



Trabajo Fin de Grado

Curso 2023-2024

**“OSTEOGENESIS IMPERFECTA:
SERIE DE CASOS Y REVISIÓN”**

Autora: Inés López López- Jurado

Tutor: José Luis Pérez Castrillón

INDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN	4
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	6
4. CASO CLÍNICO REPRESENTATIVO	7
5. RESULTADOS	9
Tabla 1. Principales variables y características clínicas de la serie de pacientes (n:10)	11
Tabla 2. Estudios genéticos en la serie de casos.....	12
Tabla 3. Principales genes y su función relacionados con la OI.	13
Gráfico 1. Número de fracturas por sexo	13
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES	16
8. BIBLIOGRAFÍA	18

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: ANÁLISIS DE 10 PACIENTES

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético heterogéneo del tejido conectivo que afecta principalmente a los huesos, causando una mayor fragilidad ósea. Esta condición es causada por mutaciones en los genes responsables de la producción del colágeno. La gravedad de la OI puede variar ampliamente, desde formas leves hasta formas muy severas que se manifiestan incluso en el recién nacido. El tratamiento suele enfocarse en el manejo de los síntomas y en la prevención de fracturas, y puede incluir fármacos, terapia física y cirugía en los casos graves. El objetivo de este trabajo es analizar la variabilidad clínica y las características de esta enfermedad en nuestra población.

Pacientes y métodos: Análisis retrospectivo descriptivo que examina las características clínicas, genéticas y tratamientos de pacientes diagnosticados con osteogénesis imperfecta en el Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, en el período de 1980 a 2024, en los servicios de Reumatología y Medicina Interna.

Resultados: Se han estudiado 10 pacientes ($n = 10$): 40% varones, 60% mujeres; 2 niños (menores de 14 años) y 8 adultos. Se clasificaron mediante la categorización clínica de VanDijk y Sillence: 4 correspondieron a OI leve, 4 a moderada, 2 a grave, no contando con ningún caso muy grave. La fractura más frecuente, observada en 4 (40%) de los 10 pacientes estudiados, fue la vertebral (de una o varias vértebras). Otras fracturas observadas en nuestra serie fueron: costales 3 (30%), tibia 3 (30%), radio 3 (30%), peroné 2 (20%), cúbito 2 (20%) y otras como clavícula o escápula 2 (20%). Únicamente uno de los pacientes no presentó fracturas. El porcentaje de pacientes con una mutación patogénica o probablemente patogénica del gen COL1A1 ha sido del 60% y del 20% para LEPRE1. Debemos destacar que en uno de los pacientes de nuestra serie no se encontraron variantes en el estudio genético realizado. Es relevante señalar el hecho de que en la mitad de los estudiados se han encontrado variables de significado incierto, no descritas en las bases de datos como patogénicas de OI. El tratamiento farmacológico más utilizado han sido los bifosfonatos con suplementos de vitamina D, empleado en 8 (80%) pacientes, y en un caso se empleó Denosumab.

Conclusiones: La OI es una enfermedad con una presentación clínica muy variable. En nuestra muestra el gen más frecuentemente afectado es el COL1A1, seguido del gen LEPRE1. Los bifosfonatos con suplementos de vitamina D han sido la base del tratamiento farmacológico de la OI, pero se abren nuevas posibilidades como el Denosumab, un antirresortivo prometedor en este tipo de pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a heterogeneous genetic disorder of connective tissue that primarily affects the bones, causing increased bone fragility. This condition is caused by mutations in the genes responsible for collagen production. The severity of OI can vary widely, from mild to very severe forms that manifest even in the newborn. Treatment usually focuses on symptom management and fracture prevention, and may include drugs, physical therapy, and surgery in severe cases. The aim of this study is to analyze the clinical variability and characteristics of this disease in our population.

Patients and methods: Retrospective descriptive analysis examining the clinical, genetic and treatments characteristics of patients diagnosed with OI at the Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, from 1980 to 2024, in the Rheumatology and Internal Medicine Departments.

Results: We studied 10 patients (n = 10): 40% male, 60% female; 2 children (under 14 years of age) and 8 adults. They were classified according to the clinical categorization of VanDijk and Sillence: 4 corresponded to mild OI, 4 to moderate, 2 to severe, with no very severe cases. The most frequent fracture, observed in 4 (40%) of the 10 patients studied, was the vertebral fracture (of one or more vertebrae). Other fractures observed in our series were: costal 3 (30%), tibia 3 (30%), radius 3 (30%), fibula 2 (20%), ulna 2 (20%) and others such as clavicle or scapula 2 (20%). Only one patient had no fractures. The percentage of patients with a pathogenic or probably pathogenic mutation of the COL1A1 gene was 60% and 20% for LEPRE1. It should be noted that in one of the patients in our series no variants were found in the genetic study carried out. It is relevant to point out that in half of the patients studied, variables of uncertain significance were found, not described in the databases as pathogenic of OI. The most used pharmacological treatment was bisphosphonates with vitamin D supplementation, used in 8 (80%) patients, and in one case Denosumab was used.

Conclusions: OI is a disease with a highly variable clinical presentation. In our sample the most frequently affected gene is COL1A1, followed by the LEPRE1 gene. Bisphosphonates with vitamin D supplementation have been the mainstay of pharmacological treatment of OI, but new possibilities are opening up, such as denosumab, a promising antiresorptive in this type of patient.

2. INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un grupo de trastornos genéticos ligados a una alteración en la formación de colágeno y se caracteriza por una baja calidad ósea y un mayor riesgo de fracturas. Las fibras de colágeno están formadas por dos cadenas alfa-1 (codificadas por el gen COL1A1) y una cadena alfa-2 (codificada por el gen COL1A2), que se ensamblan para formar una triple hélice. La gran mayoría de los pacientes (90%), presentan una alteración en uno de los dos genes responsables de codificar las cadenas α del colágeno tipo I: el gen COL1A1, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.33) y el gen COL1A2, situado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22.1) siguiendo en la mayoría de los casos un patrón de herencia autosómica dominante (AD). En los últimos años se han identificado otros genes relacionados con diferentes formas de OI: SERPINF1, CRTAP, P3H1 (LEPRE1), PPIB, SERPINH1, FKBP10, BMP1, IFITM5, SP7, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, MBTPS2, SPARC, PLOD2, PLS3, SEC24D, P4HB, P4HB y NBAS. Cada año se descubren nuevas mutaciones con herencia recesiva que conducen a la OI. La OI puede transmitirse de padres a hijos con una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. También pueden aparecer mutaciones de novo, que se producen en el momento de la concepción, sin ser heredadas de ninguno de los dos progenitores. (1,2)

La incidencia exacta es desconocida. Se estima alrededor de 1 caso/15.000-20.000 recién nacidos. Se considera una enfermedad rara debido a que su prevalencia es menor a 5 casos por cada 10.000 personas en la Comunidad Europea, aunque cabe mencionar que es una de las enfermedades óseas hereditarias más comunes de la población mundial. (3)

El diagnóstico clínico se caracteriza por los siguientes signos y síntomas: fracturas recurrentes, posibles deformidades óseas, escleróticas azules o grises, talla baja, dentinogénesis imperfecta, progresiva pérdida auditiva, ligamentos laxos y osteopenia u/y osteoporosis. En algunos pacientes, se observa una facies triangular y en imágenes radiológicas es característica la presencia de múltiples huesos wormianos. La expresión clínica de la OI es muy variable. Existen formas leves, que pueden cursar con fracturas aisladas o incluso pasar inadvertidas, formas moderadas y graves caracterizadas por fracturas (en mayor o menor número), deformidades óseas progresivas y estatura baja. Y, por último, se observan variantes o formas muy graves o letales en época perinatal.

Desde una perspectiva extraesquelética, a nivel respiratorio, se ha observado un aumento en la frecuencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) con respecto a la población general. Muy característico de estos pacientes, como se mencionó previamente, es la pérdida de audición. Más frecuentemente conductiva en

niños y adolescentes, la cual se atribuye a la deformidad de la cadena osicular. En el caso de los adultos, tienen más probabilidad de experimentar pérdida auditiva mixta o neurosensorial (4). Además, la literatura médica recoge datos sobre la implicación cardiovascular, incluyendo la dilatación de la raíz aórtica y del ventrículo izquierdo en comparación con individuos sanos. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de afectación valvular, especialmente insuficiencia aórtica y mitral (5). Respecto a la afectación visual, varios estudios han demostrado una disminución del grosor corneal y escleral central en pacientes con OI, lo que conlleva un mayor riesgo de rupturas corneales y esclerales tras sufrir traumatismos leves. (6–8)

El hallazgo de mutaciones apoya el diagnóstico, sin embargo, existe en la mayoría de las series en torno a un 10% de pacientes en los que no se logran detectar mutaciones de genes principales (*COL1A1* y *COL1A2*) por lo que la ausencia de identificación de una mutación particular no descarta la presencia de esta patología.

Clásicamente se han dividido a los pacientes en 4 grupos por la clasificación de Sillence de 1979 (9) según la base genética y las características clínicas:

- Tipo I: Herencia AD. Dos tercios de los pacientes pertenecen a este grupo. Es la forma más leve, no deformante. Los pacientes se caracterizan por presentar escleróticas azules, osteoporosis generalizada e hipoacusia tardía de transmisión. La presencia o ausencia de dentinogénesis divide este grupo en A y B, siendo B el que presenta la condición.
- Tipo II: Forma letal perinatal. Presentan fracturas intrauterinas a nivel de cráneo y tórax asimismo durante el proceso de parto, lo que conlleva complicaciones letales.
- Tipo III: Forma grave, progresivamente deformante. Presenta fragilidad ósea significativa acompañada de fracturas múltiples, escoliosis y escleróticas blancas.
- Tipo IV: Grupo heterogéneo con deformidades moderadas y esclerótica de tono grisáceo o blanco. También este conjunto se divide en subgrupos A y B en función de la dentición.

Esta clasificación se ha ido modificando en los últimos años con el descubrimiento de nuevos genes implicados, incluyendo nuevos grupos. No obstante, las nuevas categorizaciones han dejado de ser prácticas por la heterogeneidad fenotípica y se ha considerado más apropiado clasificar a los pacientes según el nivel de afectación clínica (leve, moderada, grave y muy grave) y añadir la mutación genética que se encuentre.

Respecto al tratamiento, actualmente se basa principalmente en la administración de bifosfonatos. Han demostrado una disminución en la frecuencia de las fracturas y las crisis dolorosas. El tratamiento médico debe ser personalizado para satisfacer las necesidades de cada paciente. Es beneficioso coordinar la atención interdisciplinaria. Los especialistas pueden incluir genetistas, internistas, reumatólogos, traumatólogos, endocrinólogos, neurólogos, expertos en fisioterapia y rehabilitación, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, etc. También puede ser necesario el asesoramiento en nutrición, asesoramiento psicológico, terapia de lenguaje, y acceso a equipos de adaptación. Cuando es necesario, se recurre a cirugía ortopédica que se reserva para los tipos de OI más severos. El diagnóstico precoz y el enfoque médico multidisciplinario son fundamentales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y prevenir posibles complicaciones (10).

Este estudio se ha realizado con el fin de estudiar los principales genes implicados en los pacientes en seguimiento por esta patología en Valladolid, así como la clínica más predominante entre los diagnosticados. El objetivo, por tanto, es describir estos aspectos para el mayor conocimiento global de la enfermedad y aportar información valiosa para futuros estudios de mayor alcance.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional descriptivo en el que se ha analizado a los pacientes diagnosticados de OI en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (desde 1980 hasta la actualidad). El diagnóstico se confirmó consultando la historia clínica electrónica principalmente. Criterios de inclusión: pacientes con cuadro clínico compatible y/o estudio genético compatible.

Se han analizado una serie de características clínicas en todos los pacientes con el fin de poder ver la relación entre estas y una mutación genética específica. Los datos estudiados han sido: la edad, el sexo, el motivo de consulta, la clínica esquelética presente (fracturas y otros), la clínica extraesquelética (escleróticas azules e hipoacusia entre otros), el tratamiento y el estudio genético con secuenciación Sanger completa de los genes COL1A1 y COL1A2 o panel Next Generation Sequencing (NGS) de 10 genes asociados a OI (COL1A1, COL1A2, CRTAP, LEPRE1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SP7, PLOD2 y SERPINF1). La muestra consta de 10 pacientes (n = 10): 40% varones, 60% mujeres; 2 niños (menores de 14 años) y 8 adultos.

La metodología para el estudio genético incluía:

1. Extracción de ADN genómico a partir de la muestra.

2. Captura de las regiones exónicas de interés utilizando el Kit xGen Exome Panel v2.0(IDT) y generación de librerías paired-end.
3. Ultrasecuenciación (2x100pb) en la plataforma NovaSeq 600 sequencing system (Illumina).
4. Análisis bioinformático de los datos mediante el software Data Genomics Exome Pipeline (versión v19.1):
 - Sensibilidad SNVs > 99%
 - Sensibilidad Indels (2- 5 pb) > 85%; (5-10 pb) > 77%; (>10pb) > 75%
 - Especificidad >99,9%
 - Análisis CNVs (Software VarSeq de GoldenHelix); Sensibilidad 98% y Especificidad 99,9%
5. Interpretación y priorización de los resultados. Han sido consideradas variantes los cambios con un numero de lecturas > 20 y con una frecuencia superior al 30%. Las variantes detectadas han sido contrastadas con distintas bases de datos y programas de predicción *in silico*.

4. CASO CLÍNICO REPRESENTATIVO

Varón de 13 años, con padres no consanguíneos. Fue diagnosticado de OI a los 2,5 años. Su madre fue diagnosticada de OI asociada a otosclerosis durante la edad adulta. Su abuela materna también fue diagnosticada de OI fuera de la época infantil.

El paciente con 1 año y 9 meses de edad ingresa por una fractura diafisaria de tibia derecha producida por un traumatismo banal. A la exploración del paciente se objetivan escleras de color azulado. Con este motivo se le solicita estudio genético. No se detectan mutaciones asociadas a OI en los genes COL1A1 ni COL1A2. Se encuentra una variable (c.543+59 G>A, IVS6+59) en heterocigosis en el gen COL1A1, no descrita en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas, por lo que se desconoce su posible implicación clínica. Ante estos resultados, se considera conveniente el estudio del cambio (c.543+59 G>A, IVS6+59) en los progenitores del paciente a fin de determinar su segregación e intentar dilucidar su posible implicación clínica, resultando positivo en la madre. A los 3 años y 6 meses de edad ingresa por presentar una fractura diafisaria de fémur izquierdo. A los 6 años es diagnosticado de otitis serosa crónica bilateral, que persiste a pesar de tratamiento y seguimiento durante más de 6 meses, por lo que se propone adenoidectomía y colocación de drenajes transtimpánicos bilaterales. Con 10 años y 6 meses vuelve a ingresar por una fractura de tercio medio de cúbito y radio derechos. En tratamiento con Zoledronato cada 6 meses hasta 2017.

Actualmente en tratamiento con Alendronato semanal y suplementos de calcio y vitamina D.

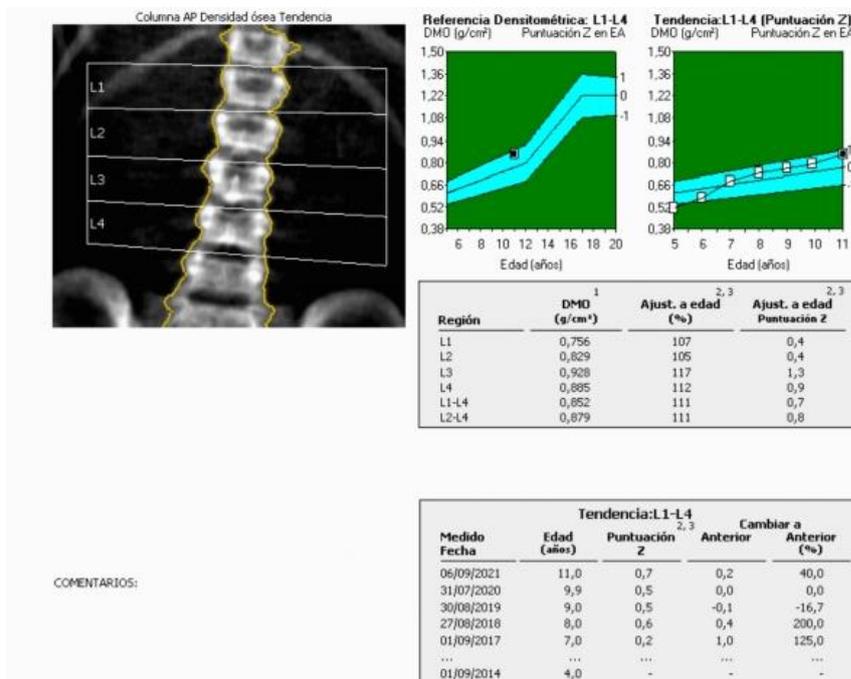


Imagen 1: Densitometría realizada a los 11 años



Imagen 2: Fractura de tercio medio de cúbito y radio derechos

5. RESULTADOS

En nuestra serie (n = 10): 40% varones, 60% mujeres. Sólo dos pacientes eran menores de edad y ambos tenían 13 años. La edad media en los adultos era de 48,1 años. Al clasificar a los pacientes según la categorización clínica de VanDijk y Sillence (11), 4 (40%) correspondieron a OI leve, 4 (40%) a moderada, 2 (20%) a grave, no encontrando en nuestra serie ningún caso de OI muy grave. Respecto al motivo de consulta, la mayoría fueron estudiados por antecedentes de fracturas patológicas (n=6) (60%) y el resto (n=4) (40%), por una genética positiva en un familiar de primer grado.

La fractura más frecuente, observada en 4 (40%) pacientes, todas mujeres, fue la vertebral (de una o varias vértebras). Otras fracturas observadas en nuestra serie fueron: costales 3 casos (30%), tibia 3 casos (30%), radio 3 casos (30%), peroné 2 casos (20%), cúbito 2 casos (20%) y otras como clavícula o escápula 2 casos (20%). Solo uno de los pacientes no había padecido fracturas. El **gráfico 1** muestra la distribución del número de fracturas en cada sexo.

Otra característica frecuente entre los pacientes de la serie fueron las escleróticas azules (4) (40%), seguida de hipoacusia (3) (30%). Cabe destacar que 3 de los 4 pacientes en los que se observaron escleróticas azules, tuvieron alguna mutación en el gen COL1A1. La **tabla 1** recoge las principales variables y características clínicas de nuestra serie.

Podemos observar en nuestra muestra diferentes mutaciones en los genes relacionados con la síntesis y función del colágeno. Las mutaciones genéticas, su herencia y las proteínas afectadas se muestran en la **tabla 2**. Asimismo, en esta tabla podemos comprobar que la misma mutación no siempre se expresa fenotípicamente de la misma manera y que varía la clínica y con ello, la gravedad de la enfermedad.

El porcentaje de pacientes con una mutación patogénica o probablemente patogénica del gen COL1A1 es del 60% y del 20% para LEPRE1. Debemos destacar que en uno de los pacientes de nuestra serie no se encontraron variantes en el estudio genético realizado a pesar de padecer una clínica florida de la enfermedad. También, es relevante señalar que en la mitad de los estudiados se han encontrado variables de significado incierto, no descritas en las bases de datos como patogénicas de OI. Sin embargo, estas variantes junto con la clínica típica de la enfermedad y al encontrarse en genes relacionados con la síntesis y plegamiento de colágeno (COL1A1, LEPRE1, SERPINH1), son muy sugestivas de ser patogénicas. En la **tabla 3** se recogen las principales funciones de los genes alterados. Revisando la genealogía, se identificaron un total de 3 familias no relacionadas entre los estudiados (el 70% de la muestra). En

tres de los casos, la mutación se heredó de la madre, en dos casos provino del padre, y en los cinco casos restantes, la herencia no pudo ser determinada.

Respecto al tratamiento farmacológico, del total de los pacientes, 8 (80%) han recibido tratamiento con bifosfonatos (ácido alendrónico y risedrónico) y suplementos de vitamina D en algún momento de su seguimiento. Otros tratamientos utilizados han sido Denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL) y Clortalidona (tiazida). El primero, administrado en un paciente con OI grave, tras presentar fracturas a pesar del bifosfonato y el segundo, también prescrito únicamente en uno de los pacientes con el fin de aumentar los niveles séricos de calcio. En el momento en que se han recogido los datos de los pacientes, un 20% no tenía prescrito tratamiento crónico.

	Edad	Sexo	Clínica esquelética		Clínica extraesquelética	Genética	Categorización clínica de VanDijk y Sillence	Tratamiento recibido
			Fracturas	Otros				
1	49	M	Costales múltiples por tos	Talla baja	Fenómeno de Raynaud Enfisema pulmonar (fumadora) SAHS	Heterocigoto LEPRE1	Leve	Aledrónico ácido 70 mg - Colecalciferol 5600 UI (A/C) 1comp/ / 7 días
2	13	V	Ausentes	Talla baja con edad ósea retrasada		Heterocigoto LEPRE1	Leve	Sin tratam. actual Colecalciferol 5600 UI durante 2 años
3	53	M	Costal Vertebral	Ausentes	Hipoacusia de conducción Escleróticas azules	Heterocigoto COL1A1	Moderada	Aledrónico 70mg/ 7d Calcifediol 1caps/ mes
4	61	M	Diafisaria húmero Diafisaria cúbito y radio Costal espontánea Aplastamiento vertebral	Ausentes	Ausentes	Heterocigoto COL1A1	Moderada	(A/C) 1comp/ / 7 días
5	22	V	Escápula (traumatismo)	Rotura ligamento cruzado anterior y menisco externo	Ausentes	Heterocigoto COL1A1	Leve	Sin tratamiento actual
6	49	M	Tibia y peroné (10 años) Radio distal	Osteoporosis densitométrica	Hipoacusia de conducción (estapedectomía) Escleróticas azules	Heterocigoto COL1A1	Moderada	Sin tratam. actual (A/C) 1comp/ 7 días (2013-22)
7	13	V	Diafisaria de tibia (1 año) Diafisaria de fémur (3 años) Cúbito y radio (10 años)	Ausentes	Otitis media serosa crónica bilateral	Heterocigoto COL1A1	Grave	Alendronato 70mg/ 7 días
8	31	M	Tibia y peroné Metacarpiano y metatarso Vertebral	Ausentes	Hipoacusia con IQ calcificación oído Escleróticas azules	Heterocigoto COL1A1	Moderada	Colecalciferol 25.000UI / mes
9	74	M	Pelvis y clavícula a una edad joven Fractura vertebral D11 y L1	Escoliosis Osteoporosis densitométrica	Polineuropatía mixta sensitivo-motora Escleróticas azules Catarata OD	Ausente	Grave	Denosumab 60mg/ 6 meses s.c Calcifediol 1caps/ mes
10	46	V	Hombro Dedos en manos y pies	Luxación recidivante hombro	Dermatitis seborreica Colon irritable Hipercalciuria	Heterocigoto SERPINH1	Leve	Clortalidona 50mg ½ caps/ 24h Risedronato 35mg/ 7 días

Tabla 1. Principales variables y características clínicas de la serie de pacientes (n:10)

	Genética	Mutación	Cambio en proteína	Herencia	Clasificación OI	Fenotipo
1	Variable c.395T>C (p.Leu132Pro) del gen LEPRE1 en heterocigosis	VUS**	No conocido	AR	Leve	Múltiples fracturas espontáneas SAHS
2	Variable c.395T>C (p.Leu132Pro) del gen LEPRE1 en heterocigosis	VUS**	No conocido	AR	Leve	Talla baja
3	c.1414C>T (p.Arg472*) gen COL1A1 en heterocigosis	Patogénica	Nonsense	AD	Moderada	Fracturas Hipoacusia Escleróticas azules
4	c.1414C>T (p.Arg472*) gen COL1A1 en heterocigosis	Patogénica	Nonsense	AD	Moderada	Múltiples fracturas
5	c.1414C>T (p.Arg472*) gen COL1A1 en heterocigosis	Patogénica	Nonsense	AD	Leve	Fractura única de escápula
6	Variable (c.543+59 G>A, IVS6+59) del gen COL1A1 en heterocigosis	VUS**	No conocido	AD	Moderada	Fracturas Hipoacusia Escleróticas azules
7	Variable (c.543+59 G>A, IVS6+59) del gen COL1A1 en heterocigosis	VUS**	No conocido	AD	Grave	Múltiples fracturas a edad muy joven
8	c.2398-1G>C del gen COL1A1 en heterocigosis	Patogénica	Cambios en splicing	AD	Moderada	Múltiples fracturas Escleróticas azules
9	Ausente ***				Grave	Fracturas Escleróticas azules
10	c.839G>A (p.Arg280His) en el gen SERPINH1 en heterocigosis	VUS**	Missense	AR	Leve	Fracturas espontáneas

Tabla 2. Estudios genéticos en la serie de casos.

** VUS: variable de significado incierto

*** No se han detectado mutaciones en región codificante y zonas intrónicas flanqueantes de los genes **COL1A1**, **COL1A2**, **CRTAP**, **LEPRE1**, **FKBP10**, **PLOD2**, **PIIB**, **SERPINF1**, **SERPINH1** y **SP7**. Un resultado negativo no excluye variantes en estos genes como resultado de mutaciones fuera de la región analizada, o mutaciones

Los genes han sido estudiados en HGMD (Human Gene Mutation Database) y ClinVar-NCBI.

Gen

Herencia*

Proteína

Vía en el hueso

COL1A1	AD	Cadena $\alpha 1$ colágeno tipo 1	Síntesis de colágeno
COL1A2	AD	Cadena $\alpha 2$ colágeno tipo 1	Síntesis de colágeno
LEPRE1	AR	Enzima leprecan o prolil3-hidroxilasa-1	Plegado del colágeno
SERPINH1	AR	HSP47	Plegamiento y entrecruzamiento del colágeno

Tabla 3. Principales genes y su función relacionados con la OI.

*Tipo de herencia más frecuente ligada al gen. Sin embargo, la expresión clínica es variable y se han descrito casos con herencia recesiva o ligada a X.

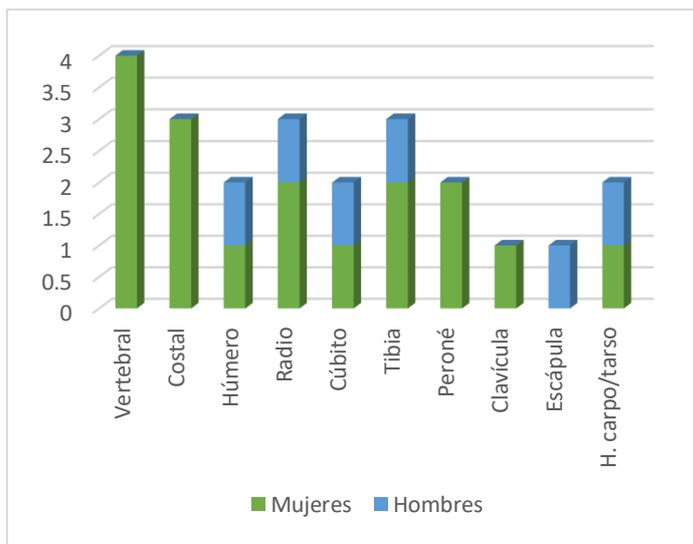


Gráfico 1. Número de fracturas por sexo

6. DISCUSIÓN

La OI es una enfermedad genética poco común, muy heterogénea en su expresión clínica, genética y en la respuesta a los distintos tratamientos. Generalmente se identifica durante la infancia por fracturas por fragilidad o deformidades óseas; sin embargo, es importante considerarla cuando se presentan fracturas en pacientes jóvenes y adultos sin otras causas evidentes de osteoporosis secundaria. Este estudio abarca una cantidad de pacientes reducida debido a que es una enfermedad poco prevalente. Sin embargo, cualquier análisis, aunque conste de poca muestra, puede tener un interés relevante para contribuir al conocimiento y la práctica de la medicina.

Desde el punto de vista clínico nuestra serie difiere de otras, en una edad media alta y sólo dos casos pediátricos. Ello es debido a que son pacientes que pertenecen al servicio de medicina interna y reumatología y la mayoría no han sido diagnosticados en edad infantil. Asimismo, la mayoría de los pacientes pediátricos con OI diagnosticados en Valladolid son seguidos en el Hospital Universitario de Getafe, donde se encuentra una Unidad multidisciplinar de OI.

Al igual que en otras publicaciones la principal causa para el estudio y diagnóstico de nuestros pacientes han sido las fracturas, presentes hasta en un 90% de los casos. Las fracturas, especialmente si son recurrentes o resultan de traumas menores, se consideran un indicio muy sugerente de OI. Esto es aún más significativo si involucran huesos largos como el húmero o el fémur. Generalmente, constituyen el motivo de consulta más frecuente entre los pacientes diagnosticados.

Como hemos podido ver, los pacientes con OI, además de la clínica esquelética, tienen clínica extraesquelética. Entre esta patología extraesquelética de la OI cabe destacar la pérdida auditiva. En el análisis de nuestros resultados tiene una prevalencia alta con hipoacusia la hemos encontrado en 3 casos, un 30% de todos los pacientes. Esta pérdida de audición es menos frecuente en pacientes jóvenes con OI, y la probabilidad de pérdida auditiva aumenta constantemente con la edad (4).

La esperanza de vida en personas con osteogénesis imperfecta puede verse afectada por varios factores, incluyendo la gravedad de la enfermedad (en nuestra serie solo hay dos casos con afectación grave), la presencia de complicaciones médicas y la respuesta al tratamiento. En general, las personas con formas más graves de osteogénesis imperfecta pueden tener una esperanza de vida ligeramente reducida en comparación con la población general. Esto se debe a un mayor riesgo de complicaciones graves,

como deformidades óseas significativas, problemas respiratorios, complicaciones cardiovasculares y complicaciones relacionadas con la movilidad. La aparición de estos problemas de salud también plantea la posibilidad de que la OI pueda ir acompañada de un fenotipo de envejecimiento acelerado en los tejidos no esqueléticos. En pacientes con OI la edad media de muerte es de 72,4 años en hombres y 77,4 años en mujeres (17).

Durante nuestro estudio, identificamos que el gen COL1A1 es el más comúnmente mutado en nuestra serie, lo que concuerda con su frecuencia en la literatura científica. Las mutaciones en COL1A1 y COL1A2 son responsables de la mayoría de los casos de osteogénesis imperfecta (OI), pero el avance en la comprensión de las bases genéticas de la enfermedad ha revelado la implicación de mutaciones en otros genes. Además, según la literatura médica, las mutaciones en los genes LEPRE1 y SERPINH1 en estado homocigótico pueden llevar a casos graves o letales de OI, mientras que en estado heterocigótico pueden manifestarse de forma más leve (8). Esta correlación ha sido observada en varios de nuestros pacientes, incluyendo los casos 1, 2 y 10. Cabe mencionar que las variantes específicas, como la c.395T>C (p.Leu132Pro) en el gen LEPRE1 y la c.839G>A (p.Arg280His) en el gen SERPINH1, no tienen un papel claro en la enfermedad debido a la falta de evidencia suficiente en la literatura.

El enfoque terapéutico para la osteogénesis imperfecta se centra en optimizar la funcionalidad motora y la calidad de vida del paciente mediante un abordaje multidisciplinario. La literatura cuenta con numerosos estudios que respaldan los beneficios del tratamiento con bifosfonatos asociados a suplementos de vitamina D. Como podemos observar en nuestra muestra, la mayoría de los pacientes fueron o son actualmente tratados con esta pauta. En los informes más recientes, se ha evidenciado una clara eficacia en el incremento de la calidad ósea, la reducción de fracturas y el alivio del dolor esquelético, lo que resulta en una notable mejora en la calidad de vida de los pacientes (3). No obstante, falta por determinar la duración óptima del tratamiento que aún se desconoce (12). Se ha planteado la posibilidad de una respuesta menos favorable a los bifosfonatos en pacientes con la mutación en SERPINF1 (13). La implementación conjunta de bifosfonatos con suplementos de vitamina D, tratamiento ortopédico y fisioterapia se asocia con un aumento de la fuerza y la movilidad en estos pacientes, lo que conlleva a una mejora significativa de su bienestar (14).

Actualmente se está debatiendo como opción terapéutica el Denosumab, un tratamiento antirresortivo que se ha iniciado en pacientes con osteogénesis imperfecta que

presentan variantes patogénicas en los genes SERPINF, COL1A1 y COL1A2. Este tratamiento reduce los marcadores de remodelación ósea y aumenta la masa ósea (15). Creemos interesante destacar que uno de los pacientes de nuestra serie está siendo tratado con Denosumab debido a la falta de efectividad de los bifosfonatos, con una adecuada tolerancia y evolución clínica. El criterio empleado para el cambio de fármaco ha sido similar al utilizado en el fracaso terapéutico de la osteoporosis.

En algunos casos de la literatura, se ha mejorado la situación clínica de los pacientes con hormona de crecimiento (rhGH). Esta terapia puede ser considerada en pacientes (generalmente niños) con OI que no responden adecuadamente a otros tratamientos y que presentan un retraso significativo en el crecimiento. La rhGH aumenta la función de los osteoblastos, promueve la síntesis de colágeno y facilita la mineralización ósea. Este efecto parece complementar el beneficio de los bifosfonatos cuando se utilizan en combinación.

El conocimiento de la genética molecular de la osteogénesis imperfecta (OI) ha avanzado significativamente, lo que ha permitido la identificación de nuevos enfoques terapéuticos y el inicio de ensayos clínicos. Se vislumbra un futuro en el tratamiento de la OI que incluye el uso de nuevos fármacos, edición de genes y terapia celular basada en células madre. Antes de implementar estos avances en la terapia de la OI en entornos clínicos, se requiere una mayor investigación tanto fundamental como aplicada (16). Es importante resaltar que la OI es una enfermedad sin cura y que es de suma importancia brindar un enfoque de atención adecuado que permita una intervención temprana para evitar complicaciones.

Este estudio presenta limitaciones debido al pequeño tamaño muestral, inherente a la rareza de la patología estudiada. Además, la escasa representación de niños en la muestra es relevante, dado que la osteogénesis imperfecta (OI) se diagnostica principalmente en la infancia. Las fuentes de error incluyen sesgos de información (al ser un estudio retrospectivo), de selección de muestra (limitada a los servicios de medicina interna y reumatología) y de diagnóstico. El sesgo de diagnóstico es especialmente relevante debido a la posible infraidentificación de casos, especialmente aquellos con formas leves de OI que pueden presentar síntomas sutiles y pocas fracturas.

7. CONCLUSIONES

Este estudio ofrece un análisis exhaustivo de las características clínicas y genéticas de pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) en Valladolid. Su objetivo principal es contribuir al conocimiento científico sobre la OI, especialmente en términos de diagnóstico precoz y comprensión de la diversidad genética subyacente. Se destaca la

importancia del gen COL1A1 en la OI, así como la presencia de mutaciones en otros genes como LEPRE1 y SERPINH1. Se reconoce la necesidad de investigaciones adicionales para entender mejor el papel de estas variantes genéticas y mejorar la precisión diagnóstica y el desarrollo de terapias específicas. Además, se resalta la importancia de adaptar los tratamientos de manera personalizada para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se menciona el uso del Denosumab como una opción terapéutica prometedora en la OI, destacando su adecuada tolerancia y evolución clínica en los pacientes tratados. Este estudio no solo contribuye al conocimiento científico sobre la OI, sino que también proporciona una base para la atención médica individualizada y mejora significativa en la calidad de vida de los afectados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Caudevilla Lafuente P, Izquierdo-Álvarez S, Labarta Aizpún JI. Osteogénesis imperfecta causada por mutación en los genes COL1A1, CRTAP y LEPRE1. Estudio de 2casos. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(8):336-7.
2. Rosa Bou Torrent. Osteogénesis imperfecta. En: Protocolo diagnóstico-terapéutico pediátrico [Internet]. 2:349-359. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona; 2020. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/30_osteogenesis_imp.pdf
3. Cuevas-Olivo,, & Campos-Angulo, R.Alejo-Fuentes L.F, Alejo-Fuentes, L. F. El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta. 2019.
4. Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):697-704.
5. Jiménez VB, Falero JS, Vela MTA, Guardiola PD, Bolaño PI, Pavón I. Alteraciones cardiacas en la osteogénesis imperfecta. Estudio ecocardiográfico de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(15):681-4.
6. Caudevilla Lafuente P, de Arriba Muñoz A, Izquierdo Álvarez S, Ferrer Lozano M, Medrano San Ildefonso M, Labarta Aizpún JI. Osteogénesis imperfecta: análisis de 40 pacientes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-osteogenesis-imperfecta-analisis-40-pacientes-S0025775320301305>
7. de Pablo Márquez B, Cueto González AM, Yela Verdú C, May Llanes ME. Osteogénesis imperfecta. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-osteogenesis-imperfecta-S0025775314003972>
8. P. Cubero Moráis, Jiménez IA, L.M. Hernández Gómez, M. Rey Hernández, D.J. Vargas Parra, M. Cazorla González, et al. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA, CLÍNICA Y GENÉTICA. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-congresos-41-congreso-sociedad-espanola-medicina-115-sesion-varios-6278-osteogenesis-imperfecta-clinica-y-genetica-75411>
9. Ibáñez A, Hodgson F. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. *Rev Med Clin Condes*. 2021;32(3):311-8.
10. Neri Morales C, Silva Amaro A, Cardona JD, Bendeck JL, Cifuentes Gaitan K, Ferrer Valencia V, et al. Osteogenesis Imperfecta: A Case Series and Literature Review. *Cureus* [Internet]. 17 de enero de 2023 [citado 1 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/121436-osteogenesis-imperfecta-a-case-series-and-literature-review>
11. Díaz López M, Alegre Sancho JJ, Martínez-Ferrer À. Osteogénesis imperfecta. Descripción de 15 casos. *Reumatol Clin*. 2020;16(2):165-8.
12. Estrella Borrego Paredes, Francisco Javier Downey Carmona, David Farrington Rueda. Traumatología y ortopedia: Generalidades. Cap 20: Displasias óseas. En: 1ª. Barcelona: Elsevier España; 2020. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=D8rSDwAAQBAJ&lpg=PA217&ots=NjEQXBeOxX&dq=metaanálisis%20bifosfonatos%20osteogenesis%20imperfecta&lr&hl=es&pg=PR4#v=onepage&q&f=false>
13. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: Clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(3):175-89.

14. Biggin A, Munns CF. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(5):412-8.
15. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2017;24(6). Disponible en: https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2017/12000/osteogenesis_imperfecta__diagnosis_and_treatment.2.aspx
16. Sun Y, Li L, Wang J, Liu H, Wang H. Emerging Landscape of Osteogenesis Imperfecta Pathogenesis and Therapeutic Approaches. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024;7(1):72-96.

INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un trastorno genético que afecta a la formación del colágeno, caracterizado por fracturas recurrentes, otras manifestaciones óseas y clínica extraesquelética. El estudio se centra en identificar los principales genes y las manifestaciones clínicas predominantes en pacientes con OI en el servicio de medicina interna y reumatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH).



MÉTODOS Y PACIENTES

Criterios de inclusión: pacientes con cuadro clínico y/o estudio genético compatible de OI en seguimiento en los servicios de reumatología y medicina interna del HURH. Recogida de datos en la historia clínica: Jimena.

10 pacientes
8 adultos
2 niños (<14a)
40% ♂
60% ♀



El estudio de la genética se ha realizado con NGS (Secuenciación de Nueva Generación) y los genes han sido estudiados en HGMD (Base de Datos de Mutaciones de Genes Humanos) y ClinVar-NCBI.

RESULTADOS GENÉTICOS



La mayoría de los pacientes (n:6) tenían alguna mutación en el gen **COL1A1**. Hasta en el 90% de los casos de OI se detectan anomalías genéticas en los genes COL1A1 y COL1A2. En la mitad de los estudiados se han encontrado variables de significado incierto, no descritas como patogénicas de OI. Los genes LEPRE1 y SERPINH1 en homocigosis pueden llevar a casos graves o letales de OI, mientras que en estado heterocigótico pueden manifestarse de forma más leve.

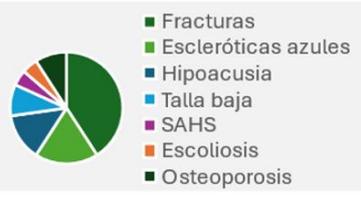
COL1A1
3 CASOS
Mutación patogénica c.1414C>T (p.Arg472*) en heterocigosis
2 CASOS
Variable de significado incierto (VUS) (c.543+59 G>A, IVS6+59) en heterocigosis
1 CASO
Mutación patogénica c.2398-1G>C en heterocigosis

LEPRE1
2 CASOS
VUS c.395T>C (p.Leu132Pro) en heterocigosis

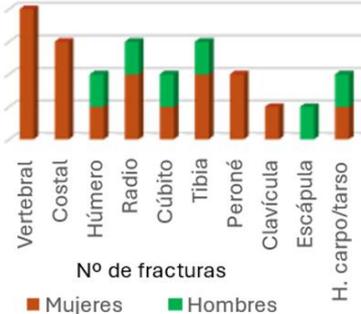
SERPINH1
1 CASO
VUS c.839G>A (p.Arg280His) en heterocigosis

RESULTADOS CLÍNICOS

El 90% de los pacientes habían padecido alguna fractura. El 60% fueron estudiados por antecedentes de fracturas patológicas y el resto, por una genética positiva en un familiar de primer grado.



4 de los 10 pacientes presentaban escleróticas azules (3 de ellos con mutación en COL1A1). Se observaron 3 casos de hipoacusia, todas mujeres con edad media de 44,3 años.



CASO CLÍNICO PRESENTATIVO

Varón de 13 años, padres no consanguíneos
- Con 1 año: fractura diafisaria de tibia por traumatismo banal. Exploración física: escleróticas azules.
Variable c.543+59 G>A, IVS6+59 en COL1A1 (no asociada a OI)
- 3 años y 6 meses: fractura diafisaria de fémur
- 6 años: diagnóstico de otitis serosa crónica bilateral (adenoidectomía+ drenaje trans timpánico)
- 10 años: fractura tercio medio de cúbito y radio
Tratamiento Zoledronato i.v durante 6 años. Actualmente con Alendronato semanal y suplementos de calcio y vitamina D



Principales genes y su función relacionados con la OI:

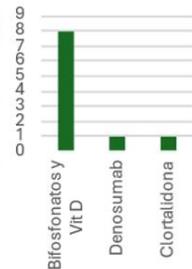
Gen	Herencia*	Proteína	Vía en el hueso
COL1A1	AD	Cadena α1 colágeno tipo 1	Síntesis de colágeno
COL1A2	AD	Cadena α2 colágeno tipo 1	Síntesis de colágeno
LEPRE1	AR	Enzima leprecan o prolil3-hidroxilasa -1	Plegado del colágeno
SERPINH1	AR	HSP47	Plegamiento y entrecruzamiento del colágeno

*Tipo de herencia más frecuente ligada al gen.

TRATAMIENTO

El 80% han recibido tratamiento con bifosfonatos y suplementos de vitamina D con una adecuada tolerancia. Se ha evidenciado un incremento de la calidad ósea, la reducción de fracturas y el alivio del dolor esquelético.

En un caso se empleó Denosumab (anticuerpo monoclonal anti-RANKL). Otro paciente fue tratado con tiazidas (aumenta los niveles séricos de Ca2+). Un 20% no tenía prescrito tratamiento crónico.



CONCLUSIONES

- La OI se caracteriza principalmente por fracturas recurrentes producidas por traumas menores.
- La mutación del gen COL1A1 ha sido la más prevalente en este estudio, coincidiendo con la literatura médica.
- El tratamiento óptimo hasta la fecha para OI implica bifosfonatos junto con vitamina D. El Denosumab es una nueva alternativa terapéutica. Es imprescindible un abordaje multidisciplinario.

BIBLIOGRAFÍA

- Sun Y, Li L, Wang J, Liu H, Wang H. Emerging Landscape of Osteogenesis Imperfecta Pathogenesis and Therapeutic Approaches. ACS Pharmacol Transl Sci. 2024;7(1):72-96.
- Cuevas-Olivo, & Campos-Angulo, R. Alejo-Fuentes L.F, Alejo-Fuentes, L. F. El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de