



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

msosah@hotmail.com

Sociedad Española de Investigación
Ósea y del Metabolismo Mineral
España

Lisa Gracia, M; Córdoba Alonso, AI; Pérez Núñez, MI; Hernández Hernández, JL
Osteonecrosis múltiples como forma de presentación de una osteogénesis imperfecta
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 7, núm. 1, 2015, pp. 23-26
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
Islas Canarias, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360938767006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Lisa Gracia M, Córdoba Alonso AI, Pérez Núñez MI, Hernández Hernández JL

Unidad de Metabolismo Óseo - Servicio de Medicina Interna - Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital Marqués de Valdecilla-IDIVAL.
Universidad de Cantabria-RETICEF - Santander

Osteonecrosis múltiples como forma de presentación de una osteogénesis imperfecta

Correspondencia: José Luis Hernández Hernández - Hospital Marqués de Valdecilla - Unidad de Metabolismo Óseo - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)
Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com

Fecha de recepción: 12/03/2015

Fecha de aceptación: 25/03/2015

Resumen

Presentamos el caso de una paciente con osteogénesis imperfecta, que debutó como osteonecrosis múltiples. En nuestro conocimiento, es el primer caso descrito en la literatura de esta forma de presentación de la enfermedad genética. Se analiza el tratamiento administrado y la evolución de la paciente.

Palabras clave: *osteogénesis imperfecta, osteonecrosis, teriparatida, denosumab.*

Multiple osteonecrosis as a form of presentation of osteogenesis imperfecta

Summary

The case of a woman diagnosed with osteogenesis imperfecta, who presented with multiple osteonecrosis, is described. To our knowledge, this is the first reported case of such a clinical presentation. The therapy, as well as the outcome for the patient, is also analysed.

Key words: *osteogenesis imperfecta, osteonecrosis, teriparatide, denosumab.*

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad congénita del tejido conectivo, de herencia autosómica dominante, que afecta al gen del colágeno tipo I, presente en múltiples tejidos, como el hueso, los tendones, los ligamentos y la esclera. La enfermedad se clasifica en varios tipos, que van desde el tipo I (el más frecuente y más leve) y el tipo II (letal en el nacimiento), a los tipos III, IV, V, VI y VII, que presentan fenotipos variables de intensidad moderada a severa¹.

La principal manifestación clínica de la OI son las fracturas recurrentes y las deformidades óseas secundarias. La dentinogénesis imperfecta y la coloración azulada de la esclera, son también características frecuentes de esta enfermedad². El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y en la presencia de antecedentes familiares. La administración de calcio y vitamina D y los bisfosfonatos son la base del tratamiento³.

Por otra parte, la osteonecrosis primaria o idiopática se ha relacionado con fracturas por insuficiencia del hueso subcondral. A diferencia de la forma secundaria, no suelen existir factores predisponentes y está asociada al sexo femenino, a la edad avanzada y a la obesidad. La prueba diagnóstica de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN) siendo característica la hiposeñal de la médula ósea en secuencias T1 e hiperseñal en secuencias STIR o de saturación grasa T2⁴.

Presentamos el caso de una paciente con osteogénesis imperfecta, que debutó como osteonecrosis múltiples. En nuestro conocimiento, es el primer caso descrito en la literatura de esta forma de presentación de la enfermedad. Se analiza el tratamiento administrado y la evolución de la paciente.

Presentación del Caso

Mujer de 47 años, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas a fármacos, ni enfermedades médicas relevantes. Acudió al hospital en enero de 2010 por presentar dolor en tobillo derecho de un año de evolución, que aumentaba con la carga y se acompañaba de signos flogóticos. Se realizó una gammagrafía ósea y una RMN que objetivó un intenso edema óseo con severa pérdida de densidad mineral, sugestivo de osteonecrosis del astrágalo con derrame articular asociado (Figura 1A). Se inició tratamiento con pamidronato intravenoso, pero la paciente presentó fiebre alta tras la infusión por lo que se suspendió su administración. Se pautó tramadol, diclofenaco y tratamiento rehabilitador, sin evidente mejoría del dolor. En septiembre de 2010 refiere dolor intenso en región inguinal derecha, que aumentaba con la deambulación. Se realizó una RMN de ambas caderas observándose una necrosis avascular de la cabeza femoral derecha, estadio I-II de la clasificación de FICAT (Figura 1C). Se inició tratamiento con gabapentina oral (600 mg/8 horas), y se remitió a la unidad de metabolismo óseo. En la exploración física en nuestra consulta llamaba la atención la presencia de escleras azuladas (Figura 2). Reinterrogada la paciente, señalaba que su madre había presentado múltiples fracturas desde los 49 años, que la mantenían inmovilizada. Un hermano y dos tías maternas tam-

bién habían padecido fracturas de cadera precoces. La densitometría mostró una osteoporosis grave en las tres localizaciones habituales (columna lumbar: T-score=-3, Z-score=-1,8; cuello femoral: T-score=-3,1, Z-score=-2,3 y cadera total: T-score=-2,7, Z-score=-2,0). La calciuria era de 336 mg/dl, los niveles de 25(OH) vitamina D de 11 ng/ml y la PTH intacta, de 49 pg/ml. Los marcadores de remodelado óseo estaban elevados de forma franca (CTX: 1,036 ng/ml). Dados los hallazgos clínicos y los antecedentes familiares, se estableció el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I. La audiometría mostró una mínima caída en los tonos agudos. Se inició tratamiento con calcio (1.000 mg/día), vitamina D (800 UI/día) y risedronato (35 mg/semana), en enero de 2011. En marzo de ese año, se cambió el risedronato por teriparatida subcutánea (20 mcg/día) debido a intolerancia digestiva. En mayo de 2011, una RMN de control mostró una franca disminución del edema óseo y del derrame articular del tobillo así como del edema medular en la cadera derecha (Figura 1B y 1D). La paciente cumplió 24 meses de teriparatida sin complicaciones y con progresiva mejoría clínica. Los marcadores de formación se mantuvieron elevados durante el tratamiento (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 -PINP-: 45 ng/ml; osteocalcina: >100 ng/ml), así como los niveles de 25(OH) vitamina D. En marzo de 2013 se inició tratamiento con denosumab (60 mg/6 meses), presentando la paciente una evolución clínica y radiológica satisfactoria. En la última consulta, en enero de 2015, los marcadores de remodelado estaban suprimidos (PINP: 5,8 ng/ml; telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 -CTX-: <0,030 ng/ml) y los niveles de 25(OH) vitamina D son de 31 ng/ml. La densidad mineral ósea (DMO) de control no se redujo significativamente respecto a la basal (columna lumbar: T-score=-3,1 y Z-score=-1,5; cuello femoral: T-score=-3,2 y Z-score=-2; cadera total: T-score=-3 y Z-score=-2), pero la paciente no había sufrido ninguna fractura ni osteonecrosis en el seguimiento.

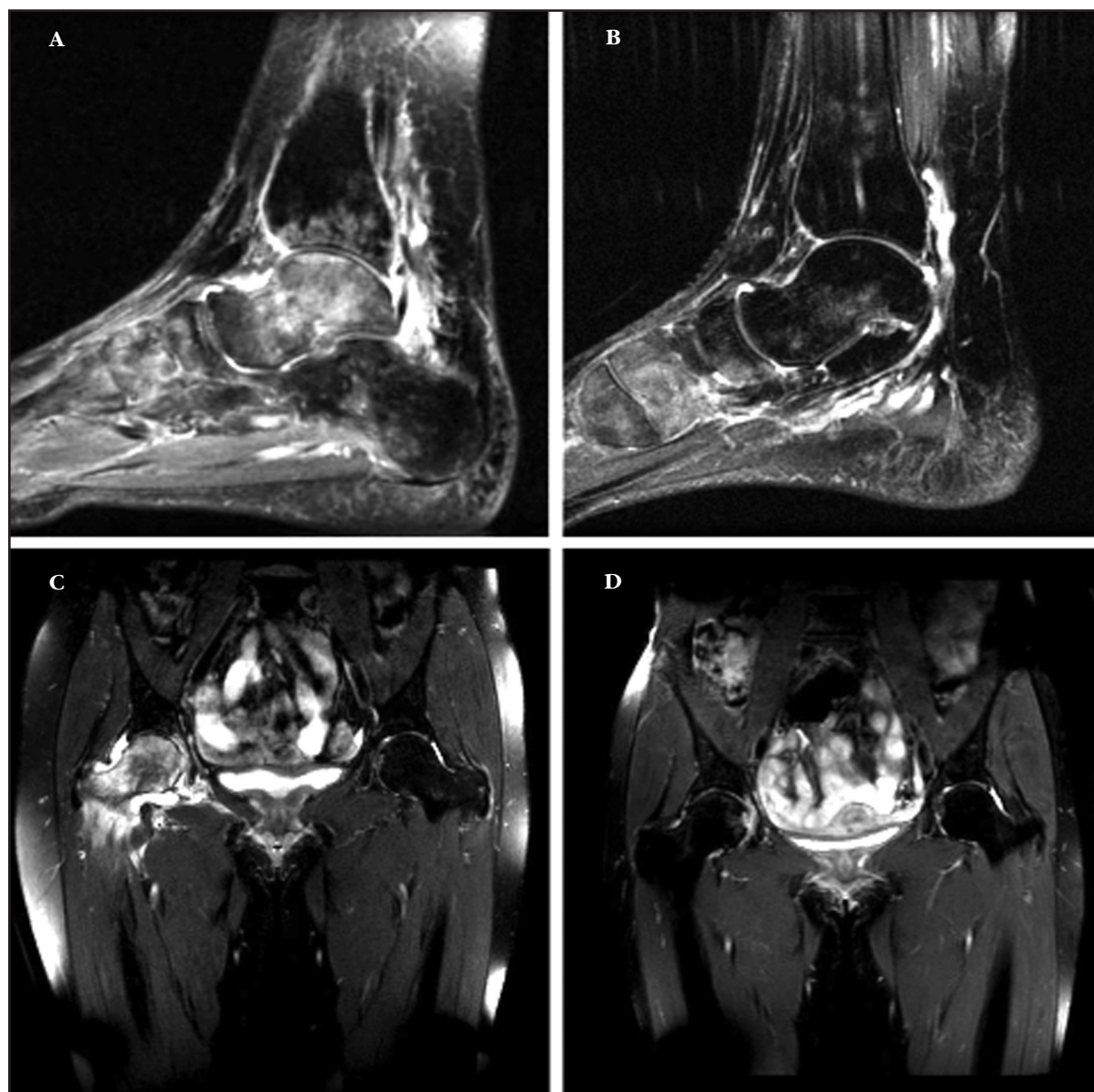
Discusión

La osteogénesis imperfecta es la enfermedad congénita más frecuente del tejido óseo¹. Creemos que nuestro caso tiene especial interés tanto por la forma infrecuente de presentación (osteonecrosis de tobillo y de cadera) como por la respuesta clínica y radiológica al tratamiento recibido.

La osteonecrosis se interpretó como primaria, dado que la paciente no presentaba factores predisponentes ni había recibido ningún tratamiento con influencia ósea. No podemos descartar, como hipótesis, que la osteonecrosis pudiera haber sido secundaria a su OI, teniendo en cuenta que las alteraciones microscópicas del hueso trabecular características de esta enfermedad genética, podrían asociarse con lesiones de origen isquémico típicas de la osteonecrosis.

En nuestra paciente, debido a su osteoporosis grave, se inició tratamiento con bisfosfonatos, que hubo que retirar por reacción adversa (pamidronato) o intolerancia digestiva (risedronato). Por ello, se administró una combinación secuencial de

Figura 1. RMN de tobillo y de cadera derechos. Osteonecrosis de astrágalo con edema óseo asociado, antes (panel A) y después del tratamiento (panel B). Necrosis avascular de cabeza femoral derecha con edema medular (panel C) y tras tratamiento (panel D)



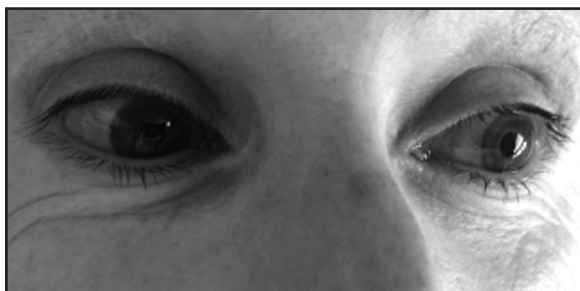
teriparatida y denosumab, con excelente respuesta clínica y radiológica de su osteonecrosis.

Los bisfosfonatos son la primera opción de tratamiento en la OI, y aunque en niños está demostrada su eficacia, los estudios en adultos son escasos⁵. En términos generales, el tratamiento es el mismo que el de la osteoporosis, si bien hay que tener en cuenta que la fisiopatología de ambas enfermedades es distinta. Mientras en la osteoporosis predomina una pérdida de masa ósea, en la OI prevalece una alteración de la matriz ósea, lo que podría explicar la falta de eficacia de estos fármacos respecto a la prevención de fracturas, en algunos casos de OI⁶.

En este sentido, las alternativas terapéuticas de las que disponemos son escasas. El empleo de teriparatida en las formas leves de OI ha sido sugerido en algún trabajo, aunque sin datos concluyen-

tes. Así, Orwol *et al.* analizaron la eficacia de dicho fármaco en adultos con OI tipo I, observando un incremento significativo de la DMO lumbar y de cadera, aunque no se observaron diferencias en el riesgo de fractura con el grupo que recibió placebo⁷. Gatti *et al.*, estudiaron 13 mujeres postmenopáusicas con OI que habían recibido tratamiento con neridronato durante 2 años y habían padecido una fractura durante ese tiempo. Se les administró teriparatida durante 18 meses, observándose un aumento significativo, respecto al valor basal, de la DMO en columna lumbar pero no en cadera, datos similares a los encontrados en nuestra paciente. Los autores sugieren la posibilidad de que el tratamiento con teriparatida no sea tan eficaz, en términos de aumento de la DMO, como en el caso de la osteoporosis postmenopáusica o la senil⁸.

Figura 2. Escleras azuladas



En el momento actual, se están evaluando fármacos biológicos para el tratamiento de la OI, como el denosumab o los anticuerpos antiesclerostina, así como terapias génicas o basadas en células madre⁹.

Respecto al tratamiento con denosumab, hay estudios realizados en niños con OI tipo VI. Esta entidad se caracteriza por una mutación autosómica recesiva en el gen *SERPINF1*, que conduce a una activación de los osteoclastos por la vía RANK/RANKL, lo que ha llevado a usar el denosumab como alternativa al tratamiento con bisfosfonatos en los pacientes que tenían una pobre respuesta¹⁰.

Nuestra paciente presentó una buena evolución clínica, con estabilidad de la DMO y una respuesta congruente de los marcadores de remodelado, tras la pauta de teriparatida y posteriormente denosumab. Además, la osteonecrosis en la cadera también mejoró en los controles radiológicos realizados.

A la luz del caso comunicado y de la revisión de la literatura, el empleo de teriparatida seguido

de denosumab en pacientes con OI e intolerancia o efectos adversos de los bisfosfonatos, podría tenerse en consideración.

Bibliografía

1. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet* 2011;155:943-68.
2. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet* 2014;164:1470-81.
3. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2272-82.
4. Guillermo Fernández-Cantón. Del edema de la médula ósea a la osteonecrosis. Nuevos conceptos. *Reumatol Clin* 2009;5:223-7.
5. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010;87:120-9.
6. Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol* 2014;171:79-90.
7. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2014;124:491-8.
8. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int* 2013;93:448-52.
9. Millington-Ward S, McMahon HP, Farrar GJ. Emerging therapeutic approaches for osteogenesis imperfecta. *Trends Mol Med* 2005;11:299-305.
10. 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;12:183-8.