegue B, Nagant de Dexschaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogénesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16: 360-363.
35. Glorieux FH, Travers R, Chabot G, Lanoue G. Bone histomorphometric analysis in osteogénesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1994;9 (Suppl 1):S226.
36. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogénesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-952.
37. Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT: Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004;145:701-704.
38. Munns CF, Rajab MJ, Hong J, Briody J, Högl W, McQuade M, Little DG, Cowell CT: Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. *Bone* 2007;41:366-370.
39. Glorieux FH, Bishop N, Bober M, Brain CE, Devogelaer J, Fekete G, Forin V, Hopkin RJ, Kaitila I, Lee B, Lorenc R, Mahan JD, McCalister JA, Pettifor JM, Plotkin H, Rauch F, Salusky IB, Shaw N, Showalter L, Steelman JW, Steiner R, Tan M, Zhou W, Bucci-Rechtweg C : Intravenous zoledronic acid compared to intravenous pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:S85.
40. Javier Pizones, Horacio Plotkin, José Ignacio Parra-García, Patricia Álvarez, Pilar Gutiérrez, Ana Bueno, and Antonio Fernández-Arroyo. Bone healing in children with osteogénesis imperfecta. Treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005;25(3). May/June 2005.
41. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
42. Iqbal J, Sun L, Zaidi M. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:163-7.
43. 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(3):183-188.
44. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density). *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
45. Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:793-807.
46. Yoon RS, Hwang JS, Beebe KS. Long-term bisphosphonate usage and subtrochanteric insufficiency fractures: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1289-95.
47. Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, Elliott JR, Moran CG. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:385-90.
48. Boyce A, Chong W, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012;27:1462-70.