



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

## Osteogénesis imperfecta. Descripción de 15 casos

María Díaz López<sup>a,\*</sup>, Juan José Alegre Sancho<sup>b</sup> y Àngels Martínez-Ferrer<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia, España



### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2018

Aceptado el 23 de mayo de 2018

On-line el 17 de julio de 2018

#### Palabras clave:

Osteogénesis imperfecta

Densitometría ósea

Teriparatida

### R E S U M E N

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario del tejido conectivo generalmente relacionado con mutaciones de los genes del colágeno tipo I. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos. El manejo clínico de la OI en adultos no está del todo establecido y comprende desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos hasta el uso de tratamientos antirresortivos y osteoformadores. El objetivo del presente trabajo ha sido analizar las características clínicas y analíticas de estos pacientes en la edad adulta, así como evaluar los diferentes tratamientos administrados. Se han revisado los casos de OI diagnosticados en nuestro centro en los últimos 12 años (2005-2017). Se describen 15 pacientes adultos con OI.

Publicado por Elsevier España, S.L.U.

### Osteogenesis imperfecta. Report of 15 Cases

#### A B S T R A C T

Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited connective tissue disease. The disease has been linked to mutations in one of the type I collagen genes. The diagnosis is based on clinical and radiologic findings. The management of OI in adults is not well-established and includes physical rehabilitation, surgical procedures, the use of antiresorptive therapy and anabolic agents. The aim of the present work was to analyze the clinical and analytical characteristics of these patients in adulthood, as well as to evaluate the different treatments administered. We reviewed the cases of OI diagnosed in our center over the last 12 years (2005-2017). We describe 15 adult patients with OI.

Published by Elsevier España, S.L.U.

### Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI), por su baja incidencia (1/10.000-1/25.000 recién nacidos), pertenece al grupo de las enfermedades raras. Tradicionalmente se ha considerado una displasia ósea autosómica dominante (AD) causada por mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I, pero el descubrimiento de nuevos genes causantes, en su mayoría recesivos, apoya una fisiopatología predominantemente relacionada con trastornos del colágeno<sup>1,2</sup>.

El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a los tejidos. La mayoría de los casos de OI (90%) se originan por mutaciones heterocigotas en uno de los genes que codifican las cadenas pépticas de procolágeno I (COL1A1, colágeno tipo I,  $\alpha$ -1 y COL1A2, colágeno tipo I,  $\alpha$ -2)<sup>1,2</sup>.

En 1979 Sillence y Rimoin propusieron una clasificación de la OI basada en hallazgos clínicos, radiográficos y genéticos. Esta clasificación distingue: tipo I (OI leve con herencia AD), tipo II (letal en el nacimiento con herencia AD), tipo III (OI grave, progresivamente deformante con herencia AD) y tipo IV (OI moderada con escleróticas normales y herencia AD)<sup>3</sup>. Actualmente, el hallazgo de nuevos genes implicados y la heterogeneidad fenotípica en las mutaciones del gen del colágeno I han generado la aparición de hasta 17 subtipos<sup>4</sup>. Aunque no existe una clasificación universalmente

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariadilz@gmail.com (M. Díaz López).

aceptada debido a la alta complejidad genética y a su extrema variabilidad fenotípica, el grupo de nosología de la Sociedad Internacional de Displasias Esqueléticas recomienda mantener la clasificación de Sillence para estratificar el grado de severidad de la OI<sup>5</sup>.

El diagnóstico de la OI está basado en hallazgos clínicos y radiológicos. La principal característica son las fracturas ante traumatismos leves, acompañada de deformidades en los huesos largos y en el tórax, escoliosis, cifosis y retraso en el crecimiento. Puesto que se trata de un trastorno generalizado del tejido conectivo, podemos encontrar diferentes manifestaciones extraesqueléticas, como la coloración azulada de las escleróticas, la dentinogénesis imperfecta, la pérdida de audición, la disminución de la función pulmonar y alteraciones en las válvulas cardíacas<sup>1</sup>.

La densitometría ósea es una prueba ampliamente validada en la osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, existen pocos estudios que analicen la medición de la masa ósea en adultos con OI<sup>6,7</sup>. Si bien la densidad mineral ósea (DMO) puede ser un indicador de gravedad de la enfermedad según algunos trabajos<sup>8</sup>, actualmente su principal utilidad es la monitorización de los cambios en la masa ósea tras el tratamiento.

En la OI la histomorfometría ósea revela una disminución del volumen óseo y del número de trabéculas acompañado de un elevado recambio óseo<sup>1,2</sup>.

El manejo de la OI es multidisciplinar y comprende principalmente terapia física y cirugía ortopédica<sup>2</sup>. En cuanto a la terapia farmacológica, si bien disponemos de diversos fármacos eficaces en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas y en la osteoporosis del varón, como los bisfosfonatos, el anticuerpo monoclonal anti-RANKL (denosumab) y la hormona paratiroidea PTH 1-34 (teriparatida)<sup>6,9</sup>, en la OI el defecto en la matriz ósea no necesariamente responde a estos agentes farmacológicos y su efecto sobre la reducción de fracturas está por demostrar<sup>10</sup>. En niños con OI moderada-grave con antecedentes de múltiples fracturas de huesos largos y/o fracturas vertebrales el uso de bisfosfonatos está ampliamente extendido, incluso en edades tempranas<sup>2,11</sup>. Sin embargo, el tratamiento en adultos con OI moderada-severa está mucho menos establecido, ya que solo disponemos de algunos estudios con escaso número de pacientes<sup>1,12,13</sup>. Si bien parece demostrado que en edad pediátrica los bisfosfonatos aumentan la DMO lumbar y mejoran la altura y la geometría vertebral<sup>10,14,15</sup>, la evidencia en prevención de fracturas es limitada. Una revisión reciente de la Cochrane, que incluye 8 estudios aleatorizados con un total de 403 pacientes, concluye que el tratamiento con bisfosfonatos orales o intravenosos aumenta la DMO. Cuatro estudios demuestran un descenso en las fracturas en los pacientes tratados con bisfosfonatos; sin embargo, no se observaron diferencias significativas en 3 estudios incluidos y en el estudio restante se observó una reducción de las fracturas vertebrales y de las extremidades superiores, pero no de las extremidades inferiores<sup>10</sup>.

En la osteoporosis la teriparatida (PTH) se asocia a una respuesta ósea anabólica, con un aumento de la formación y la DMO, una mejora de la microarquitectura y una reducción del riesgo de fracturas<sup>16</sup>. Algunos estudios observacionales describen un efecto positivo de la teriparatida sobre la masa ósea en pacientes con OI tipo I<sup>17</sup>. Recientemente, Orwoll et al. llevaron a cabo un ensayo aleatorizado comparado con placebo y observaron un incremento significativo de la DMO en los pacientes que recibieron teriparatida, sin demostrar diferencias en la presencia de fracturas<sup>18</sup>.

Otras terapias utilizadas en la OI que están en fase de investigación son el denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL), la terapia génica o el trasplante de células madre<sup>1,6,9,19,20</sup>.

Las fracturas y la deformidad ósea se producen sobre todo en la infancia, pero el riesgo de fractura permanece elevado en la edad adulta, cuando el efecto deletéreo de la edad se solapa con la fragilidad ósea propia de la enfermedad; hecho que demuestra la importancia de realizar un seguimiento periódico de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión ha sido analizar las características clínicas y analíticas de nuestros pacientes con OI en la edad adulta y evaluar los diferentes tratamientos administrados.

## Pacientes y método

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de OI remitidos al Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Dr. Peset durante los últimos 12 años (desde 2005 hasta 2017). Se han incluido un total de 15 pacientes con OI; en todos los casos se han recogido las manifestaciones clínicas, la edad en el momento del diagnóstico, los datos de laboratorio, el estudio radiológico, el tratamiento y la evolución.

En cuanto al estudio de laboratorio, se han tenido en cuenta el metabolismo fosfocálcico, incluyendo los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y niveles de 25-hidroxicoalciferol (25OHD) y los marcadores de remodelado óseo. Como marcador de formación ósea se ha analizado el PINP (péptido terminal del procolágeno tipo I) y como marcador de resorción ósea el  $\beta$ -CTX (telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I). En los casos en que ha sido posible se ha analizado la DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) a nivel de la columna lumbar L2-L4 y del fémur total. Se consideró osteoporosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## Resultados

Se describen 15 pacientes con OI (4 varones y 11 mujeres) con edades comprendidas entre los 22 y los 60 años, con una edad media de 44 años. En la mayoría de los pacientes ( $n = 11$ ) la enfermedad empezó en la infancia con fracturas de repetición y deformidades óseas. Todos los pacientes tenían antecedentes de fractura por fragilidad, en 6 casos fractura de cadera y en 4 de ellos bilateral. Ocho pacientes tenían antecedentes familiares de OI. De los 6 pacientes en los que se había realizado el estudio genético (secuenciación masiva y *Sanger* del gen COL1A2 y gen COL1A2), solo en 2 se hallaron mutaciones en los genes del colágeno, un caso en el COL1A1 y otro en el COL1A2. Según la clasificación de Sillence, 7 pacientes presentaban OI tipo I, 3 pacientes OI tipo III, 2 pacientes OI tipo IV y 3 pacientes permanecían sin clasificar.

Los 4 pacientes que fueron diagnosticados de OI en la edad adulta fueron remitidos desde Traumatología para estudio tras presentar una fractura. El resto de pacientes habían sido diagnosticados en la infancia y fueron remitidos a Reumatología al llegar a la edad adulta, procedentes de los Servicios de Endocrinología y Pediatría, para seguimiento.

### Características clínicas y datos de laboratorio

Después de las fracturas, la manifestación clínica más frecuente fue la presencia de escleróticas azules (11), seguida de cifoescoliosis (8), hipoacusia (6) y dentinogénesis imperfecta (3). Ocho pacientes precisaban ayuda para desplazarse con muletas o silla de ruedas, 3 y 5 casos respectivamente. Los datos se reflejan en la [tabla 1](#).

Todos los pacientes diagnosticados en la infancia presentaron alguna fractura durante este periodo y, además, 7 de ellos se fracturaron de nuevo siendo adultos (3 recibían bisfosfonatos). Los 4 pacientes diagnosticados en la edad adulta han tenido fracturas.

**Tabla 1**  
Características de los pacientes y datos de laboratorio

	Edad (años)	Momento diagnóstico	Sexo	Estudio genético	AF	F (n.º)	Clínica	Tratamiento	Ca mg/dL (8,4-10,2)	P mg/dL (2,3-4,7)	PTHi ng/mL (15-65)	25OHD ng/mL (>30)	P1NP ng/mL (12-81)	β-CTX pg/mL (16-1.008)	FA UI/L (40-150)	DMO (g/cm <sup>2</sup> )
1	58	Infancia	♀	nd	Sí	6	CE, EA, HA	Zoledronato	8,8	2,7	53	45	12	141	88	CL 0,798; FT nd
2	60	Infancia	♀	nd	Sí	1	EA, HA	Alendronato	9,5	3,4	36	26	17	nd	87	CL 1,027; FT 0,681
3	32	Infancia	♂	Negativo	No	>20	CE, HA	Pamidronato, zoledronato, teriparatida	9,7	3,9	27	17	29	184	36	CL 0,950; FT nd
4	22	Infancia	♂	COL1A1	Sí	15	CE, EA	—	10,1	4,6	nd	22,1	236	1.631	116	CL 0,808; FT 1,004
5	51	44 años	♀	nd	Sí	>10	EA	—	9,6	3,3	45	4	56,1	257	72	CL 0,782; FT 0,951
6	41	Infancia	♂	nd	No	6	EA, HA, DI	—	9,3	3,2	45	4	56,1	257	66	CL 0,098; FT nd
7	52	Infancia	♀	nd	Sí	>20	CE, EA, HA, DI	Zoledronato	9,9	3,3	17	31,4	11,3	189	72	CL 0,918; FT 0,744
8	38	34 años	♀	Negativo	No	4	EA	Teriparatida, zoledronato	8,8	3,8	32	18	11,3	66,5	53	CL 0,870; FT 0,683
9	42	38 años	♀	nd	No	2	EA	Risedronato	9,5	4,3	57	70	21	121,5	43	CL 0,787; FT 0,691
10	53	Infancia	♀	nd	Sí	3	EA	—	9,3	2,9	38	8,2	18,9	159	65	CL 0,800; FT 0,838
11	54	Infancia	♀	nd	No	>20	CE, EA, DI	Alendronato, zoledronato, teriparatida	9,7	3,2	35	21	15,9	123	84	CL 0,529; FT 0,495
12	31	29 años	♀	COL1A2	No	3	EA	—	10,3	3,2	47	36,8	101,1	406,5	99	CL 0,743; FT 0,719
13	43	Infancia	♀	Negativo	Sí	>20	CE, DI	Zoledronato	9,4	3,1	22	42	18	164	45	CL 0,866; FT 0,710
14	38	Infancia	♀	Negativo	Sí	1	CE, EA	Zoledronato	8,7	2,5	60	44	23	138	65	CL 0,847; FT 0,116
15	52	Infancia	♂	nd	Sí	7	CE, HA	Zoledronato	8,9	2,7	44	15	11	105	84	CL 0,849; FT nd

♀: varón; ♂: mujer; 25OHD: 25-hidroxicolecalciferol; AF: antecedentes familiares; β-CTX: telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I; Ca: calcio; CE: cifoescoliosis; CL: columna lumbar L1-L4; COL1A1: colágeno tipo I, alfa-1; COL1A2: colágeno tipo I, alfa-2; DI: dentinogénesis imperfecta; DMO: densidad mineral ósea; EA: escleróticas azules; F (n.º): fracturas (número); FA: fosfatasa alcalina; FT: fémur total; HA: hipoacusia; nd: no disponible; P: fósforo; P1NP: péptido aminoterminal del procolágeno tipo I; PTHi: paratohormona intacta.

Según criterios densitométricos, todos los pacientes presentaban baja masa ósea; 11 con criterio de osteoporosis y 4 de osteopenia. En 4 pacientes no fue posible realizar la exploración a nivel de cadera.

Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron normales en todos los pacientes. En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, el P1NP resultó normal en 5 pacientes, bajo en 4 y alto en otros 3; el  $\beta$ -CTX resultó normal en la mayoría (n=13) y alto en 2 pacientes; los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) fueron normales en casi todos los pacientes (n=12). La mayoría de los pacientes (n=9) presentaron niveles insuficientes de 25-hidroxicoalciferol (<30 ng/ml).

### Tratamiento

Desde el momento del diagnóstico, todos los pacientes habían iniciado tratamiento rehabilitador, terapia física y algunos habían requerido cirugía ortopédica. Sin embargo, solo 2 pacientes habían recibido tratamiento farmacológico durante la infancia con ácido zoledrónico o ácido pamidrónico intravenoso.

El tratamiento actual de los pacientes se basaba en el uso de bisfosfonatos. Seis pacientes recibían tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso y 2 con bisfosfonatos orales (ácido alendrónico y risedrónico). Otros 2 pacientes habían iniciado tratamiento con teriparatida subcutánea tras presentar fracturas a pesar del bisfosfonato. En la actualidad 5 pacientes no recibían ningún tratamiento específico.

### Discusión

La OI es una enfermedad genética rara que habitualmente se diagnostica en la infancia, pero hay que tenerla en cuenta ante la presencia de fracturas en pacientes jóvenes sin otras causas de osteoporosis secundaria<sup>1,2</sup>.

En un periodo de 12 años se han valorado 15 pacientes con diagnóstico de OI con deformidades óseas y fracturas patológicas como forma de presentación más frecuente.

Existen pocos estudios que evalúen el papel de la DMO en el diagnóstico o en la predicción del riesgo de fractura en pacientes adultos con OI. Aunque la densitometría no es necesaria para establecer el diagnóstico de OI, puede ser un indicador de gravedad de la enfermedad y puede ser un predictor de capacidad funcional a largo plazo<sup>8</sup>. En muchos estudios describen la dificultad para analizar los resultados de la densidad mineral debido a las considerables deformidades que presentan los pacientes. Los adultos con OI presentan escoliosis con frecuencia, lo que hace difícil evaluar los valores a nivel de columna. Además, tampoco existe consenso en cómo definir la osteoporosis en adultos con OI. En nuestra serie, utilizando los criterios de la OMS se objetiva una baja masa ósea en todos los pacientes y en la mayoría en rango de osteoporosis (73%).

En los pacientes con OI los niveles de calcio generalmente son normales y los niveles de vitamina D pueden ser bajos, especialmente en aquellos con silla de ruedas<sup>7,21</sup>; además, se ha descrito un aumento del remodelado óseo. En nuestra serie los pacientes generalmente presentan niveles normales de calcio y de los marcadores del remodelado óseo, destaca la elevada presencia de déficit de vitamina D.

Si bien no disponemos de estudios que analicen la duración óptima de la terapia con bisfosfonatos, los efectos secundarios a largo plazo ni su papel en la prevención de fracturas, actualmente

representan el principal tratamiento farmacológico de la OI<sup>1,6,9</sup>. Todos los pacientes tratados han recibido bisfosfonatos, pero si han presentado nuevas fracturas a pesar de este tratamiento, se ha iniciado teriparatida. Los estudios con teriparatida están dando resultados esperanzadores para los pacientes con OI, aunque parece que la respuesta varía según el tipo de OI<sup>1,18</sup>. Hay algunos datos publicados con el anticuerpo monoclonal anti-RANKL (denosumab) que pueden constituir una nueva terapia útil para estos pacientes<sup>6,9,19,20</sup>.

La OI es una enfermedad heterogénea que requiere un abordaje multidisciplinar. Parece que el tratamiento con bisfosfonatos y teriparatida aumenta la masa ósea, pero se requieren más estudios para evaluar su efecto sobre las fracturas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;387:1657–71.
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:540–57.
- Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 1979;1:1041–2.
- Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164:1470–81.
- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011;155:943–68.
- Alharbi SA. A systematic overview of osteogenesis imperfecta. *Mol Biol*. 2016;5:150.
- Wekre LL, Eriksen EF, Falch JA. Bone mass, bone markers and prevalence of fractures in adults with osteogenesis imperfecta. *Arch Osteoporos*. 2011;6:31–8.
- Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, Haynes RJ. Functional significance of bone density measurements in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1324–30.
- Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez MA, Prieto Tato L, Parra García JL, Bueno Sánchez AM. Osteogenesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4:75–85.
- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD005088.
- Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2007;92:332–8.
- Lindah K, Langdahl B, Ljunggren Ö, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:79–90.
- Reeder J, Orwoll E. Adults with osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 2006;355:e28.
- Bishop N, Adams S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424–32.
- Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Durán Martínez M, Olivares Roldán J, Guijarro de Armas G, Parra García JL. Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:245–50.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1434–41.
- Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:448–52.
- Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124:491–8.
- Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145.
- Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, Kron M, Netzer C, Eysel P, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect – a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016;16:24–32.
- Braga V, Gatti D, Rossini M, Colaprieto F, Battaglia E, Viapiana O, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004;34:1013–6.