

Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma: a propósito de un caso pediátrico de osteoporosis primaria

Osteoporosis-pseudoglioma Syndrome: a pediatric case of primary osteoporosis

Dra. Débora Braslavsky^a, Bioq. Paula Scaglia^a, Dra. Nora Sanguineti^a, Dra. Miriam Aza-Carmona^{b,c,d}, Dr. Julián Nevado Blanco^{b,c}, Dr. Pablo D. Lapunzina Badia^{b,c,d}, Dra. María del C. Fernández^e, Dra. Olivia Ruiz^a, Dra. Alejandra Carmona^f, Dra. Marina Szlagos^g, Dra. Claudia Arberas^e, Dr. Hamilton Cassinelli^a, Dra. Karen Heath^{b,c,d}, Dr. Rodolfo Rey^a y Dr. Ignacio Bergadá^a

RESUMEN

La osteoporosis es un trastorno para tener en cuenta en niños con patologías crónicas graves o con algunas enfermedades genéticas que predisponen al incremento de la fragilidad ósea. La osteoporosis primaria es una entidad con etiologías emergentes y puede ocurrir en forma sindrómica. La asociación con pliegues retinianos congénitos debe orientar al diagnóstico de osteoporosis-pseudoglioma (OMIM 259770), síndrome poco frecuente (prevalencia de 1/2000000), que se origina por la pérdida de función de la proteína LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) y compromete la vía de señalización de Wnt/ β -catenina.

Se presenta el caso de un niño con pliegues retinianos congénitos, ceguera progresiva y múltiples fracturas cuyo estudio clínico, bioquímico y genético confirmó el diagnóstico de osteoporosis primaria debido a una nueva variante inactivante en el gen LRP5 en homocigosis.

Palabras clave: osteoporosis, pediatría, síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, fracturas óseas, ceguera.

ABSTRACT

Osteoporosis should be considered in children with severe chronic diseases or in association with some genetic diseases that bear an increased risk of bone fragility. Primary osteoporosis is an entity in which emerging aetiologies are being recognized. Its association with congenital retinal folds should guide the diagnosis to the Osteoporosis-Pseudoglioma syndrome (OMIM 259770), a rare disease (prevalence of 1/2000000), caused by the loss of function of the protein LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) resulting in the alteration of the Wnt/ β -catenin signalling pathway. We report the case of a child with congenital retinal folds, progressive loss of vision and multiple fractures whose clinical, biochemical and genetic studies confirmed the diagnosis of primary osteoporosis due to a novel homozygous inactivating variant in LRP5.

Key words: osteoporosis, pediatrics, osteoporosis-pseudoglioma syndrome, bone fractures, blindness.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e300>

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España.
- Unidad Multidisciplinaria de Displasias Esqueléticas (UMDE), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.
- Servicio de Genética, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Oftalmología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.
- Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Débora Braslavsky: dbraslavsky@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-5-2019

Aceptado: 6-1-2020

Cómo citar: Braslavsky D, Scaglia P, Sanguineti N, Aza-Carmona M, et al. Síndrome de osteoporosis-pseudoglioma: a propósito de un caso pediátrico de osteoporosis primaria. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e300-e304.

INTRODUCCIÓN

El hueso es un órgano metabólicamente activo. Desde la etapa fetal hasta la pubertad, los huesos largos experimentan un aumento de tamaño en el cartílago de crecimiento, clave para el crecimiento longitudinal, y, junto con el modelado óseo (formación ósea sin resorción previa y cambio de forma), le confieren al hueso su estructura normal. Otro proceso involucrado es la remodelación ósea, mediante la cual se reemplaza hueso viejo por nuevo, lo que permite la reparación y renovación del hueso a lo largo de la vida.

Los mecanismos fisiológicos subyacentes al modelado óseo dependen de la activación de las vías de señalización intracelular de los osteocitos e involucran factores como la esclerostina, el inhibidor de la vía WNT, el sistema RANK-RANKL.¹ El remodelado óseo consiste en la acción sinérgica de osteoclastos, que producen resorción

ósea, y osteoblastos, que reemplazan la superficie con matriz osteoide, luego mineralizada. Alteraciones en este sistema son responsables de diversas patologías óseas. Entre ellas, la osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso, caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y deterioro de la microarquitectura, que deriva en fragilidad ósea.² El diagnóstico de osteoporosis en pediatría se basa en los siguientes criterios: ≥ 1 fracturas vertebrales en ausencia de trauma o enfermedad local, o asociación de baja DMO (densitometría con puntaje Z de masa ósea ajustada para la talla < -2 desvíos estándar $-DE-$) e historia de fracturas significativas (≥ 2 fracturas de huesos largos en niños menores de 10 años o ≥ 3 a cualquier edad).³

La osteoporosis se distingue, según su origen, en primaria (OP) o secundaria a patologías crónicas y/o a sus tratamientos.⁴ La OP en pediatría es un trastorno infrecuente, de inicio temprano, con elevada morbimortalidad. Su etiología ha sido difícil de determinar y, por tanto, se la ha considerado, mayormente, como idiopática. Dentro de las patologías conocidas, las variantes en genes del colágeno de tipo I son las más frecuentes y dan origen a osteogénesis imperfecta. Actualmente, el espectro de trastornos con fragilidad ósea se ha expandido, lo que aporta nuevos conocimientos fisiopatológicos que optimizan el abordaje terapéutico y el asesoramiento genético.⁴

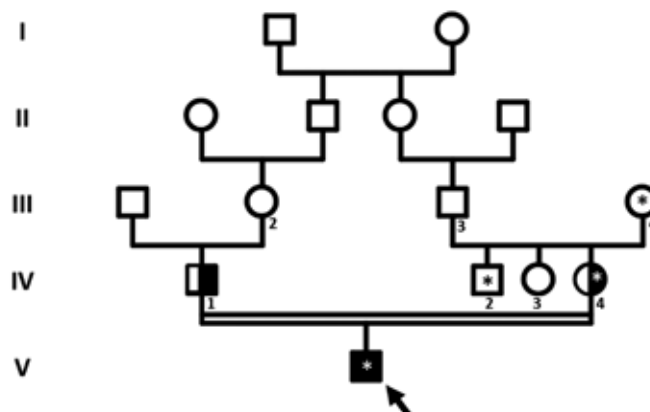
Caso clínico

Se presenta a un niño de 8,6 años, argentino nativo, hijo de padres consanguíneos, con antecedente de múltiples fracturas. Tenía antecedentes familiares de patología ocular (línea materna), pero no de fracturas (Figura 1). Había nacido a término, con peso (2920 g) y longitud (50,5 cm) adecuados para su edad gestacional, y microcefalia (perímetro cefálico de 32 cm). Durante el período neonatal, se diagnosticaron pliegues retinianos congénitos bilaterales, que provocaron un deterioro progresivo e irreversible de la visión y microftalmia. Recibió estimulación visual temprana, lo que facilitó su autonomía.

A los 5 años, presentó una fractura de muñeca y húmero en tallo verde luego de traumatismos banales. Ambas requirieron inmovilización y su consolidación fue normal. Al año siguiente, un golpe le provocó una fractura costal y, a los 7 años, una caída derivó en una fractura de húmero con desplazamiento tratada quirúrgicamente. A los 8 años, presentó lumbalgia secundaria al aplastamiento de dos vértebras dorsales (Figura 2).

Al momento del examen físico, se constató peso y talla en percentil 50, adecuada velocidad de crecimiento, microcefalia, ligera discrepancia de los miembros inferiores y cifosis, sin signos sugestivos de osteogénesis imperfecta. El desarrollo neuromadurativo era acorde a su edad cronológica.

Figura 1. Árbol genealógico que demuestra el lazo consanguíneo. La flecha señala el caso índice. El sombreado negro indica variante de LRP5, en estado homocigota (sombreado completo) y en estado heterocigota (sombreado parcial). Solo fue estudiada en el trió compuesto por el caso índice y sus padres. El asterisco indica individuos con patología ocular: desprendimiento de retina en III.4, IV.2 y IV.4, y glaucoma en IV.4



Los estudios radiológicos mostraron impronta costal, platispondilia y acuñaamiento vertebral. La anamnesis dirigida detectó ingesta pobre de lácteos, hábito sedentario y predisposición a traumatismos, relacionados con su baja visión. La evaluación bioquímica del metabolismo óseo resultó dentro de los parámetros normales, con cierta disociación entre marcadores de formación y resorción ósea (fosfatasa alcalina –FAL– en el tercio inferior y moderado aumento de β -Cross Laps) (Tabla 1). La densitometría ósea de la columna lumbar (Lunar DXA) demostró una DMO L2-L4 de 0,370 g/cm², puntaje Z -3,9 DE.

Con diagnóstico de osteoporosis, se indicó tratamiento con bifosfonato de última generación (ácido zoledrónico en infusión endovenosa a razón de 0,0125 mg/kg/dosis semestral durante dos años y luego anual, previo consentimiento informado); adecuación del aporte nutricional y ejercicio físico apropiado (reeducación postural global y fortalecimiento de abdominales). El tratamiento fue bien tolerado, y se observó la ganancia de DMO de 1,6 DE en el primer año y 2,1 DE luego de 3 años (DMO L2-L4 0,570 g/cm², puntaje Z -1,8 DE), y ligera recuperación de la forma de las vértebras afectadas (*reshape*), sin presentar nuevas fracturas. Continuó creciendo

adecuadamente e inició la pubertad a los 11,2 años. A los 12 años, suspendió el tratamiento con bifosfonatos; la DMO mejoró hasta -1,6 DE.

Los planteos diagnósticos incluyeron patologías crónicas, causas metabólicas (trastornos de glicosilación, homocistinuria), toxicidad medioambiental y causas genéticas. Habiéndose descartado causas de osteoporosis secundaria, se consideró el cuadro como OP sindrómica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de genes responsables de OP y pliegues retinianos. *LRP5*, *FZD4* y *NDP* resultaron los genes candidatos. El antecedente de consanguinidad suponía una patología de herencia autosómica recesiva y, por ello, se realizó un estudio de *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-array* (850k, Illumina; Instituto de Genética Médica y Molecular –INGEMM–), en el que se detectaron regiones de pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11 (11p15.1-11q13.3). Dado que el principal gen candidato, *LRP5*, mapeaba en 11q13.2, se jerarquizó su estudio mediante un panel de secuenciación masiva de displasias esqueléticas (SkeletalSeq.V7; INGEMM). Se evidenció una nueva variante sin sentido en *LRP5* (NM_002335.3:c.441G>A,p.Trp147Ter-p.W147*)

FIGURA 2. Radiografía de la columna de perfil. Las flechas señalan el acuñaamiento vertebral



TABLA 1. Estudios bioquímicos para la evaluación del metabolismo fosfocálcico y de causas prevalentes de osteoporosis secundaria (hipotiroidismo y celiacía)

Laboratorio	Resultado	Referencia
Calcio (mg/dl)	10,3	8,4-10,2
Fósforo (mg/dl)	4,9	3,1-6,0
Magnesio (mg/dl)	1,9	1,7-2,2
FAL (U/l)	195	130-280
FAO (ng/l)	61,5	52-105
Proteínas totales (g/dl)	7,5	6-8
Albúmina (g/dl)	4,9	3,8-5,4
25-OH-vitamina D (ng/ml)	24	> 20
PTH (pg/ml)	54	< 70
β -Cross Laps (pg/ml)	1231	146-818
Calciuria/creatininuria 24 h	0,2	< 0,2
RTP (%)	91	> 85
TSH (uU/ml)	5,19	0,5-6,5
T4 libre (ng/dl)	1,29	0,8-2,2
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso IgA/IgG	Negativos	

FAL: fosfatasa alcalina; FAO: fosfatasa alcalina ósea;

PTH: hormona paratiroidea; RTP: reabsorción tubular de fósforo;

TSH: tirotrófina; IgA: inmunoglobulina A;

IgG: inmunoglobulina G.

en homocigosis en el paciente y heterocigosis en ambos progenitores. Se confirmó mediante secuenciación de Sanger y clasificada como patogénica según los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.⁵

El gen *LRP5* (*low-density lipoprotein receptor-related-protein-5*) codifica para un receptor de un dominio transmembrana. Es un componente necesario para activar la vía de señalización Wnt/ β -catenina y se expresa en macrófagos oculares fetales, donde induce la apoptosis de células endoteliales, y en los osteoblastos, activa la proliferación e inhibe la apoptosis⁶ (Figura 3). La pérdida de función de *LRP5* afecta la vía Wnt/ β -catenina y altera la remodelación ósea con la consecuente aparición de OP y la apoptosis de las células endoteliales oculares con la generación de pliegues retinianos congénitos se conforma, en conjunto, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG, OMIM 259770).^{6,7}

Los padres, portadores de la variante, no presentaron fracturas ni disminución de la DMO

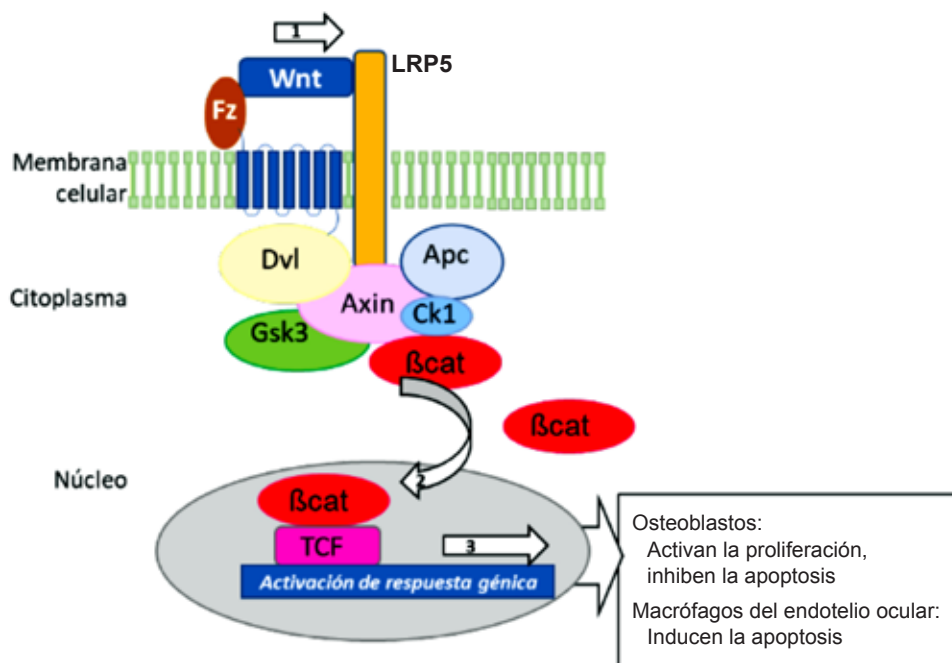
y recibieron asesoramiento genético. La madre presentó glaucoma, que no fue posible atribuir a la variante.

DISCUSIÓN

El abordaje de los niños con OP continúa siendo un desafío. Si bien muchos principios del manejo de la osteoporosis en los adultos pueden adaptarse a los niños, el desarrollo del esqueleto es complejo y da lugar a consideraciones en la infancia. A su vez, existen trastornos genéticos que predisponen a la fragilidad ósea y son responsables de OP de comienzo temprano.

Entre ellos, el OPPG, descrito en 1996,⁸ es un síndrome de herencia autosómica recesiva y se caracteriza por una alteración en la formación ósea y en la regresión vascular ocular fetal. La OP y los pliegues retinianos congénitos son sus manifestaciones clínicas patognomónicas. Se estima una prevalencia de 1/2 000 000, mayormente, en poblaciones consanguíneas.⁹ Las fracturas ocurren desde edades tan tempranas

FIGURA 3. Vía de señalización intracelular Wnt/ β -catenina y rol de *LRP5* en la osteogénesis y el desarrollo ocular.



La axina ensambla un complejo de proteínas que contiene β -catenina. En presencia de Wnt, se forma un complejo Wnt-Fz-LRP5 que recluta y degrada la axina, e inhibe su acción de fosforilación de β -catenina y consecuente acumulación de β -catenina. La formación de un complejo nuclear que se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) activa la vía de respuesta génica, que deriva en el desarrollo óseo y ocular.

Modificado de Xi He, *Development*, 2004.

como 11 meses y la DMO promedio es -4 DE.¹⁰ La expresión fenotípica ocular varía y puede incluir pliegues retinianos, atrofia bulbar, cataratas, desprendimiento de retina, hasta ceguera. Otras características clínicas asociadas son microcefalia, hipotonía muscular, retraso mental, hiperlaxitud y mamelones preauriculares. Los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico suelen ser normales.^{7,9}

El tratamiento disponible para la OP es sintomático y consiste en implementar hábitos nutricionales y de ejercicio que promuevan la salud ósea, y en administrar bifosfonatos, cuya función es inhibir la resorción ósea. En los pacientes con OPPG, se ha demostrado un incremento en la DMO por DXA con el uso de bifosfonatos (pamidronato y/o alendronato) pero con persistencia de fracturas, y, en 2 pacientes, el volumen trabecular permaneció bajo.^{9,11} Nuestro paciente no repitió fracturas. Resta evaluar si el tratamiento con ácido zoledrónico mejora, además de la DMO por DXA, el volumen trabecular. La duración del tratamiento no ha sido definida aún. Avances en este campo incluyen el uso de paratohormona 1-34 (teriparatida) como droga con función anabólica, solo aprobada para el tratamiento de osteoporosis en los adultos.¹²

En las patologías de herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia en cada embarazo es del 25 %, y la familia debe recibir asesoramiento genético. En coincidencia con otros casos reportados, los portadores de variantes nulas en LRP5 no presentaron fragilidad ósea.^{13,14} Para variantes con efecto dominante negativo o en familiares sin posibilidad de estudio molecular, se sugiere la evaluación ósea y oftalmológica.^{13,14}

El conocimiento de nuevas condiciones genéticas que explican los mecanismos fisiopatológicos subyacentes tanto de la OP como de la patología ocular poco frecuente amerita el abordaje interdisciplinario para pesquisar y anticipar comorbilidades, facilitar el asesoramiento genético e implementar terapias individualizadas. ■

REFERENCIAS

1. Saraff V, Högl W. Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):R185-97.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Geneva: WHO;1994.
3. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):275-80.
4. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2147-79.
5. Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, McLaughlin HM, et al. Performance of ACMG-AMP Variant-Interpretation Guidelines among Nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):247.
6. He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. *Development.* 2004;131(8):1663-77.
7. Balemans W, Van Hul W. The genetics of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: a story of extremes. *Endocrinology.* 2007;148(6):2622-9.
8. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet.* 1996;59(1):146-51.
9. Papadopoulos I, Bountouvi E, Attilakos A, Gole E, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, genetic, and treatment-response study of 10 new cases in Greece. *Eur J Pediatr.* 2019;178(3):323-9.
10. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med.* 2011;17(6):684-91.
11. Streeten EA, Ramirez S, Eliades M, Jaimungal S, et al. Fractures on bisphosphonates in osteoporosis pseudoglioma syndrome (OPPG): pQCT shows poor bone density and structure. *Bone.* 2015;77:17-23.
12. Minisola S, Cipriani C, Della Grotta G, Colangelo L, et al. Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X19877994.
13. Maltese P, Ziccardi L, Iarossi G, Gusson E, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Report of two cases and a manifesting carrier. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(5):473-9.
14. Qin M, Hayashi H, Oshima K, Tahira T, et al. Complexity of the genotype phenotype correlation in familial exudative vitreoretinopathy with mutations in the LRP5 and/or FZD4 genes. *Hum Mutat.* 2005;26(2):104-12.