

# Actualización en Osteogénesis Imperfecta Adultos

Dra. Pamela Trejo

Clínica Alemana Santiago /  
Universidad del Desarrollo



**CONGRESO**

DE LA

SOCIEDAD CHILENA DE OSTEOLÓGIA  
Y METABOLISMO MINERAL - SCHOMM

26 y 27 DE ABRIL 2024

# Caso Clínico

- Mujer 30 años
  - Sin controles médicos regulares
  - Consulta por dolor columna dorsolumbar en últimos meses

# Caso Clínico

- Fracturas: peroné/tibia izq 4 años, tibia derecha 6 años, fracturas dedos del pie / mano, ultima fractura radio a los 12 años
- Sin antecedentes de enfermedades crónicas personales, sin antecedentes familiares de enfermedades óseas ni de fracturas
- Al examen físico (fotos), talla adecuada para carga genética, sin deformidades de extremidades, movilidad normal



hiperlaxitud

# ¿Qué es la Osteogénesis Imperfecta (OI)?

Alteración Heredable del  
Tejido Conectivo

Fragilidad Ósea

Aumento del  
Riesgo de Fractura

# Clasificación OI

según clínica	Severidad	Características
<b>I</b>	<b>Leve</b>	<b>Talla normal, Sin deformidades. Movilidad normal</b>
<b>II</b>	<b>Letal en periodo neonatal</b>	<b>Fracturas al nacer, deformidades severas.</b>
<b>III</b>	<b>Severa</b>	<b>Talla final disminuida, deformidades progresivas, no logran caminar</b>
<b>IV</b>	<b>Moderada</b>	<b>Talla final disminuida, deformidades, logran caminar con asistencia</b>

Leve aprox 70%

Moderado - severo

También puede clasificarse según la mutación genética, habiendo más de 20 genes identificados.

Sillence *et al* 1979

# Caso Clínico

- Sospecha diagnóstica clínica de OI leve (tipo I)

## Casos leves

- Sin limitación de movilidad
- Sin deformidades
- Talla normal o solo unos pocos cm bajo lo esperado

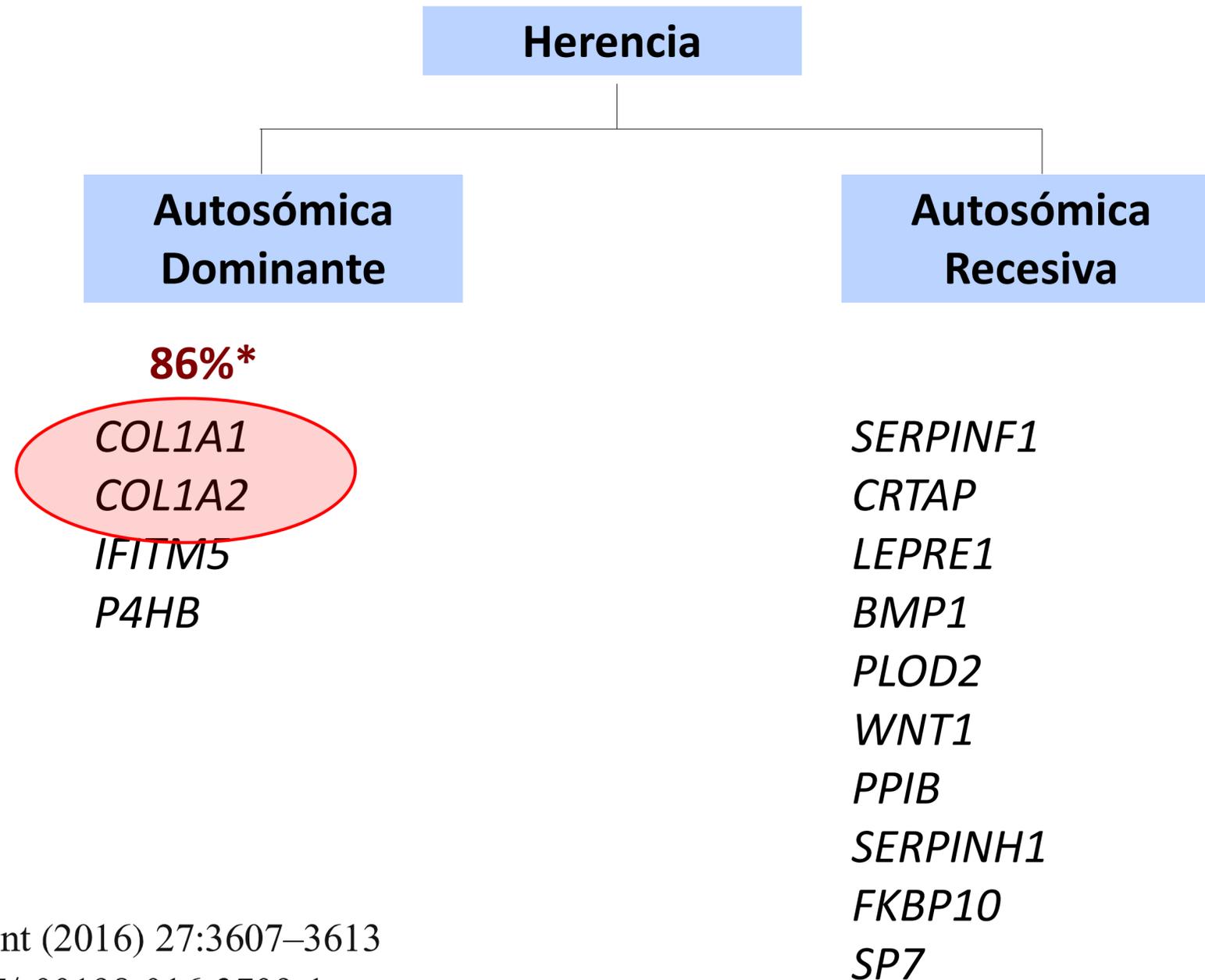


hiperlaxitud

# DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum

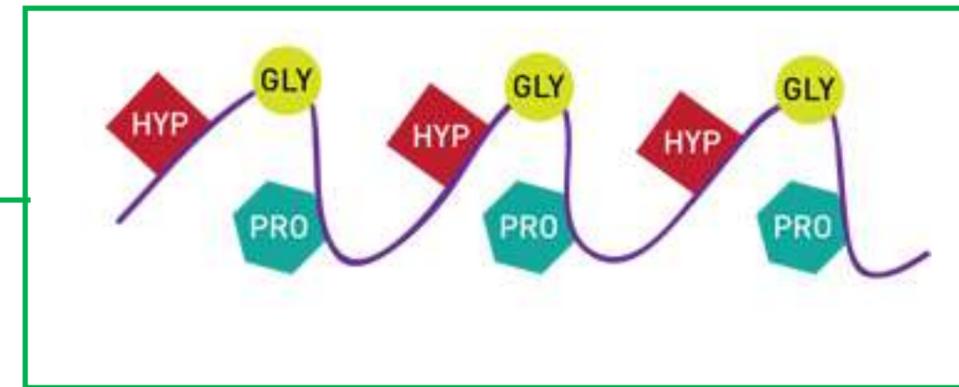
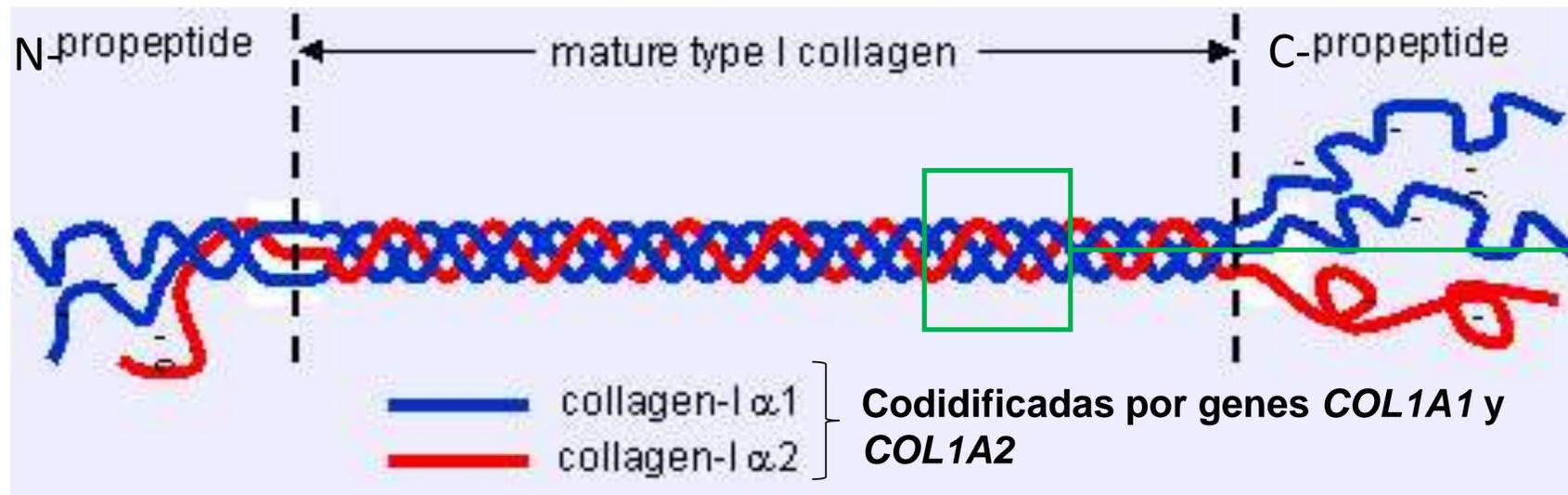
G. Bardai<sup>1</sup> · P. Moffatt<sup>1</sup> · F. H. Glorieux<sup>1</sup> · F. Rauch<sup>1</sup>

En 98% de los casos se detectó una mutación causante de enfermedad (585/598)



# Etiología OI

Desorden monogénico causado en la mayor parte de los casos por mutaciones dominantes en los genes que codifican para el colágeno tipo 1 (*COL1A1* y *COL1A2*)



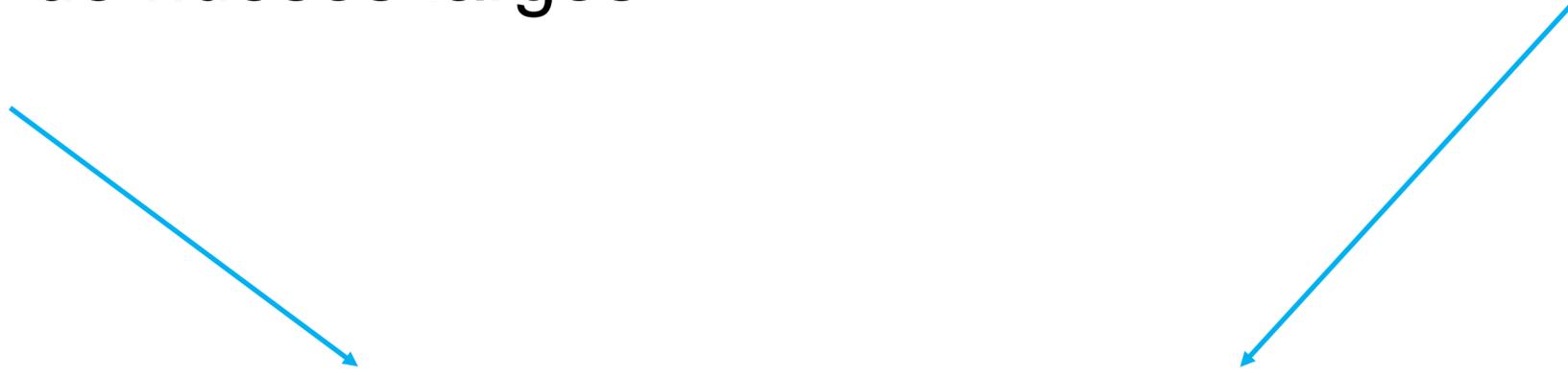
Formación Triple-hélice → se necesita un residuo de glicina cada tercera posición

# Terapia OI niños

## Casos leves

- Si hay fracturas vertebrales / fracturas de huesos largos

## Casos moderados y severos



Terapia Farmacológica  
principalmente BP ev

# Suspensión de terapia con BP

- Se suele finalizar una vez alcanzada la talla final
- Esto porque una vez finalizado el crecimiento
  - hay una ↓ del número de fracturas
  - ya no es posible aumentar alturas vertebrales de vertebras fracturadas.

# Suspensión de terapia con BP

- Se suele finalizar una vez alcanzada la talla final
- Esto porque una vez finalizado el crecimiento
  - hay una ↓ del número de fracturas
  - ya no es posible aumentar alturas vertebrales de vertebras fracturadas.

**Es muy importante una transición adecuada al seguimiento como adultos**

# Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Outcomes After Bisphosphonate Discontinuation at Final Height

Marie-Eve Robinson,  Pamela Trejo, Telma Palomo, Francis H Glorieux,  and Frank Rauch 

Shriners Hospital for Children, Montreal, Canada

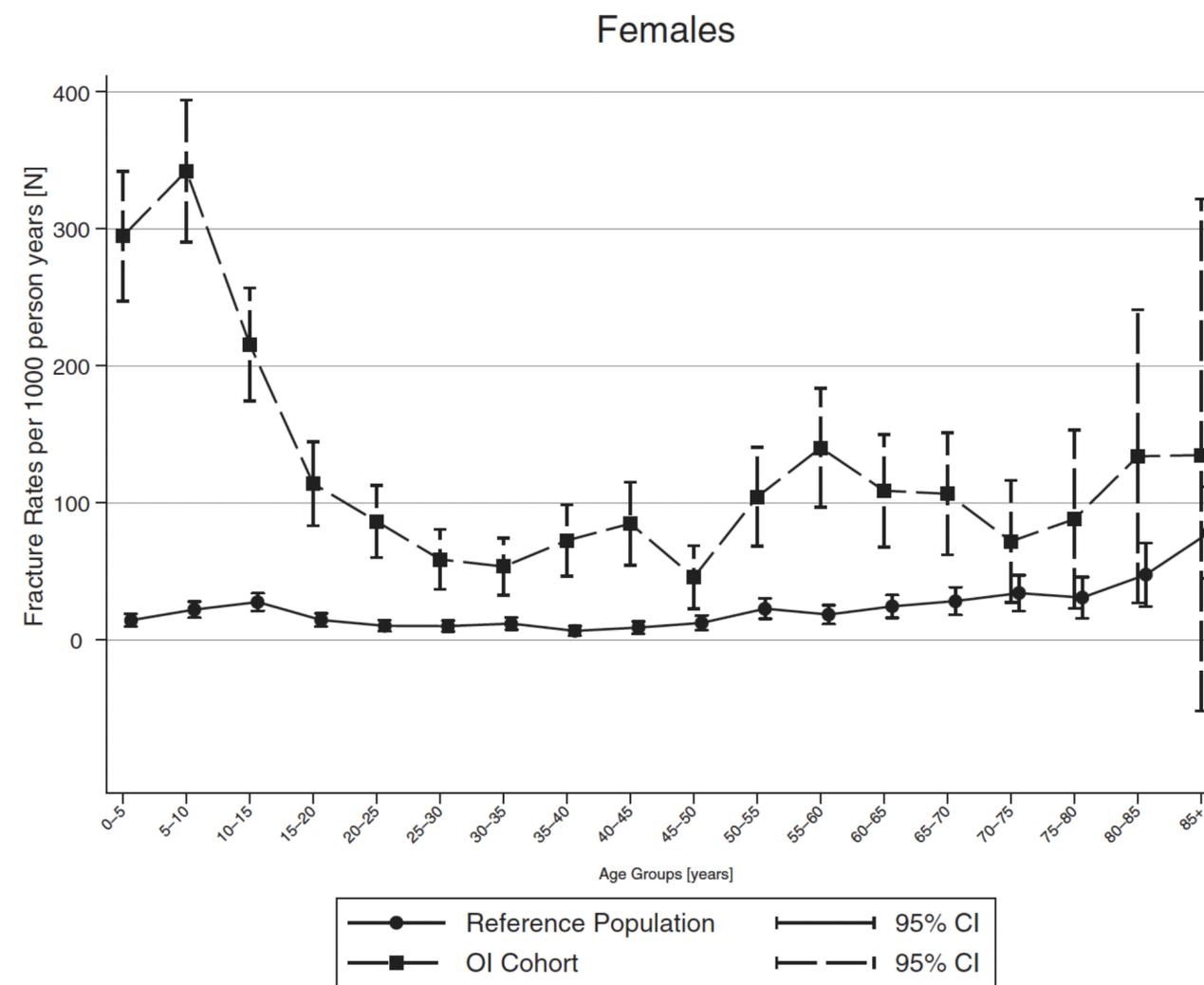
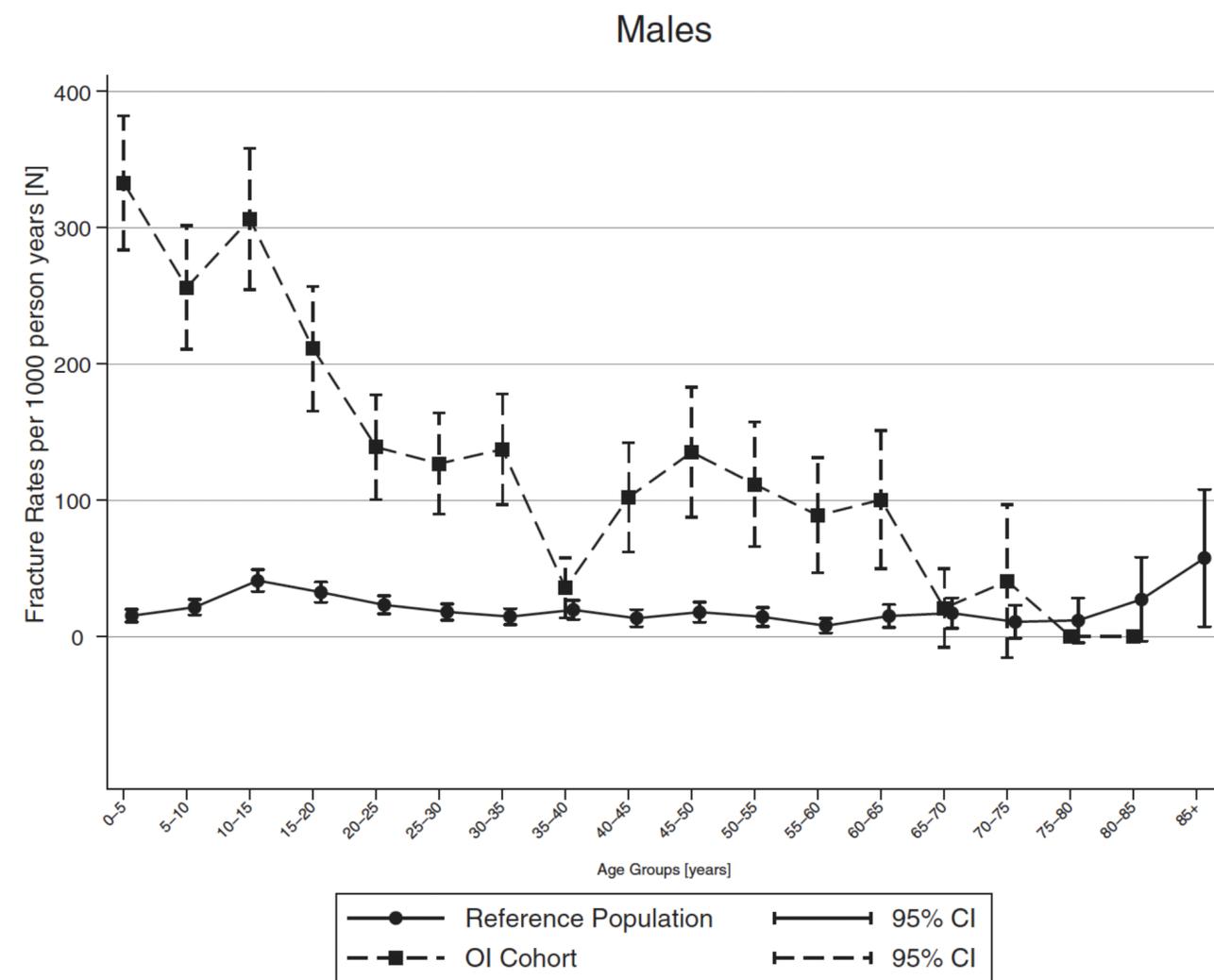
- Después de 4 años de suspensión de BP
  - No se observó disminución DMO en columna lumbar ni radio
  - No se observó aumento de fracturas vertebrales
  - Hubo una disminución en la frecuencia de fracturas de huesos largos al comparar el número 2 años antes de suspender con las ocurridas al seguimiento en 4 años



# Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study

Lars Folkestad,<sup>1,2,3</sup> Jannie Dahl Hald,<sup>4</sup> Annette Kjær Ersbøll,<sup>5</sup> Jeppe Gram,<sup>3</sup> Anne Pernille Hermann,<sup>1</sup> Bente Langdahl,<sup>4</sup> Bo Abrahamsen,<sup>2,6,7</sup> and Kim Brixen<sup>2</sup>

El riesgo de fractura es > que la población general a lo largo de toda la vida



- > riesgo de fracturas en la infancia y pubertad
- Mujeres > riesgo de fracturas post menopausia, embarazo

\*menor n de pacientes adultos mayores, especialmente hombres

\*folkestad *et al.* Journal of bone and mineral research, 2017.

# Genetic epidemiology, prevalence, and genotype–phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta

Katarina Lindahl<sup>\*,1</sup>, Eva Åström<sup>2,3</sup>, Carl-Johan Rubin<sup>4</sup>, Giedre Grigelioniene<sup>5,6</sup>, Barbro Malmgren<sup>7,8</sup>, Östen Ljunggren<sup>1</sup> and Andreas Kindmark<sup>1,9</sup>

Table 1b Clinical characteristics of entire cohort by OI type and subdivided by age

	OI type I	OI type III	OI type IV
Individuals ( <i>n</i> )	151	29	42
Gender (children, F/M)	32/39	11/4	7/9
Gender (adult, F/M)	33/46	10/4	8/18
Age baseline (children, average)	4.49 ± 3.28	0.69 ± 0.82	1.13 ± 1.06
Age baseline (adult, average)	18.77 ± 14.64	17.63 ± 19.37	13.63 ± 10.25
BMD baseline (SD/Z-scores, children)	−2.39 ± 1.50	−5.02 ± 1.35	−4.18 ± 1.40
BMD baseline (SD/Z-scores, adult)	−2.96 ± 1.35	−5.08 ± 2.61	−4.33 ± 1.81
<i>P</i> -value	NS	NS	NS
Age database lock (average)	22.37 ± 16.86	22.55 ± 18.73	19.64 ± 12.04
Age database lock (children)	9.22 ± 4.71	9.27 ± 4.82	9.25 ± 5.64
Age database lock (adults)	34.18 ± 14.98	36.79 ± 17.58	26.04 ± 10.35
Height database lock (SD/Z-scores, children)	−0.95 ± 1.39	−4.97 ± 1.58	−1.77 ± 1.25
Height database lock (SD/Z-scores, adult)	−1.18 ± 1.38	−9.38 ± 2.79	−3.04 ± 3.06
<i>P</i> -value	NS	<0.0001	NS
Fractures database lock (per year, children)	0.69 ± 0.85	4.94 ± 12.50	1.91 ± 2.02
Fractures database lock (Per year, adult)	0.48 ± 0.47	2.44 ± 1.66	1.00 ± 0.71
<i>P</i> -value	0.0983	NS	0.0691
Vertebral fractures database lock (yes, children)	65%	100%	82%
Vertebral fractures database lock (yes, adult)	78%	90%	95%
<i>P</i> -value	NS	NS	NS

Abbreviation: NS, not significant. Clinical characteristics of all 222 individuals with OI types I, III, and IV, irrespective of collagen I mutation status. Baseline BMD values are presented to avoid including bisphosphonate effects, while remaining characteristics are registered at database lock (31 December 2013), average age by OI type stated for both time points. Figures stated are averages or frequencies for each group, as appropriate. Children defined as 18 years or younger at database lock (31 December 2013).

- N = 223 (OI-I 151, OI-IV 42, OI III 29)

- > número de fracturas mientras más severo es el fenotipo

- Adultos > 18 años

mutaciones *COL1A1* / *COL1A2* (\*32 pacientes sin mutación identificada)

# Transición

- Debe mantenerse la evaluación por equipo multidisciplinario
- El enfoque es distinto
  - Hay otras edades de riesgo de fractura: embarazo, peri-menopausia en mujeres, adultos mayores
  - Otras opciones de terapias farmacológicas
  - Se hacen más prominentes las manifestaciones extra-esqueléticas

# Terapia farmacológica en adultos con OI

- Los medicamentos son los mismos que usamos en osteoporosis. Tienen una acción antirresortiva o anabólica pero no tratan la etiología de la OI
- La mayoría de los estudios en adultos son en pacientes con mutaciones de los genes que codifican para colágeno tipo 1 (*COL1A1* / *COL1A2*)

# Limitaciones de la terapia farmacológica en adultos con OI

- ¿Usar la misma indicación de terapia que usamos en adultos con osteoporosis?
  - Diferencias cualitativas del tejido óseo (matriz ósea, mineralización) que confieren mayor fragilidad
  - Dificultad para toma de DXA por materiales de ostesíntesis
  - Deformidades de huesos largos pueden generar un aumento del riesgo de fractura
- ¿Ajuste de TS por restricción de talla?

# Terapias farmacológicas en adultos con OI

Hasta ahora se sigue la misma pauta de terapia que en adultos con osteoporosis

# Terapias farmacológicas en adultos con OI

## Factores que confieren mayor riesgo

- casos moderados / severos (OI tipo IV y III)
- mujeres postmenopáusicas
- adultos mayores
- sarcopenia
- ↑ riesgo de caídas
- comorbilidades que ↑ riesgo de fractura (AR / DM etc.)
- FRAX

- TS en CL o CF  $\leq -2.5$
- ↓ significativa de DMO\*
- fractura por fragilidad últimos 2 años

Inicio terapia farmacológica

\*sin otra causa secundaria tratable identificada

\*\*FRAX marcar “osteoporosis secundaria” para ajuste de riesgo  
¿universal para todos?

# Bifosfonatos en OI adultos

- Mayor evidencia hasta ahora
- $\uparrow$ DMO,  $\downarrow$ marcadores de recambio óseo, sin evidencia en fracturas
- ¿RAM? mayor tiempo de exposición y frecuencia de terapia
  - Fracturas atípicas de fémur ¿factor de riesgo deformidades óseas?
  - OMAM

\*Sin evidencia hasta ahora de riesgo aumentado de RAM en OI

# Otras terapias en adultos

Inicio terapia farmacológica

BP ev\*

Es lo que tiene más evidencia hasta ahora

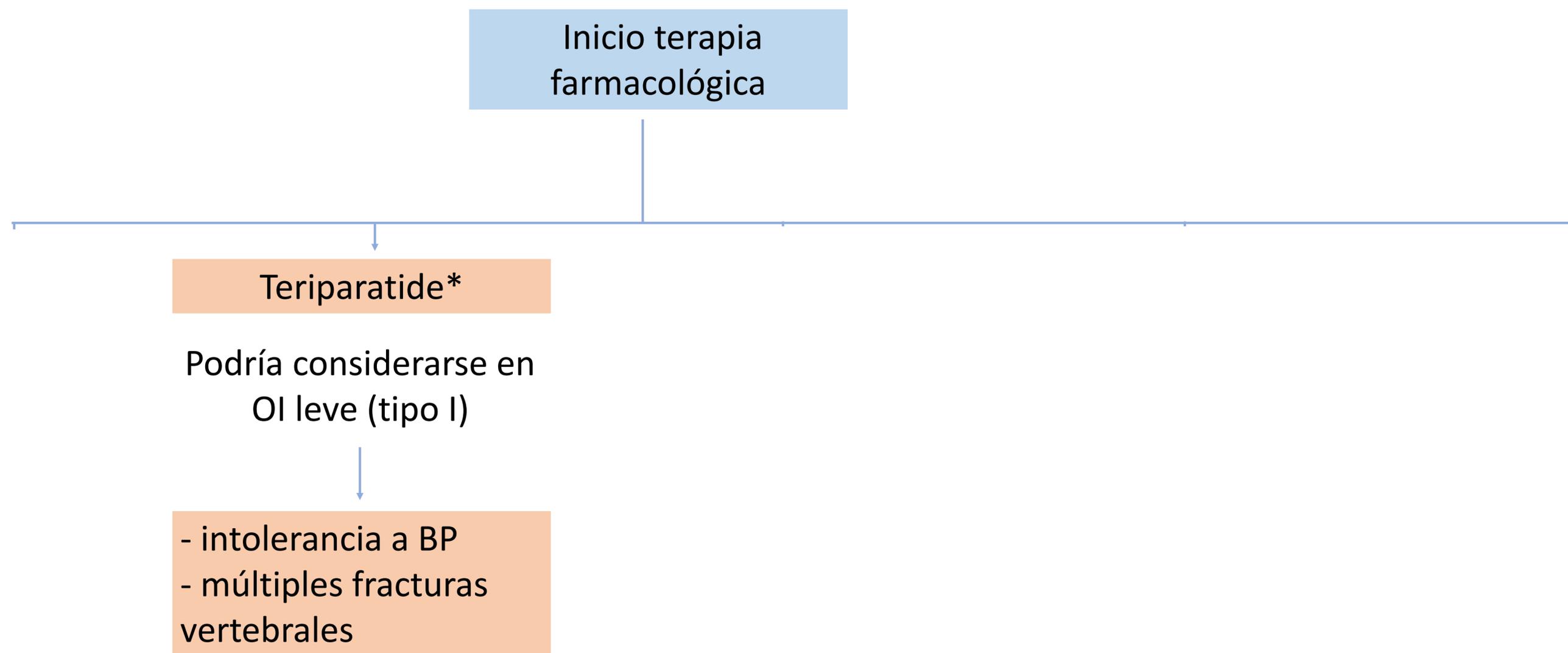
Primera opción en OI

\*Dosis / frecuencia / duración de terapias en OI no establecidas  
- Por ahora se sugiere uso siguiendo guías de osteoporosis

# Teriparatide en adultos

- Beneficio en pacientes con OI tipo I (casos leves)
- Estudio TOPAZ en curso (Treatment of Osteogenesis Imperfecta with Parathyroid hormone and Zoledronic acid; NCT03735537)
  - TPTD por 2 años y después 1 dosis de ZOL vs terapia convencional
  - >18 años con dg clínico de OI
  - Resultados 2025

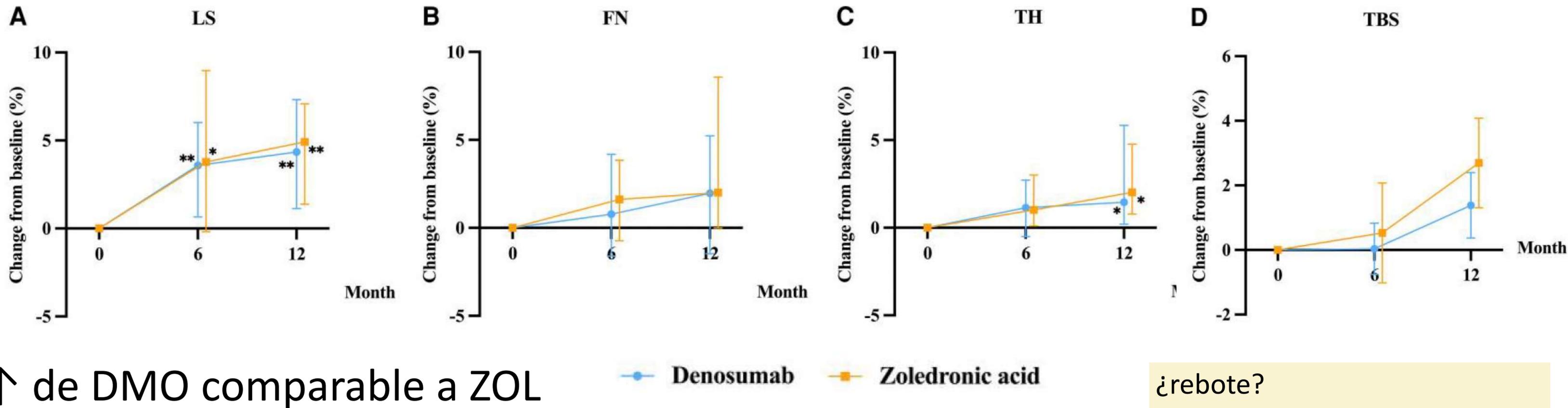
# Otras terapias en adultos



\*Dosis / frecuencia / duración de terapias en OI no establecidas  
- Por ahora se sugiere uso siguiendo guías de osteoporosis

# Efficacy and Safety of Denosumab vs Zoledronic Acid in OI Adults: A Prospective, Open-Label, Randomized Study

Xiaoyun Lin,<sup>1</sup> Jing Hu,<sup>1</sup> Bingna Zhou,<sup>1</sup> Xiaojie Wang,<sup>1</sup> Qian Zhang,<sup>1</sup>  Yan Jiang,<sup>1</sup>  Ou Wang,<sup>1</sup>   
 Weibo Xia,<sup>1</sup> Xiaoping Xing,<sup>1</sup> and Mei Li<sup>1</sup> 



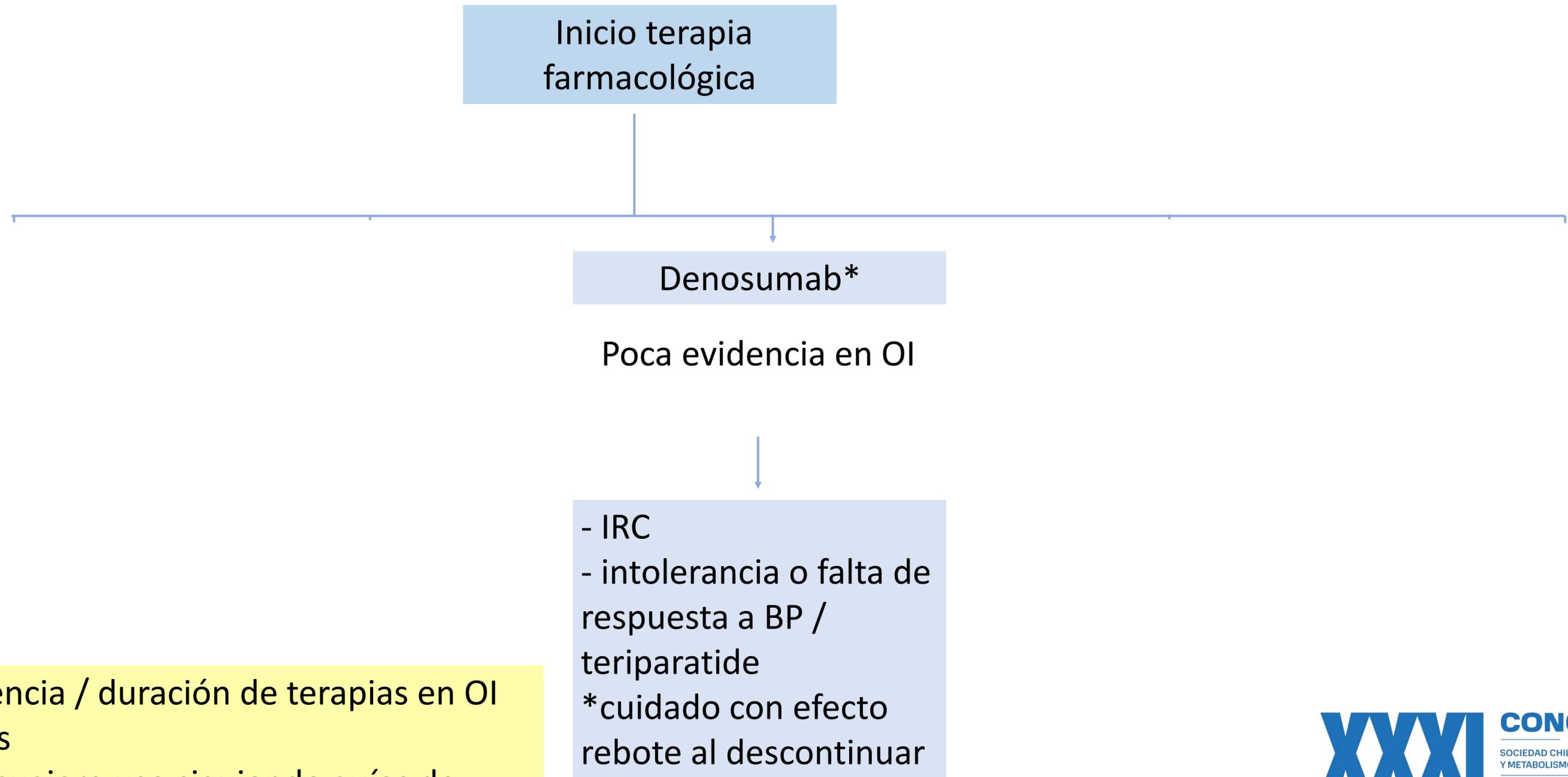
↑ de DMO comparable a ZOL

**Figure 3.** Percentage changes in aBMD, TBS, and BTMs after denosumab or zoledronic acid treatment. (A) Median percentage changes in aBMD at the LS during treatment. (B) Median percentage changes in aBMD at the FN during treatment. (C) Median percentage changes in aBMD at the TH during treatment. (D) Median percentage changes in the TBS during treatment. (E) Mean percentage changes in the serum levels of  $\beta$ -CTX during treatment. (F) Mean percentage changes in the serum levels of ALP during treatment.  $\beta$ -CTX,  $\beta$ -C-terminal telopeptide of type 1 collagen; aBMD, areal bone mineral density; ALP, alkaline phosphatase; BTM, bone turnover marker; FN, femoral neck; LS, lumbar spine; TBS, trabecular bone score; TH, total hip. Data are shown as the mean and standard error or median (IQR). \* $P < .05$ , \*\* $P < .01$  vs baseline.

¿rebote?

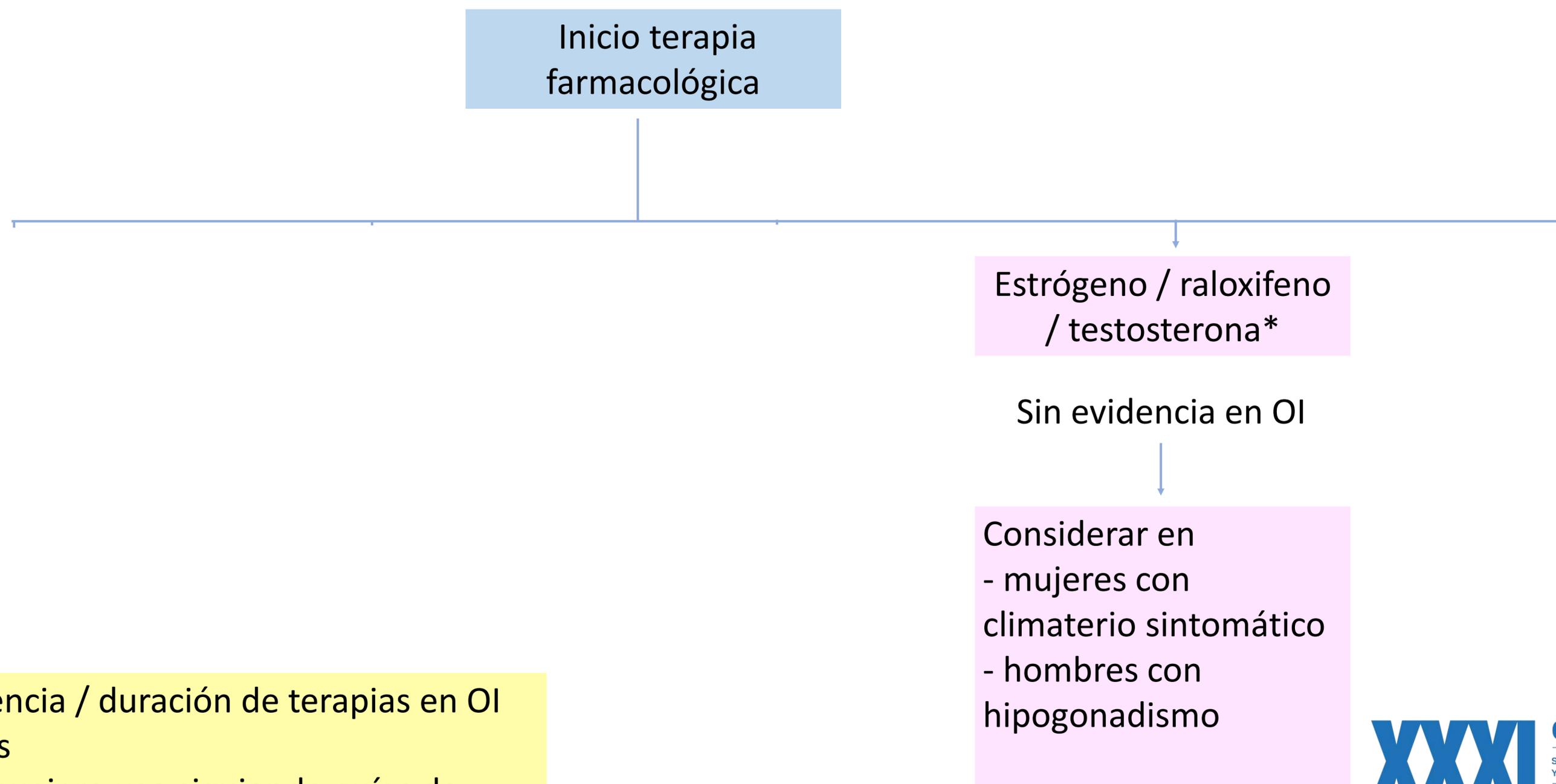
- En OI hay un aumento de la actividad osteoclástica basal, lo que podría ser problemático al suspender

# Otras terapias en adultos



\*Dosis / frecuencia / duración de terapias en OI no establecidas  
- Por ahora se sugiere uso siguiendo guías de osteoporosis

# Otras terapias en adultos



\*Dosis / frecuencia / duración de terapias en OI no establecidas

- Por ahora se sugiere uso siguiendo guías de osteoporosis

# Ac anti esclerostina en OI adultos

↑ formación ósea, ↓ resorción ósea

- Romosozumab
  - En estudio en niños y adolescentes
  - Reportes de casos clínicos en adultos
- Setrusumab
  - Anticuerpo monoclonal anti esclerostina
  - Estudios en curso
  - ↑ DMO en columna y cadera total dosis dependiente

\*Current and Developing Pharmacologic Agents for Improving Skeletal Health in Adults with Osteogenesis Imperfecta. Calcified Tissue

International Liu *et al* . Received: 20 December 2023 / Accepted: 24 January 2024

# Otras terapias en adultos

Inicio terapia  
farmacológica

Ac anti esclerostina \*

Escasa evidencia

Considerar en

- ↑ ↑ riesgo de fractura
- BP / teriparatide
- intolerancia o falta de respuesta a BP / teriparatide

\*Dosis / frecuencia / duración de terapias en OI no establecidas  
- Por ahora se sugiere uso siguiendo guías de osteoporosis

# Terapias farmacológicas en adultos con OI

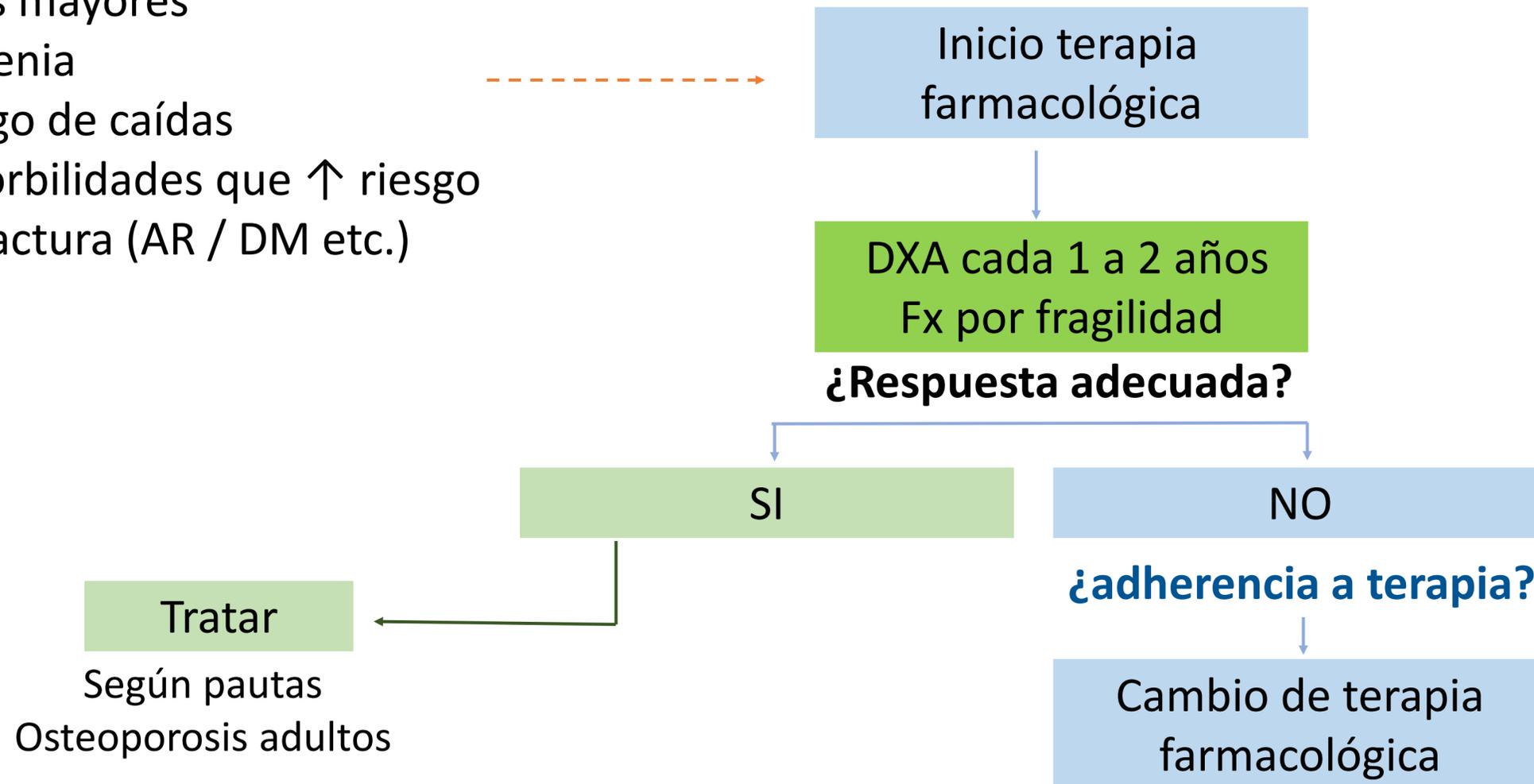
## Factores que confieren mayor riesgo

- casos moderados / severos (OI tipo IV y III)
- mujeres postmenopáusicas
- adultos mayores
- sarcopenia
- ↑ riesgo de caídas
- comorbilidades que ↑ riesgo de fractura (AR / DM etc.)
- FRAX

- TS en CL o CF  $\leq -2.5$
- ↓ significativa de DMO\*
- fractura por fragilidad últimos 2 años

\*sin otra causa secundaria tratable identificada

\*\*FRAX marcar "osteoporosis secundaria" para ajuste de riesgo  
¿universal para todos?



- ↓ significativa sin causa identificada de DMO
- Fracturas por fragilidad

# Caso Clínico

- 30 años
- OI tipo I, por mutación de colágeno

*COL1A1* p.Arg697\* patogénica  
(Haploinsuficiencia)

- Paciente en buenas condiciones generales
- Adecuado consumo de calcio y vitamina D
- Sin indicación de terapia farmacológica por ahora
- Monitorización clínica para evaluar otras patologías que pueden asociarse a mutaciones de colágeno

# Caso Clínico

- 30 años
- OI tipo I, por mutación de colágeno

*COL1A1* p.Arg697\* patogénica  
(Haploinsuficiencia)

Manifestaciones extra  
esqueléticas



- Paciente en buenas condiciones generales
- Adecuado consumo de calcio y vitamina D
- Sin indicación de terapia farmacológica por ahora
- Monitorización clínica para evaluar otras patologías que pueden asociarse a mutaciones de colágeno

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- La mayoría de los casos son causados por mutaciones en los genes que codifican para el colágeno tipo 1 el que está presente en múltiples tejidos del cuerpo además del hueso
- Fracturas y deformidades pueden asociarse a morbilidad
- Dolor

# Mortalidad en OI

- Aumento en mortalidad

- Edades tempranas (¿fenotipos más severos?)

- mediana sobrevida Hombres 72.4 años (vs 81.5 años)

- Mediana sobrevida Mujeres 77.4 años (vs 84.5 años)

**Table 3.** Main Causes of Death for Patients With OI and the Reference Population (Followed From Birth and All Participants Included), and Sub-HRs for OI Compared to the Reference Population

Cause of death (ICD chapters)	Deaths in OI cohort n (%)	Deaths in reference population n (%)	OI versus reference population	
			Sub-HR	95% CI
Congenital malformations, deformations and abnormalities, including OI	32 (4.7)	TFE	NA	NA
Diseases of the circulatory system	20 (2.9)	66 (1.9)	1.5	0.9–2.5
Neoplasms	15 (2.2)	84 (2.6)	0.8	0.5–1.4
Diseases of the respiratory system	10 (1.5)	15 (0.4)	3.1	<b>1.4–6.9</b>
Diseases of the digestive system	9 (1.3)	8 (0.2)	4.2	<b>1.6–10.8</b>
External causes of morbidity and mortality	5 (0.7)	5 (0.1)	5.7	<b>1.4–16.3</b>
Diseases of the nervous system	4 (0.6)	9 (0.3)	2.1	0.6–6.6
Other symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings	4 (0.6)	12 (0.4)	1.1	0.3–4.0
Mental and behavioral disorders	3 (0.4)	18 (0.5)	0.8	0.2–2.5
Endocrine, nutritional, and metabolic diseases	TFE	10 (0.3)	NA	NA
All other primary causes of death	7 (1.0)	24 (0.7)	NA	NA

Significant estimates, ie, 95% CI, do not include 1.00 and are in bold.

OI = osteogenesis imperfecta; HR = hazard ratio; ICD = International Classification of Diseases; TFE = too few events to report to ensure anonymity of the participants (deaths grouped in the death due to other causes group); NA = not applicable.

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Odontológicas**

Control odontológico regular

- Dentinogénesis imperfecta

- Mala-oclusión

- > frecuencia de caries en edad adulta

- Considerar alineadores dentales en caso de requerimiento de terapia con ortodoncia

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Pérdida de audición**

Considerar el control anual con audiometría

- Desde los 20 años en OI tipo I (afectación leve)
- Desde la infancia en tipo III y IV (afectación moderada a severa)

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Edad Fértil**

- Tener en cuenta masa ósea al elegir MAC
- Consejería genética
- Asesoría durante embarazo / lactancia por ↑ riesgo de fracturas

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Problemas respiratorios**

- Factores mecánicos
  - Cifosis, fracturas vertebrales, escoliosis
- Factores funcionales por alteración de colágeno
- Espirometría para monitorizar función pulmonar basal y controlar en caso de sospechar alteración
  - difícil medición por talla baja
  - riesgo de fracturas costales en pacientes severos

\* Rauch, Morin Current Osteoporosis Reports (2023) 21:426–432; Harsevoort *et al* 2020, Gooijer *et al* 2020, Swezey *et al* 2018, Tosi *et al.* 2015

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Hiperlaxitud / debilidad muscular**

- Evaluación por fisioterapia / kinesiólogía / terapia ocupacional
- Luxaciones frecuentes que llevan a suspender actividad física de manera recurrente
- Desgaste articular / artrosis

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Alteraciones cardiovasculares**

- Monitorización y control de factores de riesgo cardiovasculares, se ha reportado mayor frecuencia de
  - HTA en adultos
  - Valvulopatías a partir de los 40 años, se plantea control con ecocardiograma
  - FA / flutter auricular (mediana de edad 64 años)

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- **Alteraciones del tubo digestivo**

- Uso frecuente de AINEs
- Manejo de constipación
- Control y manejo de síntomas

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- La fatiga y dolor son frecuentes

- Impacto en calidad de vida

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- Los pacientes adultos con OI tienen mayor morbilidad con disminución de la calidad de vida
- Es necesario controlar las manifestaciones extra esqueléticas para preservar independencia

# Manifestaciones Extra-esqueléticas en OI

- Los pacientes adultos con OI tienen mayor morbilidad con disminución de la calidad de vida
- Es necesario controlar las manifestaciones extra esqueléticas para preservar independencia

## Equipo multidisciplinario

- Terapia ocupacional
- Fisiatría
- Asistente social
- Nutricionista
- Odontólogo
- Medicina familiar
- Endocrinología
- traumatólogo

\* Rauch, Morin Current Osteoporosis Reports (2023) 21:426–432; Harsevoort *et al* 2020, Gooijer *et al* 2020, Swezey *et al* 2018, Tosi *et al.* 2015

# Caso Clínico

- OI tipo I, por mutación de colágeno

*COL1A1 p.Arg697\** patogénica  
(Haploinsuficiencia)

- Paciente en buenas condiciones generales
- Adecuado consumo de calcio y vitamina D
- Evaluación multidisciplinaria
  - Audición OK
  - Espirometría OK
  - Actividad física evitando trauma / prevención caídas
  - Sin comorbilidades
- Por ahora sin terapia farmacológica antirresortiva
  - Sin nuevas fracturas desde los 12 años
  - Control anual Rx columna, sin fracturas
  - DXA anual estable
- En control anual

# Conclusión

- Hay poca experiencia en el seguimiento y terapia de adultos en OI, por ahora no hay guías universales
- Adolescencia:
  - cuidado con elección de MAC, monitorización
- Adultos:
  - Asesoría acerca de embarazo y lactancia
  - Monitorización para evaluar indicación de Terapia farmacológica
  - Control de posibles complicaciones
- Calidad de vida / autonomía



CARMEN MARIA  
ANTONIETA  
CARRASCO  
MARDONES



MARISOL  
ADRIANA GARCIA  
MORA



FRANCISCA  
ILLANES DIEZ



JUAN MIGUEL  
ILZAUSPE  
ZUGARRAMURDI



NICOLAS  
RODRIGO  
CRISOSTO KING



MARIA GABRIELA  
DOBERTI  
DRAGNIC



MARIA  
CONSUELO  
ESPINOSA  
ORTEGA



MARIA CAROLINA  
LETELIER  
BERARDI



SERGIO ANTONIO  
MAJLIS  
DRINBERG



FERNANDO  
ANDRES OSORIO  
GONNET



PAULA BERTA  
ROJAS GOÑI



HERNAN PABLO  
TALA JURY



PAMELA LORETO  
TREJO PARAM



MARIA SOLEDAD  
VELASCO  
LARACH



NATALIA  
MARGARITA  
GARCIA SALAZAR

# Muchas Gracias

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