

A propósito de un caso. Osteogénesis imperfecta tipo III en mujer adulta. Diez años de tratamiento con bifosfonatos ¿Y ahora qué?

Carmen Pérez-Blanco, Isabel Pavón-de-Paz, Cristina Navea-Aguilera, Jose Antonio Rosado-Sierra, Diego García-García
Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España

Recibido: 01/04/2017
Aceptado: 10/04/2017
En línea: 31/08/2017

Citar como: Pérez-Blanco C, Pavón-de-Paz I, Navea-Aguilera C, Rosado-Sierra JA, García-García D. A propósito de un caso. Osteogénesis imperfecta tipo III en mujer adulta. Diez años de tratamiento con bifosfonatos ¿Y ahora qué? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Ago); 2(2): 78-79.

Autor para correspondencia: Carmen Pérez Blanco. perezblanco@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Osteogénesis imperfecta
- ▷ Tipo III
- ▷ Bifosfonatos
- ▷ Ácido zoledrónico

Keywords

- ▷ *Osteogenesis imperfecta*
- ▷ *Type III*
- ▷ *Bisphosphonates*
- ▷ *Zoledronic acid*

Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria que agrupa defectos del tejido conectivo que causan fragilidad y deformidades óseas. La baja densidad mineral ósea y la alta incidencia de dolor óseo y fracturas obliga a plantear tratamiento dirigido antirresortivo, siendo los bifosfonatos el tratamiento de elección. La eficacia de estos tratamientos está claramente establecida en la infancia, pero no así en la edad adulta. Se presenta el caso de una mujer de 35 años con OI tipo III, que había sido tratada durante diez años con ácido zoledrónico intravenoso. El caso permite revisar los tratamientos empleados hasta la fecha.

Abstract

The Osteogenesis Imperfecta (OI) is a hereditary disease that groups connective tissue disorders, which later cause fragility and bone deformities. Low bone mineral density and high incidence of bone pain and fractures require the application of antiresortive targeted treatment, where bisphosphonates are the best treatment. We report the case of a 35-year-old female with type III OI who had been treated for ten years with intravenous zoledronic acid. This case allows for the revising of the treatments used to date.

Puntos destacados

- ▷ Exponemos la dificultad del manejo de la OI en adultos y la práctica ausencia de evidencia científica, especialmente en pacientes tratados durante varios años. Hacemos una breve revisión de los tratamientos empleados y el manejo que hacemos en estos casos.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria heterogénea (fenotípica y molecularmente) que agrupa defectos del tejido conectivo que causan fragilidad y deformidades óseas¹, siendo el tipo III la más severa entre los supervivientes.

La baja densidad mineral ósea (DMO) unido a la alta incidencia de dolor óseo y fracturas obliga a plantear tratamiento dirigido antirresortivo, siendo los bifosfonatos el tratamiento de elección. Aunque la eficacia de estos tratamientos está claramente establecida en la infancia, no es así en la edad adulta.

Historia clínica

Se presenta el caso de una mujer de 35 años, en silla de ruedas desde los 5 años (22 fracturas hasta entonces). No presentaba antecedentes familiares de la enfermedad y tenía una hija sana y un hijo afectado. A la exploración física destacaba: peso 58.7 kg, talla 1.26 m, escleras azules, hiperlaxitud ligamentosa, cifosis dorsal aumentada y deformidad en antecurvatum de ambas tibias. Manifestaba dolor óseo generalizado, sobre todo en columna.

Así, se hizo el diagnóstico de OI tipo III y se realizó estudio genético (positivo para mutación del gen COL1A2 en c.3527-1G > C). Se solicitó estudio analítico con calcio, fósforo, PTH y vitamina D normales. La densitometría inicial mostraba datos de osteoporosis (Tabla 1). El ecocardiograma mostraba raíz aórtica de tamaño límite y el resto de las pruebas (audiometrías, radiografía cervical y de tórax, ecografía de abdomen y pruebas de función respiratoria) fueron normales. Tras firmar consentimiento informado, se inició tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg intravenoso, sin efectos secundarios durante el procedimiento, presentando pocos días después mejoría del dolor óseo.

	T-score columna lumbar (L2-L4)	T-score cuello fémur izquierdo
Marzo 2005	-3.21	-3.15
Octubre 2006	-3.01	-3.34
Junio 2009	-2.27	
Enero 2013	-1.99	-2.84
Julio 2014	-2.06	-2.53
Febrero 2015	-2.18	-2.5

Tabla 1. Evolución de DMO medida por densitometría

Evolución

Desde entonces la paciente ha recibido 13 dosis de este fármaco durante 10 años de seguimiento, habiendo presentado un aplastamiento vertebral T10-T12 y dos fracturas de fémur durante el seguimiento. A pesar de la mejoría en las densitometrías en 2015, la paciente se quejaba de dolor óseo generalizado por lo que se interconsultó con la Unidad del Dolor.

Tras diez años de tratamiento no existe evidencia científica de la actitud terapéutica a seguir en esta paciente.

Discusión y conclusiones

Hasta hace diez años se consideraba la OI como una enfermedad causada por defectos exclusivamente en el gen del colágeno tipo 1 (Sillence en 1971 clasificó en 4 tipos en función del fenotipo), hasta que han sido descubiertos defectos en otros genes implicados en la formación del colágeno (actualmente se conocen 17).

Además del hueso, también están afectados otros tejidos en donde el colágeno tipo 1 es el principal componente de la matriz extracelular². Por este motivo hay que descartar y hacer seguimiento de comorbilidades asociadas³: valvulopatías, hipoacusia neurosensorial y de transmisión, cálculos renales y biliares, impresión basilar y compresión de nervios craneales; siendo la principal causa de morbimortalidad las anomalías en la función pulmonar⁴.

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida reduciendo el dolor y el número de fracturas, y así favorecer también su independencia. Se debe abordar: abandono del hábito tabáquico, evitación del exceso de alcohol, ejercicio moderado diario, mantenimiento de normopeso y aporte adecuado tanto de calcio como de vitamina D.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los bifosfonatos son el de elección, excepto en OI tipo VI que es el denosumab.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea y del recambio celular óseo, produciendo: aumento de la DMO, disminución del número de fracturas (sólo demostrado en niños) y del dolor; y por tanto, aumento de la movilidad. Los más usados son el pamidronato y el ácido zoledrónico, los dos de forma intravenosa, ofreciendo éste último ventajas frente al primero (una única dosis comparado con dos dosis en dos días consecutivos; e intervalo posológico más largo), aunque existen también bifosfonatos orales.

Entre los efectos adversos destacan: cuadro pseudogripal (infusión intravenosa), molestias digestivas (oral), osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de huesos largos. Esta última complicación se asocia de forma estrecha con la

dosis acumulada (los bifosfonatos tienen una vida media dentro del hueso de 10 años aproximadamente) al impedir la remodelación del hueso, motivo por el que se recomienda en niños hacer un descanso terapéutico, desconociendo el momento adecuado para hacerlo.

A continuación se exponen los resultados de algunos trabajos realizados en adultos y el uso de fármacos antiresortivos.

En un estudio, 23 hombres y 23 mujeres premenopáusicas (tipos I, III y IV) fueron aleatorizados para recibir neridronato 100 mg intravenoso cada 3 meses o no tratamiento (ratio 2:1) durante un año, recibiendo ambos grupos tratamiento durante el segundo año. La DMO aumentó de forma significativa en el grupo de tratamiento⁵.

En otro estudio observacional, 90 adultos con OI (tipos I, III y IV) fueron tratados con pamidronato iv (n=28), alendronato oral (n=10), risedronato oral (n=17) o no tratados (n=35) durante una media de 52 meses. La DMO aumentó de forma significativa por año de tratamiento en todos los tipos de OI tratados con pamidronato, y solo en los tipo I tratados con bifosfonatos orales. La tasa de fracturas disminuyó solo en los tipos III y IV tratados con pamidronato⁶.

En otro estudio realizado con 60 pacientes (52 completaron el estudio) aleatorizados a recibir alendronato 70 mg oral semanal o ácido zoledrónico, 5 mg intravenoso anual (2:1) durante 2 años, la DMO se elevó de forma equivalente en ambos grupos. La incidencia de fracturas clínicas disminuyó en ambos grupos (p < 0.05)⁷.

Existe un estudio con teriparatide en el que 79 adultos con OI fueron aleatorizados a recibir 20 µg del fármaco o placebo durante 18 meses, en un ensayo doble ciego, en el que aquellos pacientes con enfermedad más leve experimentaron un incremento de DMO, sin demostrar mejoría en pacientes afectados con los tipos III y IV⁸.

Así, se decidió iniciar tratamiento con teriparatide en octubre de 2016, a la espera de resultados.

En definitiva, son necesarios más estudios con estos fármacos (particularmente bifosfonatos) en pacientes de edad adulta con mismo fenotipo y con un tiempo de seguimiento mayor para evaluar la eficacia (a nivel de reducción de dolor y fracturas) y seguridad, así como de otros posibles tratamientos encaminados a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 2016 Apr;387(10028):1657-71.
- Sinikimpu JJ, Ojaniemi M, Lehenkari P, et al. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury*, 2015 Aug;46(8):1440-6.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008 Jun;9(2):153-60.
- Golshani KR, Ludwig MR, Cohn PL, et al. Osteogenesis Imperfecta. *Del Med J*, 2016 Jun;88(6):178-85.
- Adami S, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18:126.
- Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, et al. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010; 87:120.
- Xu XJ, Ma DD, Lv F, et al. The clinical characteristics and efficacy of biphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract* 2016 Aug 2.
- Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):491-8.