

## OSTEOPOROSIS EN TODAS LAS HIJAS JOVENES DE UNA MADRE CON MÚLTIPLES FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

### UN CASO DE OSTEOPOROSIS FAMILIAR

MURIEL S. PARISI<sup>1\*</sup>, ADRIANA G. DIAZ<sup>2</sup>, MARIA BEATRIZ OLIVERI<sup>1\*\*</sup>, SILVANA DI GREGORIO<sup>1\*\*\*</sup>,  
CARLOS A. MAUTALEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Osteopatías Médicas y <sup>2</sup>División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** Se describe una familia, en la cual todos sus miembros mujeres, madre postmenopáusicas (caso índice) y sus tres hijas premenopáusicas presentan osteoporosis. La madre (60 años) presentó fracturas axiales y periféricas, con una densidad mineral ósea (DMO) muy baja para su edad. Su abuela había sufrido una fractura de cadera. La hija mayor (30 años) sufrió múltiples fracturas vertebrales durante el embarazo y lactancia asociadas a una DMO muy baja. En consecuencia se estudiaron las dos hijas menores (29 y 27 años). En ellas se observó que la DMO estaba severamente disminuida (valores densitométricos de osteoporosis según la definición de la OMS) pero sin antecedentes de fracturas óseas. Es probable que la alta heredabilidad de la masa ósea sea la causa de la severa disminución de la DMO observada en todas las mujeres de esta familia, y responsable de fracturas óseas en dos de ellas. No hemos encontrado en la literatura descripciones de una familia similar, que muestre la importancia del estudio de la masa ósea de los descendientes de un individuo con osteoporosis severa, permitiendo la detección de familiares con baja masa ósea y alto riesgo de desarrollo de fracturas óseas.

**Palabras clave:** densidad mineral ósea, osteoporosis familiar, genética, herencia

**Abstract** *Osteoporosis in all young daughters of a mother with multiple osteoporotic fractures. A case of familial osteoporosis.* We herein describe a family whose female members are all osteoporotic: a postmenopausal mother and her three premenopausal daughters. The mother aged 60 presented axial and peripheral fractures, and very low bone mineral density (BMD). She reported that her grandmother had suffered a hip fracture. The eldest daughter aged 30 suffered multiple vertebral fractures during pregnancy and lactation associated with very low BMD. In view of these observations, the other two daughters aged 29 and 27 years respectively were evaluated. BMD was found to be severely diminished according to densitometric values for osteoporosis established by WHO, but they had no history of bone fractures. Probably the strong genetic component in bone mass is responsible for the severely diminished BMD observed in all the women in this family, as well as the occurrence of bone fractures in two of them. To our knowledge, there are no similar reports in the literature. Our results evidence the importance of evaluating bone mass in the offspring of an individual presenting severe osteoporosis, in order to detect family members with low bone mass and at high risk of developing bone fractures.

**Key words:** bone mineral density, familial osteoporosis, genetics, heredity

La presencia de una densidad mineral ósea (DMO) disminuida puede ser consecuencia de un bajo pico de masa ósea alcanzado en la juventud y/o de una excesiva

va pérdida ósea luego de la menopausia. Esta disminución de la DMO u osteopenia se asocia a un mayor riesgo de fracturas esqueléticas<sup>1</sup>. Estudios realizados en gemelos mono y dicigotos indican que alrededor del 75-80% de la DMO se encuentra bajo control genético<sup>2</sup>. Así mismo, la DMO de las hijas de mujeres con antecedentes de fracturas osteoporóticas, es menor que la encontrada en hijas de mujeres sin antecedentes de fracturas<sup>3</sup>.

Además de la osteopenia, parámetros como la disminución en la atenuación del ultrasonido y el incremento del remodelamiento óseo se asocian con mayor riesgo de fracturas osteoporóticas; y su regulación ocurriría también a nivel génico<sup>4-5</sup>.

Recibido: 8-III-2001

Aceptado: 4-V-2001

\*Becaria de la ANPCyT, (Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica).

\*\*Miembro de la Carrera del Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas)

\*\*\*Becaria del CONICET.

**Dirección postal:** Dra. Muriel S. Parisi, Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 5950-8973/72.

e-mail: osteologia@ciudad.com.ar

No hemos encontrado en la literatura la descripción de ninguna familia en la cual todas las mujeres pre y postmenopáusicas tuvieran osteoporosis. Dada la importancia de la regulación genética sobre los factores relacionados con la masa ósea y el riesgo de fracturas describimos aquí una familia afectada de osteoporosis familiar.

## Casos clínicos

**Caso 1.** Mujer de 60 años, madre de tres hijas, que consulta por osteoporosis. Presentó su menarca a los 15 años, ciclo menstruales regulares y menopausia a los 45 años. Sus 3 embarazos fueron normales y con lactancia menor a 3 meses. No presentaba antecedentes de enfermedades o drogas que afecten el esqueleto, pero tenía historia familiar positiva de osteoporosis ya que una abuela había sufrido una fractura de cadera. No presentaba antecedentes de tabaquismo ni consumo de alcohol. Realizaba moderada actividad física.

A los 45 años sufrió una fractura de muñeca y a los 50 años fractura de húmero, ambas producidas por traumatismos leves. En ese momento consultó por la presencia de dolor en la región dorso-lumbar, le fue diagnosticada osteoporosis y recibió tratamiento primero con calcitonina y luego con ipriflavona más un suplemento con 1000mg de calcio por día; la paciente no continuó el tratamiento por intolerancia a la medicación.

En la primera consulta realizada a nuestro servicio se observó: un peso de 52 Kg, una talla de 153 cm y un índice de masa corporal (IMC) de 22 kg/cm<sup>2</sup>. La evaluación radiológica evidenció un aplastamiento a nivel de la octava vértebra dorsal.

La DMO de la columna (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) y de la cadera (cuello de fémur, triángulo de Ward, trocánter) fue medida por absorciometría de doble haz de rayos X (Hologic-QDR-1000). La DMO es expresada en g/cm<sup>2</sup> y como T score (número de desvíos estándar por debajo del promedio de DMO de mujeres jóvenes controles). La misma metodología fue utilizada en los casos 2, 3 y 4.

La DMO de la paciente se encontraba severamente disminuida: L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>: 0.490 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -4.2), Cuello Femoral (CF): 0.616 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -3.4); un 58% y 40%, respectivamente, por debajo del promedio de la DMO de mujeres jóvenes control (Fig. 1).

Las siguientes determinaciones bioquímicas fueron realizadas utilizando métodos publicados con anterioridad<sup>6</sup>: en suero calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y 25-hidroxivitamina D (25OHD), y en orina de 24hs calcio y creatinina. La paciente tenía valores dentro del rango de referencia (Tabla 1).

**Caso 2.** Hija mayor del Caso 1, 30 años. Durante el quinto mes de su primer embarazo, la paciente sufrió un episodio de

dolor agudo espontáneo en la región dorsal, el mismo cedió sin tratamiento luego de dos meses. Durante el tercer mes de lactancia el dolor reapareció, simultáneamente suspendió la lactancia. Tres meses después recuperó las menstruaciones. El dolor desapareció gradualmente y sin tratamiento. Consultó a nuestro servicio a los cuatro meses de este episodio. Su menarca ocurrió a los 17 años, tuvo ciclos menstruales regulares hasta el embarazo, realizaba actividad física moderada y la ingesta láctea era adecuada. No tenía antecedentes de fracturas ni de patologías que afectaran la masa ósea.

Al examen físico se observó la presencia de cifosis dorsal, un peso de 46.7 kg, talla de 151cm resultando su IMC de 19.7 kg/cm<sup>2</sup>. La evaluación radiológica mostró las siguientes fracturas: acúñamiento anterior de 3 vértebras dorsales (7<sup>a</sup>, 9<sup>a</sup> y 11<sup>a</sup>) y colapso del platillo superior de la 8<sup>a</sup> y la 10<sup>a</sup> vértebra dorsal. La DMO en columna lumbar y cuello femoral mostró valores un 33% y un 20% por debajo de lo esperado comparado mujeres adultas jóvenes control (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>: 0.706 g/cm<sup>2</sup>, T-score: - 3.3; CF: 0.691 g/cm<sup>2</sup>, T-score: - 1.6) (Fig. 1). No se observaron alteraciones de los parámetros de laboratorio (Tabla 1). El caso clínico de esta paciente ha sido descrito previamente<sup>7</sup>.

**Caso 3.** Segunda hija del Caso 1, 29 años, sin antecedentes patológicos de fracturas, consumo de drogas, alcohol, tabaquismo o enfermedades que afecten el esqueleto. Presentó su menarca a los 12 años y luego sus ciclos menstruales fueron regulares. Durante su primer embarazo sufrió un aborto espontáneo y en ese momento le diagnosticaron endometriosis. Comenzó tratamiento con leuprolide (análogo de GnRH) 3.75 mg/mes IM, consultando a nuestro servicio a los dos meses de haberse iniciado el mismo. Al examen físico presentaba una talla de 151 cm, un peso de 47 kg y un IMC 20.6 kg/cm<sup>2</sup>. La evaluación radiológica no evidenció fracturas.

La DMO se encontraba disminuida: L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> 0.795 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -2.52), CF 0.702 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -1.92), un 26% y un 22% por debajo del valor promedio de mujeres adultas jóvenes control (Fig. 1). Los valores de las determinaciones de laboratorio no mostraron alteraciones (Tabla 1).

**Caso 4.** Hija menor del Caso 1, 27 años, sin antecedentes patológicos, presentó su menarca a los 13 años seguida de ciclos menstruales regulares. Realizaba actividad física regularmente, ingesta láctea adecuada, sin antecedentes de consumo de alcohol o drogas ni patologías que afecten el esqueleto. A los 25 años tuvo un embarazo sin complicaciones y la lactancia duró cuatro meses. Al examen físico presentaba un peso de 58 kg, una talla de 153cm y un IMC de 24.8 kg/cm<sup>2</sup>. La evaluación radiológica no evidenciaba signos de fracturas en la columna dorso-lumbar ni en ningún otro sitio. La DMO se encontraba disminuida: 0.758 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -2.92) en L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> y 0.708 g/cm<sup>2</sup> (T-score: -1.87) en CF, lo que representa un 30% y un 21%, respectivamente, con respecto a mujeres adultas jóvenes control (Fig. 1). Los valores de las determinaciones de laboratorio no mostraron alteraciones (Tabla 1).

TABLA 1.— Determinaciones de los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral de las cuatro pacientes en la primera consulta. N.D.: No hay datos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Valores de referencia
Calcio sérico (mg/dl)	9.0	9.1	10.2	8.9	(8.9-10.4)
Fósforo sérico (mg/dl)	3.8	3.2	4.4	3.2	(2.6-4.4)
Fosfatasa Alcalina sérica (UI/l)	215	114	132	178	(68-240)
25OHD sérica (ng/ml)	N.D.	25	32	17	(16-74)
Excreción urinaria de calcio(mg/24hs)	148	167	221	235	(80-250)

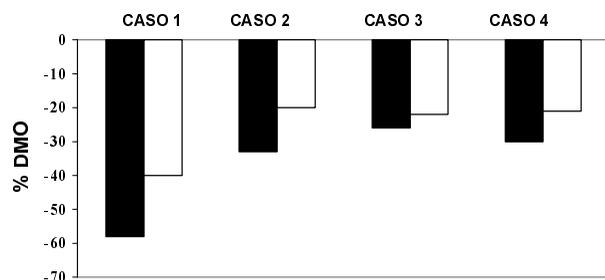


Fig. 1.— Porcentajes de disminución de la densidad mineral ósea en L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> (barras negras) y en cuello femoral (barras blancas), comparado con el promedio de mujeres jóvenes controles. El porcentaje de disminución de la DMO es mayor en la columna lumbar que en el fémur proximal en las cuatro pacientes.

## Discusión

Se describe en este trabajo una familia en la cual la madre postmenopáusicas y sus tres hijas mujeres premenopáusicas tenían osteoporosis clínica (Casos 1 y 2, disminución de la DMO con fractura) o severa osteopenia u osteoporosis densitométrica (Casos 3 y 4, disminución de la DMO sin fractura). No hemos encontrado en la literatura reportes de una familia similar.

Distintos factores que se relacionan con la afectación ósea estaban presentes en dos de las pacientes: el caso 2 sufrió fracturas durante el embarazo y la lactancia; dos situaciones en las que algunas mujeres desarrollan fracturas osteoporóticas, si bien la fisiopatología es aún controvertida<sup>3,8</sup>. El caso 3 recibió tratamiento con análogos de GnRH por endometriosis. El uso de estos análogos produce disminución de DMO. Sin embargo, la dosis y el tiempo de tratamiento, no justifican una DMO tan severamente disminuida<sup>9</sup>, con valores un 26% y un 22% en columna lumbar y cuello femoral, respectivamente, por debajo del valor promedio de controles normales.

Sin embargo, a pesar que los distintos factores anteriormente mencionados alteran la masa ósea de forma variable, la severidad de la enfermedad observada en estos casos y el patrón familiar, sugieren considerar la existencia de un fuerte componente genético subyacente. Estas mujeres presumiblemente al llegar al pico de masa ósea debían de tener un valor significativamente menor al promedio sano. Las cuatro mujeres de esta familia presentaban DMO marcadamente disminuida, principalmente en columna lumbar (Fig. 2).

Ninguna de las 4 pacientes estudiadas presentaba estigmas físicos de osteogénesis imperfecta.

Asimismo, ninguna de las pacientes presentaba signos clínicos y/o bioquímicos de patología renal, hepática, hematológica o endocrinológica que justificara la disminución de la masa ósea.

Múltiples genes han sido involucrados recientemente en la patogénesis de la osteoporosis. Distintos polimor-

fismos genéticos han sido sugeridos como base genética en la regulación de la masa ósea: gen del TGF- $\beta$ -1<sup>4</sup>, gen del receptor de vitamina D<sup>10</sup>, gen de la IL-6<sup>11</sup>, gen del receptor de estrógeno- $\alpha$ <sup>12</sup>, gen de la apoproteína E<sup>13</sup>, gen de la osteocalcina<sup>14</sup> y el gen del colágeno tipo I<sup>15</sup>. Estos datos sugieren que múltiples genes serían los responsables de la manifestación fenotípica de una enfermedad de compleja fisiopatología como la osteoporosis. Es posible pensar a su vez que en algunos sujetos, ciertos polimorfismos se combinen en forma tal que el individuo resulte más susceptible a desarrollar de osteopenia y/o osteoporosis. En el caso familiar aquí presentado se puede sugerir una combinación de polimorfismos tal que predisponga la severa afectación ósea observada.

Los casos 3 y 4 fueron detectados gracias a la sospecha de la existencia de un fuerte componente genético que determinara la severa afectación ósea. Hasta la actualidad el interrogatorio sobre antecedentes familiares de osteoporosis se centralizaba en la existencia de fracturas y/u osteoporosis en ascendentes directos. El caso de la familia aquí presentado sugiere la conveniencia de estudiar la masa ósea de los descendientes, en especial los descendientes de pacientes con un gran compromiso esquelético a temprana edad.

Avances futuros en biología molecular posiblemente permitan el diagnóstico genético temprano de esta enfermedad y determinen su adecuada prevención. Aún permanece sin respuesta cuál debe ser el tratamiento de las mujeres jóvenes premenopáusicas con severa disminución de la masa ósea sin fracturas óseas.

**Agradecimientos:** Este estudio ha sido subsidiado parcialmente por la Fundación Argentina de Osteología.

## Bibliografía

1. Kanis JA, Delmas P, Burkhardt C, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and Management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 390-406.
2. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-10.
3. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *New Engl J Med* 1989; 320: 554-8.
4. Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, Gregersen N, Eriksen EF. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta-1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increase bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone* 1997; 20: 289-94.
5. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 530-4.
6. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, Alonso A, Martinez L. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina). The southernmost

- city of the world. *Bone Mineral* 1993; 20: 99-108.
7. Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition* 2000; 16: 1052-5.
  8. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-72.
  9. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci, A et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996; 65: 707-10.
  10. Gross C, Escclshall R, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1850-5.
  11. Murray RE, Mc Guigan F, Grant SFA, Reid DM, Ralston SH. Polymorphism of the interleukin 6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997; 21: 89-92.
  12. Kobayashi SI, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306-11.
  13. Shiraki M; Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1438-45.
  14. Dohi Y, Masayuki I, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, Nishino H, Yonemasu K. A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese woman. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1633-9.
  15. Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gen. *Nat Genet* 1996; 14: 203-5.

-----

*Il n'y a pas de méthode facile pour apprendre les choses difficiles. L'unique méthode, c'est de fermer sa porte, de faire dire qu'on n' y est pas, et de travailler.*

No hay método fácil para aprender cosas difíciles. El único método existente es, cerrar su puerta, dejar dicho que uno no está, y trabajar.

Joseph de Maistre (1754-1821)