

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Evidencia radiográfica de la acción de los bifosfonatos en el esqueleto inmaduro

Radiographic evidence of the action of bisphosphonate on immature skeleton

Fabián A. Ramírez¹, Oswaldo Lazala², Federico Rondón³, José Félix Restrepo⁴,
Antonio Iglesias Gamarra⁴

Resumen

Presentamos un paciente con diagnóstico de Osteoporosis Juvenil Idiopática a quien se administró ácido zolendróico, y una serie de pacientes con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta tratados con pamidronato durante varios años.

Se describen las imágenes osteocondensantes que aparecen en los huesos tubulares y la pelvis de estos pacientes a consecuencia de su tratamiento con bisfosfonatos, similares a las líneas de Harris (Growth Arrest Lines) que aparecen eventualmente por diversas causas en el esqueleto inmaduro.

Palabras clave: osteoporosis juvenil idiopática, osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, radiografía, bandas osteocondensantes, líneas de Harris.

Summary

We present one patient with Juvenile Idiopathic Osteoporosis (JIO) who was treated with Zolendronic Acid, and a small series Osteogenesis Imperfecta (OI) patients administered on intravenous Pamidronate protocol. We describe dense lines in radiographs of tubular bones and pelvis of these patients appearing.

After bisphosphonates treatment, those images are similar to Harris Lines (Growth Arrest Lines) that appear occasionally by several causes on immature skeletons land through life.

Key words: juvenile idiopathic osteoporosis, osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, radiographs, radiodense lines, Harris lines.

Introducción

La Osteoporosis Juvenil Idiopática (OJI) y la Osteogénesis Imperfecta (OI) comparten la característica de ser entidades que cursan con disminución de la densidad mineral ósea (Bone Mineral Density, BMD) en el esqueleto

inmaduro, provocando múltiples fracturas por fragilidad¹.

Ambas son osteoporosis primarias: la OJI de aparición tardía durante la adolescencia y de etiología desconocida, y la OI de aparición temprana es una alteración genética que afecta la cantidad o calidad del colágeno tipo I (Tabla 1).

La OJI es una rara enfermedad que se presenta en uno de cada 100.000 niños. Aunque descrita inicialmente por Schipper en 1938, fueron Dent y

1 Residente I, Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor Asociado, Departamento de Ortopedia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

3 Profesor Asociado, Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

4 Profesor Titular, Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido: Marzo 15 de 2009
Aceptado: Junio 8 de 2009

Tabla 1. Diferencias clínicas entre la osteoporosis juvenil idiopática y la osteogénesis imperfecta tipo 1.

	Osteoporosis juvenil idiopática	Osteogénesis imperfecta tipo 1
Historia familiar	Negativo.	Positivo.
Edad de inicio	Prepuberal.	Desde el nacimiento.
Duración	1-5 años.	Durante la vida.
Hallazgos clínicos	No deformidades de huesos largos. Escleras blancas. Dientes de apariencia normal Laxitud normal.	Huesos delgados. Baja estatura. Escleras azules. Dentinogénesis imperfecta. Hiperlaxitud articular. Deformidades.
Radiología	Huesos largos de grosor normal pero con córtice delgado. Fracturas vertebrales por compresión. Fracturas metafisiarias.	Huesos largos delgados. Fracturas vertebrales por compresión. Fracturas diafisiarias, raramente metafisiarias.
Pruebas genéticas	Mutación en el gen <i>LRP5</i> de algunos pacientes.	Mutación en el gen <i>COL1A1</i> y <i>COL1A2</i> para el colágeno tipo I.
Biopsia de hueso	Disminución del recambio óseo. Osteocitos normales.	Aumento del recambio óseo. Aumento de los osteocitos.
Tratamiento	Bifosfonato.	Bifosfonato.
Cambios radiológicos	Aumento de la densidad ósea. Imagen condensante parafisiaria.	Aumento de la densidad ósea. Imagen condensante metafisiaria.

Friedman quienes mejor definieron y caracterizaron la enfermedad, separándola de la OI y de otras enfermedades de niños y adolescentes con baja masa ósea². La OIJ se identifica por presentarse en niños de edad prepuberal (8-12 años), con clínica de dolor dorsal y dificultad para caminar asociada a fracturas vertebrales por compresión y de huesos largos a nivel metafisiario, especialmente de fémur y tibia³. A diferencia de la OI, el paciente no tiene antecedentes familiares conocidos y la enfermedad se autorresuelve antes de los cinco años de iniciada⁴. La etiología de la enfermedad es desconocida y se ha observado que los pacientes con OIJ presentan alteración de la formación de hueso nuevo⁵, disminución moderada de los niveles de vitamina D⁶ y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)⁷. Se ha asociado la enfermedad con la presencia de una mutación heterocigota en el gen para la proteína relacionada con el receptor lipoproteico de baja densidad (*LRP5*)⁸. El diagnóstico de OIJ se realiza

excluyendo otras causas de osteoporosis (Tabla 2), sugiriendo la desmineralización ósea y la presencia de fracturas en vertebras y huesos largos mediante radiografías simples, y confirmando la disminución de la densidad ósea mediante densitometría con respecto a Z score¹.

La OI es otra de las osteoporosis primarias, cuyo origen es genético, secundaria a la mutación de uno de los genes que codifican la cadena alfa del colágeno tipo I (*COL1A1* y *COL1A2*) y permite un cambio en los residuos de la cadena, permitiendo anomalías estructurales, aumentando la fragilidad ósea y la disminución de la masa ósea, lo que conduce a las fracturas⁹. Presenta otras manifestaciones extraesqueléticas características en algunos pacientes como escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud ligamentosa y alteraciones de la audición. Se clasifica desde tipo I al VII y depende en gran medida de la severidad del cuadro clínico, siendo más leve el tipo

Tabla 2. Causas de osteoporosis en el paciente pediátrico.

Osteoporosis primarias	Osteoporosis secundarias
Osteogénesis imperfecta	Movilidad reducida
Osteoporosis juvenil idiopática	Parálisis cerebral
Síndrome osteoporosis-pseudoglioma	Atrofia o distrofia muscular
	Trauma cráneo-encefálico
	Citoquinas inflamatorias
	Lupus eritematoso sistémico
	Artritis juvenil idiopática
	Endocrinológicos
	Síndrome de Cushing
	Diabetes
	Hipertiroidismo
	Gastrointestinales
	Atresia biliar
	Alteraciones del almacenamiento del glicógeno tipo I
	Hepatitis crónica
	Síndrome de mala absorción
	Homocisteinuria
	Enfermedad intestinal inflamatoria
	Medicamentos
	Terapia anticonvulsivante
	Glucocorticoides sistémicos
	Otros
	Talasemia mayor
	Anorexia nervosa
	Daño gonadal (radioterapia)
	Síndrome de Klinefelter
	Malignidad
	Fibrosis quística

I, moderados los tipos IV-VII y los de mayor morbimortalidad los tipos II-III. El diagnóstico de la OI se realiza por medio del cuadro clínico, asociado a estudios del colágeno y genómica de DNA (Tabla 1)¹⁰.

Materiales y métodos

Se revisaron los casos de osteoporosis primarias evaluados y tratados en la práctica clínica privada de dos de los autores (AIG y OL), y se describen aquellos con los hallazgos radiológicos más representativos. Se seleccionaron 5 pacientes de un total de 31 con las siguientes características: paciente masculino de 8 años de edad

con diagnóstico de OIJ tratado con una dosis I.V. de 5 mgs de ácido zolendróico, 1 microgramo diario de calcitriol y 1 gramo diario de citrato de calcio; paciente masculino de 5 años con OI tipo III de Sillence con 12 ciclos de pamidronato I.V. (protocolo de Glorieux)¹¹ desde los tres meses de edad, además con 4 clavos (ambos fémures y tibias); paciente de 5 años con OI tipo I de Sellence con 5 ciclos de pamidronato (protocolo de Glorieux) con 2 clavos sencillos de TENS en el fémur derecho; paciente masculino de 7 años con OI tipo IV de Sillence tratado con 7 ciclos de pamidronato IV (protocolo de Glorieux) y osteosíntesis únicamente del fémur izquierdo; paciente masculino de 11 años con OI tipo I de

Silence con 5 ciclos de IV (protocolo de Glorieux). Los diagnósticos de cada paciente fueron confirmados por historia clínica, radiografías de huesos largos, densitometría ósea y marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea. Las radiografías y las imágenes radionúcleares óseas pre y post tratamiento, así como las resonancias nucleares magnéticas (RNM) post tratamiento, fueron evaluadas y analizadas por dos observadores independientes (AIG y OL).

Resultados

En el paciente con OJI se encontró la aparición de una banda radiodensa parafisaria en fémur, en tibia y en radiografías tomadas dos meses después del tratamiento con ácido zolendrónico (Figura 1). Adicionalmente, en las imágenes radionúcleares se aprecia un aumento en la captación de las regiones fisiarias de huesos largos y en las imágenes por RNM se confirma el aumento en banda a nivel de la región fisiaria.

En los pacientes con OI tratados con pamidronato se observó la aparición de una línea densa coincidente con la aplicación intravenosa de cada ciclo de pamidronato que se va alejando de la fisis con el crecimiento óseo, de tal manera que es posible tener el registro permanente en el hueso del número de aplicaciones recibidas (Figura 2).

Figura 1. Paciente masculino de 8 años con osteoporosis juvenil idiopática. Radiografía de la articulación fémoro-tibial previo (A) y posterior (B) a la aplicación de ácido zolendrónico, en el cual se aprecia la aparición de una banda densa parafisaria.

Figura 2. Radiografías de pacientes masculinos de 7 años con OI tipo IV (A) y 12 años con OI tipo I (B) años en tratamiento con pamidronato (12 y 16 ciclos respectivamente). Radiografías de articulación femoro-tibial derecha.

Estas líneas aparecieron no solamente en los huesos largos sino también en la pelvis (Figura 3), localizándose en los extremos proximal y distal del ilion y en la región supraacetabular. Tuvimos un caso donde registramos las líneas en el extremo proximal del fémur, confluyendo desde la fisis capital proximal, continuando por el borde superior del cuello hasta la fisis del trocánter mayor, siguiendo la antigua placa común de crecimiento (Figura 4). Las líneas delineadas de esta manera, contorneando paralelamente los cartílagos de crecimiento (fisis), dan una apariencia en las radiografías de "líneas cebras".

Discusión

La OJI y la OI son las dos principales entidades causantes de osteoporosis primaria en el esqueleto inmaduro.

Son enfermedades raras que se caracterizan por una baja densidad ósea y fracturas por fragilidad en niños y adolescentes^{3,10}. El tratamiento

to de elección son los bifosfonatos parenterales asociados a osteosíntesis intramedulares, para estabilizar las fracturas y osteotomías correctoras de deformidades.

Los bifosfonatos son estructuras sintéticas análogas del pirofosfato inorgánico natural del ser humano, resultante de la disociación del ácido difosfórico y de sus sales. El bifosfonato se une fuertemente a los cristales de hidroxiapatita en el hueso e inhibe la formación y degradación de dichos cristales y por ende la resorción ósea¹¹. Además, algunos estudios han sugerido que los bifosfonatos disminuyen la apoptosis de los osteoblastos e incrementan la de los osteoclastos, permitiendo el depósito de calcio en el hueso¹².

En la práctica clínica, el bifosfonato más utilizado en niños es el pamidronato¹³; sin embargo, reportes y metaanálisis recientes indican que otros bifosfonatos administrados por vía oral o IV son igualmente eficaces¹³⁻¹⁵. Las modificaciones en la estructura de los bifosfonatos, especialmente al agregar radicales nitrogenados, han permitido aumentar su potencia antirresortiva apareciendo

Figura 3. Paciente masculino de 5 años con diagnóstico de OI con OI tipo III de Silence con 12 ciclos de pamidronato. Se observan las líneas densas en la cresta iliaca (Flecha).

Figura 4. Pacientes masculinos de 5 años de edad con diagnóstico de OI con OI tipo III (A) y 5 años de edad con 12 y 5 ciclos de pamidronato respectivamente. Se observan líneas densas en fémur y acetábulo (Flechas). Llama la atención la continuidad de la línea hasta trocánter mayor en A, dado que se inició del tratamiento a temprana edad (3 meses).

en sucesivas generaciones alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato (ácido zoledrónico). En adultos los bifosfonatos han estado implicados con la presencia de osteonecrosis mandibular, enfermedad periodontal¹⁶, fibrilación auricular, hipercalcemia, dolores musculares e intolerancia gástrica¹¹. En niños, algunas observaciones en los pacientes tratados por 10 o más años, se han detectado cuadros de huesos similares a la osteopetrosis, con corticales engrosadas a expensas de la cavidad medular y del hueso esponjoso, pero de gran fragilidad¹⁷.

Existe debate sobre la repercusión en la curva de crecimiento de los niños. Aunque algunos autores plantean la posibilidad de reducción de la curva^{18,19}, la mayoría han observado un incremento en la estatura de los niños con OI en tratamiento con pamidronato²⁰. Se ha informado en algunos pacientes pediátricos la aparición de imágenes delgadas y densas a nivel epifisiario posterior al uso de bifosfonatos²¹.

Sin embargo, en nuestro paciente con OJI apareció una imagen densa y ancha de localización parafisaria, tal vez como resultado del uso de un bifosfonato de gran potencia como el ácido

Figura 5. Paciente masculino de 33 años con diagnóstico de osteomesopichnosis. La radiografía fémoro-tibial y la gammagrafía ósea revelan imágenes osteocondensantes a nivel metafisiario de huesos largos (Cortesía Iglesias-Gamarra A. ²²).

zoletrónico. Existen otros desórdenes del tipo osteocondensante que pueden presentar imágenes similares como la osteomesopichnosis, enfermedad autosómica dominante, que a pesar de presentar zonas escleróticas en el esqueleto axial lumbar y en la pelvis, también presenta bandas escleróticas en las regiones proximales de los huesos largos (figura 5)²². Hallazgos similares se han observado en la osteopetrosis.

Conclusiones

El objetivo de este informe es llamar la atención acerca de las imágenes condensantes en banda que se presentan con la aplicación de bifosfonatos intravenosos en el esqueleto inmaduro^{17,23}. Aunque en patologías como la osteomesopichnosis y la osteopetrosis, que presentan imágenes condensantes en huesos largos y columna vertebral, no se ha clarificado el origen de este hallazgo; en la OJI y en la OI expuestos en el presente artículo, planteamos que a través de la potente inhibición de la actividad osteoclástica provocada por la administración de bifosfonatos, ocurre un desequilibrio momentáneo del recambio óseo predominando la formación osteoblástica de hueso y su calcificación sobre la resorción. Este desequilibrio momentáneo da origen a las líneas condensantes transversales descritas por Henry Harris en 1931 (Growth Arrest Lines), formadas en las metafisis de los huesos largos en crecimiento, paralelas al cartílago fisiario y que posteriormente se observa en la diáfisis a medida que se desplazan a lo largo del hueso en crecimiento²⁴. Estas líneas de Harris han sido utilizadas en investigaciones antropológicas que intentan relacionar su presencia con situaciones ambientales, probablemente determinantes del estado de salud óseo como hambrunas, deficiencias dietarias, alteraciones hormonales, endocrinas, etc.²⁵.

No es claro que las líneas de Harris sean diferentes a las líneas cebrá descritas por algunos autores tras la aplicación de bifosfonatos²⁶⁻²⁷. Sin embargo, ambas corresponderían a desequilibrios momentáneos del recambio óseo, lo que quiere decir que la fisiopatología es común, pero con diferente etiología y morfología.

Referencias

1. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41:486-495.
2. Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *QJM* 1965; 34:177-210.
3. Krassas, GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:409-412.
4. Lorenc, RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 70(5):395-397.
5. Rauch F, Travers R, Norman ME, et al. The bone formation defect in idiopathic juvenile osteoporosis is surface-specific. *Bone* 2002; 31(1):85-89.
6. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 2008; 121(6):e1585-590.
7. Chlebna-Sokol D, Rusinska A. Serum insulin-like growth factor I, bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. *Endocr Regul* 2001; 35(4):201-208.
8. Hartikka H, Mäkitie O, Männikkö M, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res* 2005; 20(5):783-789.
9. Cheung, MS, y FH Glorieux. Osteogenesis imperfecta: Update on presentation. *Rev Endocr Metab Dis* 2008; 9:153-160.
10. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363:1377-84.
11. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-1045.
12. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, et al. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res* 2008; 23(11):1712-1721.
13. Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Arch Dis Child* 2000; 83:143-145.
14. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(4):523-528.
15. Melchior R, Zabel B, Spranger J, Shumacher R. Effective parenteral clodronate treatment of a child with severe juvenile. *Eur J Pediatr* 2005; 164:22-27.
16. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *JAMA* 2009; 302:S33-S45.
17. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle?. *N Engl J Med* 2003; 349(5):423-426.
18. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 4:DOI:10.1002/14651858.CD005088.pub2.
19. Ward L, Tricco A, Phuong PN, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4:DOI: 10.1002/14651858. CD005324.pub2.

20. Lazala O. Osteogénesis imperfecta. 2001. Monografía presentada al Consejo Directivo de la Facultad de Medicina, para optar a la categoría de Profesor Asociado.
21. Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2003; 33:226-229.
22. Quintana G, Fernández A, Restrepo JF, et al. Osteomesopichosis asociada a litiasis renal. Informe de un caso. Diagnóstico diferencial de las enfermedades osteoesclerosantes axiales. *Revista Colombiana de Reumatología* 2004; 11(4):341-348.
23. Onwuneme C, Abdalla K, Cassidy N, et al. Radiological findings in cyclical administration of intravenous pamidronate in children with osteoporosis. *Arch Dis Child* 2007; 92(12):1087.
24. Ameen S, Staub L, Ulrich S, et al. Harris lines of the tibia across centuries: a comparison of two populations, medieval and contemporary in Central Europe. *Skeletal Radiol* 2005; 34:279-284.
25. Nowak O, Rontek J. The frequency of appearance of transverse (Harris) lines in the tibia in relationship to age at death. *Ann Human Biol* 2002; 29:314-325.
26. Al Muderis M, Azzopardi T, Cundy P. Zebra lines of pamidronate therapy in children. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(7):1511-1516.
27. Vinson EN. Clinical Image: Pamidronate "zebra" lines. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9):2817.