

# “CAUSAS GENÉTICAS DE FRAGILIDAD ÓSEA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES: EXPERIENCIA EN CENTRO CLÍNICO CHILENO”

Autores: M<sup>a</sup> Gabriela Doberti<sup>1</sup>, Luz María Martín<sup>3</sup>, Gabriela Repetto<sup>3</sup>, Carolina Ávalos<sup>2</sup>, Jonathan Krauss<sup>2</sup>, Soledad Velasco<sup>1</sup>, Pamela Trejo<sup>1</sup>

1. Departamento de Endocrinología Adulto, Clínica Alemana de Santiago. Chile.
2. Departamento de Endocrinología Pediátrica, Clínica Alemana de Santiago. Chile
3. Departamento de Genética, Clínica Alemana de Santiago

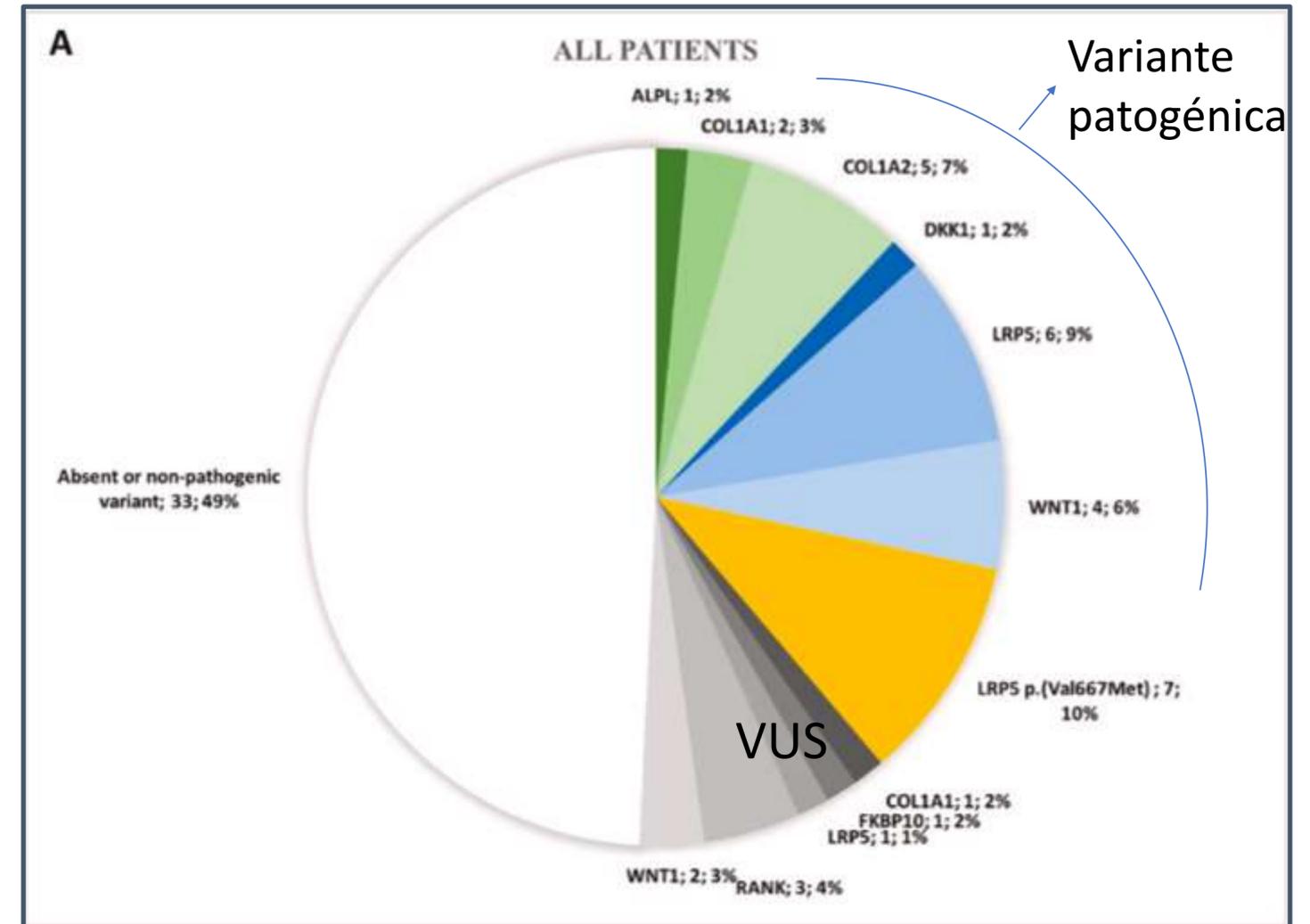
Dra. Gabriela Doberti  
Endocrinóloga Adultos  
Clínica Alemana / Hospital Padre Hurtado  
Universidad del Desarrollo

# Causas genéticas de Fragilidad Ósea

- Existen causas monogénicas identificadas de fragilidad ósea. Mientras más severa es la afección suelen existir fracturas a edades más tempranas.
- Las sospechamos, en pacientes **sin causas secundarias de osteoporosis**:
  - ✓ Historia de tres o más fracturas de huesos largos o una fractura mayor por trauma de baja energía en pacientes jóvenes
  - ✓ Antecedentes familiares de enfermedades genéticas relacionadas
  - ✓ Pacientes con fenotipo compatible con condiciones genéticas conocidas, como osteogénesis imperfecta.

# Causas monogénicas Osteoporosis Idiopática

- Pacientes jóvenes sin osteogénesis imperfecta ni otro síndrome asociado a osteoporosis
- Detección variante patogénica heterocigota en un **27% de los pacientes:**
  - Genes *COL1A1* – *COL1A2*
  - *LRP5*
  - *WNT1*



# Nuestro Objetivo

---

- El objetivo de este estudio es identificar y caracterizar las variantes genéticas asociadas a la fragilidad ósea en pacientes jóvenes de nuestra práctica clínica



# Metodología

## Serie de casos clínicos

---

- **Pacientes incluidos:**
  - Pacientes  $\leq 50$  años
  - Fracturas mayores por fragilidad o repetidas menores ( $> 3$ )
  - Sin signos clínicos ni historia familiar de osteogénesis imperfecta u otros síndromes genéticos asociados a fragilidad ósea
  - Sin causas secundarias de osteoporosis identificadas

# Metodología

## Estudio causas secundarias

- Calcio / PO4 / PTH / Albumina
- Vitamina D
- Hemograma - VHS
- transaminasas / bilirrubina
- Creatinina
- Orina de 24 hrs para: calciuria / creatininuria / sodio
- TSH / T4
- Ac anti endomisio / Ac anti transglutaminasa
- Triptasa
- Electroforesis de proteína en caso de sospecha de MM
- CSN / Test de nugent
- Orina completa
- Estudio de hipogonadismo según necesidad

# Metodología

## Estudio causas secundarias

- Calcio / PO4 / PTH / Albumina
- Vitamina D
- Hemograma - VHC
- transaminasas / k
- Creatinina
- Orina de 24 hrs p
- TSH / T4
- Ac anti endomisió
- Triptasa
- Electroforesis de
- CSN / Test de nugent
- Orina completa
- Estudio de hipogonadismo según necesidad

**NEGATIVO**

# Metodología

## Serie de casos clínicos

- **Pacientes incluidos:**

- Pacientes  $\leq 50$  años
- Fracturas mayores por fragilidad o repetidas menores ( $> 3$ )
- Sin signos clínicos ni historia familiar de osteogénesis imperfecta u otros síndromes genéticos asociados a fragilidad ósea
- Sin causas secundarias de osteoporosis identificadas

Se ofreció a los pacientes un análisis genético utilizando panel de genes asociados a la fragilidad ósea.

# Panel Fragilidad Ósea

- |             |              |               |
|-------------|--------------|---------------|
| 1. ALPL     | 24. LRRK1    | 46. SP7       |
| 2. ANO5     | 25. MBTPS2   | 47. SPARC     |
| 3. ASCC1    | 26. MESDC2   | 48. SUCO      |
| 4. B3GAT3   | 27. NBAS     | 49. TAPT1     |
| 5. B4GALT7  | 28. NOTCH2   | 50. TCIRG1    |
| 6. BMP1     | 29. NTRK     | 51. TMEM38B   |
| 7. CA2      | 30. OCRL     | 52. TNFRSF11A |
| 8. CLCN5    | 31. OSTM1    | 53. TNFRSF11B |
| 9. CLCN7    | 32. P3H1     | 54. TNFSF11   |
| 10. COL1A1  | 33. P4HB     | 55. TRIP4     |
| 11. COL1A2  | 34. PHEX     | 56. VDR       |
| 12. CREB3L1 | 35. PLOD2    | 57. WNT1      |
| 13. CRTAP   | 36. PLS3     | 58. WNT3A     |
| 14. CTNS    | 37. PPIB     | 59. XYLT2     |
| 15. CTSK    | 38. SEC24D   | 60. FKBP10    |
| 16. CYP27B1 | 39. SERPINF1 | 61. GNAS      |
| 17. CYP2R1  | 40. SERPINH1 | 62. GORAB     |
| 18. DMP1    | 41. SFRP4    | 63. IFITM5    |
| 19. ENPP1   | 42. SGMS2    | 64. LRP5      |
| 20. FAH     | 43. SLC29A3  | 65. SLC34A3   |
| 21. FAM20C  | 44. SLC2A2   | 66. SNX10     |
| 22. FAM46A  | 45. SLC34A1  | 67. FGF23     |
| 23. FGFR1   |              |               |

\*genes incluidos en panel de “osteogénesis imperfecta y fragilidad ósea” INVITAE

- |              |               |                 |
|--------------|---------------|-----------------|
| 1. ALPL,     | 16. FGF23,    | 31. SERPINH1,   |
| 2. B3GALT6,  | 17. FKBP10,   | 32. SGMS2,      |
| 3. B3GAT3,   | 18. IFITM5,   | 33. SLC29A3,    |
| 4. B4GALT7,  | 19. LRP5,     | 34. SLC34A3,    |
| 5. BMP1,     | 20. MBTPS2,   | 35. SP7, SPARC, |
| 6. CLCN5,    | 21. MESD,     | 36. TAPT1,      |
| 7. CLCN7,    | 22. P3H1,     | 37. TMEM38B,    |
| 8. COL1A1,   | 23. P4HB,     | 38. VDR,        |
| 9. COL1A2,   | 24. PHEX,     | 39. WNT1        |
| 10. CREB3L1, | 25. PLOD2,    | 40. XYLT2       |
| 11. CRTAP,   | 26. PLS3,     |                 |
| 12. CYP27B1, | 27. PPIB,     |                 |
| 13. DMP1,    | 28. RUNX2,    |                 |
| 14. ENPP1,   | 29. SEC24D,   |                 |
| 15. FAM46A,  | 30. SERPINF1, |                 |

\*genes incluidos en panel de “Metabolic Bone Disease Sequencing Panel” Hospital Shriners  
Montreal, Canadá

# Resultados

Pacientes	Sexo	Edad Dg Años (mediana 29)	Fractura	Talla cm (Z score)	IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	DMO CL Z Score / T Score
1	M	29	4 menores	1,83 (0.86)	25	-1,7
2	M	18	4 menores 1 mayor	1,82 (0.72)	22	-1,5
3	M	13	2 mayores	1,59 (0.37)	19	-2,4
4	F	14	2 mayores 2 menores	1,61 (0.09)	26	-1,3
5	M	41	1 mayor	1,80 (0.44)	26	-2,3
6	M	50	1 mayor	1,76 (-0.12)	23	-2,5
7	F	31	1 mayor	1,63 (-0.05)	24	- 1,4
8	F	12	1 mayor 3 menores	1,44 (-0.97)	19	- 0,2

# Resultados

Pacientes	Variantes Genéticas Identificadas			Actualización Clasificación a la fecha
1	<i>LRP5</i>	c.4814C>T	VUS	VUS
2	<i>WNT1</i>	c.1035C>A	Patogénica	Patogénica
3	<i>WNT1</i> <i>LRP5</i>	c.607A>G c.3107G>A	VUS VUS	VUS Probablemente benigna
4	<i>LRP5</i>	c.2372T>C	VUS	Probablemente patogénica
5	<i>ALPL</i>	c.299C>T	Patogénica	Patogénica
6	(-)	(-)		
7	<i>COL1A1</i> <i>TCIRG1</i>	c.438_446del c.117+4A>T	VUS Patogénica	VUS Patogénica
8	(-)	(-)		

# Discusión

---

- Tres cuartos de nuestros pacientes estudiados (6 de 8) presentaron variantes en genes asociados a fragilidad ósea (VUS / patogénicas) y la mitad de ellos (4 de 8) están clasificadas a la fecha como variantes patogénicas o probablemente patogénicas
  - Genes identificados en nuestros pacientes
    - *LRP5* (1 probablemente patogénica, 1 VUS, 1 probablemente benigna)
    - *WNT1* (1 patogénica, 1 VUS)
    - *COL1A1* (1 VUS)
    - *ALPL* (1 patogénica)
- 

# Discusión

---

- Estos hallazgos contrastan con reportes previos que indican un predominio de mutaciones en genes del colágeno tipo I en pacientes con características similares.
  - Aunque esta discrepancia puede atribuirse al tamaño reducido de nuestra muestra, nuestros resultados subrayan la importancia de seguir investigando el perfil genético local en jóvenes con fragilidad ósea sin causas secundarias identificables.
- 

### Equipo endocrinología Pediátrica

- Dr. Jonathan Krauss
- Dra. Carolina Ávalos

### Equipo Hueso Endocrinología Adultos

- Dra. M. Soledad Velasco
- Dra. Gabriela Doberti
- Dra. Francisca Illanes
- Dra. Pamela Trejo

### Genética Médica

- Dra. Gabriela Repetto
- Dra. Luz María Martín

# Muchas Gracias

[mdoberti@alemana.cl](mailto:mdoberti@alemana.cl)

Paciente	Criterios de Estudio (Fx)		
1	4 menores	Costales separadas	
2	1 Mayor / 4 Menores	Radio/cubito, calcaneo, metatarso,ortejo, peroné (edema)	
3	2 Mayores	Platilo tibial/vertebra	
4	2 Mayores/2 Menores	Radio izquierdo x2, costal, escafoide y clavícula	
5	1 Mayor	Fx cuello Femoral	
6	1 Mayor	Fx cadera	
7	1 Mayor	Fx cuello Femoral	
8	1 Mayor/3 menores	Fx vertebrales, Tobillo, pie, muñeca (tallo verde)	