

# Osteogenesis imperfecta tipo V: Características clínicas, radiológicas y respuesta al tratamiento con bifosfonatos. A propósito de 3 casos

Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiological characteristics and response to bisphosphonate treatment. Regarding these 3 cases

Belen Sagastizabal Cardelús<sup>1</sup>, Nuria López Barrena<sup>1</sup>, Miguel Ángel Molina Gutiérrez<sup>2</sup>, Ana Maria Bueno Sánchez<sup>3</sup>, Andrés Alcaraz Romero<sup>1</sup>, Victor Luis Ruiz-Pérez<sup>4</sup>, Maria Pilar Gutiérrez-Díez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias pediátricas. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>3</sup> Traumatología infantil. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

<sup>4</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

## Resumen

El Síndrome de osteogénesis imperfecta (OI) comprende un conjunto de enfermedades hereditarias caracterizadas por la presencia de baja densidad mineral ósea y fragilidad ósea. La osteogénesis tipo V de herencia autosómica dominante, está causada por mutaciones en el gen IFITM5. Representa menos del 4% de los casos de OI. Clínicamente presentan una afectación moderada-grave con una combinación variable de rasgos distintivos como la calcificación de la membrana interósea del antebrazo, desarrollo de callos hipertróficos tras fracturas o cirugías y luxación de la cabeza radial. Existe gran variabilidad fenotípica incluso en pacientes con misma mutación. Describimos las características clínicas y evolución de 3 pacientes (2 varones, 1 mujer) con diagnóstico de OI tipo V en tratamiento con bifosfonatos.

**Palabras clave:** *osteogénesis imperfecta, fracturas, callo hipertrófico*

## Correspondencia:

Belen Sagastizabal Cardelús  
Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario de Getafe  
Cuesta blanca 161, 28108, Madrid  
E-mail: belensagastizabal@gmail.com  
E-mail: belen.sagastizabal@salud.madrid.org

## Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetically heterogeneous group of heritable disorder characterized by the presence of low bone mineral density and bone fragility. Dominantly inherited type V OI is caused by mutation in IFITM5 gene and represents less than 4% of OI cases. Clinically they present a moderate-severe affection with a variable combination of distinctive features such as calcification of the interosseous membrane of the forearm, development of hypertrophic calluses after fractures or surgeries and dislocation of the radial head. There is great phenotypic variability even in patients with the same mutation. We describe the clinical characteristics and evolution of 3 patients (2 men, 1 woman) diagnosed with type OI type V treated with bisphosphonates.

**Key words:** *osteogenesis imperfecta, fractures, hypertrophic callus*

## Introducción

El Síndrome de osteogénesis imperfecta (OI) comprende un conjunto de enfermedades hereditarias producidas por un desorden heterogéneo del tejido conectivo. La presencia de una baja densidad mineral ósea y la fragilidad ósea definen a esta enfer-

medad y condicionan la clínica principal de estos pacientes caracterizada por fracturas espontáneas o ante mínimos traumatismos, deformidades óseas, fundamentalmente en huesos largos, aplastamientos vertebrales y escoliosis entre otras <sup>(1)</sup>.

Debido a que el colágeno tipo I afectado principalmente no es exclusivo de hueso, existen otras manifestaciones extraesqueléticas que pueden aparecer y deben tenerse en cuenta como la presencia de escleras azules-grisáceas, la pérdida auditiva conductiva o neurosensorial, la dentinogénesis imperfecta, invaginación basilar, alteraciones cardíacas por afectación valvular, debilidad muscular o hiperlaxitud articular entre otras <sup>(2)</sup>.

Una de las principales características de esta enfermedad es su amplio espectro de presentación clínica, desde formas perinatales letales hasta individuos prácticamente asintomáticos con un número reducido de fracturas <sup>(3)</sup>. Es por ello que la incidencia real de la enfermedad se desconoce. Según estudios epidemiológicos europeos y americanos se estima una incidencia de 0,3-0,7/10.000 nacimientos <sup>(1)</sup>. Estudios más completos estiman una incidencia global de 1/10.000 individuos <sup>(4)</sup>.

En aproximadamente el 85-90% de los casos, se describen mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* codificadores de las cadenas peptídicas de procolágeno  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  que dan lugar, tras su ensamblaje en forma de triple hélice, al principal componente de la matriz extracelular: el colágeno tipo I. Mutaciones en estos genes dan lugar a una producción de un colágeno tipo I anómalo o a una disminución de la cantidad de colágeno sano <sup>(5)</sup>. En 1979, Sillence clasifica por primera vez esta enfermedad en 4 tipos (I-IV) con herencia autosómica dominante (AD) <sup>(6)</sup>.

La primera referencia a la OI tipo V hallada en la literatura la encontramos en la publicación realizada por Battle y Shattock en 1908 <sup>(7)</sup>. Inicialmente describían pacientes con desarrollo de tumores óseos a nivel de huesos largos, característicamente producidos tras fracturas. En algunos casos se llegaba a la amputación del miembro afecto por la sospecha inicial de osteosarcoma, pero tras observar que dichas formaciones tendían a la resolución espontánea y a la reaparición en otras localizaciones ante nuevas fracturas comenzaron a sospechar una nueva forma de osteogénesis imperfecta. Esta nueva OI tenía unas características que las diferenciaban de lo conocido hasta entonces <sup>(8,9)</sup> y posteriormente serían clasificados como OI tipo V.

En el año 2000 Glorieux et al publican el primer grupo de individuos con OI de herencia AD y estudio de genes *COL1A1*/*COL1A2* negativos. Describían un conjunto de características diferenciales en es-

tos pacientes, incluyéndolos en un nuevo tipo de OI <sup>(10)</sup>.

En el año 2012 Semler et al y Cho Tj et al describen simultáneamente la primera mutación en el gen *IFITM5* responsable de este tipo de OI <sup>(11,12)</sup>.

En la última década se han descubierto una amplia variedad de genes cuya alteración ha demostrado que causan OI, haciendo que la clasificación inicial descrita por Sillence se amplíe hasta dieciocho (I-XVIII) diferentes tipos <sup>(13)</sup>. En la publicación de Kang H et al de 2017 proponen una clasificación basada en los genes causales y su función ([Tabla 1](#)) manteniendo la numeración de Sillence <sup>(13,14)</sup>.

Las OI tipo V clínicamente se caracterizan y diferencian del resto de tipos de OI por la predisposición al desarrollo de callos hipertróficos tras fracturas o intervenciones quirúrgicas con predominio en huesos largos; la tendencia a la calcificación de la membrana interósea principalmente a nivel de antebrazos y/o menos frecuentemente en región tibio-peronea y la asociación de una banda radiodensa visible en la placa de crecimiento <sup>(15,16)</sup>. Típicamente las escleras y la dentina no se ven afectadas. Histológicamente se observa un patrón irregular de laminación ósea en forma de malla visible bajo luz polarizada <sup>(17)</sup>.

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Los bifosfonatos (BF) son fármacos ampliamente utilizados en estos pacientes por sus efectos antirresortivos. Se utilizan en diferentes tipos de OI incluyendo el tipo V, a pesar de sus características distintivas.

El objetivo de este artículo es describir las características clínicas y radiológicas de tres pacientes en seguimiento en nuestra unidad con diagnóstico de Osteogénesis imperfecta tipo V secundaria a la misma mutación (*IFITM5*c.-14C>T). Así como comparar nuestros casos con los ya descritos previamente en la literatura y analizar los beneficios del tratamiento con bifosfonatos.

## Exposición de casos

Nuestra serie está constituida por 3 casos diagnosticados de OI tipo V, dos varones y una mujer. Las principales características antropométricas, clínico-radiológicas y de tratamiento se describen en la [Tabla 2](#).

### Caso 1

Paciente varón de 4 años y 11 meses. Mutación en heterocigosis en el gen *IFITM5* (14C>T) ya descrita

**Tabla 1.** Clasificación de la Osteogenesis imperfecta basada en el gen causal y su función propuesta por KanG H et al <sup>(8)</sup>.

Tipo de OI	Herencia	Gen	Proteína alterada
<b>Defectos en la síntesis/estructura del colágeno tipo I</b>			
Tipo I, II, III,IV	AD	COL1A1 o COL1A2	$\alpha 1$ (I) o $\alpha 2$ colágeno
<b>Defectos en la mineralización ósea</b>			
Tipo V	AD	IFITM5	BRIL
Tipo VI	AR	SERPINF1	PEDF
<b>Defectos en la modificación post-transcripcional del colágeno</b>			
Tipo VII	AR	CRTAP	CRTAP
Tipo VIII	AR	LEPRE1	P3H1
Tipo IX	AR	PPIB	PPIB (CyPB)
<b>Defectos en el procesamiento y ensamblaje del colágeno</b>			
Tipo X	AR	SERPINH1	HSP47
Tipo XI	AR	FKBP10	FKBP65
No clasificada	AR	PLOD2	LH2
Tipo XII	AR	BMP1	BMP1
<b>Defectos en la función y diferenciación del osteoblasto</b>			
Tipo XIII	AR	SP7	SP7 (OSTERIX)
Tipo XIV	AR	TMEM38B	TRIC-B
Tipo XV	AR/AD	WNT1	WNT1
Tipo XVI	AR	CREB3L1	OASIS
Tipo XVII	AR	SPARC	SPARC (osteonectina)
Tipo XVIII	XR	MBTPS2	S2P

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo ligado al X. Población intención de tratar (ITT): N = 410.

en OI tipo V. Estudio genético de los padres negativo.

Primera fractura (tibia izquierda) a los 7 meses (tras caída desde la cama), segunda (fémur izquierdo) a los 8 meses sin traumatismo aparente con desarrollo posterior de callo hipertrófico (Figura 1). Serie ósea con osteoporosis generalizada, aplastamientos vertebrales y costillas gráciles.

Inicia tratamiento con pamidronato sódico intravenoso (IV) a los 9 meses cada dos meses hasta los dos años y posteriormente cada 3 meses, sin efectos secundarios asociados (12 ciclos totales). Cambio posterior a zoledronato IV semestral a los 3 años y 6 meses, mantenido hasta la actualidad. Desde el inicio de tratamiento ha presentado dos fracturas radio-cubitales izquierdas precisando tratamiento quirúrgico tras la segunda en dos ocasiones. Buena evolución clínica sin otras alteraciones asociadas y velocidades de crecimiento acordes a la edad (Tabla 2).

## Caso 2

Paciente mujer de 9 años de edad en seguimiento y tratamiento con bifosfonatos desde los 3 años y medio. Estudio molecular inicial con genes COL1A1/ COL1A2 negativos. Se amplía estudio molecular con confirmación de mutación en heterocigosis en *IFITM5* (14C>T). Estudio genético de padres negativo.

Inicia tratamiento con pamidronato sódico IV a los 3 años y medio, recibiendo un total de 3 ciclos con posterior cambio a zoledronato IV.

A los 4 años y medio sufre una fractura de tibia izquierda espontánea precisando corrección quirúrgica con desarrollo posterior de hipertrofia de callo. Actualmente en tratamiento semestral con zoledronato IV en pauta de descenso (0,025 mg/kg/dosis). Desde el inicio del tratamiento con bifosfonatos ha presentado una fractura de clavícula y dos en tibias. Diagnosticada de escoliosis dorsal de con-

Tabla 2. Características perinatales, clínico-radiológicas y de evolución de tratamiento.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Severidad	Moderada	Moderada	Moderada
Ecografías prenatales	Normales	-	Acortamiento MMII
Parto	Eutócico	Instrumental	Eutócico
EG (semanas)	38	41	41
PRN g (DE)	2690 (-1,1)	3250 (-0,2)	2890 (-1,5)
LRN cm (DE)	46 (-2,1)	50cm (-0,1)	48 (-1,6)
Edad primera fractura	7 meses	21 meses	6 meses
Callo hipertrófico	Sí	Sí	Sí
Edad diagnóstico callo hipertrófico	7 meses	4 años	6 años 3 meses
Localización callo hipertrófico	Fémur izquierdo	Tibia izquierda	Fémur derecho
Calcificación membrana interósea	No	Sí	No
Banda hiperintensa metafisaria	Sí	Sí	Sí
Aplastamientos vertebrales	Sí	Sí	Sí
Escleras azules	No	No	No
Dentinogénesis imperfecta	No	No	No
Huesos Wormianos	Sí	Sí	Sí
Edad inicio bifosfonatos	10 meses	3 años 10 meses	21 meses
Fracturas previo tratamiento	2	5	5
Fracturas durante tratamiento	2	3	3
DMO (z-score para la EC) previo tratamiento	-1,1	-2,5	-0,7
DMO (z-score para EC) tras 2 años de tratamiento	-0,6	-1,1	-1,2
Escoliosis	-	Sí	Sí
Edad cronológica última valoración	4 años 11 meses	9 años 3 meses	9 años 3 meses
Talla cm (DE)	105,5 (-1)	125 (-1,8)	128,5 (-1,4)
V. crecimiento cm/año (DE)	7 (-0,3)	5,4 (-0,1)	5,5 (-0,7)
Talla diana cm (DE)	172,2 (-0,6)	159,9 (-0,9)	175,2 (-0,3)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; EC, edad cronológica.

vedad derecha con vértice en D8 y múltiples aplastamientos vertebrales. RMN craneal con impresión basilar clínicamente asintomática. Desarrollo de calcificación de membrana interósea parcial tibio-peronea izquierda (Figura 2).

### Caso 3

Paciente varón de 9 años de edad. Estudio molecular con confirmación de OI tipo V secundaria a mutación c.-14C>T en heterocigosis en el gen *IFITM5*.

Primera fractura a nivel de cúbito izquierdo a los 6 meses. Fractura cúbito derecho a los 11 meses. Fractura radio-cubital izquierda a los 15,6 meses

con fractura similar contralateral a los 16,6 meses. Fractura de húmero y radio izquierdo a los 17 meses.

Inicia tratamiento con pamidronato a los 23 meses (11 ciclos totales). Cambio a zoledronato a los 5 años y 4 meses. Durante el tratamiento presenta a los 3 y 4,5 años fractura radio-cubital izquierda intervenida en las dos ocasiones. A los 6 años y 2 meses presenta fractura fémur izquierdo con desarrollo de callo hipertrófico tras intervención quirúrgica. Actualmente continúa tratamiento con zoledronato. Persiste callo hipertrófico de fémur, aunque de menor tamaño. Última fractura a nivel de tibia y peroné derechos sin desarrollo de hipertrofia de callo posterior.

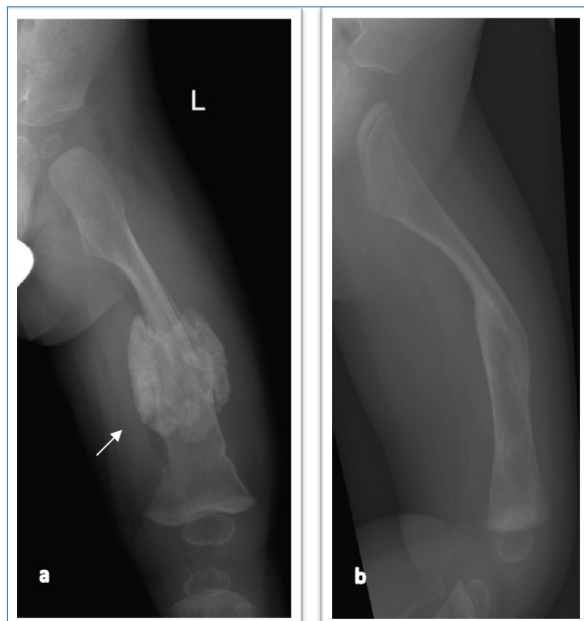


Figura 1. Callo hipertrofico secundario a fractura espontánea de femur izquierdo con resolución espontánea.

## Discusión

La OI tiene una elevada variabilidad fenotípica, incluso en pacientes afectados de una misma familia<sup>(16,18)</sup>. Describimos una serie de tres casos con OI tipo V (Phenotype MIM number: 610967), clasificados como formas moderadas.

En el año 2014 Van Dijk y Sillence proponen una clasificación de OI exclusivamente clínica en función del grado de afectación de los pacientes, sin tener en cuenta la mutación causante. Dicha clasificación se basa en datos clínicos pre y post natales, frecuencia de fracturas, calidad de densidad mineral ósea y movilidad<sup>(19)</sup>. Está compuesta por cuatro grandes grupos: formas leves, moderadas, severas y muy severas. La OI tipo V clásicamente se encontraría dentro del grupo de formas moderadas o severas.

En el caso de nuestros tres pacientes, actualmente están clasificados como OI tipo V con afectación moderada. Clínicamente carecen de antecedentes de fracturas antenatales o perinatales. La antropometría neonatal fue normal. Todos presentan una talla baja para la talla genética. Típicamente no presentan alteración de escleras ni dentinogénesis imperfecta. En los 3 casos comenzaron con fracturas antes de los 2 años de edad; dos de ellos a los 6 y 7 meses respectivamente. Todos han presentado varias fracturas de huesos largos, así como múltiples aplastamientos vertebrales y unos valores de Z-score corregidos para la edad en los estudios

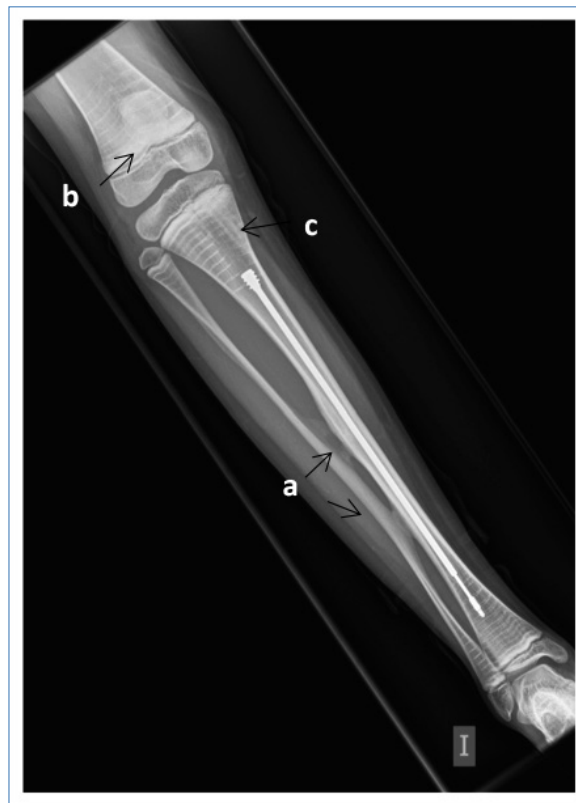


Figura 2. Radiografía tibio-peronea izquierda. a) Calcificación membrana interósea; b) Banda radio-densa metafisaria; c) "Zebra lines" en relación al tratamiento con bifosfonatos.

densitométricos de columna lumbar por debajo de la normalidad.

Una de las manifestaciones frecuentes en los pacientes con OI son las deformidades a nivel de la columna vertebral, siendo la escoliosis y cifosis toracolumbar las más frecuentes en las formas moderadas-severas, sin olvidar la espondilolistesis lumbosacra y la invaginación basilar a nivel craneocervical<sup>(20)</sup>. Dos de nuestros pacientes presentan una escoliosis moderada con una curvatura mayor de 20°. La invaginación basilar sólo ha sido diagnosticada en uno de nuestros pacientes, diagnóstico realizado por imagen manteniéndose clínicamente asintomática.

Pese a lo descrito en otras publicaciones, la talla actual de nuestros pacientes se encuentra por encima de -2 DE y las velocidades de crecimiento durante el último año se encuentran dentro de la normalidad. Cabe destacar que los pacientes se encuentran en tratamiento con bifosfonatos (BF), habiéndose demostrado que los pacientes con OI en tratamiento presentan tallas mayores frente a aquellos no tratados, lo cual podría reflejarse también en la OI tipo V<sup>(21)</sup>.



El diagnóstico de sospecha lo proporcionan las manifestaciones clínicas y radiológicas que la diferencian del resto de tipos de OI.

La hipertrofia de callo se considera una característica clínica patognomónica de la OI tipo V, aunque se presenta en un 65% de los pacientes afectados <sup>(11)</sup>. Este fenómeno suele producirse en las fases de crecimiento rápido, siendo los miembros inferiores (fémur seguido de tibia) las localizaciones más frecuentes <sup>(17,22)</sup>. En dos de nuestros tres casos la hipertrofia de callo se produjo tras ser sometido el paciente a una intervención por fractura. Sólo en el segundo caso la hipertrofia se desarrolló tras la fractura sin haber realizado intervención quirúrgica. En el tercer caso expuesto este fenómeno se produjo tras ser intervenido de una fractura de fémur con la colocación de un clavo telescópico intramedular Fassier-duval. Actualmente persiste, aunque radiográficamente se objetiva una disminución del mismo. En los dos primeros casos la resolución del callo fue completa. La edad mínima de diagnóstico fue de 7 meses, en el primer paciente descrito, no habiéndose descrito en la literatura la formación de un callo antes de los 9 meses de edad <sup>(18)</sup>.

La calcificación de la membrana interósea sobre todo a nivel de antebrazos seguida de pierna es otra de las características específicas de este tipo de OI. Dichas calcificaciones suelen aparecer en edades tempranas generando una limitación de la pronosupinación a nivel de antebrazo y menos frecuente una dislocación de la cabeza del radio. Estudios más amplios obtienen una frecuencia de calcificaciones de hasta el 95% en los pacientes con esta misma mutación y a partir de los 4 años de edad <sup>(23,24)</sup>. En nuestra serie sólo en el caso 2 se ha diagnosticado una calcificación parcial de la membrana interósea a nivel tibio-peronea a los 9 años y medio.

En los tres pacientes se puede observar a nivel radiológico la presencia de una banda metafisaria hiperintensa ya descrita como hallazgo constante en este tipo de OI <sup>(10)</sup>. La dislocación de la cabeza del radio, ampliamente descrita en estos pacientes, no la ha presentado ninguno de nuestros casos.

Las opciones farmacológicas autorizadas para el tratamiento de la OI tienen como objetivo principal incrementar la masa ósea mediante la disminución de la actividad osteoclástica. Los BF son fármacos antirresortivos ampliamente administrados en niños con OI tipo I-III y IV tras la publicación por Glorieux et al en 1998 del primer protocolo de administración de pamidronato IV de forma cíclica <sup>(25)</sup>. Son múltiples los estudios publicados sobre los cambios histológicos inducidos por estos fármacos a nivel óseo generando un aumento del grosor de la cortical y un aumento del número de trabéculas con el consiguiente aumento de los Z-score vertebrales en las

densitometrías <sup>(26)</sup>. Clínicamente se ha evidenciado un aumento de la densidad mineral ósea, una recuperación de la altura de los cuerpos vertebrales, una disminución del número de fracturas y lo más importante, una disminución del dolor con aumento secundario de la movilidad <sup>(27,28)</sup>.

Pese a las características diferenciales presentes a nivel histológico en la OI tipo V, varios estudios han demostrado la eficacia del tratamiento con pamidronato IV de forma cíclica obteniendo beneficios similares a los ya descritos en las OI tipo I-IV <sup>(29,30)</sup>. Semejantes efectos se han encontrado con el uso de zoledronato IV <sup>(31)</sup>.

Nuestros tres pacientes recibieron tratamiento con pamidronato IV con dosis e intervalo ajustados a edad y cambio posterior a zoledronato intravenoso de manera semestral. Todos reciben suplementos de calcio y vitamina D ajustados a sus necesidades.

En nuestra experiencia no se han encontrado efectos adversos distintos a los encontrados en otros tipos de OI. En los primeros ciclos de tratamiento objetivamos una ligera elevación de los niveles de fosfatasa alcalina con normalización posterior. Dicha elevación ya fue descrita por Zeitlin et al en su publicación sobre el tratamiento con pamidronato IV de forma cíclica en pacientes con OI tipo V y no fue hallada en el grupo control formado por pacientes con OI tipo I-III y IV <sup>(30)</sup>.

Encontramos también una elevación de paratohormona post-tratamiento ligeramente mayor tras la administración de zoledronato en comparación con los ciclos iniciales de pamidronato. No se detectaron hipocalcemia sintomáticas; hallazgos similares a los encontrados en pacientes OI tipo I-IV en tratamiento con estos fármacos. Lo mismo sucede con los niveles de  $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX), marcador de resorción ósea analizado antes y después de la administración de cada ciclo. Se objetiva una disminución post-ciclo, más marcada tras la administración de zoledronato. Sin embargo, dicha disminución debería ser comparada con un grupo control sano para evaluar la efectividad, no siendo posible a día de hoy por carecer de valores de normalidad del  $\beta$ -CTX ajustados a la edad.

El grupo de Ranganath et al publicó en 2016 un empeoramiento del callo hipertrófico tras la administración de bifosfonatos sin embargo en nuestros pacientes no hemos encontrado empeoramiento siendo la evolución a la resolución del mismo <sup>(32)</sup>.

Los valores de Z-score ajustados a edad de los estudios densitométricos de columna lumbar reflejan un descenso más marcado durante los dos primeros años de tratamiento, permaneciendo estable en

los siguientes ciclos. Cabe destacar que en el primer y tercer paciente los valores del *Z-score* iniciales eran normales, hecho hallado frecuentemente en los pacientes con OI de menor edad debido a la dificultad de realización de estudios de densidad mineral ósea a estas edades.

A pesar de la eficacia de los bifosfonatos en los tipo V lo idóneo sería encontrar un tratamiento más dirigido. Además, desconocemos los efectos que pueda producir a largo plazo la inhibición del remodelado óseo producida por estos fármacos; hecho que preocupa no sólo en este tipo específico de OI.

En cuanto a la genética, la confirmación de la mutación IFITM5 es esencial para poder realizar un asesoramiento genético individualizado y un manejo más específico.

El gen *IFITM5* se encuentra en la región cromosómica 11p15.5 y codifica una proteína transmembrana de también conocida como BRIL (*bone restricted ifitm-like protein*)<sup>(13)</sup>. La mutación en heterocigosis c.-14C>T en el extremo 5' no traducido (5'UTR) es la más frecuentemente detectada en estos pacientes y la presente en nuestros tres casos descritos<sup>(15)</sup>.

Su mecanismo de actuación no es del todo conocido a día de hoy. Se estipula que dicha mutación de ganancia de función genera histológicamente una asociación paradójica de un fenotipo osteoporótico por un defecto en los osteoblastos trabeculares y una formación ósea exuberante en forma de callos hipertróficos, por afectación del hueso perióstico. Estos hallazgos histológicos explicarían la clínica típica de los pacientes.

A pesar de ser una enfermedad de origen autosómico dominante, en ninguno de nuestros casos se encontraron familiares afectados, considerando nuestros pacientes como portadores de mutaciones de novo, si bien no puede descartarse un mosaicismo germinal.

## Conclusiones

La osteogénesis imperfecta tipo V pertenece al 5% restante de OI no producidas por mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2*. Conocemos el gen causante de este tipo de OI pero siguen quedando en duda los mecanismos por los cuales mutaciones en dicho gen dan lugar a las manifestaciones específicas de estos pacientes. Los tres pacientes descritos presentan la mutación IFITM5 c.-14C> T y un fenotipo OI-V similar a otras poblaciones descritas anteriormente. Pese a que en otras publicaciones describen la calcificación de la membrana interósea como la manifestación más frecuente en este tipo de OI, tras analizar las características presen-

tes en nuestros casos ha sido la banda hiperintensa metafisaria la manifestación presente de forma constante en los tres sujetos.

La confirmación de la mutación IFITM5 específica es esencial para poder realizar un asesoramiento genético individualizado, un manejo clínico más específico y en un futuro poder desarrollar un tratamiento médico dirigido.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta [Internet]. Vol. 3, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2017.
2. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: Update zu Pathophysiology und Therapie. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):278-84.
3. MP Gutierrez-Diez, MA Molina-Gutierrez, L. Prieto Tato, JU Parra García ABS. Osteogenesis Imperfecta Nuevas Perspectivas. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2013 [cited 2020 Dec 9]. p. 4 (Suppl). Available from: <https://es.scribd.com/document/224772558/Osteogenesis-Imperfecta-Nuevas-Perspectivas>.
4. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: A nationwide survey. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002;111(10):939-46.
5. Slayton RL, Deschenes SP, Willing MC. Nonsense mutations in the COL1A1 gene preferentially reduce nuclear levels of mRNA but not hnRNA in osteogenesis imperfecta type I cell strains. Matrix Biol. 2000;19(1):1-9.
6. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.

7. W H Battle SGS. A Remarkable Case of Diffuse Cancellous Osteoma of the Femur, following a Fracture, in which similar growths afterwards developed in connection with other bones - PubMed. Proc R Soc Med. 1908. p. 1(Pathol Sect):83-115.
8. Strach EH. Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg Br. 1953;35-B(3):417-22.
9. Reid BS, Hubbard JD. Osteosarcoma arising in osteogenesis imperfecta. Pediatr Radiol. 1979;8(2):110-2.
10. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res. 2000;15(9):1650-8.
11. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type v with hyperplastic callus. Am J Hum Genet. 2012;91(2):349-57.
12. Cho TJ, Lee KE, Lee SK, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of IFITM5 causes osteogenesis imperfecta type v. Am J Hum Genet. 2012;91(2):343-8.
13. Kang H, Aryal A.C. S, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: new genes reveal novel mechanisms in bone dysplasia. Vol. 181, Translational Research. Mosby Inc.; 2017. p. 27-48.
14. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Vol. 387, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 1657-71.
15. Blouin S, Fratzi-Zelman N, Glorieux FH, et al. Hypermineralization and High Osteocyte Lacunar Density in Osteogenesis Imperfecta Type V Bone Indicate Exuberant Primary Bone Formation. J Bone Miner Res. 2017;32(9):1884-92.
16. Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type v caused by an IFITM5 mutation. J Bone Miner Res. 2013;28(7):1523-30.
17. Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V. J Bone Miner Res. 2007;22(8):1181-6.
18. Rauch F, Moffatt P, Cheung M, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Marked phenotypic variability despite the presence of the IFITM5 c.-14C>T mutation in all patients. J Med Genet. 2013;50(1):21-4.
19. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet Part A. 2014;164(6):1470-81.
20. Jones M, Breakwell L, Cole A, Arundel P, Bishop N. Type V osteogenesis imperfecta undergoing surgical correction for scoliosis. Eur Spine J. 2018;27(9):2079-84.
21. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. Pediatrics. 2003;111(5 I):1030-6.
22. N R, FE V, M C, JM F. Osteogenesis imperfecta and hyperplastic callus formation in a family: a report of three cases and a review of the literature. J Pediatr Orthop B. 2003;12(2):88-96.
23. Kim OH, Jin DK, Kosaki K, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. Am J Med Genet Part A. 2013; 161(8):1972-9.
24. Brizola E, Mattos EP, Ferrari J, et al. Clinical and Molecular Characterization of Osteogenesis Imperfecta Type V. Mol Syndromol. 2015;6(4):164-72.
25. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. N Engl J Med. 1998;339(14):947-52.
26. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2002;110(9):1293-9.
27. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age\*. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1846-50.
28. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr. 2006; 148(4):456-60.
29. Fleming F, Woodhead HJ, Briody JN, et al. Cyclic bisphosphonate therapy in osteogenesis imperfecta type V. J Paediatr Child Health. 2005;41(3):147-51.



30. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta Type V. *Bone*. 2006;38(1):13-20.
31. Liu Y, Wang J, Ma D, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Genetic and clinical findings in eleven Chinese patients. *Clin Chim Acta*. 2016;462:201-9.
32. Ranganath P, Stephen J, Iyengar R, Phadke SR. Worsening of callus hyperplasia after bisphosphonate treatment in type V osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*. 2016;53(3):250-2.