

# Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma

J. Fleta Zaragoza<sup>(1)</sup>, F. Ramos Fuentes<sup>(2)</sup>, G. Bueno Lozano<sup>(3)</sup>, I. Bueno Martínez<sup>(2)</sup>, J. L. Olivares López<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Unidad de Escolares-Adolescentes, Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

<sup>(2)</sup> Unidad de Genética. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

<sup>(3)</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, España.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2015; 45: 55-57]

## RESUMEN

El síndrome de osteoporosis con pseudoglioma es una enfermedad autosómica recesiva debida a un defecto situado en el gen LRP5. Se trata de una osteogénesis imperfecta con afectación ocular. Se presenta el caso de una paciente de 9 años de edad, con retraso motor, ceguera, dolores generalizados y dos fracturas óseas padecidas durante la lactancia y a los 4 años de edad. La exploración muestra retraso pondoestatural, microftalmia, cataratas, leucoma bilateral, entropión de ambos ojos y microcefalia. El estudio radiológico objetiva osteopenia importante y la RMN cerebral una cisterna magna aumentada de tamaño, como signo no descrito en este síndrome. El estudio genético muestra una alteración del gen LRP5. El tratamiento con bifosfonatos y hormona de crecimiento ha sido satisfactorio.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome Osteoporosis-Pseudoglioma, fragilidad ósea, osteogénesis imperfecta, ceguera, microcefalia, cataratas, Gen LRP5, bifosfonatos, hormona de crecimiento.

## *Osteoporosis with Pseudoglioma Syndrome*

### ABSTRACT

*Pseudoglioma osteoporosis syndrome is an autosomal recessive disease caused by a defect in the gene LRP5 located. It is an ocular with osteogenesis imperfecta. We report the case of a 9-year-old with motor retardation, blindness, and generalized aches, who also suffered from two broken bones when he was 4 years old. The scan shows pondoestatural delay, microphthalmia, cataracts, walle eye bilateral entropion in both eyes and microcephaly. The study objective radiological osteopenia and MRI brain important one enlarged cisterna magna, as a sign not described in this syndrome. The genetic study shows an alteration of the gene LRP5. Treatment with bisphosphonates and growth hormone has been satisfactory.*

### KEY WORDS

*Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome, bone fragility, osteogenesis imperfecta, blindness, microcephaly, falls, LRP5 gene, bisphosphonates, growth hormone.*

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragoza

Facultad de Ciencias de la Salud

Domingo Miral, s/n. 50010. Zaragoza

e-mail: jfleta@unizar.es

Recibido: junio de 2015. Aceptado: julio de 2015

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de osteoporosis con pseudoglioma (OPPG) es una alteración constitucional ósea primaria que se presenta como un síndrome congénito con fragilidad ósea aumentada. Es una enfermedad autosómica recesiva cuyo defecto genético se sitúa en el gen LRP5. Clínicamente corresponde a una osteogénesis imperfecta (OI) con afectación ocular. Los casos publicados en la literatura son muy escasos. Se presenta el caso clínico de una paciente con este trastorno y con otra alteración no descrita en este síndrome, así como su evolución tras el tratamiento con bifosfonatos y hormona de crecimiento.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 9 años que procede de Rumanía y vive en nuestro país desde hace cuatro años. Tercer hijo de una fratria de tres. Madre con microcefalia y dos primos varones por rama materna invidentes. Embarazo a término, parto eutócico, peso de recién nacido de 3.000 gramos y lactancia materna hasta los cuatro meses. Sedestación a los seis meses, primeras palabras al año, primeros pasos a los dos años. Controla esfínteres y tiene un desarrollo psíquico normal. Apetito normal, aunque come con ayuda debido a su defecto visual. Padece dos fracturas en extremidad inferior derecha; una debida a una caída casual y otra jugando, sobre los cuatro años de edad. Padece dolores generalizados con mucha frecuencia y camina con ayuda desde siempre; en su país le administraron calcio durante dos años.

La niña, con retraso pondoestatural, cataratas, ceguera bilateral y microcefalia, fue remitida por la fisioterapeuta de su centro escolar a su pediatra con el fin de valorar el tipo de rehabilitación que se le podría proporcionar en el centro. Su pediatra la envió a nuestro hospital para estudio.

Muy sociable, contacta bien con el ambiente, con regular estado general, microsómica y dismórfica. Estado nutricional deficiente, masas musculares atroficas, escaso panículo adiposo e hipotonía generalizada. Piel morena, con una mancha «café con leche» de 2 por 2 cm en flanco izquierdo. Microcefalia, pelo moreno de baja implantación. Pabellones auriculares normales. Ceguera bilateral, microftalmía bilateral, cataratas, nistagmus horizontal y entropión en ambos ojos. Diastema dentario y deficiente oclusión dentaria. Tórax, abdomen y genitales normales. Cúbitus valgus, pierna izquierda en ligera flexión y cifoescoliosis; hiperlaxitud articular. Audición normal, habla con soltura y sonríe. Presenta movimientos estereotipados, ocasionalmente, con la cabeza y las manos. Camina con ayuda. Peso 18,1 kilos (<P3), talla 104 cm aproximada-

mente (<P3), perímetro craneal 48,5 cm (<2DS). IMC: 16,7. Temperatura 36,5 °C, TA 108/71.

Las pruebas complementarias y colaboraciones muestran los siguientes resultados. Estudio bioquímico, hemograma, plaquetas, coagulación, función renal, calcio, fósforo, PTH, 25-OH-D3, calcitonina y osteocalcina normales. Anticuerpos antidigestivos normales. Serología negativa a toxoplasma, rubeola y CMV. Aminoácidos en sangre y orina normales. Estudio de enfermedades metabólicas en sangre de la paciente y de su padre normal (alfa-iduronidasa 2,2 y 2,4 micromol/L/h respectivamente) (normal: 2,0-11,7). ECG, ecocardiograma, ecografía abdominal y audiometría normales.

Estudio oftalmológico: entropión de ambos párpados inferiores, pestañas enrolladas, órbitas hundidas, nistagmus horizontal y leucoma corneal de ambos ojos, pupila blanca, cataratas bilaterales. La ecografía de órbitas detecta en la cámara vítrea masas sólidas de posibles restos vítreos organizados. Las cómeas blancas pueden ser secundarias a úlceras corneales repetidas y provocadas por las pestañas del entropión.

Radiografías de esqueleto (cráneo, huesos largos, pies, manos, parrilla costal y columna vertebral) en las que se objetivan osteopenia importante con disminución de la altura de los cuerpos vertebrales (platiespondilia), más evidente en columna dorsal media-distal, colapso de los últimos cuerpos vertebrales dorsales; cifosis dorsal con deformidad de la caja torácica; huesos largos de menor tamaño y calibre; epífisis no afectada; aumento de improntas vasculares en cráneo. RMN cerebral: cisterna magna aumentada de tamaño. Microftalmía bilateral (figura 1).

Edad ósea (mano y muñeca izquierda): 7 años y 6 meses. Densitometría: densidad ósea por debajo de 2 desviaciones estándar de lo que corresponde a su edad y sexo. Estudio genético: cariotipo 46XX; estudio gen LRP5 mediante PCR mutación c.2409-2503+79 del 174 aparentemente en homocigosis.

## DISCUSIÓN

El síndrome de osteoporosis con pseudoglioma, también conocido como forma ocular de la OI es un trastorno autosómico recesivo descrito en 1972<sup>(1)</sup>; desde entonces han sido publicados muy pocos casos<sup>(4,10,11)</sup>. La prevalencia estimada es de 1:20.000.000. Comprende un fenotipo leve-moderado de la enfermedad con ceguera debido a una hiperplasia del vítreo, opacidad corneal y glaucoma secundario. Otras malformaciones descritas en este síndrome son microcefalia, cataratas, talla baja, retraso mental e hipotonía. La osteoporosis produce, con frecuencia, fracturas espontáneas. La patología ocular se debe a un fallo en

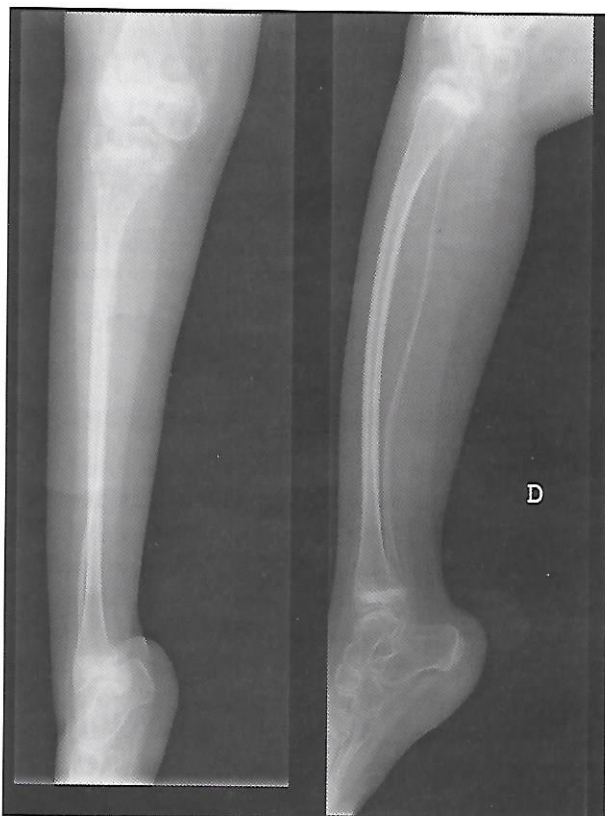


Figura 1 Huesos largos de menor tamaño y calibre, con marcada osteopenia.

la regresión de la vascularización primaria del cuerpo vítreo durante el crecimiento fetal. El defecto genético ha sido mapeado en la región 11q12-13 en el gen LRP5 que codifica una proteína relacionada con el receptor de LDL<sup>(2,5)</sup>. Recientemente han sido descritas dos formas congénitas de fragilidad ósea y afectación ocular: una variante con atrofia óptica, retinopatía y retraso psicomotor severo y otra con microcefalia y cataratas.

Nuestro caso muestra la mayor parte de las malformaciones descritas en este síndrome, especialmente las anomalías esqueléticas y las oculares. Su diagnóstico corresponde a la forma con microcefalia, cataratas e inteligencia normal. El hallazgo del aumento del tamaño de la cisterna magna mediante RMN no ha sido descrito en ningún caso hasta este momento.

El diagnóstico diferencial debe realizarse, fundamentalmente, con todas las formas severas y moderadas deformantes de OI, especialmente las formas clínicas tipo III a VII. En el síndrome de Cole-Carpenter también existe fragilidad ósea y afectación ocular, pero la alteración ocular es una proptosis y cursa además con dismorfia facial. El síndrome de Antley-Bixler cursa con múltiples estigmas malformativos faciales, esqueléticas y urogenitales.

El tratamiento es multidisciplinar. Se requiere la participación de ortopedia y rehabilitación, fundamentalmente<sup>(6)</sup> y en algunos casos pueden ser efectivos los bifosfonatos y hormona de crecimiento<sup>(3,6,7,9)</sup>. En nuestro caso el tratamiento aplicado con bifosfonatos (Pamidronato) en tandas periódicas de 30 mg y hormona de crecimiento, durante dos años, ha resultado satisfactorio y han disminuido los dolores osteoarticulares y musculares. En este momento la edad ósea se corresponde con la edad cronológica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchine JW, Briard ML, Maroteaux P, Frezal J, Harrison HE. Generalized osteoporosis with bilateral pseudoglioma –an autosomal recessive disorder of connective tissue: report of three families– review of the literature. *Am J Hum Genet* 1972; 24: 34A.
2. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman S, Reginato AM et al. LDL receptor related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-523.
3. Labarta JI, De Murcia S, Ferrández A, Mayayo E. Osteogénesis imperfecta. En: P. Sanjurjo, A. Baldellou. Enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergón, 2006. p. 827-844.
4. De Paepe A, Leroy JG, Nuytinck L, Meire F, Capoen J. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 45: 30-37.
5. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK, and osteoporosis-pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and Molecular Findings in Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 741-753.
6. Zacharin M, Cundy T. Osteoporosis pseudoglioma syndrome: treatment of spinal osteoporosis with intravenous bisphosphonates. *J pediatr* 2000; 137: 410-415.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.
8. McDowel C, Moore JD. Multiple Fractures in a Child: The Osteoporosis Pseudoglioma Syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74: 1247-1249.
9. González I, Gracia R. Osteoporosis en la edad pediátrica. *An Pediatr* 2006; 64 (supl 2): 85-91.
10. Shaharao V, Shah I, Mishra P, Muranjan M, Bharucha B. Osteoporosis Pseudoglioma Syndrome. *Indian Pediatr* 1999; 36: 313-315.
11. Somer H, Palotie A, Somer M, OICA V, Peltonen L. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome: clinical, morphological, and biochemical studies. *J Med Genet* 1988; 25: 543-549.