



EDITORIAL

## Displasias esqueléticas: nuevos tratamientos médicos



### Skeletal dysplasias: New medical treatments

Jesús Argente<sup>a,b,c,d,\*</sup> y Gabriel Á. Martos Moreno<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Las displasias esqueléticas, entendidas como un grupo heterogéneo amplio de entidades nosológicas de base genética en las que se dan cita un crecimiento anormal, acompañado de alteraciones en el desarrollo y diferenciación del hueso y del cartílago, constituyen, uno de los grupos más importantes de enfermedades que, en los diferentes rangos etarios infantiles, requieren de profesionales pediátricos especializados.

Desde la clínica y radiología tradicionales, 2 hechos han sido esenciales para mejorar el diagnóstico de estas enfermedades: el desarrollo espectacular de los métodos de detección de enfermedades monogénicas y la incorporación de nuevas moléculas que están permitiendo tratar pacientes, todavía en ensayos clínicos internacionales controlados, pero con resultados prometedores.

La última revisión de los aspectos nosológicos y taxonómicos de las displasias esqueléticas<sup>1</sup>, permite apreciar que mientras el número de enfermedades ha disminuido de 456 a 436, el número de grupos ha aumentado de 40 a 42 y, el número de genes, de 226 a 364 desde la última revisión efectuada en 2011.

Aunque individualizadamente se trata de enfermedades infrecuentes, consideradas globalmente, se estima una incidencia en recién nacidos de 1:4.000 a 1:5.000 nacidos vivos. Ello implica un 5% de nacidos con alguna anomalía al nacimiento, si bien la incidencia real es probablemente mayor.

Ante todo paciente con posible displasia ósea es imprescindible: *a*) Evaluación clínica: reconocimiento de talla baja disarmónica (prenatal, neonatal o posnatal), historia familiar (talla media parental y otros posibles casos de talla baja), árbol genealógico (incluyendo al menos 3 generaciones), peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, velocidad de crecimiento; *b*) Examen físico: longitud o talla, peso, perímetro cefálico, segmento superior/segmento inferior, talla sentado y braza (descripción del eventual acortamiento de miembros: rizomélico, mesomélico y acromélico); características craneales, hipoplasia mediofacial, aspecto nasal, presencia de escleróticas azules, paladar hendido, micrognatia, alteraciones de la dentición, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*, lordosis, escoliosis, *genu varum/valgum*, braquidactilia. Es preciso valorar las características de las uñas, cabello y piel, y posibles alteraciones de audición y/o visión, y alteración cognitiva, función renal, hepática y cardíaca, y estudios de laboratorio general; *c*) Evaluación radiológica: el patrón radiológico puede ser de displasia diafisaria, metafisaria, epifisaria, espondilar o mixto. El estudio radiológico debería incluir: radiografía de cráneo, extremidades superiores, extremidades inferiores, tórax, caderas y columna. Deben valorarse la maduración y la mineralización óseas, y *d*) Estudios genéticos: secuenciación de genes, análisis de paneles de genes, secuenciación del exoma completo y estudio del genoma completo. Dado el coste-eficacia, en las displasias esqueléticas, el análisis de un número de genes mediante paneles de genes pueda ser lo más adecuado si la displasia ósea está bien estudiada y orientada; en caso contrario, la secuenciación del exoma completo podría ser más rentable. La evolución en nuestros

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.argente@uam.es](mailto:jesus.argente@uam.es) (J. Argente).

conocimientos proporcionará información más específica en el futuro.

Ante este amplio número de entidades nosológicas de gran heterogeneidad genética, el reto en el avance diagnóstico es enorme. El hecho de que diferentes enfermedades pueden compartir mecanismos comunes, despierta notablemente el interés por nuevas dianas terapéuticas.

## ¿Cuál es el estado actual de desarrollo de dianas terapéuticas para el tratamiento de algunas displasias óseas?

La «acondroplasia» es la displasia esquelética más frecuente. Debida a mutaciones en *FGFR3* (MIM <sup>^</sup>134934), conduce a una alteración en la proliferación y diferenciación terminal de condrocitos y síntesis de la matriz extracelular en el cartílago de crecimiento. El gen *NPR2* codifica el receptor B del péptido natriurético (NPR-B), que actúa como un receptor endógeno para el péptido natriurético tipo C (CNP). Este CNP antagoniza *FGFR3* en su señalización aguas abajo mediante la inhibición de la vía MAPK. La sobreexpresión de CNP en los condrocitos previene el acortamiento de los huesos en un modelo de ratón de acondroplasia, sugiriendo que CNP podría ser un tratamiento adecuado para la acondroplasia.

BioMarin Pharmaceutical Inc., ha desarrollado un análogo de CNP de 39 aminoácidos subcutáneo (BMN-111) con un incremento de su vida media debido a su resistencia a la digestión de la endopeptidasa neutra, que permite que sea administrado una vez al día de forma subcutánea. Está en desarrollo un ensayo clínico multicéntrico multinacional, que se estima pueda estar completado en 2017 (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02055157*). Una revisión reciente analiza las diferentes opciones terapéuticas en la acondroplasia, desde el tratamiento quirúrgico, los ensayos efectuados con hormona de crecimiento hasta futuros tratamientos, incluyendo el análogo de CNP<sup>2</sup>. El empleo del análogo de CNP de 39 aminoácidos, genera nuevas esperanzas en una terapia que pueda mejorar la estructura ósea en los pacientes con acondroplasia y, tal vez, con hipocondroplasia.

Recientemente se publicaron los primeros resultados clínicos del empleo del KRN23 en pacientes afectados de «raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (X-HPR)»<sup>3</sup>. El KRN23 es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento número 23 de fibroblastos (FGF23), mediador de la deficiente reabsorción renal de fosfato y del metabolismo alterado de la vitamina D. Los resultados de este ensayo demuestran un efecto beneficioso, al incrementar el umbral de reabsorción renal de fosfato y aumentar los niveles séricos de fosfato y de calcitriol en adultos. Existe un ensayo clínico en niños (5-12 años, con X-HPR, [*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02163577*]) y se va a iniciar su extensión a pacientes entre uno y 5 años en fase III.

La «hipofosfatasa», por deficiencia congénita de fosfatasa alcalina (FA) no específica de tejido, cuenta con un ensayo clínico internacional activo que evalúa el efecto y la seguridad del empleo de la asfotasa alfa (fosfatasa alcalina recombinante) en niños menores de 5 años afectados de las formas más graves de la enfermedad (perinatal y del lactante)

(*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01176266*). La relevancia de este tratamiento experimental radica en el carácter sistémico de esta enfermedad, con grave afectación de otros órganos y aparatos, aparte del esquelético, y de su extraordinaria tasa de mortalidad en las formas más graves de inicio precoz, en las que ya han sido publicados resultados terapéuticos favorables derivados del empleo de este fármaco<sup>4</sup>, con mejoría de los hallazgos radiográficos y de la función pulmonar y capacidad física en lactantes y niños pequeños, con formas potencialmente letales de hipofosfatasa, efecto mantenido sobre la recuperación del crecimiento, fuerza, agilidad y funcionalidad locomotora como consecuencia de la mejoría esquelética experimentada tras el tratamiento continuado durante 3 años con este fármaco, recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Existe un único gen (*TNSALP* o *ALPL*, 1p36.12) que codifica la FA en hueso, riñón e hígado. Las más de 300 mutaciones conocidas hasta la fecha en *ALPL* son las que determinan la aparición de los diferentes fenotipos clínicos de la hipofosfatasa ([http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)).

El denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a RANKL, es un tratamiento potente y efectivo para aquellos procesos patológicos en los que está implicada la resorción ósea, como la osteoporosis, diferentes tipos de tumores o metástasis esqueléticas (para las que ya tiene indicación terapéutica aceptada en el adulto). En niños, se ha utilizado fuera de indicación en casos de hipercalcemia maligna o displasia fibrosa<sup>4</sup>. Existe un ensayo clínico multicéntrico internacional en niños (5-10 años) afectados de «osteogénesis imperfecta» con afectación moderada o grave (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01799798*). El empleo de bifosfonatos en estos pacientes para la prevención de fracturas, son cuestionados, al menos parcialmente en la actualidad.

Otro grupo de displasias esqueléticas en el que se ha experimentado un notable avance en el desarrollo de terapias específicas es el de las «mucopolisacaridosis» (grupo 22 en la clasificación nosológica 2015)<sup>1</sup>.

Actualmente, la FDA y la EMA aceptan el tratamiento enzimático sustitutivo intravenoso en las mucopolisacaridosis tipo I (aronidasa), tipo II (idursulfasa), tipo IV (elosulfasa alfa) y tipo VI (galsulfasa); encontrándose en fase de ensayo clínico el tratamiento intratecal para los tipos I, II y IIIA (debido a la incapacidad de estas moléculas para atravesar la barrera hemato-encefálica)<sup>5</sup>.

Junto a ello, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es la terapia de elección en las formas graves de mucopolisacaridosis tipo I grave, pudiendo ser útil también en las formas graves del tipo II y en los tipos VI y VII. Del mismo modo se encuentran en fase de ensayo clínico los procedimientos de terapia génica, bien mediante inyección intracerebral, bien mediante trasplante autólogo previamente modificado en niños con el subtipo IIIA.

En conclusión, el pediatra debe asumir nuevos retos diagnósticos en el estudio sistemático de las múltiples displasias esqueléticas, con un procedimiento ordenado de trabajo e incorporando modernas técnicas de estudio genético a su quehacer cotidiano. Un buen diagnóstico permitirá aplicar nuevos tratamientos que, en algunas enfermedades específicas, están comenzando a generar resultados altamente alentadores. Sean bienvenidas estas novedades

diagnóstico-terapéuticas que, gracias a la investigación, permiten mejorar los síntomas y la calidad de vida de nuestros niños.

## Bibliografía

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167:2869–92.
2. Bouali H, Latrech H. Achondroplasia: Current options and future perspective. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015;12:388–95.
3. Martos-Moreno GÁ. «El hueso» en movimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5:5–8.
4. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:334–42.
5. Del Toro Riera M. Introducción a las mucopolisacaridosis. En: Guía para el manejo de las MPS, 7-18. Ed. Ergón, Madrid; 2015. ISBN: 978-84-16270-04-0.