

Actualización del tratamiento y abordaje multidisciplinar de la osteogénesis imperfecta

Update on the treatment and multidisciplinary approach to osteogenesis imperfecta

Rosa Bou Torrent

Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves con escasas fracturas en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, pasando por formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el período perinatal. Otras manifestaciones que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes, son dentinogénesis imperfecta, escleras azules o grises, pérdida de audición, hiperlaxitud articular, etc. Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro- $\alpha 1$ (gen *COL1A1*) y cadena pro- $\alpha 2$ (gen *COL1A2*). En los últimos años se han descrito nuevos genes asociados a la OI, que, según cuál sea, pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. El manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas (por lo que también ha recibido el nombre de 'enfermedad de los huesos de cristal'). Con una incidencia estimada entre 1/15.000 y 1/20.000 recién

nacidos, está considerada dentro del grupo de las enfermedades raras.

El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves con escasas fracturas en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, pasando por formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el período perinatal.

Manifestaciones clínicas^(1,2)

Manifestaciones esqueléticas

La fragilidad ósea es el problema principal de la OI. La resistencia de un hueso a padecer fracturas depende de la composición del hueso (características del colágeno, grado de mineralización...) y de la estructura del hueso (medida y forma del hueso, masa ósea, cantidad de hueso cortical y trabecular...). En la OI encontramos alteraciones en todos estos niveles: colágeno anómalo o de poca cantidad, bajo grado de mineralización, huesos finos y curvados, baja masa ósea con corticales estrechas y hueso trabecular poco esponjoso. Por ese motivo, los pacientes con OI presentan un riesgo aumentado de padecer fracturas (que pueden ser escasas en los casos más leves, o incontables fracturas en pacientes con fenotipos más graves, incluidos aplastamientos vertebrales múltiples). Son frecuentes las deformidades en los huesos largos, secundarias a fracturas o a la propia debilidad ósea (Fig. 1).

La presencia de escoliosis se ha observado en el 39-80% de los pacientes con OI, dependiendo de la

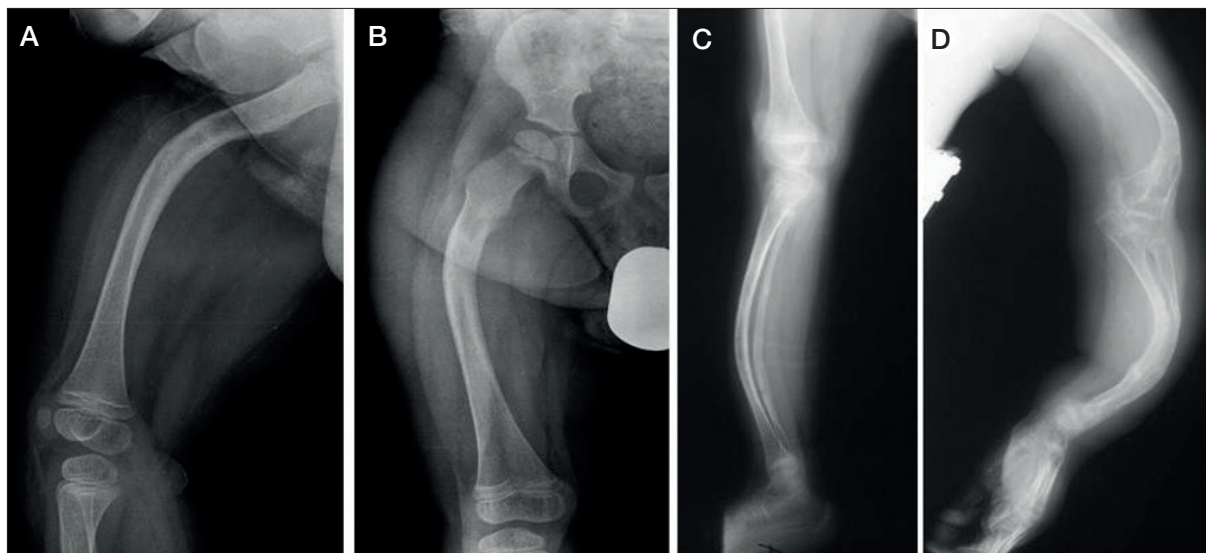


Figura 1. Deformidades de huesos largos en un paciente con OI. **A.** Deformidad anterior del fémur. **B.** Deformidad lateral del fémur. **C.** Tibia en sable. **D.** Deformidades de los huesos largos en las extremidades superiores.

serie, y es más frecuente en las formas más graves. Aparece generalmente a partir de los 6 años (aunque puede aparecer antes) y puede progresar rápidamente, especialmente coincidiendo con los años del pico máximo de crecimiento, aunque también se ha observado progresión en la edad adulta. En algún estudio se ha relacionado la presencia de escoliosis con valores más bajos de masa ósea. Otras manifestaciones en la columna lumbar, algo más frecuentes en pacientes con OI que en la población general, son la espondilólisis y la espondilolistesis.

Por otro lado, pueden aparecer deformidades a la altura de la cadera, en forma de coxa vara y menos frecuentemente coxa valga. Asimismo, en formas graves y generalmente no deambulantes, puede observarse una protrusión acetabular, complicación que puede condicionar estreñimiento crónico, dolor abdominal e incluso obstrucción intestinal en casos graves.

Algunos pacientes tienen una característica facies triangular debido a la forma del cráneo, y en las imágenes radiológicas es típica la presencia de múltiples huesos wormianos. Algunos pacientes pueden presentar platibasia, y una complicación poco frecuente, pero potencialmente grave, es la invaginación basilar.

También es característica la hiperlaxitud articular, que puede favorecer la aparición de esguinces y luxaciones articulares. Igualmente, el pie suele ser plano y valgo, asociado frecuentemente a un antepié laxo y ancho. Los individuos con OI suelen tener una talla baja, y ésta es más marcada en los casos más graves. Asimismo, suelen tener cierta hipotonía muscular, mayor fatigabilidad y más dolor crónico musculoesquelético.

Manifestaciones extraesqueléticas

Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes son:

- Oculares: una de las manifestaciones más características, aunque no patognomónica, es la coloración azulada o grisácea de las escleróticas que puede observarse en algunos pacientes. También pueden aparecer otras alteraciones corneales, defectos de refracción y glaucoma.
- Orales: la dentinogénesis imperfecta se presenta como una descoloración amarillenta de los dientes y responde a una mala formación de la dentina, rica en colágeno. También pueden aparecer alteraciones en la erupción dental, malposición y maloclusiones (especialmente, maloclusión de tipo III).
- Auditivas: algunas familias presentan una hipoacusia progresiva, generalmente a partir de la segunda o la tercera décadas de la vida, que suele ser de conducción, pero también puede ser neurossensorial o mixta.
- Aunque menos frecuentemente, algunos pacientes también desarrollan manifestaciones cardíacas o pulmonares.

Etiopatogenia

Síntesis de colágeno y mutaciones

El colágeno de tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, y proporciona elasticidad y flexibilidad al hueso, impidiendo

que se fracture. La síntesis de colágeno se inicia en el retículo endoplásmico. Inicialmente se forma una molécula de procolágeno I que está formada por tres cadenas: dos cadenas $\alpha 1$ idénticas y una cadena $\alpha 2$, que se ensamblan formando una triple hélice. Múltiples enzimas y chaperonas actúan en este nivel para modificar y estabilizar la triple hélice. A continuación, el procolágeno es transportado al exterior de la célula, donde se transforma en moléculas de colágeno I maduras que se agregan en fibrillas, y éstas, a su vez, se agrupan para formar fibras de colágeno de tipo I (Fig. 2).

Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro- $\alpha 1$ (gen *COL1A1*) y cadena pro- $\alpha 2$ (gen *COL1A2*), con un patrón de herencia autosómica dominante. Las cadenas de procolágeno I están formadas por una secuencia de aminoácidos que comprenden una glicina (Gly) en combinación con otros dos aminoácidos más variables: triplete Gly-X-Y. Las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína producen a menudo sustituciones de esta glicina por otro aminoácido, lo que altera la cadena y la triple hélice de procolágeno I. En función de las características del aminoácido que sustituye la glicina y del punto de la cadena en la que se produce la alteración, dará lugar a una forma de OI más o menos grave. Aparte de sustituciones de glicina, en la OI se pueden producir otras mutaciones: *frameshift*, *split site*, *nonsense*... Las formas más leves se caracterizan normalmente porque la mutación implicada hace que aparezca un codón de parada prematuro y la cadena deja de formarse a partir de ese punto. El ARN obtenido es inestable y se destruye

antes de que pueda traducirse a proteína. En estos casos se produce menos cantidad de colágeno, pero es un colágeno sin alteraciones (defecto cuantitativo). En las formas más graves se sintetizan cadenas de procolágeno anómalas que se combinan con cadenas de procolágeno normales, lo que da lugar a una triple hélice de colágeno de estructura anómala y, por lo tanto, a una producción de colágeno de mala calidad (defecto cualitativo)⁽⁹⁾.

Desde 2006 se han identificado nuevos genes relacionados con la OI, en la mayoría de los casos con formas moderadas o graves –*BMP1*, *CCDC134*, *CREB3L1*, *CRTAP*, *FKBP10*, *IFITM5*, *KDEL2*, *LRP5*, *MBTPS2*, *P3H1*, *P4HB*, *PLOD2*, *PLS3*, *PIIB*, *SEC24D*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, *SPARC*, *TMEM38B*, *TEN-T5A* y *WNT1* (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>)-. Según el gen, pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. Los productos de estos genes tienen relación con el metabolismo del colágeno, ya sea en las modificaciones postraduccionales, en su transporte por la célula hasta el espacio extracelular o en su plegamiento y ensamblaje en fibras de colágeno; aunque algunos también intervienen directamente en el proceso de mineralización o en la diferenciación y maduración de los osteoblastos.

Clasificación clínica y genética de la osteogénesis imperfecta

En 1979, Sillence et al observaron las características clínicas y el patrón de herencia de una larga serie de pacientes australianos con OI y los clasificaron en cuatro tipos:

- Tipo I. Es la forma más leve, no deformante y con escleras azules, que se transmite con carácter autosómico dominante.
- Tipo II. Forma letal perinatal. Múltiples fracturas y deformidades graves que producen la muerte en el período perinatal.
- Tipo III. Forma grave, progresivamente deformante, con escoliosis y escleras blancas.
- Tipo IV. Es el grupo más heterogéneo, con deformidades moderadas, escleras de coloración variable y dentinogénesis imperfecta.

La clasificación de Sillence se ha usado ampliamente durante muchos años. Sin embargo, en 2000, Gloreux et al observaron que algunos pacientes clasificados clásicamente como un tipo IV presentaban unas características clínicas particulares, como la presencia de callos óseos hipertróficos y la calcificación de la membrana interósea entre el cúbito y el radio, que les producía una limitación de la movilidad de rotación del antebrazo. Propusieron ampliar la clasificación y añá-

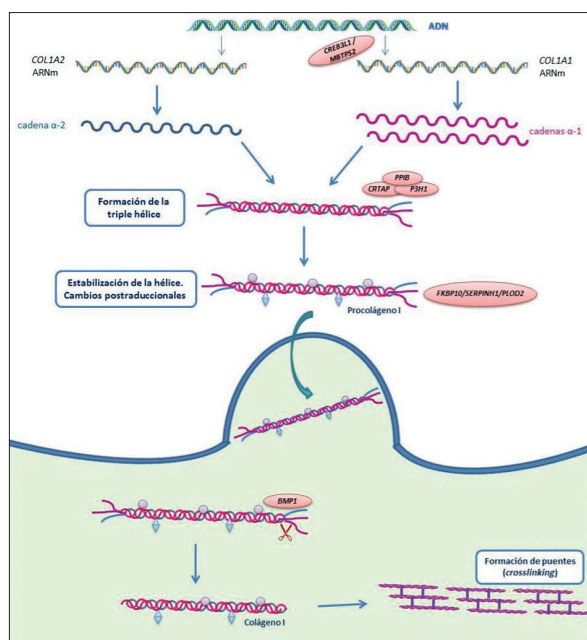


Figura 2. Síntesis de colágeno y genes implicados.

dir a estos pacientes a un grupo llamado OI de tipo V. Años después se ha relacionado a estos pacientes con mutaciones en el gen *IFITM5*.

Unos años más tarde, el mismo grupo de Glorieux identificó un subgrupo de pacientes con OI moderada-grave que, al practicar una biopsia ósea, presentaban unas características particulares que los diferenciaban de los demás pacientes. Al observar el hueso en el microscopio observaban un osteoide grueso y poco mineralizado, y propusieron clasificar a estos pacientes como OI de tipo VI. Años después se relacionó este grupo con mutaciones en el gen *SERPINF1*.

En los últimos años, con el reconocimiento de nuevos genes implicados en la OI, se han ido añadiendo nuevos grupos a la clasificación⁽⁴⁾. Sin embargo, esta clasificación ha dejado de ser práctica y la tendencia actual es utilizar una nomenclatura diádica, clasificando a los pacientes en función del grado de afectación clínica de la OI (leve, moderada, grave o letal) y añadiendo el defecto genético que presentan.

Tratamiento

Por su diversidad clínica, el manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea. Está fundamentado en cuatro pilares principales: rehabilitación (incluyendo la fisioterapia y terapia ocupacional), quirúrgico (traumatología-ortopedia), médico y psicológico. De todas maneras, en el seguimiento participan otras especialidades para la detección y el manejo de posibles complicaciones extraesqueléticas: otorrinolaringología, odontología, oftalmología, cardiología, neumología, neurocirugía, trabajo social, genética, radiología, etc.⁽⁵⁾. También es fundamental la colaboración con la escuela y las asociaciones de pacientes.

Rehabilitación

La rehabilitación es uno de los pilares principales en el manejo del paciente con OI, ayudándole en la recuperación de las fracturas y consiguiendo la máxima independencia funcional en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. En los lactantes y niños pequeños, los fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales trabajan junto con los cuidadores para informarles y darles seguridad en la manipulación, transferencias y correcto posicionamiento del paciente. También tiene un papel importante para la recuperación después de las fracturas o intervenciones quirúrgicas, coordinándose con el traumatólogo para el inicio de manipulaciones y carga progresiva lo más precoz posible. El proceso de rehabilitación después de una fractura se focaliza en la recuperación del rango de movimiento y la fuerza muscular, la propiocepción y la reeducación funcional y/o de la marcha. Asimismo, es conveniente evaluar la fuerza muscular, la fatiga y el dolor que puede acompañar a

estos pacientes y alentarlos en la práctica deportiva, adaptándola cuando sea necesario⁽⁶⁾.

Cirugía ortopédica

En el momento de una fractura, la inmovilización del miembro afecto permite mantener la alineación correcta del hueso fracturado y controlar el dolor en los primeros días después de la fractura. La consolidación de una fractura en pacientes con OI no suele estar comprometida, con lo que la inmovilización debería mantenerse el mínimo tiempo necesario para evitar la osteopenia por desuso y el consecuente riesgo de padecer una nueva fractura. En ocasiones, con la indicación de disminuir el número de fracturas y corregir las deformidades óseas con osteotomías, se utilizan clavos intramedulares. Existen diferentes tipos de clavos intramedulares, y la elección del tipo de enclavado y el momento de su colocación debería ser individualizada en cada paciente. En pacientes pediátricos se suelen utilizar enclavados telescópicos, que van alargándose a medida que el hueso crece en longitud (Fig. 3)⁽⁷⁾.

Tratamiento médico⁽⁸⁾

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen al hueso inhibiendo la resorción ósea y aumentando la densidad mineral ósea. Son fármacos utilizados en la osteoporosis del adulto y, a pesar de no tener indicación en ficha técnica en pediatría,

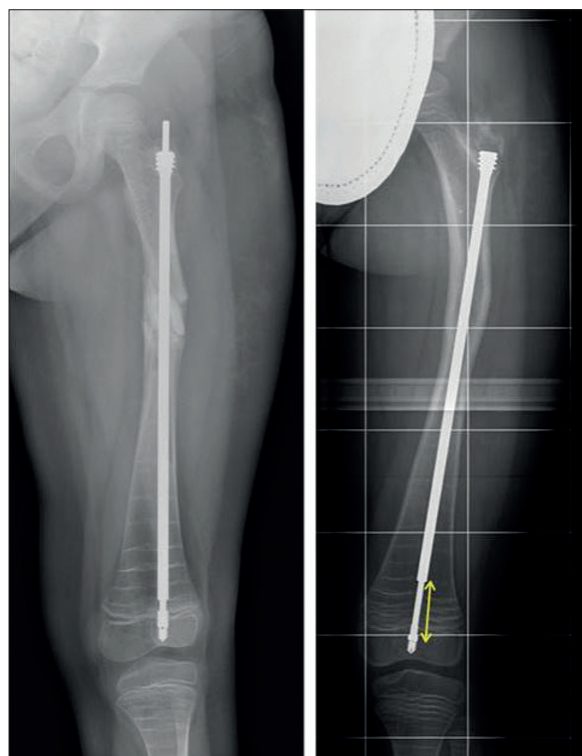


Figura 3. Enclavado telescópico. Ejemplo de cómo se alarga el enclavado durante un año de crecimiento.

se empezaron a utilizar hace años en la OI. Existen diferentes tipos de bisfosfonatos que difieren principalmente en su potencia, pauta y vía de administración (Tabla 1).

Previo a la administración de bisfosfonatos debería comprobarse que el paciente tiene niveles sanguíneos correctos de calcio y vitamina D, y una función renal normal. Aunque en general son bien tolerados, no es infrecuente la aparición de un síndrome pseudogripal en la primera infusión de un bisfosfonato endovenoso (por ello suelen utilizarse dosis más bajas en la primera infusión). La hipocalcemia es otro efecto adverso relativamente frecuente, por lo que se recomienda aumentar la ingesta de calcio durante el tratamiento con bisfosfonatos. Puede detectarse con menor frecuencia hipofosforemia e hipomagnesemia. Otro efecto secundario descrito en adultos es la osteonecrosis mandibular, y, es prudente recomendar una buena higiene oral y realizar revisiones odontológicas periódicas. Finalmente, los bisfosfonatos orales tienen un riesgo potencial de esofagitis, que puede ser minimizado si se toman en ayunas con abundante agua, sin comer en los 30 minutos posteriores, y manteniendo, durante ese tiempo, una posición erguida.

Los bisfosfonatos orales son ampliamente utilizados en la osteoporosis del adulto. En pediatría aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura en la OI; sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir el remodelado vertebral tras un aplastamiento, como se observa con la administración endovenosa. Por esta razón, y por la comodidad de la pauta de administración de zoledronato, los bisfosfonatos endovenosos se utilizan actualmente mucho en pediatría⁽⁹⁾.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis y la OI han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. El denosumab es un anticuerpo monoclonal, de administración subcutánea y con una potente acción antirresortiva a través de la inhibición de RANKL. Tiene indicación en el tratamiento de la osteoporosis del adulto y ha empezado a ensayarse

en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta. Sin embargo, debería usarse con precaución por su frecuente efecto rebote de hipercalcemia en niños. Por ese motivo, las dosis e intervalo de administración del denosumab en pacientes pediátricos están siendo reevaluadas⁽¹⁰⁾.

Otra línea de tratamiento es la potenciación de la formación ósea activando la función osteoblástica (en lugar de la inhibición de la resorción osteoclástica que se ha expuesto hasta ahora). En este sentido, en adultos se está utilizando la teriparatida, análogo de la PTH, con un potente efecto anabólico. Sin embargo, en los ensayos en ratones en crecimiento se observó una mayor incidencia de osteosarcoma, por lo que de momento no debería utilizarse en pediatría. Existen también anticuerpos monoclonales que inhiben la esclerostina (como romosozumab y setrusumab), activando la formación ósea a través de los osteoblastos, que están actualmente en ensayo clínico y podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en la OI.

Finalmente, es necesario establecer un programa de transición a la edad adulta para asegurar un buen seguimiento y tratamiento, y mantener la mejor calidad de vida⁽¹¹⁾.

Bibliografía

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17052.
2. Shapiro J, Byers P, Glorieux F, Sponseller P, eds. Osteogenesis imperfecta. A translational approach to brittle bone disease. Amsterdam: Elsevier Inc, 2014
3. Rauch F, Lalic P, Roughley P, Glorieux F. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. Eur J Hum Genet 2010; 18: 642-7.

Tabla 1. Pautas de tratamiento y vías de administración de los bisfosfonatos más comúnmente utilizados en pediatría.

Bisfosfonato	Administración	Dosis y pautas más utilizadas
Pamidronato	Endovenosa	<2 años: 0,37-0,75 mg/kg durante 2-3 días cada dos meses 2-3 años: 0,56-1,125 mg/kg durante 2-3 días cada tres meses >3 años: 0,75-1,5 mg/kg durante 2-3 días cada cuatro meses 1.ª infusión a mitad de dosis
Zoledronato	Endovenosa	<2 años: 0,025 mg/kg cada tres meses >2 años: 0,05 mg/kg cada seis meses 1.ª infusión a mitad de dosis
Alendronato	Oral	<40 kg: 5 mg/día o 35 mg/semana >40 kg: 10 mg/día o 70 mg/semana
Risedronato	Oral	2,5-5 mg/día o 15-35 mg/semana

4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet* 2014; 164A: 1470-81.
5. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2017; 10: 145-55.
6. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E, et al. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 158.
7. Fassier F. Fassier-Duval telescopic system: How I do it? *J Pediatr Orthop* 2017; 37 (Suppl 2): S48-51.
8. Muñoz-García J, Heymann D, Giurgea I, Legendre M, Amselem S, Castañeda B, et al. Pharmacological options in the treatment of osteogenesis imperfecta: a comprehensive review of clinical and potential alternatives. *Biochem Pharmacol* 2023; 213: 115584.
9. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents – new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 2016; 27: 3427-37.
10. Seale E, Molina MO, Carsen S, Sheffield H, Koujok K, Robinson ME, et al. Mitigating the denosumab-induced rebound phenomenon with alternating short- and long-acting anti-resorptive therapy in a young boy with severe OI type VI. *Calcif Tissue Int* 2023; 112: 613-20.
11. Casado E, Gómez-Alonso C, Pintos-Morell G, Bou-Torrent R, Barreda-Bonis AC, Torregrosa JV, et al. Transition of patients with metabolic bone disease from paediatric to adult healthcare services: current situation and proposals for improvement. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 245.