

Fracturas femorales atípicas: una rara complicación posiblemente debida a la acumulación de variantes genéticas raras

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2018000400001>

López-Delgado L, Riancho JA

Servicio de Medicina Interna - Hospital U.M. Valdecilla - Departamento de Medicina y Psiquiatría - Universidad de Cantabria - Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL) - Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Los fármacos antirresortivos, como los bisfosfonatos y denosumab, son muy eficaces para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis. Tienen una forma de administración cómoda, generalmente se toleran bien y los efectos secundarios son leves y poco frecuentes. Sin embargo, algunos pacientes ocasionales pueden presentar complicaciones peculiares con el tratamiento, como las fracturas femorales atípicas (FFA) y la osteonecrosis maxilar. Estas complicaciones ocurren muy raramente, pero son potencialmente graves y de difícil manejo, por lo que son fuente de inquietud para algunos médicos y muchos pacientes. Este temor parece influir de manera negativa, aunque no justificada, sobre el cumplimiento terapéutico. Por eso, sería sumamente útil poder identificar a los raros pacientes que tienen riesgo de desarrollar estas complicaciones.

El caso de las FFA es particularmente paradójico, puesto que se trata de fracturas que aparecen asociadas a tratamientos que se dan precisamente para disminuir el riesgo de fractura. La ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*) ha elaborado unos criterios para identificar las fracturas atípicas, que incluyen una localización subtrocantérea o diafisaria, un origen en la cortical externa y trayecto transversal o levemente oblicuo, una conminación mínima o ausente, un engrosamiento perióstico en la cortical externa y la ausencia de traumatismo de alto impacto como desencadenante¹. Las FFA se han relacionado sobre todo con los bisfosfonatos, pero también se han comunicado casos asociados a otros fármacos antirresortivos². Asimismo, se ha descrito la aparición de fracturas con características similares a las FFA en pacientes con algunas enfermedades esqueléticas monogénicas, como la osteogénesis imperfecta, la picondisostosis, la osteopetrosis, el raquitismo hipofosfatémico o la hipofosfatasa, incluso sin que hayan recibido antirresortivos^{3,4}. La frecuencia de las FFA varía notablemente de unos estudios a otros. Las estimaciones oscilan

entre 3 y 50 casos por cada 100.000 pacientes-año de tratamiento con bisfosfonatos. El tratamiento prolongado, durante más de 5 años, parece asociarse a un aumento del riesgo, llegando la incidencia, en esos casos, a unos 130 casos por 100.000 pacientes-año⁵. En varios estudios se han explorado los factores clínicos asociados a las FFA. Entre ellos, el tratamiento con glucocorticoides junto a los bisfosfonatos es el que se ha asociado con aumento del riesgo de FFA de manera más consistente^{5,6}.

Siendo las FFA una complicación que aparece muy raramente, sólo en una minoría de los pacientes tratados con antirresortivos, se piensa que la predisposición individual debe de ser un factor muy importante. A favor de ello está el hecho de que con cierta frecuencia las fracturas son bilaterales en los pacientes afectados. De ahí que varios autores han analizado si estos pacientes tienen alguna característica genética predisponente. En esta línea, el trabajo de Roca-Ayats y cols.⁷ que se publica en este número de la revista es particularmente interesante por el hecho de incluir tres hermanas con FFA. La asociación familiar refuerza la idea de la predisposición de causa genética. Los autores secuenciaron el exoma, es decir, las regiones codificantes del ADN. La mayoría de las enfermedades hereditarias se deben a mutaciones en estas regiones, aunque ellas sólo representan alrededor del 1% del ADN. Roca-Ayats y cols. encontraron varias mutaciones en las 3 hermanas estudiadas, incluyendo algunas en genes que codifican enzimas de la vía del mevalonato. Estas mutaciones son particularmente interesantes porque esa vía es diana de los bisfosfonatos, lo que otorga plausibilidad biológica a la relación causal entre esas variantes y las FFA asociadas a estos fármacos antirresortivos. Sin embargo, los autores no pudieron confirmar que esas mutaciones estuvieran implicadas en las FFA sufridas por otras pacientes sin parentesco con las anteriores. En el estudio de Roca-Ayats también se observó que algunas pacientes tenían una muta-

ción en el gen CYP1A1, que metaboliza diversas hormonas, eicosanoides y agentes exógenos. En otros estudios se han encontrado mutaciones en los genes que codifican proteínas óseas como la fosfatasa alcalina o el colágeno en algunos pacientes aislados con FFA. Pero en la mayoría de los casos analizados no se encontraron estas mutaciones⁴.

Estos resultados sugieren que existe heterogeneidad genética, es decir, los genes de susceptibilidad varían de unos pacientes a otros. Los análisis *in silico* y algunos experimentos funcionales sugieren que esas mutaciones tienen un efecto deletéreo sobre la función de las proteínas⁸. Sin embargo, hay que tener en cuenta que aún no se ha demostrado de manera fehaciente que las mutaciones estén directamente relacionadas con el riesgo de sufrir FFA.

Otra cuestión que tampoco está aclarada definitivamente es si las FFA responden a un patrón monogénico o poligénico, es decir, si vienen determinadas por una sola variante en un gen determinado (aunque diferente de unos pacientes a otros) que provoca un grave defecto en la biología ósea, o si se deben a la acumulación de variantes con efectos negativos en varios genes, cada una de ellas con una repercusión limitada. En un estudio previo de genotipado de pacientes con FFA mediante una tecnología de exón-chip, que analiza variantes raras en el exoma, nosotros encontramos que los pacientes tendían a acumular variantes no presentes en los sujetos control⁹. Ello apoya la idea de una susceptibilidad de base poligénica. No obstante, esos resultados están pendientes de confirmar en otros grupos de pacientes.

Aunque los resultados publicados en este campo son aún muy pocos, llama la atención la ausencia de replicación. Es decir, las variantes genéticas asociadas a las FFA, a) son diferentes en los diversos estudios, y b) difieren entre los diversos pacientes de un mismo estudio. Lógicamente, el trabajo de Roca-Ayats es una excepción en este último aspecto, puesto que incluyó varios miembros de una misma familia. Ello sugiere que las variantes que predisponen a las FFA son variantes raras, muy poco frecuentes en la población general, probablemente propias de un grupo poblacional concreto, o incluso de un paciente concreto. Si realmente esto es así, va a resultar muy complejo replicar los resultados en poblaciones distintas.

De hecho, algunos estudios epidemiológicos apoyan la importancia del fondo genético y la raza en la susceptibilidad a las FFA. Así, esta complicación parece ser mucho más frecuente entre los asiáticos que en la población caucásica^{5,10}. Por otro lado, las FFA pueden venir favorecidas por ciertas características del desarrollo esquelético. De hecho, en varios estudios se ha visto una asociación entre la curvatura del fémur y las FFA, de manera que las FFA serían más frecuentes en los pacientes con fémur varo¹¹. Pero este fenómeno no es universal. Algunas pacientes con FFA no presentan varización del fémur y en ellas la susceptibilidad presumiblemente viene condicionada por anomalías del

remodelado u otras alteraciones de la biología ósea, más que por alteraciones en su geometría.

Los estudios de barrido genómico y de análisis de exoma están aportando los primeros datos de cara a iluminar los determinantes de la susceptibilidad individual a las FFA. Para avanzar en este campo, se necesitan, por un lado, estudios genéticos de grupos de pacientes mucho más amplios. Por otro, estudios funcionales que demuestren la repercusión real de esas variantes genéticas sobre el hueso, mediante el análisis de animales transgénicos y *knock-out* y otros experimentos de edición génica. Pero hay que tener en cuenta que no bastará analizar el esqueleto de los animales genéticamente modificados en condiciones basales, sino que será también necesario determinar los cambios esqueléticos en respuesta a los antirresortivos.

Hay otros aspectos aún no explorados y cuya implicación en las FFA no se puede descartar *a priori*. Entre ellos cabe mencionar, por ejemplo, las alteraciones en regiones reguladoras del ADN (regiones no codificantes que no se incluyen en el análisis del exoma) y las marcas epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones postraslacionales de las histonas.

En definitiva, los estudios clínicos publicados sugieren que existe una susceptibilidad individual a las FFA, determinada, al menos en parte, por factores genéticos. Esos factores aún no se han identificado con seguridad, pero posiblemente sean de tipo poligénico, relacionados con la acumulación de mutaciones poco frecuentes en genes diversos. El estudio de Roca-Ayats es una contribución interesantísima a una cuestión aún apenas explorada. A la espera de avances en este campo, que idealmente nos deberían conducir a poder identificar precozmente los pacientes en riesgo, los clínicos y los pacientes no deben olvidar que las FFA son mucho menos frecuentes que las fracturas por fragilidad y que la relación riesgo-beneficio de los fármacos antirresortivos es claramente favorable. Se ha estimado que por cada FFA que pudiera aparecer en relación con el tratamiento con antirresortivos se previenen más de 100 fracturas de cadera y varios cientos de otras fracturas¹². Por tanto, un efecto adverso muy infrecuente como las FFA no debe ser impedimento para que los pacientes con osteoporosis reciban tratamiento antirresortivo cuando esté indicado y se beneficien así de la notable disminución del riesgo de fractura conseguido con estos fármacos.

Conflicto de intereses: José Antonio Riancho ha recibido becas de investigación, honorarios por conferencias o bolsas de viaje de MSD, Alexion, Lilly, Nycomed y Amgen.

Bibliografía

1. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.

2. Thompson RN, Armstrong CL, Heyburn G. Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab - A case report. *Bone*. 2014;61:44-7.
3. Andersen JD, Bünger MH, Rahbek O, Hald JD, Harsløf T, Langdahl BL. Do femoral fractures in adult patients with osteogenesis imperfecta imitate atypical femoral fractures? A case series. *Osteoporos Int*. 2018 Nov 17; [Epub ahead of print].
4. Nguyen HH, M van de Laarschot D, Verkerk AJ, Milat F, Zillikens MC, Ebeling PR. Genetic risk factors for atypical femoral fractures (AFFs): a systematic review. *J Bone Miner Res Plus*. 2018;2(1):1-11.
5. Starr J, Tay YKD, Shane E. Current understanding of epidemiology, pathophysiology, and management of atypical femur fractures. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(4):519-29.
6. López-Delgado L, Riancho-Zarrabeitia L, Riancho JA. Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(4):389-98.
7. Roca-Ayats N, Falcó-Mascaró M, García-Giralt N, Cozar M, Abril JF, Quesada M, et al. Estudio genético de la fractura femoral atípica mediante la secuenciación del exoma en tres hermanas afectas y tres pacientes no relacionadas. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2018;10(4):108-18.
8. Roca-Ayats N, Ng PY, Garcia-Giralt N, Falcó-Mascaró M, Cozar M, Abril JF, et al. Functional characterization of a GGPPS variant identified in atypical femoral fracture patients and delineation of the role of GGPPS in bone-relevant cell types. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(12):2091-8.
9. Perez-Nuñez I, Perez-Castrillon JL, Zarrabeitia MT, Garca-Ibarbia C, Martinez-Calvo L, Olmos JM, et al. Exon array analysis reveals genetic heterogeneity in atypical femoral fractures. A pilot study. *Mol Cell Biochem*. 2015;409(1-2):45-50.
10. Marcano A, Taormina D, Egol KA, Peck V, Tejwani NC. Are race and sex associated with the occurrence of atypical femoral fractures? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(3):1020-7.
11. Hagen JE, Miller AN, Ott SM, Gardner M, Morshed S, Jeray K, et al. Association of atypical femoral fractures with bisphosphonate use by patients with varus hip geometry. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(22):1905-9.
12. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures – Review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention and clinical management. *Endocr Rev*. 2018 Aug 29; [Epub ahead of print].