

EDITORIAL

LAS ENFERMEDADES RARAS QUE AFECTAN AL ESQUELETO.

El término de "rara" con el que se conocen las enfermedades poco prevalentes proviene del uso de *rare* de los países de habla inglesa, que implica algo que es inusual, no muy frecuente o no común, incluyendo cierta connotación positiva: ...*a rare talent*. En nuestro idioma también tiene ese sentido estadístico, pero al mismo se le suele agregar una connotación cualitativa negativa que señala aquello que es extraño, extravagante, o inesperado. El término puede entonces no resultar simpático para los pacientes e inducir cierto desinterés entre los profesionales; sin embargo ya ha sido impuesto por los anglosajones y es hoy utilizado en todas las culturas para definir a las enfermedades que ocurren en poblaciones minoritarias.

Más allá de lo lingüístico, la categorización de **rara** de una enfermedad está dada principalmente por cuestiones económicas. Los individuos afectados son pocos y no alcanzan a demandar una atención socio-sanitaria de la misma calidad que el resto de la población. Por ello suelen carecer de diagnósticos y tratamientos específicos, no tienen prioridad sanitaria, ni promueven el interés en los eventos médicos, ni en los medios periodísticos.

Esto genera en el afectado una situación de aislamiento y desesperanza que se describe como la situación más injusta en materia de atención médica, y que debe intentar resolverse a contrapelo de los balances sociales de ofertas y demandas. En ese sentido las iniciativas de todos los sectores ligados a la salud es necesaria.

La AAOMM tradicionalmente le ha brindado espacio en sus congresos y publicaciones a la información sobre varias de estas condiciones raras. En el programa de la reunión anual del año 2007 se incluyó un simposio completo sobre "Enfermedades Huérfanas del Esqueleto", organizado por la Dra. Muriel Parisi, del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires, y la participación de destacados especialistas del país. El propósito de la reunión fue el de actualizar al médico asistencial en las experiencias y procedimientos recomendables para estos casos. Pero además el simposio tuvo la feliz idea de brindarle un espacio a las Organizaciones Civiles de Enfermedades Raras, en la ocasión la Fundación GEISER, que revela a los numerosos reclamos que están hoy relegados, y aporta propuestas de cooperación, aspectos importantes para el conocimiento de los médicos e investigadores con compromiso social.



En congruencia con esa iniciativa **Actualizaciones en Osteología** dedica el presente número a nuevos aportes relacionadas con las enfermedades raras del esqueleto humano. Renueva así su compromiso institucional con la comunidad y con sus lectores interesados en las necesidades sociales y sanitarias de su ambiente.

Para quien pueda considerar como elitista o caprichoso invertir su tiempo en adquirir conocimientos en enfermedades raras, bastaría simplemente en extrapolar las cifras europeas que señalan que 8% de la población general está expuesto a alguna de las tantas variedades de enfermedades raras. Ciertamente, una enfermedad rara es de hallazgo ocasional para el no especialista, pero el conjunto de todas ellas constituye una inmensa minoría y que si no se la percibe es justamente por la falta de prioridad a la hora de pensar en los diagnósticos tempranos. En Latinoamérica, el médico generalista tiene más probabilidad de recibir a un portador de enfermedad rara en su consultorio (aproximadamente hay 3 millones de casos en la Argentina) que a un afectado por la enfermedad de Chagas (alrededor de 1,7 millones de casos); sin embargo, el espacio dedicado a unas y otra es actualmente muy diferente.

Abrimos estas páginas de **Actualizaciones en Osteología** con el convencimiento de brindar a los lectores un material original y práctico para la formación integral del lector interesado.

EMILIO J. A. ROLDÁN

Miembro del Comité Editorial
de Actualizaciones en Osteología.

MANIFESTACIONES ESQUELÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Silvina R. Mastaglia,^(1,2,*) Beatriz Oliveri^(1,3).

1) Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

2) Becaria Post-doctoral del CONICET.

3) Investigadora del CONICET.

Resumen

La enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) es el trastorno lisosomal más frecuente observado en clínica médica. Es causado por un déficit congénito de la enzima glucocerebrosidasa. Se caracteriza por un proceso crónico, multisistémico y heterogéneo. El 80% de los pacientes presentan compromiso óseo: necrosis avascular, fracturas, deformidad en matraz de Erlenmeyer, lesiones líticas, dolor y crisis óseas, osteopenia y osteoporosis siendo estas dos últimas asociadas a un incremento del remodelamiento óseo. El tratamiento de elección para la EG1 es la administración de la terapia enzimática de reemplazo (TER) (imiglucerasa). Las metas terapéuticas de la TER son: disminuir o eliminar el dolor óseo, prevenir las crisis óseas, la osteonecrosis y el colapso articular subcondral y mejorar la densidad mineral ósea (DMO). El dolor óseo revierte a corto plazo pero se requiere de mayor tiempo para normalizar los valores de DMO. Los bifosfonatos pueden usarse como terapia adyuvante para el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis secundarias a esta enfermedad, obteniéndose a corto plazo un incremento de la DMO.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher tipo 1, osteopenia, osteoporosis, manifestaciones óseas, terapia enzimática de reemplazo, bifosfonatos.

SKELETAL MANIFESTATIONS OF GAUCHER DISEASE TYPE 1.

Summary

Type 1 Gaucher Disease (GD1) is the most frequent lysosomal disorder. It is caused by a congenital deficit in glucocerebrosidase, and is a clinically heterogeneous chronic disorder

of multisystemic nature. Eighty percent of patients present bone involvement, avascular necrosis, fractures, Erlenmeyer flask deformity, lytic lesions, pain and bone crises, osteopenia and osteoporosis; the latter are both associated with an increase in bone remodeling. The treatment of choice for GD1 is enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase. The aim of ERT is to decrease or eliminate bone pain, prevent bone crises, osteonecrosis, and collapse of the subcondral joint, and improve bone mineral density (BMD). Bone pain disappears shortly after treatment onset, but long-term treatment is required to normalize BMD. Bisphosphonates can be used as adjuvant therapy for treatment of secondary osteopenia and osteoporosis associated with the disease, resulting in increased BMD in the short-term.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente producida por la deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa.¹ Esta deficiencia conduce a la acumulación del glucocerebrósido (glucosilceramida) principalmente en los lisosomas de los macrófagos que se transforman en células de depósitos, conocidas comúnmente como "células de Gaucher". Estas células se acumulan en diferentes órganos como el hígado, bazo, médula ósea, hueso, pulmón y, ocasionalmente, los ganglios linfáticos, constituyendo una patología multiorgánica.

La EG es una enfermedad clínicamente heterogénea en donde clásicamente se distinguen tres fenotipos principales:

* Dirección postal: Av. Córdoba 2351, (1120) Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: silvinamastaglia@hotmail.com



- Tipo 1: Enfermedad no neuronopática.
- Tipo 2: Enfermedad neuronopática aguda.
- Tipo 3: Enfermedad neuronopática crónica.

Entre 63 y 94% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) presentan compromiso óseo esquelético clínico-radio-lógico producto de la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher. Al menos tres procesos son responsables de las manifestaciones esqueléticas observadas en esta enfermedad:²

- **Enfermedad focal:** osteonecrosis y osteosclerosis, asociados a los infartos ocasionados por las células de Gaucher.
- **Enfermedad local:** la deformidad de los huesos largos que ocurre generalmente en

las áreas adyacentes a la infiltración de la médula ósea.

- **Osteopenia generalizada:** disminución de la densidad mineral ósea (DMO) tanto del hueso cortical como trabecular.

Las manifestaciones óseas focales y locales mencionadas anteriormente se producen a partir de la acumulación de las células de Gaucher en la médula ósea. Los mecanismos involucrados en la génesis de la osteopenia/osteoporosis relacionada a la EG hasta la fecha no se han establecido fehacientemente.

Las manifestaciones esqueléticas de la EG1 se resumen en la **Tabla 1**.

TABLA 1: Manifestaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher tipo 1	
COMPLICACIÓN	DESCRIPCIÓN
OSTEOPENIA	<i>Afecta tanto hueso cortical como trabecular.</i>
DEFORMIDAD EN MATRAZ DE ERLLENMEYER	<i>Es un ensanchamiento exagerado del extremo inferior de un hueso largo y afecta comúnmente el fémur distal.</i>
OSTEONECROSIS	<i>Es la complicación más severa de la EG1. Se asocia con dolor severo, disminución del rango de movimiento, fracturas patológicas y colapso articular.</i>
CRISIS ÓSEAS	<i>Se caracterizan por dolor óseo severo, consecuencia del edema dentro de la cavidad ósea. Se asocia con fiebre elevada, calambres, discapacidad completa, elevación de glóbulos blancos.</i>
DOLOR ÓSEO	<i>Puede ser leve e inespecífico, o intenso y localizado.</i>
FRACTURAS PATOLÓGICAS	<i>Edad ósea retrasada y baja talla.</i>
RETARDO DEL CRECIMIENTO	<i>Asociadas a osteopenia, osteonecrosis, lesiones líticas y crisis óseas.</i>

Los datos aportados por el Registro Internacional de EG^{3,4} muestran que los síntomas más frecuentes en este grupo de pacientes son: dolor (66%), crisis óseas (29%), necrosis avascular (34%), infartos óseos (35%) y fracturas (28%). Las manifestaciones osteo-radio-lógicas incluyen: deformidad en frasco de Erlenmeyer (52%), osteopenia (42%), infiltración medular (41%), necrosis avascular (27%), infartos (25%), fracturas (15%), lesiones líticas (9%). Estas manifestaciones están asociadas a una gran morbilidad, impactando directamente sobre la calidad de vida del paciente. El 20,8% de 602 pacientes con EG1 presentaban algún grado de dificultad para movilizarse; 12,0% referían dificultad para caminar (el 7,1% requerían dispositivos de soporte, y el 1,2% sillas de ruedas). Por lo tanto es importante el abordaje multidisciplinario del paciente para que el médico tratante –además de considerar los aspectos hematológicos y las complicaciones viscerales propias de la enfermedad–, evalúe y prevenga la afectación del metabolismo mineral, la densidad mineral ósea y otras manifestaciones esqueléticas en este grupo de pacientes.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA, COMPOSICIÓN CORPORAL Y MARCADORES DE REMODELAMIENTO ÓSEO

La osteopenia y osteoporosis son una de las manifestaciones esqueléticas más frecuentes de observar en los pacientes. La DMO en la EG1 ha sido evaluada por resonancia nuclear magnética (RNM), tomografía computada (TC) y por el método de absorciometría de doble haz de rayos X (DXA), evidenciándose una disminución significativa de la DMO en columna lumbar y en otros sitios esqueléticos comparada con los sujetos sanos de igual sexo y edad.⁵⁻⁷ Múltiples causas de disminución de la DMO se han postulado, aunque los mecanismos no se han establecido aún. Se ha asociado la disminución de la DMO con hepatomegalia y esplenectomía en algunos trabajos aunque no en todos.^{8,9} Pastores *et al.* comunicaron que los pacientes con EG1 esplenectomizados presentaban menor DMO comparados con aquéllos con bazo intacto. El mismo grupo encontró que los pacientes con

hepatomegalia mayor a dos veces el tamaño normal mostraban menor DMO de radio y cuello femoral. Probablemente la influencia del tamaño hepático y el antecedente de la esplenectomía reflejen el grado de infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher.⁸

Los estudios de histomorfometría revelaron una arquitectura ósea anormal con pérdida de conectividad del hueso trabecular; aumento de la porosidad e incremento del número de osteoclastos.¹⁰ Estudios de células de Gaucher en cultivos mostraron un incremento en la secreción de interleuquinas (IL) principalmente IL-6 –la cual estimula la resorción ósea– y de IL-10 –inhibidora de la actividad osteoblástica–, aunque este hallazgo no fue confirmado por otros autores.¹¹⁻¹⁴

La composición corporal es otro factor determinante de la DMO.¹⁵⁻¹⁷ Existe poca información en la literatura sobre la composición corporal en pacientes con EG1. Nuestro grupo estudió nueve pacientes con diagnóstico de EG1 (5 mujeres y 4 hombres) con una edad promedio de $26,9 \pm 6,9$ años y un índice de masa corporal (IMC) de $19,9 \pm 1,8$ kg/m² que recibían terapia enzimática de reemplazo (TER) con imiglucerasa, en una dosis promedio de 53 ± 13 IU/kg cada 2 semanas durante $4,9 \pm 3,7$ años.¹⁸ Todos los pacientes presentaron antecedentes de afectación esquelética previo a la administración de TER: dolor inespecífico (9/9), episodios de crisis óseas (5/9), fracturas osteoporóticas (2/9), necrosis avascular de cadera (3/9).

El análisis de la DMO de esqueleto total (ET) y composición corporal de cuerpo entero [masa grasa (MG), masa magra (MM), contenido mineral óseo (CMO)] mostró que los pacientes con EG1 presentaban menor DMO en ET ($1,048 \pm 0,079$ vs. $1,199 \pm 0,088$ g/cm²; $p < 0,01$), MG ($8,983 \pm 3,493$ vs. $1,463 \pm 4,082$ g; $p < 0,001$), MM ($40,293 \pm 8,977$ vs. $49,685 \pm 7,741$ g; $p > 0,01$) y CMO ($2,175 \pm 477$ vs. $2,902$ g; $p < 0,001$) comparada con el grupo control del mismo sexo y edad. En ambos grupos el único parámetro de la composición corporal que correlacionó positivamente con la DMO fue la masa magra. La evaluación del remodelamiento óseo se realizó a través de la determinación de los niveles de



crosslaps sérico (CTXs) como marcador de resorción ósea y de osteocalcina (BGP) como marcador de formación ósea. Los pacientes con EG1 presentaron niveles mayores de CTXs que el grupo control (677 ± 293 vs. 433 ± 180 ng/l; $p < 0,02$). En cambio no se observaron cambios estadísticamente significativos cuando se compararon los niveles de BGP en ambos grupos. Estos hallazgos son coincidentes con los de Fiore *et al.* Que mostraron niveles de BGP normales, y aumento de piridinolina y desoxipiridinolina, estos últimos marcadores de resorción ósea.¹⁹ Sin embargo, Drungan *et al.* observaron que los pacientes con EG1 presentaban una reducción significativa de todo el remodelamiento óseo con una disminución mayor de los niveles de los marcadores de formación ósea (de 2,5 veces en los niveles séricos de BGP) con respecto a los de resorción (de 2 veces en CTXs sérico) comparados con el grupo control.²⁰ Como conclusión, los resultados varían de acuerdo al marcador de remodelamiento estudiado, pero mostrando un desacople entre una mayor resorción y una menor formación ósea.

MANIFESTACIONES ÓSEAS y TERAPIA ENZIMÁTICA DE REPLAZO (TER): RESPUESTA TERAPÉUTICA.

El tratamiento de elección para la EG1 es la administración de la TER (imiglucerasa obtenida por técnica de ADN recombinante). El mecanismo de acción de la glucocerebrosidasa es catalizar la hidrólisis de los glucocerebrósidos en el interior de los lisosomas de los macrófagos. La severidad de las complicaciones esqueléticas de la EG es consecuencia directa de la infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher. La TER contribuye a reducir su número a partir de la remoción de las células de Gaucher. Las metas terapéuticas del tratamiento con TER sobre el compromiso óseo son:

- 1- Disminuir o eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento.
- 2- Prevenir las crisis óseas.
- 3- Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral.
- 4- Mejorar la densidad mineral ósea:

- En pacientes pediátricos: alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal e incrementar la DMO cortical y trabecular al segundo año.
- En pacientes adultos: incrementar la DMO entre el tercer y quinto año.

La respuesta terapéutica es temporalmente variable para cada una de las manifestaciones esqueléticas consideradas. Belmatoug y Billette comunicaron una reducción o desaparición del dolor óseo dentro de los 3-4 meses de tratamiento en un grupo de pacientes con EG1 tratados con TER durante 14 meses de seguimiento.²¹ Sin embargo, la enfermedad ósea local (deformación ósea) y generalizada (osteopenia/osteoporosis), puede tardar años en presentar una mejoría clínicamente significativa, probablemente debido a que la respuesta de la médula ósea a TER requiera de mayor tiempo comparados con los parámetros hemáticos y viscerales.²² En el grupo de pacientes evaluados por nuestra sección –que mencionamos anteriormente–, al analizar la dosis de imiglucerasa observamos que aquellos pacientes con dosis ≥ 60 UI/kg cada 2 semanas presentaban una DMO de esqueleto total (ET) y columna lumbar (CL) mayor que aquéllos con dosis inferior a 60 UI/kg cada 2 semanas, lo cual podría indicar una respuesta ósea diferente de acuerdo a la dosis (Figura 1).²³ Wenstrup *et al.* comunicaron que se requiere un período mayor a 8 años para observar valores de DMO cercanos a la normalidad en pacientes con EG1 en tratamiento con TER (imiglucerasa), la cual tendría además un efecto dosis respuesta.²⁴ Recientemente fue aprobada una nueva droga para el tratamiento de la EG1 llamada miglustat (terapia de reducción de sustrato). Miglustat es un imino-azúcar con capacidad para reducir la síntesis de glucosilceramida por inhibición reversible de la glucosilceramida-sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de la mayor parte de los glucolípidos. Por lo tanto una reducción en la carga de sustrato, asociada con la disminución de la actividad de glucocerebrosidasa, disminuye la carga tisular de glucosilceramida.²⁵ Debido a su reciente aprobación, no se cuenta hasta la fecha con información sobre su efecto sobre las manifestaciones óseas de

la EG1 como tampoco se sabe el tiempo requerido de administración para evidenciar mejoría clínico-radiológica significativa de las manifestaciones óseas de la EG1.

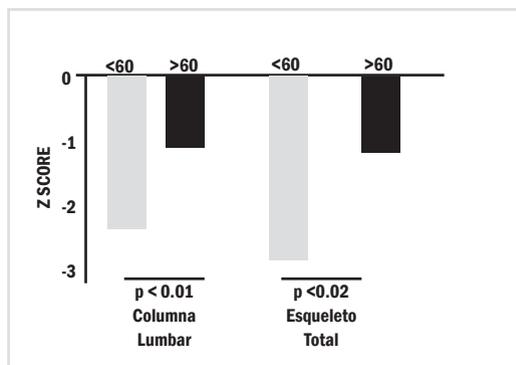


Figura 1: Valores promedio de Z-score de la densidad mineral ósea divididos según la dosis recibida de imiglucerasa (UI/kg cada 15 días).

ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 y BIFOSFONATOS.

Existe evidencia de que en la EG1 hay un incremento de la resorción ósea. Las primeras comunicaciones sobre el uso de bifosfonatos en la EG1 fueron reportes de casos clínicos. Harinck *et al.* comunicaron hace 23 años la efectividad de los bifosfonatos para el tratamiento de las manifestaciones óseas relacionada con la EG1.²⁶ La administración de pamidronato en una dosis de 600 mg/día por vía oral durante dos años a un paciente de 18 años de edad con severo compromiso óseo mostró una normalización de los marcadores de remodelamiento óseo asociado a una mejoría clínico-radiológica. Ciana *et al.* trataron a 5 pacientes con EG1 y severo compromiso esqueleto (3 mujeres y 2 hombre; rango de edad entre 24 y 60 años). Les administraron pamidronato endovenoso, 45 mg cada tres semanas durante tres a cinco meses. Al final del tratamiento se observó una disminución de los marcadores de resorción y formación ósea e incremento en la DMO.²⁷ Posteriormente Wenstrup *et al.* comunicaron también la efectividad del alendronato 40 mg/día durante 24 meses en 34 pacientes con diagnóstico de EG1 bajo tratamiento con TER. Al final del estudio se observó un incremento en la DMO de columna lumbar y una reducción en los marcadores de resorción

ósea.²⁸

Nuestro grupo evaluó la eficacia y seguridad de la administración de pamidronato e.v. (60 mg cada 3 meses) en tres pacientes con diagnóstico de EG1 (2 hombres y 1 mujer). El primer caso recibía TER en forma discontinua mientras que los dos casos restantes la recibían en forma continua. Los tres pacientes presentaban osteopenia severa (Z-score promedio en CL: -3,00; en ET-4,67; en CF: -1,63). Se les administró pamidronato e.v. y vitamina D₂ oral (800 UI/día) y carbonato de calcio oral (500 mg/día). Después de recibir tres dosis se observó importante incremento de la DMO (Figuras 2, 3 y 4) y reducción de los marcadores de resorción ósea, con disminución del dolor en dos de los pacientes.²⁹

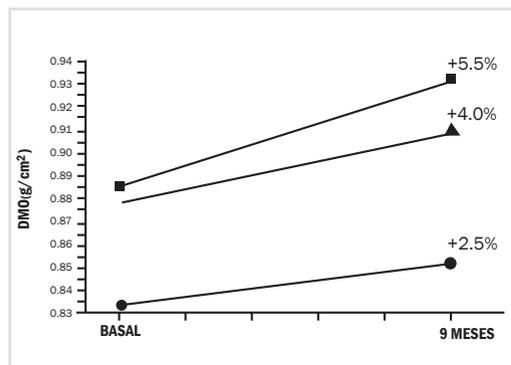


Figura 2: Porcentaje de incremento de la densidad mineral ósea de columna lumbar post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm²) de columna lumbar.

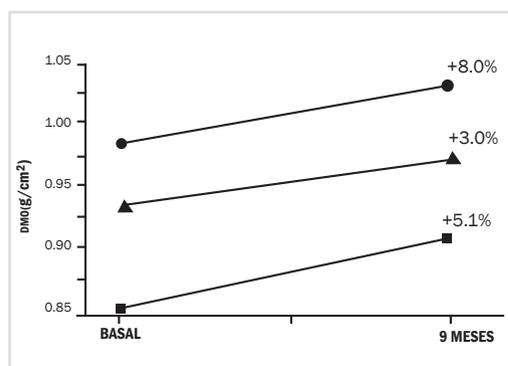


Figura 3: Porcentajes de incremento de la densidad mineral ósea de cuello femoral post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm²) de columna lumbar.

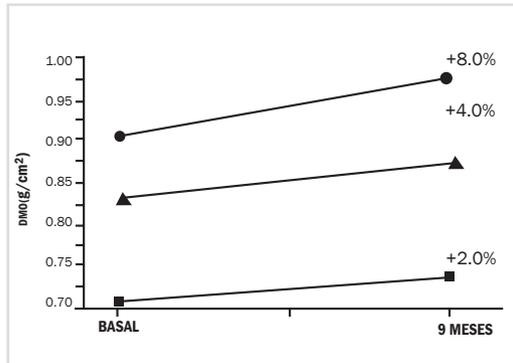


Figura 4: Porcentaje de incremento de la densidad mineral ósea de esqueleto total post-tratamiento con pamidronato e.v. 30 mg cada 3 meses: ■ caso 1; ● caso 2 y ▲ caso 3. Las líneas unen el valor basal y a los 9 meses de tratamiento de la DMO (g/cm^2) de esqueleto total.

CONCLUSIONES

La EG1 es una enfermedad multisistémica, clínicamente heterogénea y poco frecuente. Las manifestaciones esqueléticas concernientes a esta enfermedad cobran relevancia clínica a partir del alto impacto que presentan sobre la calidad de vida de los pacientes. La TER ha contribuido a mejorar los parámetros hematológicos, viscerales y el dolor óseo en un plazo menor que las otras manifestaciones esqueléticas de la enfermedad. Para observar mejoría de la osteopenia/osteoporosis se requiere mayor duración de la TER, y a veces no es completa la recuperación. Los bifosfonatos demuestran ser efectivos como terapia adyuvante.

Existen recomendaciones internacionales y locales^{30, 31} elaborados por grupos de expertos para una evaluación, seguimiento y cuidado eficiente de pacientes con EG1. Desde este espacio destacamos la importancia –con el debido respeto por el anonimato y privacidad de los pacientes–, que éstos sean incluidos en el programa del Registro Internacional de Gaucher, único medio que permitirá tener un mayor conocimiento sobre la historia natural de esta enfermedad infrecuente.

(Recibido: diciembre de 2007. Aceptado: febrero de 2008).

Referencias

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-54.
2. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Brit J Radiol* 2002; 75(suppl 1):A2-A12.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1968 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
4. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:1-8.
5. Rosenthal I, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, Doppelt S, Mankin HJ: Bone and bone marrow change in Gaucher Disease: Evaluation with quantitative CT. *Radiology* 1989; 170:143-6.
6. Lanir A, Hadar H, Cohen I, Schreiber R. Gaucher disease: Assessment with MR imaging. *Radiology* 1986; 161:239-44.
7. Ciana G, Abbobati R, Tamaro G, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:723-32.
8. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1801-7.
9. Ciana G, Martín C, Leopaldi A, et al. Bone markers alterations in patients with type 1 Gaucher disease. *Calcif Tissue Int* 2006; 72:185-9.
10. Stowns DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine (Balt)* 1985; 64:310-22.

11. Barak V, Acker M, Nisman B, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine New* 1999; 10:205-10.
12. Hollak CE, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated levels of M-CSF, Scd14, and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:201-12.
13. Gery I, Zigler JS Jr, Brady RO, Barranger JA. Selective effects of glucocerebroside (Gaucher's storage material) on macrophage cultures. *J Clin Invest* 1981; 68:1182-9.
14. Lichtenstein M, Zimran A, Horowitz M. Cytokine mRNA in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23:395-401.
15. Reid IR, Lindsay D, Plank D, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:779-82.
16. Michelakakis H, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6:120-6.
17. Proctor DN, Melton III LJ, Khola S, Crowson CS, O'Connor MK, Riggs L. Relative influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 2000; 11:944-52.
18. Parisi MS, Mastaglia SR, Bagur A, Goldstein G, Zeni SN, Oliveri B, Goldstein G, Mautalen C. Body composition and bone metabolism in young Gaucher disease type I patients treated with imiglucerase. *Eur J Med Res* 2008; 13:31-8.
19. Fiore CE, Barone R, Pennisi P, Pavone V, Riccobene S. Bone ultrasonometry, bone density, and turnover markers in type 1 Gaucher Disease. *J Bone Miner Res* 2002; 20:34-8.
20. Drugan C, Jebeleanu G, Grigorescu-Sido P, Caillaud C, Craciun AM. Biochemical markers of bone turnover as tools in the evaluation of skeletal involvement in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells* 2002; 28:13-20.
21. Belmatoug N, Billette T. Skeletal response to enzyme replacement therapy of type 1 Gaucher disease: a preliminary report of the French experience. *Sem Hematol* 1995; 32 (suppl. 1): 33-8.
22. Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Brit J Radiol* 2002; 75(suppl. 1): A25-36.
23. Oliveri B, Parisi MS, Goldstein G, Ochoa F. Study of bone mass and metabolism in Gaucher disease. Simposio Latinoamericano de Enfermedades de Depósito Lisosomal. Santiago de Chile, 2004.
24. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22:119-26.
25. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005; 80:223-9.
26. Harinck HI, Bijvoet OLM, van Der Meer JW, Jones B, Onvlee G. Regression of bone lesions in Gaucher's disease during treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate. *Lancet* 1984; 1:513.
27. Ciana G, Cuttini M, Bembi B. Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's disease and several skeletal involvements. *N Engl J Med* 1997; 337:712.
28. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104: 1253-7.
29. Mastaglia S, Degrandi M, Parisi M, Oliveri B. Rapid bone mass increase in patients with type 1 Gaucher disease (GD1) under pamidronate treatment. *Bone* 2007; 40:S1-7.
30. Weinreb N J, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: Revised recommendation on evaluation and monitoring for adult patients. *Sem Hematol* 2004; 41:15-22.
31. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher no neuronopática en la República Argentina. Buenos Aires; Genzyme Argentina, 2006.



OSTEOMALACIA TUMORAL

Muriel S. Parisi,* Beatriz Oliveri.

Investigadoras del CONICET.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La osteomalacia tumoral (OT) u osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico producido por una pérdida renal de fosfato. Es una enfermedad rara, con aproximadamente 130 casos publicados. Recientemente, se han descrito varios factores de origen óseo que participarían en el mantenimiento de la homeostasis del fósforo; en conjunto se los denomina "fosfatóninas", y el más conocido es el Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23). Ésta es una hormona proteica detectable en el suero de sujetos sanos y ha sido relacionado con la fisiopatología de tres tipos de raquitismo/osteomalacia con hipofosfatemia: dos enfermedades hereditarias (raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos asociado/a al cromosoma X [XLH], y raquitismo u osteomalacia autosómicos dominantes [ADHR]), y la OT. Los tumores asociados a la OT son de origen mesenquimático, de crecimiento lento, complejos y polimórficos. En general estos tumores son benignos, de tamaño pequeño, asintomáticos y de localización incierta; también se ha descrito el cuadro en asociación con neoplasias malignas. El diagnóstico presuntivo requiere la documentación de hipofosfatemia y de una disminución marcada en la reabsorción tubular de fósforo. Deben registrarse los antecedentes familiares, y proceder a estudios de localización del tumor: la TC y la RNM son de poca utilidad, y recientemente se ha visto la sensibilidad de centellogramas con análogos de somatostatina y del PET scan con fluorodesoxiglucosa. El diagnóstico de certeza se obtiene si se logra la reversión de la hipofosfatemia con la extracción del tumor. El tratamiento médico requiere dosis altas de fosfatos y calcitriol por vía oral, no siempre bien tolerados. Se han usado también el octreotide y el calcimimético cinacalcet. El tratamiento curativo es la remoción quirúrgica del tumor causante.

Palabras clave: osteomalacia tumoral, tumores mesenquimáticos, fosfatóninas, FGF-23, hipofosfatemia.

Summary

TUMORAL OSTEOMALACIA

Tumoral osteomalacia (TO) or oncogenic osteomalacia is a paraneoplastic syndrome secondary to renal loss of phosphate. It is a rare disease, with approximately 130 cases in the literature. Recently, several bone-derived factors have been described which participate in phosphorus homeostasis; they are called "phosphatonins" and the best known is the Fibroblastic Growth Factor 23 (FGF-23). It is a polypeptidic hormone, present in the serum of normal subjects. It has been pathophysiologically related to three types of hypophosphatemic rickets/osteomalacia: X-linked (XLH), autosomal dominant (ADHR), and TO. Tumors responsible of TO are mesenchymatic in origin, small, asymptomatic, and of uncertain localization. The syndrome has been related to malignant neoplasias as well. Diagnosis requires documentation of hypophosphatemia and low tubular reabsorption of phosphorus. A negative family history is important. CT and MRI are not very useful in the localization of the tumor. More recently whole body scans with somatostatin analogs, and PET scans using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose have shown better sensitivity. Definitive diagnosis is made when the metabolic abnormalities disappear after surgical removal of the tumor. Medical treatment is done with oral calcitriol and phosphate at high doses, which usually are not well tolerated. Some recent reports indicate the usefulness of s.c. octreotide and of an oral calcimimetic (cinacalcet). But the only definitive treatment is surgical removal of the causative tumor.

Key words: tumoral osteomalacia, mesenchymatic tumors, phosphatonins, FGF-23, hypophosphatemia.

* Dirección postal: Hospital de Clínicas, Sección Osteopatías Médicas, Av. Córdoba 2351, 8° piso, (1120) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: mparisi@hospitaldeclinicas.uba.ar

INTRODUCCIÓN

La osteomalacia tumoral (OT) u osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico producido por una pérdida renal de fosfato, que fuera descrito por primera vez en 1947 por McCrance.¹ Desde entonces, numerosos estudios clínicos y experimentales evidenciaron la existencia de uno o más factores humorales, producidos por las células tumorales, como responsables de las profundas alteraciones del metabolismo óseo y mineral características de la enfermedad.³⁻⁶ La OT es una enfermedad rara, con aproximadamente 130 casos publicados en la literatura.²

FISIOPATOLOGÍA

Pérdida renal de fosfato y metabolismo anormal de la vitamina D.

La fisiopatología básica de la OT es la presencia de hipofosfatemia secundaria a la inhibición de la reabsorción tubular de fósforo, asociado a un defecto en el metabolismo de la vitamina D que bloquea el aumento fisiológico de los niveles de calcitriol en respuesta a la disminución de los niveles de fósforo.²

Los iones fosfato juegan un papel crítico para una correcta mineralización ósea, y sus niveles plasmáticos se mantienen a través de un balance entre la absorción intestinal, el intercambio con el compartimento intracelular y el *pool* de almacenamiento óseo y la reabsorción tubular renal. La parathormona (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D) regulan estos procesos y mantienen los niveles séricos de fósforo dentro de un estrecho rango. La hipofosfatemia favorece la aparición de calcificaciones ectópicas y deterioro funcional de varios órganos, en cambio la hipofosfatemia es una causa de raquitismo/osteomalacia. Recientemente, se han descrito otros factores de origen óseo que participarían en el mantenimiento de la homeostasis del fósforo:

- El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23).
- La Glicoproteína de la Matriz Extracelular (MEPE).
- La Proteína secretada *Frizzled-Related 4* (FRP-4).
- El Factor de Crecimiento Fibroblástico 7 (FGF-7).

Estas proteínas son conocidas como fosfatoninas y producen una disminución de la reabsorción tubular de fósforo.⁶

Se ha demostrado que extractos tumorales de pacientes con OT pueden inhibir *in vitro* el transporte de fosfato, producir hipofosfatemia e hiperfosfatemia *in vivo* e inhibir la actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa renal.⁷⁻⁹

El estudio de los genes que se encuentran altamente expresados en los tumores asociados a la OT llevó a la identificación del gen del FGF-23, posterior clonado y caracterización del FGF-23 como posible fosfatonina.¹⁰ El FGF-23 es una hormona proteica detectable en suero de sujetos sanos.² Ha sido relacionado con la fisiopatología de tres tipos de raquitismo/osteomalacia con hipofosfatemia: dos enfermedades hereditarias (raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico/a asociado/a al cromosoma X [XLH], y raquitismo/osteomalacia autosómico/a dominante [ADHR])^{11,12} y la OT.⁵ El gen responsable de XLH ha sido clonado, posicionado y nombrado gen regulador de fosfato con homología a endopeptidasas en el cromosoma X (*PHEX*). Este gen codificaría una endopeptidasa relacionada con la metabolización del FGF-23, su mutación inhabilitaría la enzima para clivar y así inactivar al FGF-23. A su vez, la mutación del gen FGF23, cuyo producto es una variante del FGF-23 que carece de la zona de clivaje a través de la cual se inactiva a la proteína, fue identificado como responsable de ADHR. Un alto porcentaje de pacientes con OT presentan niveles séricos anormalmente elevados de FGF-23. El FGF-23, que disminuye la reabsorción tubular de fósforo, sería la base molecular fisiopatológica para explicar la hipofosfatemia y sus consecuencias clínicas en estas patologías.³

Regulación de los niveles de FGF-23

Estudios en animales de experimentación:

- **FGF-23 y fósforo:** En estudios *in vivo* en roedores, la administración endovenosa de FGF-23 recombinante induce hipofosfatemia y aumenta los niveles proteicos y de ARNm del transportador sodio/fosfato 2a (NaPi-2a) renal, luego de 9 horas de la administración.¹³ Esto demuestra que la dis-



minución de la reabsorción tubular de fósforo en el túbulo proximal inducida por FGF-23 es producida, al menos en parte, por la disminución de los niveles del transportador NaPi-2a.

● **FGF-23 y PTH:** La PTH produce un efecto similar al FGF-23 sobre la reabsorción tubular de fósforo pero al cabo de 2 horas.¹⁴ Por otro lado la administración de FGF-23 no aumenta los niveles de PTH en animales de experimentación, sino que tienden a disminuir, y los efectos del FGF-23 se mantienen en animales paratiroidectomizados,¹³ sugiriendo una acción no dependiente de PTH.

● **FGF-23 y vitamina D:** El FGF-23 induce una disminución de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dentro de las 3 horas de su administración en roedores, aparentemente causada por una disminución de la expresión de la 1- α -hidroxilasa y aumento en la expresión de la 24-hidroxilasa renales.¹³ Estos cambios se mantienen aun con niveles séricos bajos de fósforo y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que, en general, tienden a producir el efecto opuesto. La administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en animales de experimentación produce un aumento de los niveles séricos de FGF-23 y de su ARNm en tejido óseo.

Estudios en humanos:

Se han reportado resultados contradictorios sobre la regulación de los niveles fisiológicos de FGF-23 en humanos. Varios autores observaron en voluntarios sanos que la privación de fósforo dietario produjo una disminución de los niveles de FGF-23 y la sobrecarga un aumento de los mismos.¹⁵⁻¹⁷ En cambio Larsson y col. no pudieron demostrar que cambios en la ingesta dietaria de fósforo (deprivación o sobrecarga) modificara los niveles de FGF-23 en sujetos sanos.¹⁸

La interrelación entre los niveles de FGF-23 y PTH es también tema de controversia. A partir de observaciones clínicas en individuos con hipoparatiroidismo, Collins y col sugieren que los niveles séricos de FGF-23 –regulados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – son potenciados en presencia de PTH, y que la ausencia o secreción inadecuada de esta hormona disminuiría el efecto fosfatúrico del FGF-23.¹⁹

En pacientes estudiados con hiper e hipoparatiroidismo, así como en controles sanos, los niveles de FGF-23 se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de fósforo. Estos resultados sugieren que en el hipoparatiroidismo el aumento de los niveles de FGF-23 sería una respuesta fisiológica secundaria compensatoria a la hiperfosfatemia presente en este síndrome.^{13,14,21-23}

La Figura 1 resume los mecanismos fisiológicos de regulación de la homeostasis del fósforo evidenciados recientemente.

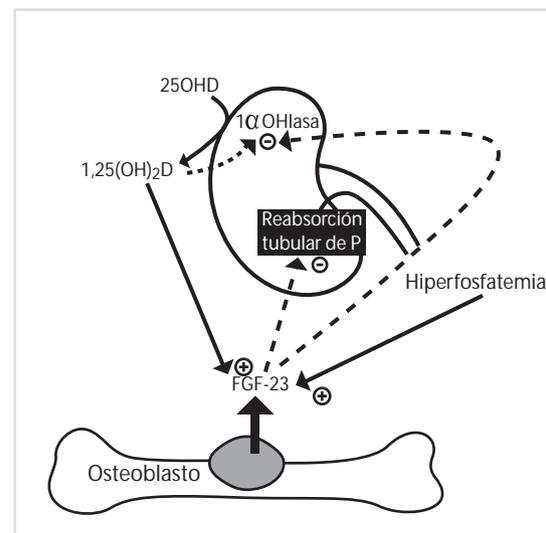


Figura 1. PTH: parathormona; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; 25OHD: 25 hidroxivitamina D; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: 1,25 dihidroxivitamina D; 1 α OHlase: 1-alfa-hidroxilasa; P: fósforo.

La inducción de FGF-23 por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los osteoblastos genera un nuevo mecanismo de retroalimentación negativa en el control de la bioactivación de la vitamina D. En condiciones fisiológicas los niveles séricos de fósforo se encuentran entonces regulados por los niveles de PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y FGF-23.

TUMORES

Los tumores asociados a la OT son de origen mesenquimático, de crecimiento lento, complejos y polimórficos. En general estos tumores son de tamaño pequeño, asintomáticos y de localización incierta. Se han descrito en una gran variedad de sitios anatómicos como en los senos paranasales, huesos largos, nasofaringe y con mayor frecuencia han

sido descritos en extremidades y esqueleto apendicular.² Los tumores mesenquimáticos fosfatúricos del tipo tejido conectivo mixto (*phosphaturic mesenchymal tumors, mixed connective tissue type -PMTMCT-*) son los más frecuentes y han sido descritos en 70-80% de los casos. Si bien la OT es producida la mayoría de las veces por estos tumores mesenquimáticos benignos, también se ha descrito su asociación con neoplasias malignas.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS

La OT se presenta en general en pacientes adultos con una historia de larga evolución de síntomas progresivos; dolor muscular y óseo, debilidad y fatiga generalizadas, y con frecuencia fracturas recurrentes que aparecen como complicación de la enfermedad. En niños se manifiesta con hallazgos característicos de raquitismo incluyendo alteraciones de la marcha, retardo del crecimiento y deformidades esqueléticas.³ Debido a la oculta naturaleza de este síndrome, el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de aproximadamente 2,5 años.

Las características bioquímicas patognomónicas de la OT son:

- Bajas concentraciones de fósforo sérico.
- Hiperfosfatemia.
- Disminución de la reabsorción tubular de fósforo.
- Niveles bajos de 1,25(OH)₂D.

En general el grado de hipofosfatemia es severo con un rango entre 0,7 y 2,4 mg/dl. Los niveles séricos de calcio y 25OHD son normales y ocasionalmente puede observarse un aumento de PTH. La fosfatasa alcalina se encuentra invariablemente aumentada, a predominio de la isoforma de origen óseo. A su vez puede detectarse secundariamente glucosuria y aminoaciduria. Histológicamente se observa osteomalacia severa con clara evidencia de un defecto de mineralización, consecuencia del efecto aditivo de la hipofosfatemia y los bajos niveles calcitriol.²

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Análisis de laboratorio

Uno de los mayores obstáculos para el diagnóstico de OT es el hecho que la determinación de los niveles séricos de fósforo no se encuentra dentro de los estudios de laboratorio de rutina considerados por el médico clínico.³ La hipofosfatemia no es diagnosticada a menos que sea pedida expresamente por el médico tratante. Ante la sospecha clínica y de confirmarse hipofosfatemia, debe realizarse una completa evaluación del metabolismo mineral incluyendo la determinación de los niveles séricos de fósforo, calcio, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, PTH, 1,25(OH)₂D y los niveles urinarios de calcio, fósforo, creatinina, aminoácidos, glucosa; y posterior cálculo de la reabsorción tubular de fósforo.²

Estudios por imágenes

Las radiografías ponen en evidencia las características típicas de osteomalacia incluyendo osteopenia generalizada, pseudofracturas y aumento del trabeculado óseo. En niños se observa ensanchamiento epifisario y otros hallazgos del raquitismo. El centellograma óseo con tecnecio suele mostrar el típico *superscan* y aumento focal de la captación del radiotrazador en los sitios de fractura.^{2,3}

Localización del tumor

El lapso de tiempo entre el diagnóstico y la localización del tumor es en promedio de unos 5 años. La detección y localización del tumor es imperativa debido que su resección quirúrgica es curativa.² La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear no contribuyen con frecuencia a la localización de estos pequeños tumores.²⁴ La identificación, en los últimos años, de la presencia de receptores para somatostatina en tejido tumoral de pacientes con OT ha centrado el interés en la utilización del isótopo radioactivo ¹¹¹IN-pentetreotide (realización de un centellograma con octreotide), permitiendo en ciertos casos detectar el tumor.^{2,3} En el año 2005 se ha reportado por primera vez la utilidad del PET/CT SCAN con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa en un caso donde el centellograma con octreotide fue negativo.²⁴ Varios autores han



sugerido la mayor sensibilidad de este estudio, ya que no todos los tumores tienen receptores para somatostatina.²⁴⁻²⁶ En la Figura 2 se muestran las imágenes de un tumor de localización tibial en un paciente de 36 años

con diagnóstico de OT. En este caso el diagnóstico se realizó luego de 3 años de evolución de la sintomatología característica de la enfermedad; la localización del tumor se obtuvo al año del diagnóstico.

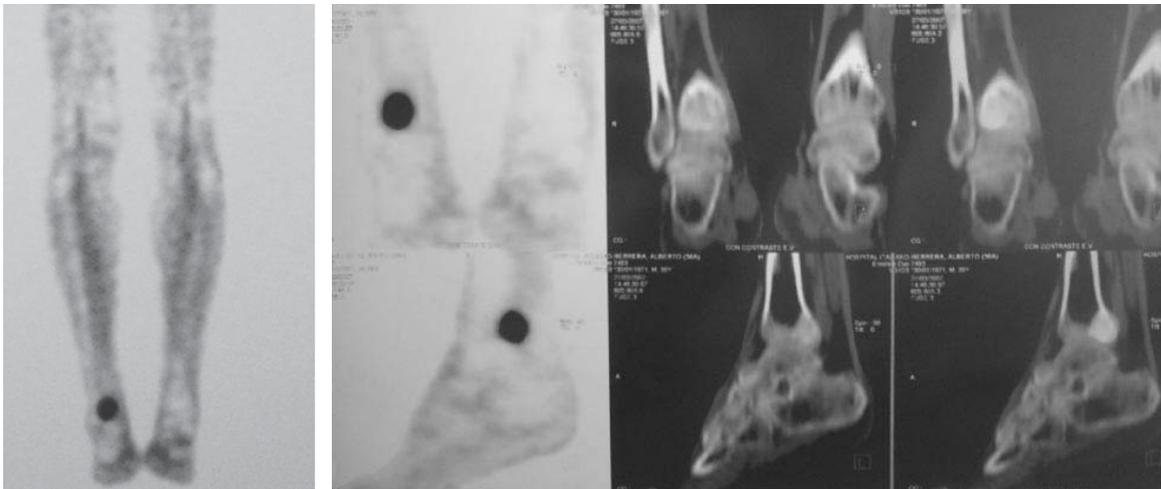


Figura 2: Tomografía con emisión de positrones (PET) combinada con una tomografía computada (TC) helicoidal y fusión de cortes congruentes de ambas modalidades (co-registración) con un equipo PET/TC híbrido (Biograph Duo, Siemens) con detectores de LSO. Las imágenes obtenidas expresan correlación anátomo-metabólica. Radiofármaco: ¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodesoxiglucosa).

Diagnóstico diferencial

Hasta que el tumor sea localizado, otros síndromes perdedores de fosfatos deben ser considerados. La osteomalacia en adultos y el raquitismo en niños pueden ser secundarios a variadas condiciones, incluyendo alteraciones del metabolismo de la vitamina D, inhibidores de la mineralización, deficiencia de calcio o fósforo y pérdida renal de fosfato.³ Con la batería adecuada de determinaciones bioquímicas, la OT es fácilmente identificable de las formas más comunes de osteomalacia; sin embargo es indistinguible –desde el punto de vista bioquímico– de la XLH y ADHR. La ausencia de historia familiar y la forma de presentación orientan el diagnóstico. En contraste con la XLH, los pacientes con OT exhiben síntomas de debilidad, dolor y fracturas que son más severos, con una rápida progresión inhabilitante. Sin embargo, pacientes adultos con ADHR pueden presentar dolor severo y debilidad. Las fracturas por insuficiencia y estrés son más prominentes en la OT y la deformidad de miembros inferiores y

baja talla son característicos de HLH y ADHR. Cuando es imperativo definir el diagnóstico, el estudio genético de los genes *PHEX* y *FGF-23*, defectuosos en XLH y ADHR respectivamente, se encuentra disponible en la actualidad. El diagnóstico definitivo se obtiene por la identificación del tumor y remisión del síndrome luego de su exéresis.³

Se ha descrito un nuevo desorden hipofosfatemico en individuos con mutaciones del gen del cotransportador sodio-fosfato (*NPT2*).²⁷ La presencia de hipercalciuria y elevados niveles de calcitriol hacen el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la OT es la remoción de la neoplasia responsable de este síndrome paraneoplásico. Siendo estos tumores difíciles de localizar, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hace imperativo el tratamiento médico para tratar de corregir las alteraciones de laboratorio antes descritas

para mejorar la mineralización ósea y reducir la sintomatología. El tratamiento incluye la suplementación oral con altas dosis de fosfatos y calcitriol.³ Las altas dosis de fosfato que son necesarias para alcanzar y mantener la normofosfatemia son con frecuencia poco toleradas debido a trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea. Además, los pacientes pueden desarrollar hiperparatiroidismo secundario o terciario,²⁸ posiblemente como consecuencia de las perturbaciones subyacentes del eje fósforo/vitamina D/calciol, y ser aquél exacerbado por la suplementación con fósforo. Por otro lado, si bien este tratamiento puede normalizar transitoriamente los niveles séricos de fósforo, no se dirige al problema causal que es la pérdida renal del mismo. Otro hecho importante es que la administración oral de sales de fósforo y calcitriol aumentan los niveles séricos de FGF-23, cuestionando si este régimen terapéutico puede producir elevaciones posteriores de los niveles de FGF-23.

Collins y col.¹⁹ y también Gupta y col.²⁰ mostraron que los pacientes con hipoparatiroidismo mantienen niveles elevados de fósforo, aun en presencia de altos niveles de FGF-23, y sugieren que el efecto fosfatúrico depende en parte la presencia de PTH. Basados en esta hipótesis, utilizaron la administración de cinacalcet (agonista del receptor sensor de calcio) para inducir un estado de hipoparatiroidismo en pacientes con OT. En tres pacientes demostraron que su administración resultó en un aumento de la resorción tubular de fósforo y aumento de la fosfatemia permitiendo reducir las dosis de suplementación a niveles más tolerables.²⁹

Como se mencionara anteriormente con frecuencia los tumores responsables de OT son positivos para la presencia de receptores de somatostatina. El octreotide, un agonista de los receptores de somatostatina, administrado en forma subcutánea en pacientes con OT, produjo la normalización de los parámetros de laboratorio.^{30,31}

CONCLUSIONES

La OT es una enfermedad rara, muy inhabilitante, con frecuencia diagnosticada tardíamente luego del inicio de los síntomas. Es

importante destacar que una completa evaluación del metabolismo mineral en un paciente con síntomas/signos de osteomalacia/raquitismo y la rápida evolución clínica –en un individuo previamente sano– debiera orientar rápidamente el diagnóstico. Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de métodos de localización cada vez más sofisticados abren nuevas oportunidades para un diagnóstico más precoz. A su vez los adelantos en el conocimiento de la enfermedad gracias a los nuevos hallazgos experimentales y clínicos descritos, ha conducido al estudio de nuevos tratamientos médicos para, por ejemplo, mejorar la calidad de vida en los casos que, por su localización, la extirpación del tumor no es factible.

(Recibido: diciembre de 2007. Aceptado: enero de 2008).

Referencias

1. McCrance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med* 1947; 16: 33-46.
2. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th edition. Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins, 2006. Pp 345-50.
3. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* 2005; 294: 1260-7.
4. Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson K. Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 269-76.
5. Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be the phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 385-9.



6. Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem* 2007; 103: 497-503.
7. Popovtzer MM. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia (TIO): Evidence for a phosphaturic cyclic AMP-independent action of tumor extract (Abstract). *Clin Res* 1981; 29: 418A.
8. Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmiester AR, Kumar R. Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-9.
9. Bowe A, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF23 inhibits phosphate transport in vitro and is a substrate for the PHEX endopeptidase. *Biochem Biophys Res* 2001; 284: 977-81.
10. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-5.
11. The Hyp Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11: 130-6.
12. The ADHR Consortium. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
13. Shimada T, Hasewaga H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
14. Kempson SA, Lotscher M, Kaissling B, Biber J, Murer H, Levi M. Parathyroid hormone action on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol* 1995; 268: F784-91.
15. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast Growth Factor 23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90: 1519-24.
16. Burnett SA, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Jüppner H, Lee H, Kinkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1187-96.
17. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates FGF-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endoc Metab* 2006; 91: 3144-9.
18. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentrations of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64: 2272-9.
19. Collins MT, Lindsay JR, Jain A, et al. Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1944-50.
20. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocr Metab* 2004; 39: 4489-92.
21. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1170-82.
22. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF-23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1036-42.
23. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278: 37419-26.
24. Dupond JL, Mahammedi H, Prié D, et al. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT SCAN for the diagnosis and follow up in one case. *Bone* 2005; 36: 375-8.

25. Roarke MC, Nguyen BD. PET/CT localization of phosphaturic mesenchymal neoplasm causing tumor-induced osteomalacia. *Clin Nuc Med* 2007; 32: 300-1.
26. Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of emission and computed tomography. Clinical Vignette. *J Bone Miner Res* 2007; 22:158-62.
27. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-91.
28. Tartaglia F, Minisola S, Sgueglia M, et al. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia associated with tertiary hyperparathyroidism: a case report. *G Chir* 2006; 27: 9-13.
29. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, Riminucci M, Adams JS, Collins MT. Clinical Vignette: Cinacalcet in the management of tumor induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 931-7.
30. Seufert J, Ebert K, Müller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001; 345: 1883-8.
31. Elston MS, Stewart IJ, Clifton-Bligh R, Conglen JV. A case of osteomalacia with preoperative secondary hyperparathyroidism: description of the biochemical response of FGF-23 to octreotide therapy and surgery. *Bone* 2007; 40: 236-41.



OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

CRISTINA TAU.*

Metabolismo Cálxico y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires.

Resumen

El tratamiento con bifosfonatos (BP), ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta (OI). Los efectos benéficos son el alivio del dolor, la reducción de la incidencia de fracturas, la mejor movilidad corporal y la recuperación en las formas vertebrales. El tratamiento es más efectivo durante el período de crecimiento. Sin embargo hay preguntas que aún no tienen respuesta en relación al tiempo que deberá instituirse el tratamiento, si la vía oral es tan efectiva como la endovenosa, cuál es la mejor dosis, cuándo se deberá suspender el tratamiento, si se conservará la integridad del tejido óseo después de un tratamiento prolongado y cuáles fenómenos ocurren en el tejido óseo después de la interrupción de la terapia.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, hueso.

Summary

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES

Treatment with bisphosphonates (BP) improves the quality of life to patients with Osteogenesis Imperfecta (OI). Beneficial effects are the relief of bone pain, a reduction of fracture incidence, improvement of corporal mobility and recovery of normal vertebral shape. Treatment is less effective after completion of growth. However, a number of important questions remain unanswered, such as how long should the treatment last, whether the oral route is as effective as the intravenous one, which is the optimal dose, how well preserved is the long-term integrity of the bones, and which are the phenomena occurring in bone tissue after interruption of therapy.

Key words: osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, bone.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) se caracteriza por fracturas a repetición debido a aumento de la fragilidad ósea, y por deformaciones esqueléticas progresivas. La causa es la mutación de los genes (*COL1A1* y *COL1A2*) que codifican la proteína más abundante de la matriz ósea, el colágeno tipo I. Esto origina huesos con menor cantidad de colágeno de inadecuada calidad. Los niños con OI tienen huesos pequeños, finos, con poco tejido trabecular, intensa remodelación ósea y alto riesgo de fracturas. Los pacientes presentan escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta (DI), hiperlaxitud ligamentaria y facilidad para producir hematomas. La incidencia de la enfermedad es de 1/10.000 a 1/20.000 nacidos vivos.¹

Se distinguen 4 tipos según la clasificación de Sillence, que es la empleada habitualmente,^{2,3} y recientemente se han sumado los tipos V, VI y VII.⁴⁻⁶

La OI tipo I es la más frecuente; las fracturas aparecen generalmente después del nacimiento, y aunque cesan durante la adolescencia pueden recurrir con la inactividad y la menopausia. Los pacientes tienen a menudo estatura normal, escasas deformaciones óseas, y en la mitad de los casos pérdida de la audición. Las escleróticas azules frecuentes, y una historia familiar positiva facilitan el diagnóstico. Se dividen a su vez en OI tipos 1B y 1A según presenten o no DI. La mutación, a menudo un alelo nulo *COL1A1*, causa una reducción de 50% en la cantidad de colágeno tipo I.

La OI tipo II es letal durante el período perinatal. Nacen con fracturas múltiples ya presentes durante la vida intrauterina, el esqueleto es muy osteoporótico, las deformaciones son muy severas en huesos largos, presentan aplastamientos vertebrales y platispondilia.

* Dirección postal: Combate de los Pozos 1881, (1245) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: cristinatau1@yahoo.com.ar

La OI tipo III es deformante, progresiva, con mayor frecuencia requiere correcciones ortopédicas. Presenta deformaciones óseas desde el nacimiento y escleróticas azules que se aclaran con la edad, DI, pérdida de la audición y talla muy corta. Numerosas fracturas, la escoliosis progresiva y la platispondilia son comunes. La expectativa de vida está supeditada a las deformaciones torácicas y a la ocurrencia de neumonías a repetición.

El tipo IV varía en severidad, que es intermedia entre los tipos I y III. Los pacientes presentan deformaciones óseas, pequeña talla, y pérdida de la audición. Las escleróticas pueden ser azules o blancas. Se dividen en tipos IVB y IVA según presenten o no DI.

Las OI V-VII tienen características comunes: los niños no tienen DI, las escleróticas son blancas, y todavía se desconocen las mutaciones que los originan, las cuales no estarían relacionadas con el gen del colágeno tipo I.^{4,5}

El tipo V se caracteriza porque los pacientes hacen callos óseos hipertróficos que a veces se confunden con osteosarcomas, y la presencia de una membrana interósea osificada en antebrazo que dificulta la pronosupinación. El tipo VI presenta escoliosis, se distingue histológicamente por la acumulación de osteoide en el tejido óseo. El tipo VII presenta húmeros y fémures cortos, y *coxa vara*.

Tratamiento con bifosfonatos

Actualmente el tratamiento con BP constituye la única terapia disponible para esta enfermedad. Este tratamiento mejora la calidad de vida a los niños con OI, siendo sus principales beneficios la disminución del dolor, la disminución en la incidencia de fracturas y la mejor movilidad corporal.⁷

La fisioterapia, la rehabilitación y las cirugías ortopédicas son complementos adicionales relevantes del tratamiento.⁸ Con la actividad física se evitan las contracturas musculares y la pérdida ósea inducida por la inmovilización. Se utilizan aparatos ortopédicos (ortesis) para proteger los miembros inferiores en las primeras etapas de movilización. Los pacientes pueden pararse o caminar gracias al enderezamiento de extremidades con clavos intramedulares.

La magnitud de la respuesta al tratamiento con BP es función de la etapa de crecimiento en la que se aplique, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento lo más temprano posible.⁹

Varios trabajos describen buenos resultados en lactantes con OI tipo III tratados con pamidronato y neridronato¹⁰⁻¹². El pamidronato endovenoso ha sido utilizado en recién nacidos con OI severa tipo III (es reconocida desde el nacimiento por la baja estatura de los pacientes y deformaciones óseas como resultado de las fracturas *in utero*), a los 12 días de vida, con aumento de la masa ósea del hueso cortical, con reducción de las deformaciones óseas y un aumento de masa ósea lumbar de más de 50% después de un año de tratamiento.¹³ El suplemento de calcio y vitamina D es necesario, dada la frecuencia de hipocalcemia sintomática a esta edad. Se han descrito complicaciones en recién nacidos con *distress* respiratorio, por lo que no es aconsejable administrar este tratamiento en estos casos, y si se realiza, deben utilizarse dosis mínimas ya que en bebés se ha señalado al broncoespasmo como complicación del tratamiento.¹⁴ El pamidronato endovenoso es de baja toxicidad y eficaz en casos de severa OI, que a menudo requieren cirugía adicional. El tratamiento temprano previene la escoliosis y la impresión basilar. Estudios realizados utilizando una frecuencia mensual de infusiones endovenosas con pamidronato en bebés con OI tipos III y IV, durante 2,5-6 años, permitieron observar una mejor movilidad y habilidad para caminar.¹⁵ Ocho de 11 bebés estudiados caminaron, ninguno tuvo escoliosis, cifosis, ni impresión basilar. No hubo efectos adversos del crecimiento, de la consolidación de las fracturas, de toxicidad, ni alteraciones de los valores del laboratorio; la talla mejoró (de un Z-score de -5,5 mejoró a un Z-score de -4,8).

Antes del tratamiento, los lactantes con OI severa tienen incrementada la remodelación ósea,¹²⁻¹⁶ lo que se ha relacionado con la inmovilización y fracturas.¹⁷ El tratamiento con BP disminuye los marcadores osteoclásticos significativamente, señalándose una reducción de 53% del índice NTX/creatinina urinario al inicio del tercer ciclo de infusiones, que



se mantiene durante el tratamiento completo, disminución de la desoxipiridolina urinaria libre, y resolución de la hipercalciuria en los niños que la presentaban antes del tratamiento.¹²

Una mejoría de peso y talla, disminución del número de fracturas, y desaparición del dolor también se han observado con neridronato e.v. a 1 mg/kg.dosis, dos días consecutivos cada 3 meses, durante 18 meses.¹¹ En los de mayor edad, se observó el fenómeno de *catch-up* en peso y talla. El tratamiento con neridronato no sería riesgoso para bebés y podría usarse desde los primeros días de vida.

Entre los BP que se utilizan como terapia en niños con OI, el pamidronato e.v. es el mejor estudiado.¹⁸⁻²⁷ En los pacientes pediátricos con OI, el tratamiento disminuye el número de fracturas, mejora la movilidad y por consiguiente, la calidad de vida. Durante el tratamiento, las radiografías muestran bandas densas metafisarias (cartílago calcificado que es reemplazado progresivamente por tejido óseo). La mejor calidad de vida reside en el incremento de la fuerza muscular.²³

El modo de administración y las dosis varían. Hay estudios realizados con dosis de 10 mg/m².día, en ciclos de 3 días cada 3 meses,²⁸ observándose disminución de la frecuencia de fracturas de miembros superiores –aunque no de los inferiores–, y mejoría de altura de los cuerpos vertebrales en niños con OI tipos III y IV. Con dosis de 6,8 mg/kg.año, en ciclos de 3 días cada 4-6 meses, en 30 niños con OI, y con 1,3-5 años de tratamiento, Glorieux y col.¹⁹ informaron aumento de tamaño de cuerpos vertebrales, aumento anual de 41% de masa ósea lumbar, disminución del número de fracturas, mejoría en la movilidad y ambulación, y alivio de dolores óseos.

En un estudio aún inédito,²⁹ con pamidronato oral durante 1 año en niños con OI (12 de tipo I, 4 de tipo III y 5 de tipo IV), hemos observado un aumento de la masa ósea lumbar de 23% y disminución del número de fracturas (de 1,8 a 0,86 por año). En otro estudio también inédito,³⁰ hemos observado en niños con OI tipos I, III y IV, tratados 2 años con pamidronato e.v. cíclico –0,75-1 mg/kg.día, 3

días cada 3-4 meses–, un aumento de la densidad mineral ósea lumbar de 33% en el primer año seguido de 12% en el segundo año de tratamiento, una disminución de la frecuencia de fracturas y mejor calidad de vida de los pacientes por la mejor movilidad.

El pamidronato e.v. a razón de 30 mg/m².mes durante 12 meses y cada dos meses en un segundo año, también fue eficaz en niños y púberes con OI.³¹ Trabajos previos señalan que dosis de 1 mg/kg, como máximo 30 mg en una única infusión también disminuyen el riesgo de fracturas.³² Con dosis de 9 mg/kg.año, ó 3-4 mg/kg.año se ha observado buen incremento de masa ósea lumbar y disminución del número de fracturas.³³

El olpadronato, cuya potencia antirresortiva es unas 10 veces superior al pamidronato y cuya absorción intestinal es de 1-3%, se ha utilizado en niños con OI a 10 mg/m² día, más calcio y vitamina D, con 31% de reducción del número de fracturas, aumento significativo del contenido mineral óseo y densidad mineral ósea después de 2 años de tratamiento, comparado con niños con OI tratados con placebo, sin supresión de los marcadores óseos.^{4,34-36} Otro trabajo señala escasa diferencia en la calidad de vida de niños con OI tratados 2 años con olpadronato oral comparado con un grupo placebo.³⁷

El alendronato oral también fue estudiado en niños con OI tratados durante 4 años, que tuvieron disminución del número de fracturas, mejoraron la movilidad corporal y la densidad mineral ósea. Los marcadores óseos y la calciuria disminuyeron significativamente. Los pacientes fueron tratados con 10 mg/día –en los niños con peso >35 kg–, 10 mg día por medio –entre 20 y 35 kg–, y 10 mg cada 3 días –en los de <20 kg de peso–.³⁸ Glorieux y col trataron con alendronato oral 5 mg/día a niños <40 kg, y 10 mg/día a los niños >40 kg durante 2 años. En total trataron a 139 niños con OI (tipos I, III y IV) de 4 a 19 años de edad, y observaron disminución de 62% de los marcadores óseos osteoclásticos, y aumento de la densidad mineral ósea. Aunque, en general, la tolerancia oral fue buena, un 50% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales, igual que el grupo placebo.³⁹ Otros autores manifestaron una signifi-

cativa mejoría de la calidad de vida en niños con OI tratados un año con alendronato oral, buena tolerancia y disminución de 56% de marcadores óseos osteoclasticos.^{40,41} Se ha comprobado que niños entre 3 y 7 años con OI severa aumentan la densidad mineral ósea de 47 a 106% luego de 2 años de tratamiento con alendronato oral.⁴²

Infusiones con neridronato cada tres meses a 2 mg/kg.dosis durante tres años en niños de 6 a 11 años con OI, produjeron un incremento de 10-25% de densidad mineral ósea lumbar y disminución de frecuencia de fracturas.⁴³

Diferentes protocolos internacionales con zoledronato⁴⁴ y risedronato⁴⁵ se están desarrollando actualmente en pacientes con OI. Dimeglio y col.⁴⁶ observaron que los niños con OI leve tienen una mayor respuesta al tratamiento con BP que los que padecen las formas severas.

En adultos, un estudio refiere resultados de tratamiento con diferentes BP durante 18 meses en 49 pacientes con OI.⁴⁷ Los pacientes tratados con alendronato (70 mg/semana en 16 pacientes), pamidronato e.v. en infusiones de 1,5 mg/kg en 4 h cada 3 meses (hasta un límite de 60 mg) en 24 pacientes, y risedronato a la dosis de 35 mg/semana, en 6 pacientes, y 34 testigos sin tratar. El grupo tratado con alendronato fue el único que aumentó la densidad mineral ósea.

Chevrel y col.⁴⁸ también mostraron que el alendronato a 10 mg/día es eficaz en adultos con OI, además de 1 g de calcio y 800 UI/día de vitamina D; comparan este grupo con otro tratado con placebo. Observaron un aumento de 10% de la DMO lumbar en los tratados, contra 0,7 % en el grupo placebo: la DMO femoral aumentó 3,3% en los tratados y disminuyó 0,3 % en el grupo placebo, con disminución de los marcadores óseos de formación y de reabsorción en el grupo tratado. También el tratamiento con risedronato oral a 35 mg/semana ó 5 mg/día, ha sido probado en adultos de 25-53 años de edad con OI, con buenos resultados, y una significativa disminución de los marcadores óseos osteoclasticos urinarios e incremento de la masa ósea.⁴⁹

Complicaciones del tratamiento

Los efectos adversos del tratamiento endovenoso a corto término son: una fase aguda de reacción durante la primera infusión con fiebre y mialgias. Se ha sugerido como pretratamiento ibuprofeno o acetaminofeno, para disminuir la ocurrencia de efectos secundarios.⁵⁰ Se han descrito hipocalcemia, aumento concomitante de los niveles de hormona paratiroidea, disminución del recuento de leucocitos, dolores óseos, complicaciones oculares, ya sea dolor ocular, iritis, fotofobia y uveítis durante el tratamiento con pamidronato.⁵¹ A largo plazo, se han observado disminución de la mineralización ósea, retraso en la formación del callo óseo con las osteotomías, pero con normal reparación de las fracturas,⁵² y efectos aún desconocidos sobre la deposición ósea.²⁵ En el tratamiento prolongado también se ha observado disminución de marcadores de reabsorción ósea en forma más pronunciada que en niños normales.⁵³

Los efectos secundarios del tratamiento oral son cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos.

Osteomalacia y osteopetrosis han sido publicadas como complicación del tratamiento con BP.^{54,55} Un lento metabolismo de los BP se ha observado luego de la interrupción del tratamiento prolongado en niños, por lo que sería aconsejable darlos con precaución en las niñas y mujeres jóvenes.⁵⁶

Durante la terapia con BP endovenosos, la función renal no se afecta, el crecimiento no se altera,⁵⁷ y al contrario, se estimula.^{58,59} La remodelación ósea disminuye pero se mantiene siempre entre valores normales.⁶⁰

Probables tratamientos futuros

El trasplante de osteoblastos y la terapia génica son promisorios para el tratamiento de la OI. Las terapias génicas son complicadas por la heterogeneidad genética de la enfermedad y por el hecho de que casi todas las mutaciones son dominantes negativas cuando el alelo mutante interfiere con la expresión del alelo normal.⁶¹ El trasplante de células madres de médula ósea está siendo evaluado.⁶²



Interrogantes que aún no tienen respuesta

Cuál es el mejor BP y su dosis óptima, y las consecuencias del tratamiento a largo plazo son por el momento desconocidas, por lo que conviene reservar el tratamiento a pacientes con problemas clínicos de relevancia: osteoporosis severa, fracturas por compresión o deformaciones óseas. El desconocimiento de las consecuencias a largo plazo impone prudencia y control permanente en el empleo de estas drogas en las formas leves con pocos síntomas clínicos.

¿Por cuánto tiempo debe instituirse el tratamiento? ¿Cuál será la integridad del tejido óseo y qué fenómenos transcurren después de la interrupción de la terapia? ¿Cuál es la eficiencia de la administración oral versus la endovenosa? Son preguntas que todavía requieren respuestas. Por estos motivos es importante que el monitoreo terapéutico se realice por médicos experimentados en el uso de BP. Se sugiere reservar el tratamiento para pacientes en los que el tratamiento resulte clínicamente beneficioso.⁶³

Conclusión

En conclusión, mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anormalidad genética, el tratamiento de elección para pacientes con OI severa es el tratamiento con BP, que ha demostrado ser altamente efectivo para disminuir el número de fracturas, mejorar la masa ósea y la calidad de vida de los pacientes.

(Recibido: noviembre de 2007. Aceptado: diciembre de 2007)

Referencias

1. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1590-4.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-6.
3. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 11-25.
4. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
5. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta Type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
6. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
7. Brummen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997; 76: 266-83.
8. Gerber LH, Binder H, Weintrob J, et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 251: 254-62.
9. Rauch F. Bone and cell biology in osteogenesis imperfecta: the bone tissue level. *Conference on OI on line*. 2005; S 05. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
10. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1846-50.
11. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 149: 174-9.

12. Di Meglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 1038-45.
13. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 593-5.
14. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 213-34.
15. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment to infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92: 332-8.
16. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 610-4.
17. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991; 119: 51-7.
18. Rauch F, Glorieux F. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005; 37: 295-302.
19. Glorieux F H, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclical administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
20. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
21. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta: lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 163-74.
22. Bembi B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997; 131: 622-5.
23. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 601-3.
24. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
25. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 88-92.
26. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusion. *J Pediatr* 2003; 142: 417-23.
27. Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-5.
28. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-86.
29. Tau C, Alvarez V, Mautalen C. Increment of bone mass and diminution of bone fractures with oral pamidronate in children with osteogenesis imperfecta (Abstract). *J Bone Miner Res* 2000; 15(Suppl 1): S108.
30. Tau C, Mautalen C, Brunetto O, Alvarez V, Farenaga M, Rubinstein M. Osteogenesis imperfecta: continuous increment of bone mass with two years of cyclical intravenous pamidronate following oral therapy (Abstract). *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 1): S370.
31. Sillence D, Munns C, Briody J, et al. Cyclical intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta tipo I. *Conference on OI on line*. 2005: P45. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
32. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 887-92.



33. Göksen D, Çoker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low dose intravenous treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 124-9.
34. Van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, et al. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone* 2003; 33: 805-11.
35. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004; 363: 1427-31.
36. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997; 156: 792-4.
37. Kok DHJ, Sakkars RJB, Janse AJ, et al. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1155-61.
38. Cho T-J, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Koo Park Y. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 607-12.
39. Glorieux FH, Rauch F, Ward I, et al. Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004: 1043. Disponible en: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>
40. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 786-91.
41. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 416-23.
42. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, Coskun Y. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 53-6.
43. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-63.
44. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00063479>.
45. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106028>.
46. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 132-40.
47. Shapiro JR, Hickman C, Brintzenhofesoc K, et al. Results of bisphosphonate treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *Conference on OI on line*. 2005: P33. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
48. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 300-6.
49. DiMeglio LA, Pedersen KM, Ford L, Peacock M. Risedronate therapy for adults with osteogenesis imperfecta. *28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Abstract M399)*. Philadelphia, 2006.
50. Robinson RF, Nahata MC, Hayes JR, Batsky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pre-treatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 195-7.
51. Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T. Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. *Bull SocBelge Ophthalmol* 2003; 290: 71-6.
52. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1779-86.
53. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 986-92.

54. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1459-60.
55. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopenia. *N Engl J Med* 2003; 394: 457-63.
56. Papapoulos S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 10: 1075-6.
57. Semler O, Kron M, Schoenau E. Height and weight development during bisphosphonate therapy in children with primary osteoporotic diseases. *Conference on OI on line*. 2005: P40. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
58. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; 45: 175-9.
59. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics* 2003; 111: 1030-6.
60. Glorieux F. Bisphosphonate therapy in OI: update on efficacy and safety. *Conference on OI on line*. 2005: S15. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
61. Niyibizi C, Wang S, Mi Z, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Ther* 2004; 11: 408-16.
62. Horowitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al. Clinical response to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97: 1227-31.
63. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110: 1293-9.



PERFIL DENSITOMÉTRICO DIFERENCIAL EN LA MANDÍBULA DE PACIENTES AFECTADOS POR ENFERMEDADES RARAS. OBSERVACIÓN DE CASOS

VÍCTOR MONTANGERO,* RICARDO CAPIGLIONI.

Departamento de Investigaciones Músculo-Esqueléticas, Instituto de Neurobiología (IDNEU), Buenos Aires, Argentina

Resumen

Los huesos maxilares tienen un metabolismo acelerado y los cambios mórbidos se expresan con mayor prontitud en ese lugar. Con un sistema densitométrico maxilar, disponible en odontología, se han acotado perfiles propios de población considerada sana y en la práctica se han detectado algunas mandíbulas atípicas. Con el sistema pQCT se han calculado los valores límite para identificar separadamente a tejidos de diferente densidad mineral, siendo los umbrales de corte de 110, 310, 430 y 900 mg/cm³, respectivamente, para los tejidos de calidad de tipo IV (osteopenia) a tipo I (densidades altas), y tipos intermedios. El porcentaje de tejido tipo IV en la mandíbula de un adulto sano dentado varía en un rango de 11-28% para el varón, y del 8-14% en la mujer. El área de mayor densidad, o de tipo I, se encuentra en 23-34% en el varón y en el 22-26% de la mujer. En un varón con déficit de aromatasa se ve reducción en los tipos I a III. En una osteopenia por hipoparatiroidismo, se encuentran disminuidos los tipos I a III; y en otro caso de osteopenia por hipotiroidismo, el tejido de tipo IV está muy aumentado, en el 35% de la sección mandibular. En un niño con osteogénesis imperfecta el tipo IV es normal, pero todos los demás están reducidos. En la acromegalia el tipo I se encuentra sobre el límite inferior normal. En un caso de enfermedad ósea de Paget el tipo IV está reducido y todas los demás aumentados. En un síndrome de Marfán se encuentran aumentados los tipos I y II. Consecuentemente, el hallazgo ocasional de deformaciones, o cuantificaciones densitométricas subnormales, en pacientes sin diagnóstico, debería motivar al odontólogo a derivar al paciente para un pronto manejo clínico del mismo.

Palabras clave: densitometría maxilar, enfermedades raras, pQCT.

Summary

DIFFERENTIAL DENSITOMETRIC PROFILE IN THE MANDIBLE OF PATIENTS SUFFERING FROM RARE DISEASES. DESCRIPTION OF CASES

Maxillary bone owns a high metabolic turnover, hence morbid changes can be promptly expressed. By means of a special densitometric device, the bone mineral pattern of healthy subjects has been described, and assessments have been made of patients with abnormalities. With the pQCT system the boundaries of segments with different bone mineral density values are known, the thresholds being 110, 310, 430 and 900 mg/cm³, respectively, allowing the separation of calcified tissues into type IV quality (osteopenia) to type I (dense), and intermediate types. For example the percentage of type IV at the mandible of a healthy male is within the range of 11-28%, and within 8-14% for women. In a male with aromatase deficiency types I to III are reduced. In a case of osteopenia secondary to hyperparathyroidism, types I to III are decreased; and in an osteopenia due to hypothyroidism, type IV area is enlarged, up to 35% of jaw section. In a child with osteogenesis imperfecta type IV is within normal limits, but all other values are reduced. In an acromegalic patient, type I is in the lower range. In a patient with Paget's disease, type IV is reduced while the rest are enlarged. In a case of Marfan syndrome both types I and II are enlarged. Consequently, the incidental finding of jaw deformations or abnormal densitometric quantifications, in patients lacking a proper diagnosis, should lead practical dentists to refer patients for their clinical evaluation and management.

* Correo electrónico: vmontangero@hotmail.com

Key words: densitometry of maxillary bone, rare diseases, pQCT.

Introducción

Actualmente los huesos maxilares no están siendo explorados rutinariamente para el diagnóstico de las osteoporosis u otras enfermedades sistémicas. La falta de métodos accesibles es el principal motivo de ello.

Los huesos maxilares, sin embargo, tienen el atractivo de poseer un recambio metabólico mucho más elevado que cualquier otro, especialmente en las áreas peridentales.^{1,2} De ese modo los cambios anabólicos o catabólicos que puedan afectar su masa y estructura se expresan con mayor prontitud en ese lugar. Ya hay varios autores que sugieren las mediciones sobre el hueso maxilar para detectar osteoporosis tempranamente.^{3,4}

Aparte, la popularización de prácticas odontológicas en las que se modifican la magnitud y orientación de las cargas mecánicas sobre esos huesos, como la ortodoncia en el adulto y los implantes y prótesis dentales, ha originado la necesidad de conocer el estado metabólico previo del sitio de carga y su evolución posterior.⁵⁻¹⁰ Esta necesidad ha llevado al desarrollo de un sistema práctico para la determinación densitométrica del hueso maxilar.¹¹⁻¹³ Con ese sistema han podido acortarse perfiles propios de pacientes dentados sin problemas metabólicos (población considerada normal) y luego estudiar comparativamente los cambios propios en la práctica odontológica.

Muchos de los pacientes "sub-normales" para el odontólogo son personas con osteopatías metabólicas conocidas, o que luego se han confirmado. Principalmente se trata de osteoporosis sistémicas, primarias o secundarias. Pero en la práctica se han detectado algunas mandíbulas atípicas, correspondiendo a pacientes que presentan diferentes tipos de enfermedades menos conocidas. Estos pacientes con problemas en sus maxilares suelen demandar prácticas odontológicas, y por ello es necesario detectarlos y monitorearlos en conjunto con el médico especialista. La densitometría maxilar es un medio que puede ser interpretado tanto por el odontólogo como por el médico y por consiguiente

una herramienta común de monitoreo local. En esta ocasión describiremos el perfil densitométrico de pacientes con enfermedades raras, cuyo diagnóstico había sido ya confirmado por medios clínicos o de diagnóstico especial. Los describiremos simplemente a modo de reportes de caso, con la intención de ilustrar sobre esas características y alertar sobre su aparición en los estudios de rutina, cuando el diagnóstico de la entidad puede no ser conocido aún.

Técnica densitométrica y del análisis de datos

Antes es conveniente una introducción a la técnica densitométrica maxilar. La densitometría maxilar es conocida desde la década de los años 70,^{14,15} luego adaptada por Capiglioni *et al.* para el sistema de baja radiación o pQCT.^{11,12} A diferencia de la densitometría lumbar o de caderas aquí la determinación es volumétrica (mg/cm^3), porque en esta región existe la interferencia seccional de los huesos de cráneo y cara según la posición, los que pueden luego ser descartados por software. Asimismo la densitometría convencional no separa al hueso medular del cortical, y en los pacientes con corticales muy gruesas los cambios medulares quedan enmascarados. De mayor interés es que, tanto en los espacios medulares como corticales, las regiones pueden ser estudiadas segmentariamente, separando aquéllas de densidad baja, intermedia o alta y así estudiar el impacto de la enfermedad o de su tratamiento en forma más selectiva.

Los pacientes son dispuestos en una camilla de estudio con soportes adecuados. La mandíbula se explora a 20 mm/seg, con un tamaño de voxel de $0,5 \text{ mm}^3$ y una dosis de radiación que en total no supera los 10 mrem. El estudio es no invasivo y en su totalidad suele durar unos 10 minutos.

La fuente de rayos X emite una dosis conocida, en haces direccionales, 180 en total, captada por detectores ubicados en contraposición a la fuente emisora. La diferencia entre la dosis emitida y la captada es la dosis absorbida, que por estar cotejada con concentraciones conocidas de cristales de hidroxapatita, se traduce en unidades de mineralización, en mg por cm^3 . Por ese emotivo la



técnica se denomina absorciometría de rayos X.

La disposición espacial absorciométrica en 180 grados permite, por plegado matemático en el *software*, reconstruir la sección mandibular, incluyendo corticales y medulares. Esta determinación de densidad mineral y estructura permite luego realizar mediciones regionales en sitios de interés (ROIs).

Además, el *software* permite utilizar umbrales para las mediciones, o sea cortes por encima o por debajo de un valor elegido, aspecto importante para conocer la distribución interna de los tejidos con baja, media o alta densidad mineral. Con el sistema pQCT se han calculado los valores límites para identificar separadamente a estos tejidos, siendo los umbrales de corte de 110, 310, 430 y 900 mg respectivamente.¹³ Todos los tejidos que se encuentran por debajo de los 110 mg se consideran osteopénicos, o de tipo IV en la clasificación anatómica de estructura maxilar y aparecen de color rojo en las imágenes densitométricas a color, señalando los lugares de escaso soporte estructural. Los tejidos de entre 110 y 310mg (tipo III) y entre 310 y 430mg (tipo II), son densidades intermedias que aparecen de color naranja y amarillo en las imágenes de color; y aquellos entre 430 y 900 mg (tipo I) son densidades altas, y se ven de color verde en las imágenes. Las regiones por sobre los 900 mg son tejidos corticales o corticalizados, observables de color blanco en las imágenes. Un simple mapa del corte mandibular, por sus colores, permite identificar la localización espacial de los tejidos de menor o mayor densidad mineral ósea.

Luego, mediante el *software* los voxéles de cada color se reagrupan (*clustering*) y permiten fijar un porcentaje del área maxilar total caracterizada por un determinado patrón de densidad mineral. Así el porcentaje de tejido rojo o de tipo IV esperable de hallar en la mandíbula de un adulto sano dentado varía en un rango de 11 a 28% de la sección mandibular para el varón, y del 8 al 14% en la mujer. El tejido de mayor densidad, verde o de tipo I es esperable en una proporción de 23-34% en el varón adulto sano y en 22-26% en la mujer.

Las bajas radiaciones del sistema afectan la definición de la imagen, que no obstante es suficiente para detectar las deformaciones groseras de corticales, presencia de quistes, tumores, cuerpos extraños y otras alteraciones estructurales. Además, en algunos sectores pueden emplearse indicadores de resistencia ósea a la aplicación de fuerzas mecánicas. Este conjunto de variables densitométricas, estructurales y funcionales permite detectar las mandíbulas atípicas.

Alteraciones en el patrón mandibular densitométrico por enfermedades raras

Entre los pacientes adultos que consultan por prácticas odontológicas es frecuente encontrar el aumento de los tejidos de tipo IV y III y la reducción de los tejidos de tipo II y I, como así también afinamiento y porosidad en las corticales. Éstas son características típicas observables en pacientes que tienen el diagnóstico de osteoporosis o en los que luego este diagnóstico ha sido confirmado por el estudio en otras regiones del esqueleto.

Sin embargo, ocasionalmente aparecen patrones atípicos, y que han correspondido a otras entidades nosológicas, algunas de las cuales brevemente describiremos aquí (ver tabla comparativa), sólo en los hallazgos de densitometría volumétrica, por ser la clínica general ya conocida por el especialista.

Casos con reducción de la densidad ósea

Déficit de aromatasa: Se trata de un varón de 33 años de edad al momento del estudio y cuyas características han sido ya descritas en otra publicación.¹⁶ No obstante que al momento del estudio el paciente había recibido tratamientos hormonales y no hormonales la imagen seccional de la mandíbula muestra deformaciones importantes, especialmente en la cortical externa y en la zona mentoniana, atribuibles a modificaciones en la orientación direccional de las cargas durante el crecimiento (remodelamiento excesivo y aposición). El paciente muestra tejidos de tipo IV en el límite inferior de normalidad (11%) y reducción en los de tipo I a III, probablemente por exceso de remodelamiento, o actividad metabólica prolongada. La actividad pertur-

bada de remodelamiento puede pensarse como producto de una ineficiente actividad mecanostática, en este caso.

Osteopenia por hipoparatiroidismo: Es un patrón similar al anterior, observado en una mujer de 25 años en las que tiene disminuidas las áreas de los tejidos más densos desde tipo III a I, marcadamente en las áreas de tipo II y III. La forma de la sección mandibular es normal, aunque las corticales están afinadas en toda su extensión. También sugiere que la PTH desempeña un papel fisiológico en la orientación estructural del hueso, por lo que su déficit en personas jóvenes afecta la distribución del material calcificado.

Osteopenia por hipotiroidismo: En un estudio densitométrico maxilar de otra paciente femenina, de la misma edad que la anterior, puede observarse que el patrón densitométrico difiere porque el tejido de tipo IV está muy aumentado, ocupa aproximadamente un 35% de la sección mandibular y tiene reducidas las áreas de los tejidos de tipo III a I, es decir, muy similar a las osteoporosis idiopáticas, pero inesperado por las condiciones clínicas de la paciente.

Osteogénesis imperfecta: En esta enfermedad puede hallarse hipomineralización además de osteopenia. La imagen densitométrica obtenida es de un varón de 12 años de edad en cuya sección mandibular pueden observarse numerosos defectos de calcificación, tanto en las corticales como en la medular. Los bordes medulares se encuentran subcorticalizados, y las corticales discontinuas y porosas, con gran irregularidad en el grosor de las mismas. El área de tipo IV es normal, pero todas las demás están reducidas en gran medida, especialmente las de tipo I. Esto señala el defecto primario de calcificación típico de la enfermedad.

Acromegalia: En una mujer de 62 años de edad al momento del estudio, el aspecto mandibular es morfológicamente normal y la densidad ósea total también. Sin embargo el área de tejido denso o tipo I se encuentra sobre el límite inferior normal, sugiriendo un probable mayor recambio a ese nivel.

Casos con aumento de la densidad ósea

Enfermedad ósea de Paget: Fue estudiada en un varón de 77 años de edad cuya mandíbula tiene un aspecto general denso. Ligera-mente aparecen engrosamientos corticales, el área de tipo IV está reducida y todas las demás aumentadas, muy especialmente la de tipo I. Se trata de una mandíbula hiperdensa, con netas alteraciones remodelatorias.

Síndrome de Marfán: Una mujer de 27 años se estudia por densitometría maxilar y se encuentran aumentadas la proporción correspondientes a tejidos densos, de tipo I y de tipo II, con preservación de los tejidos menos densos.

Comentarios

El estudio densitométrico maxilar con la técnica volumétrica permite identificar patrones atípicos y que se corresponden con diagnósticos clínicos de enfermedades poco prevalentes. Aquí se comentan algunos casos, observados en la práctica asistencial, a modo de ejemplo. El hallazgo ocasional de deformaciones, cuantificaciones densitométricas subnormales, en pacientes sin diagnóstico, debiera motivar al odontólogo a derivar al paciente para un diagnóstico clínico y manejo racional del mismo. Estos pacientes, de haber sido explorados sólo con técnicas segmentarias, no seccionales o por densitometría total, no habrían mostrado diferencias con los patrones de sujetos normales o con aquéllos con osteoporosis idiopática.^{17,18}



Tabla: Distribución cualitativa de tejidos óseos de diferente densidad identificados por el análisis de umbrales con pQCT.

Diagnóstico	Sexo y edad (años)	Tipo IV (110 mg)	Tipo III (310 mg)	Tipo II (430 mg)	Tipo I (900 mg)
Déficit de aromatasas	m/33	89	67	55	21
Hipoparatiroidismo	f/25	86	59	48	22
Hipotiroidismo	f/25	65	43	39	24
Osteogénesis imperfecta	m/12	82	51	37	8
Acromegalia	f/62	88	67	56	22
Osteítis de Paget	m/77	95	83	75	40
Síndrome de Marfán	f/27	91	72	68	27
Rango de Referencia					
Adulto masculino	29-58	72-89	71-77	58-67	23-34
Adulto femenino	32-61	86-92	63-75	50-66	22-26

Los valores remarcados en negrita se encuentran por fuera del rango estudiado en personas adultos normales (ver Rango de Referencia). f= femenino; m= masculino; tipo I a IV clases de tejido de acuerdo con su contenido en tejidos calcificados, desde osteopéxico (IV) a denso (I); entre paréntesis figuran las cifras de cortes por umbrales. Las cifras restantes indican el porcentaje de tejido por encima del valor umbral. Los valores de referencia se dan como rango (IC 95%) en individuos dentados sin enfermedad buco-dental u ósea.

(Recibido: enero de 2008. Aceptado: febrero de 2008).

Referencias

- Lindh C, Petersson A, Klinge B, et al. Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26: 101-6.
- Taguchi A, Sanada M, Krall E, et al. Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J Bone Min Res* 2003, 18: 1689-94.
- Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss (Review). *Dentomaxillofac Radiol* 1997, 26: 3-15.
- Horner K, Devlin H, Alsop CW, et al. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Brit J Radiol* 1996; 69: 1019-25.
- Kingsmil VJ, Boyde A. Variations in the apparent density of human mandibular bone with age and dental status. *J Anat* 1998, 192: 233-44.
- Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thompson A. Biological factors contributing to failures of osteo-integrated implants. *Eur J Oral Sci* 1998, 106: 721-64.
- Jacobs R, van Steenberghe D, Nys M, Naert J. Maxillary bone resorption in patients with mandibular implant supported over-dentures of fixed prostheses. *J Prosthet Dent* 1993, 70: 135-40.
- Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, et al. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997; 102: 536-42.
- Kribs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990; 63: 218-2.
- Eckfeldt A, Christiansen U, Eriksson T, et al. A retrospective analysis of factors associated with multiple implant failures in maxillae. *Clin Oral Implant Res* 2001, 12: 462-7.

11. Capigliani R, Roldán EJA, Pérez Lloret A. Evaluación cuantitativa de la densidad mineral cortical y trabecular en la mandíbula y en el maxilar superior humano. *Diagnóstico* 1998; 7: 898-901.
12. Montangero VE, Capigliani R, Roldán EJA. Mandible and maxilla bone mineral density and threshold analysis studies by pQCT in two edentulous women receiving pamidronate. *Cranio* 2003; 21: 110-5.
13. Montangero VE, Pérez Lloret S, Beneites MA, Demarchi R, Roldán EJA. Improvement of periodontal bone density and quality with bisphosphonates. A pQCT analysis of regional and threshold clustered data (Abstract). *Bone* 2005; 36: S407-8.
14. Kribbs PJ, Chesnut III, CH. Osteoporosis and dental osteopenia in the elderly. *Gerodontology* 1984; 2: 101-5.
15. Taguchi A, Tanimoto K, Sueti Y, Ohama K, Wada T. Relationship between the mandibular and lumbar vertebral bone mineral density at different postmenopausal stages. *Dentomaxillofac Radiol* 1996; 25: 130-5.
16. Rochira V, Zirilli L, Madeo B, et al. Skeletal effects of long-term estrogen and testosterone replacement treatment in a man with congenital aromatase deficiency: Evidences of a priming effect of estrogen for sex steroid action on bone. *Bone* 2007; 40: 1662-8.
17. Roldán EJA, Capigliani R, Pérez Lloret A. Access and densitometric exploration of human jaw and maxillary trabecular tissue in toothed subjects (Abstract). *Bone* 1999; 24: 533.
18. Montangero VE, Aymond A, Tubert G, Maffei L, Guelman R, Roldán EJA. Case report of patients with different endocrine and biomechanical disorders evaluated by dental pQCT scans (densitometry) [Update]. *Chinese J Osteoporos* 2005; 11: 101-2.



ENFERMEDADES RARAS EN OSTEOLÓGÍA: FUNCIÓN DEL PROFESIONAL ASISTENCIAL, DEL INVESTIGADOR Y DEL "DECISOR" DE POLÍTICAS SANITARIAS

VIRGINIA A. LLERA

Fundación GEISER, Mendoza, Argentina.*

Resumen

Las enfermedades raras, o poco frecuentes, son aquéllas cuyo conocimiento es incompleto, el diagnóstico es problemático y comúnmente tardío, los tratamientos escasos o inaccesibles, y las medidas tendientes a favorecer la inserción social del afectado son insuficientes, y poco prioritarias. Por ese motivo el paciente afectado se encuentra en una situación desventajosa comparada con quienes padecen enfermedades prevalentes. Entre las osteopatías médicas, aparte de la osteoporosis, y los trastornos minerales, de las urolitiasis, o nutricionales, los restantes cuadros nosológicos tienen características biomédicas que bien pueden considerarse como raras. El profesional asistencial es el responsable primario de la celeridad y certeza diagnóstica, un factor crítico en la futura calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras. Es importante que reclame recursos y dedicación, que capitalice la experiencia de los individuos, y que aprenda a vincularse en equipos multidisciplinarios y multipaís. Existe actualmente muy poca información sobre el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. La ciencia y técnica no debe encarar ensayos precarios, o pobremente controlados. Los pacientes con enfermedades raras necesitan al menos un estudio clínico randomizado y controlado por enfermedad y por esquema terapéutico que sea pivotal. Los proyectos deben ser integrales, que desde el laboratorio culminen con la producción industrial de elementos diagnósticos y terapéuticos, e incluyan datos de calidad de vida. Los comités de ética deben tomar en cuenta la especial situación de vulnerabilidad de las minorías en salud. El agente sanitario a cargo de la toma de decisiones debe fijar prioridades y racionalizar los fondos en materia sanitaria, educación e investigación, promoviendo la cooperación (las enfermedades

raras no pueden ser una cuestión nacional), y planes integrales de óptima calidad. Debe planificar centros de consultas específicos en los grandes núcleos urbanos, vigilar el abastecimiento de recursos diagnósticos, terapéuticos, de rehabilitación y soporte, y de inserción social. Las decisiones sanitarias deben ser multipartidarias: gobierno, academia, industria y organizaciones civiles, visto que si a algún sector no le satisface el tema, no hay progreso. La problemática de las enfermedades raras en osteología, como en las restantes especialidades, sólo puede resolverse con la voluntad individual y colectiva de hacerlo.

Palabras clave: enfermedades raras, médico asistencial, investigación, recursos, políticas sanitarias.

Summary

RARE DISEASES IN OSTEOLGY: ROLE OF THE PRACTITIONER, THE RESEARCHER, AND THE "DECISION MAKER" OF HEALTH POLICIES.

Diseases which are named rare, or uncommon, are those whose knowledge is usually incomplete, in which diagnosis is troublesome and delayed, treatments are scarce or difficult to afford, and the social insertion of the affected is not well supported. For such reasons, the patient is in an unfavorable condition compared with those suffering from prevalent diseases. Among the medical osteopathies, apart from osteoporosis, urolithiasis or other nutritional mineral disorders, most of the other clinical pictures may be considered as rare. The practitioner is the one responsible for the early detection of the cases, a critical determinant on the future quality of life for most of these patients. Hence, resources and dedication should be claimed. He must learn to listen to individuals, and to approach the problem in multi-

* www.fundaciongeiser.org. Correo electrónico: fundgeiser@yahoo.com.ar

multinational teams. Currently, information on the long-term follow-up of these patients is under-reported. Science and technology projects should not be tapered, or poorly controlled. The subjects affected by rare diseases demand at least one pivotal randomized controlled trial per disease, per treatment schedule. R&D projects should be connected, from the lab to industrial production of orphan goods, including quality of life endpoints. Ethical committees must particularly consider the special vulnerability given by the minority status. Health "decision makers" should fit the priorities and funds in policies, including education and research acts, promoting cooperation (rare diseases can not be intra-national issues) and high quality programs. Hospital Centers, as well as orphan goods availabilities, and social support programs, should be planned at the main urban sites. Decisions involving rare conditions should be made in agreement between government, academy, industry and organizations, because otherwise the program will likely not work at all. Hence, the problem of rare osteological diseases, as in other specialties, can be solved only by the individual and collective will to do it.

Key words: *rare diseases, general practitioner, clinician, research, resources, health policy.*

Introducción

Las enfermedades raras, o poco frecuentes, son aquellas cuyo conocimiento es incompleto como consecuencia de su baja prevalencia; cuyo diagnóstico es problemático y comúnmente tardío; sus tratamientos escasos o inaccesibles, y las medidas tendientes a favorecer la inserción social del afectado insuficientes y poco prioritarias. Por ese motivo el paciente afectado se encuentra en una situación desventajosa y desigual comparada con quienes padecen enfermedades prevalentes. Estas características comunes a cualquier enfermedad rara se enmarcan en un ambiente socio-económico adverso e incapaz de congeniar con la relación natural de la oferta y la demanda, aún en los países de mayor desarrollo económico. En efecto, son tan pocos los afectados por una condición dada, que no

suelen generar un interés primario entre los profesionales, los inversores y/o los políticos del área de salud. Con ese criterio socio-económico en Europa se considera a una condición como **rara** cuando su prevalencia es menor a 1/20.000. Teniendo en cuenta que existen unas 6 u 8 mil variedades de enfermedades raras (la cifra varía porque la mayoría no está bien clasificada aún y constantemente se describen nuevas formas), se estima que en su conjunto estas condiciones impactan en hasta el 8% de la población general. En efecto, es posible decir que prácticamente no hay grupo familiar que en generaciones contemporáneas no hayan vivido una situación de salud con las características de "rara".

Entre las osteopatías médicas, aparte de la osteoporosis senil y posmenopáusicas, y los trastornos minerales, de litiasis, o nutricionales, los restantes cuadros nosológicos tienen características biomédicas que bien pueden considerarse como raras. Algunas de ellas son muy conocidas para el osteólogo clínico, como la osteogénesis imperfecta, la osteítis de Paget, los quistes o el cáncer primario, la hipercalcemia maligna, el hiperparatiroidismo primario, los trastornos metabólicos hereditarios, congénitos, las displasias, etc., al menos en sus formas más expresivas (ver trabajos en el libro de la AAOMM que incluye trabajos científicos sobre 54 enfermedades raras del esqueleto).¹ Pero muchas otras condiciones de fragilidad ósea, secundaria a alteraciones del crecimiento, endocrinas, neuro-musculares, inmunológicas, reumáticas, posturales, nutricionales, farmacológicas, post-traumáticas, conductuales (sedentarismo, sobrecarga), están lejos de encontrarse definidas y de ser tratadas integralmente. Generalmente le llegan al osteólogo cuando se hallan avanzadas y con alguna forma de discapacidad evidente. Existe un campo enorme de osteopatías médicas que requiere ser explorado, bien diagnosticado y específicamente tratado.

A este panorama hay que agregarle el concepto de que la salud no es sólo la ausencia de la expresión mórbida, sino la prevención de recaídas y complicaciones, el restablecimiento funcional y la inserción social del



afectado con máximo aprovechamiento de su calidad de vida. No hay salud sin salud mental, dice un reciente artículo en el Lancet;² y para el paciente con una enfermedad rara no puede haber salud mental si se lo expone a una atención de inferior calidad o pronóstico incierto. Por ejemplo; tratar a un niño con osteogénesis imperfecta sólo para lograr un aumento transitorio de su masa ósea en algunos lugares de su esqueleto, no es sino un pequeño logro dentro de la expectativa de salud que tiene el paciente y su entorno familiar. La fractura es un evento mínimo en su entorno vivencial si se lo compara con las graves limitaciones que un esqueleto frágil le impone a su calidad de vida. Entonces hay que diagnosticar todo el impacto mórbido de esa enfermedad en la persona y tratar de mejorar sus perspectivas de inserción social, antes, durante y mucho después del suceso fracturario.

Visto este panorama, aquí muy resumido —es mucho más lo que falta hacer que lo ya ha hecho—, que planteamos la responsabilidad del profesional ya sea en su papel de asistente, investigador o "decisor", este último un término acuñado en medios oficiales para definir a la persona con poder para cambiar políticas, en este caso de índole socio-sanitarias.

Desde el plano asistencial

El profesional asistencial (médico, odontólogo, bioquímico, nutricionista, psico-terapeuta, kinesiólogo, enfermero y otros) es el responsable primario de la celeridad y certeza diagnóstica, un factor crítico en la futura calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras.

Está en la responsabilidad profesional de cada uno la búsqueda de información que permita atender a todos los pacientes con igual calidad. Es necesario generarse espacios para poder asistir a las reuniones científicas denominadas "chicas", y no sólo a las más promocionadas. Es importante reclamar que las asociaciones profesionales trabajen en los campos donde la información está relegada. Se debe escuchar al paciente con una enfermedad rara, o a sus familiares, independientemente de la condición educativa

de los mismos, porque el afectado es una persona que generalmente lleva un largo camino recorrido, interconsultando profesionales y posibilidades. Tiene en su vida cotidiana la experiencia faltante en la mayoría de los médicos de atención primaria. Sabe por propia experiencia corporal aquello que no figura en los libros. Los afectados invariablemente acceden a las organizaciones civiles que se han formado justamente por las deficiencias en materia de atención sanitaria y social hoy existentes y muchas de ellas son poderosas redes de comunicación que superan el esfuerzo de un profesional atareado. Los casos de auto-diagnóstico, de hallazgos de tratamientos y especialistas por el propio afectado son la regla y no la excepción.

Emprender tratamientos en equipo, favorecer el acceso a las interconsultas, tener en cuenta que el conocimiento técnico propio o disponible puede no ser el mejor o el más actualizado para esa condición, son también iniciativas positivas. Es frecuente verificar recomendaciones diferentes según los médicos de distintos países, un aspecto que en los tiempos actuales de comunicaciones globales ya no debiera ocurrir.

Académicamente es crítico el hacer compartir las experiencias propias, pues cada afectado es un "sujeto experimental" muy valioso. Consecuentemente se deben reportar las complicaciones, los eventos adversos y los resultados negativos. Muchas veces no se lo hace porque la casuística es pobre o los resultados escasos. Sin embargo, la omisión de comunicación es uno de los motivos capitales que mantienen oculta a estas condiciones y relegan las chances a los pacientes de otros colegas.

La búsqueda de evidencias en las recomendaciones terapéuticas no son fáciles y deben optimizarse las fuentes de consulta. Los pacientes deben luego ser seguidos hasta conseguir la menor pérdida funcional posible o recuperar la calidad de vida cuando esta es posible. Existe actualmente muy poca información sobre el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Desde la investigación y docencia

El hecho de que sea difícil reclutar pacientes no implica que los afectados por enfermedades raras deban ser sometido a ensayos precarios, de bajo poder inferencial, o pobremente controlados. Con las tecnologías de comunicación existentes hoy en día y la disposición de trabajar en red, los pacientes con enfermedades raras necesitan estudios clínicos randomizados y controlados por enfermedad y por esquema terapéutico que sean pivotaes. De muy poco sirven que se desarrollen varios estudios de grupos aislados; la necesidad de estudios multicéntricos es en estos casos esencial.^{3,4}

Es asimismo importante la elaboración de proyectos integrales, es decir, proyectos de desarrollo que desde el laboratorio culminen con la producción industrial de elementos diagnósticos y terapéuticos e incluyan datos de calidad de vida. Los pacientes con enfermedades raras con frecuencia son incluidos en testeos diagnósticos o terapéuticos de productos que luego son derivados al uso en otras patologías prevalentes, especialmente en el campo de la genética, de las células madre, de técnicas quirúrgicas, de factores inmunológicos, etc. Y no dejan un rédito médico a esa entidad.

Se deben planificar investigaciones que incluyan el impacto del afectado en el medio familiar y en su calidad de vida. Debe pensarse que el afectado tiene su patología primaria en el esqueleto, pero que su deseo es vivir y convivir como las demás personas.

Los comités de ética institucionales deben tomar en cuenta la especial situación de vulnerabilidad de los afectados. En condiciones prevalentes un paciente puede "prestar" su cuerpo para que se investiguen varias alternativas, copias, los productos llamado *me too*, o para estudios con objetivos parciales. Pero en las condiciones de baja prevalencia ello no es ético; cada afectado es un aporte valioso en el conjunto y las investigaciones deben ser programadas de modo integral y beneficioso para estas condiciones. No es ético obtener muestras biológicas, encarar tratamientos, etc., si no se cuenta con un pro-

grama respaldado suficientemente como para conseguir un beneficio concreto en los afectados.

Aportes del decisor sanitario

El primer aporte desde este sector es el asumir que los esfuerzos de salud deben hacerse en igual medida para todas las personas, y entonces deben evitarse las "competencias" en patologías prevalentes y médicamente resueltas o bastantes resueltas y volcar los recursos oficiales hacia aquéllas que todavía no tienen solución.

El decisor debe fijar prioridades y racionalización de recursos en materia sanitaria, de educación e investigación, promoviendo la cooperación en enfermedades raras y los planes integrales de óptima calidad. Debe planificar centros de consultas específicos en los grandes núcleos urbanos, vigilar el abastecimiento de recursos diagnósticos, terapéuticos, de rehabilitación y soporte y de inserción social.

El decisor debe oír el reclamo de las minorías, debe darse cuenta que si existen focos de necesidades no satisfechas en materia de salud es porque en esas condiciones la ley de oferta y demanda no funciona. Las negociaciones habituales en materia de desarrollo tecnológico entre los desarrollistas y los decisores tampoco funcionan en este campo. De hecho no han funcionado hasta ahora.^{6,7}

Debe entonces posibilitarse un espacio de discusión para que las organizaciones civiles de afectados, que son instituciones muy formadas e informadas, que están en contacto con sus pares internacionales y asesoradas por profesionales, puedan intermediar y monitorear las políticas locales en enfermedades raras. Entonces las decisiones sanitarias deben ser multipartidarias: gobierno, academia, industria y organizaciones civiles. Cada una debe aportar la cuota de conocimiento y poder para cambiar las cosas, tal como le corresponde.



Hacia una medicina mejor

Los avances tecnológicos y sociales en el ejercicio de la medicina son el lógico anhelo de médicos, sanitaristas y pacientes, pero en aquellas condiciones relegadas como son la atención de las enfermedades poco frecuentes, se deben adoptar conductas activas, procurar el trabajo en conjunto, racionalizar los recursos y abrir las voluntades para interaccionar cooperativamente de un modo internacional. El modelo de trabajo iniciado desde los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos propone esa alternativa para enfrentar la inercia actual.⁸ La problemática de las enfermedades raras en osteología, como en las restantes especialidades, puede resolverse con la toma de decisiones, individuales y colectivas. Debe contarse con las leyes apropiadas, organizaciones metódicas en hospitales y centro de atención, y normas generales de atención para que el médico práctico sepa resolver las consultas de los pacientes con afecciones no frecuentes.

(Recibido: octubre de 2007. Aceptado: diciembre de 2007).

Referencias

1. Rigalli A (ed). Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, 22 años de Investigación y Docencia. Rosario; AAOMM, 2006.
2. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007; 370: 859-77.
3. Killen J, Grady C, Folkers GK, Fauci AS. Ethics of clinical research in the developing world. *Nature Rev* 2002; 2: 210-5.
4. Lagakos SW. Clinical trials and rare diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2455-6.
5. Scully R, Glynn L. Researching minority groups. *Lancet* 2006; 368: 575.
6. Brewer TF, Heymann SJ. The long journey to health equity. *JAMA* 2004; 292: 269-71.
7. Block W. Socialized medicine is the problem. *Surg Neurol* 2003; 60: 467-8.
8. Office of Rare Diseases, National Institutes of Health. www.nih.org

IMÁGENES EN OSTEOLÓGÍA

ENFERMEDAD DE GAUCHER

MARÍA SILVIA LARROUDÉ,* MARÍA SUSANA MOGGIA, ZULEMA MAN.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad más común de depósito lisosomal. Las manifestaciones esqueléticas se observan en 70-100% de los pacientes.

La radiografía convencional no es suficiente para detectar la infiltración y extensión de la médula ósea (MO) mientras que la Resonan-

cia Magnética Nuclear (RMN) permite su detección temprana. El contenido graso de la MO es reemplazado por el depósito de glucocerebrósidos, generando una hipointensidad medular que puede ser homogénea o heterogénea (ver figuras).



Figura 1. Radiografía de fémur: sin evidencia de lesiones.



Figura 2. RMN: infiltración heterogénea de ambos fémures.

Bibliografía

Maas M, Pol LV, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl.1): A13-24.

Roca M, Mota J, Alfonso P, et al. S- MRI store: A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol* 2007; 62: 132-137.

* Correo electrónico: mlarroude@gmail.com



OSTEOPOIQUILOSIS

MARÍA SILVIA LARROUDÉ, ZULEMA MAN.

Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina.

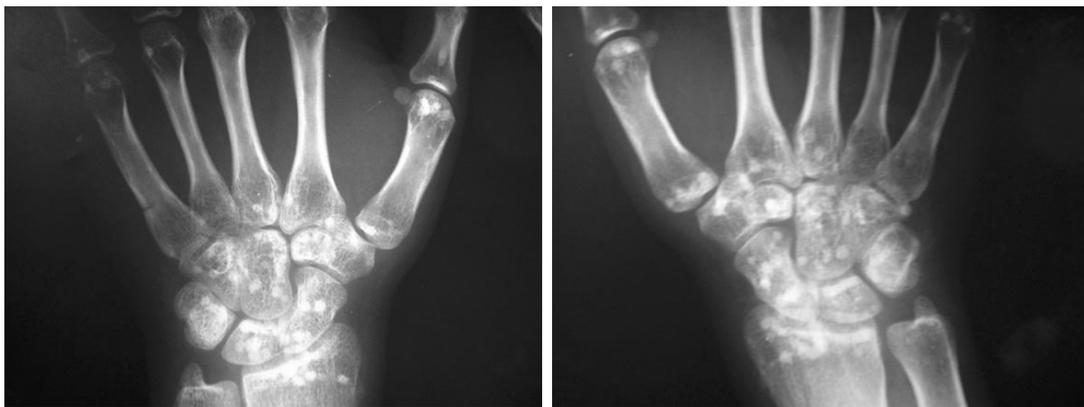
La osteopoiquilosis fue descrita inicialmente por Albers-Schönberg y Ledoux Lebard. Es una displasia ósea esclerosante, caracterizada por zonas lenticulares densas en el hueso esponjoso. Se hereda de forma autosómica dominante y predomina en varones.

Las lesiones suelen ser simétricas y se localizan en epífisis de huesos largos, huesos de manos y pies, de la pelvis y escápula. Los hallazgos radiológicos consisten en áreas esclerosantes circulares u ovals, bien defini-

das, homogéneas y simétricas en el hueso esponjoso. La histopatología muestra condensaciones focales de hueso compacto laminar dentro de la esponjosa.

El trastorno es asintomático, por lo que el diagnóstico se realiza de manera casual.

Presentamos una paciente de 22 años, sexo femenino, que consultó por artralgias y astenia. Laboratorio dentro de parámetros normales.



Figuras 1 y 2. Radiografía de manos: se observan lesiones circunscriptas redondeadas de esclerosis ósea en ambos carpos.

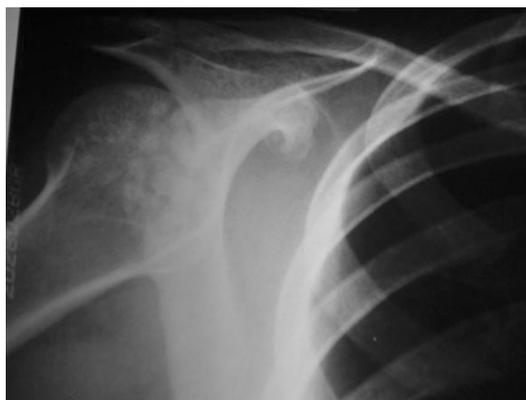


Figura 3. Radiografía de hombro derecho: lesiones circunscriptas de esclerosis ósea.