

REVISIÓN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Osteogénesis imperfecta tipo V: a propósito de un caso clínico



María Fernanda Reinoso Gomezcoello^{a,*}, Isabel Pavón de Paz^a,
Cristina Navea Aguilera^a, Belén Gil Fournier^b, Ana María Bueno Sanchez^c,
Guadalupe Guijarro de Armas^a, María Merino Viveros^a,
Jose Antonio Rosado Sierra^a, Paloma Iglesias Bolaños^a
y María Durán Martínez^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Departamento de Genética, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 6 de agosto de 2024; aceptado el 23 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2025

PALABRAS CLAVE

Osteogénesis
imperfecta;
Displasia esquelética;
Mutación;
IFITM5;
Densidad mineral
óssea;
Bifosfonatos

Resumen La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario del tejido conectivo poco frecuente. Se caracteriza por talla baja, fragilidad y disminución de la masa ósea, lo que conlleva fracturas múltiples y recurrentes después de traumatismos de baja energía, generando susceptibilidad a la deformidad de huesos largos y compresión vertebral. Existen varios tipos de OI, siendo los tipo I a IV, en los que se afectan los genes *COL1A1* y *COL1A2*, los más frecuentes. En los últimos años, el descubrimiento de nuevas formas de OI ha llevado a investigar las vías críticas del metabolismo óseo, siendo identificados nuevos genes involucrados. La mutación en *IFITM5* se ha identificado como la causa de la OI tipo V, de herencia autosómica dominante. La OI tipo V presenta características clínicas distintivas, entre las que se incluyen el desarrollo de callos hipertróficos después de una fractura, la calcificación temprana de la membrana interósea en el antebrazo y la presencia de bandas metafisarias hiperdensas.

Se presenta el caso de una paciente con mutación *de novo* en *IFITM5*.

© 2025 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia. Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Getafe.
Correo electrónico: fernanda.reinoso.1693@gmail.com (M.F. Reinoso Gomezcoello).

KEYWORDS

Osteogenesis imperfecta;
Skeletal dysplasia;
Mutation;
IFITM5;
Bone mineral density;
Bisphosphonates

Osteogenesis imperfecta type V: About a clinical case

Abstract Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare inherited connective tissue disorder. It is characterized by short stature, fragility and decreased bone mass, which leads to multiple and recurrent fractures after low-energy trauma, which generates susceptibility to long bone deformity and vertebral compression. There are several types of OI, with types I to IV, in which the *COL1A1* and *COL1A2* genes are affected, being the most frequent. In recent years, the discovery of new forms of OI has led to research into the pathways critical aspects of bone metabolism, with new genes involved being identified. The mutation in *IFITM5* has been identified as the cause of OI type V, of autosomal dominant inheritance. OI type V has distinctive clinical features including the development of hypertrophic callus after fracture, early calcification of the interosseous membrane in the forearm, and the presence of hyperdense metaphyseal bands.

The case of a patient with a novo mutation in *IFITM5* is presented.

© 2025 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una displasia esquelética fenotípica y genéticamente heterogénea, caracterizada por fragilidad ósea, deficiencia del crecimiento y deformidades esqueléticas. Se debe a defectos genéticos que determinan alteraciones no solo en la estructura del colágeno, sino también en el plegamiento, la modificación, el procesamiento postraduccion del mismo, la mineralización ósea y la diferenciación de osteoblastos. En la OI se afecta también la función de otros tejidos conectivos, causando dentinogénesis imperfecta, pérdida de audición, hiperlaxitud articular, escleróticas azules, invaginación basilar y defectos cardiorrespiratorios.

Los tipos I a IV clásicos de OI, de herencia autosómica dominante, son los más frecuentes y están causados por defectos estructurales o cuantitativos en los genes que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno tipo I. En los últimos años el descubrimiento de nuevas formas de OI ha llevado a investigar las vías críticas involucradas en el metabolismo óseo. Dos de estos genes causales, identificados recientemente, son responsables de otras formas heredadas de forma autosómica dominante: *IFITM5* (tipo V) y *WNT1* (tipo XV)¹.

La OI tipo V es una displasia esquelética no letal con diversas presentaciones clínicas. Su severidad es muy variable, incluso dentro de una misma familia. Esta causada por una variante patogénica puntual (c.-14C>T) en el 5' UTR de un gen, *IFITM5*, autosómico dominante, que ocasiona la agregación de cinco aminoácidos (Met-Ala-Leu-Glu-Pro: MALEP) al extremo N de la proteína².

IFITM5 es una proteína transmembrana cuya producción es inducida por el interferón, también conocida como proteína BRIL (*Bone-restricted IFITM-like*), específica de osteoblastos, que desempeña un papel en la mineralización de la matriz, la maduración de los osteoblastos y la formación ósea prenatal^{2,4}.

El cambio en la estructura de la proteína conduce a una función osteoblástica alterada en el hueso con osificación ectópica en la membrana interósea y formación de callos

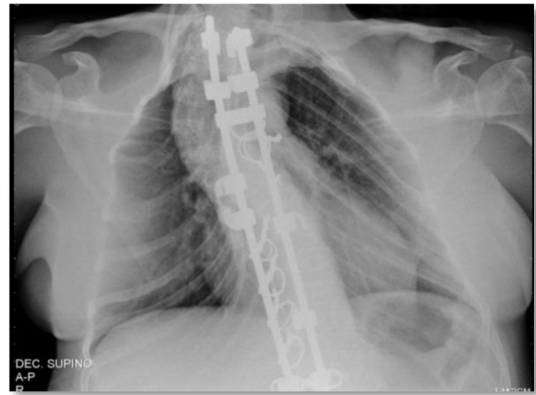


Figura 1 Corrección quirúrgica de escoliosis grave.

óseos hiperplásicos en la zona de cicatrización del hueso, siendo su fenotipo una combinación de osteoporosis y formación ósea exuberante⁵.

Hasta el momento se han notificado cerca de 200 casos en todo el mundo^{3,4}.

Caso clínico

Mujer de 38 años, diagnosticada clínicamente de OI desde 1987, a la edad de 18 meses. El diagnóstico se realizó al evidenciar características radiológicas, como huesos wormianos en el cráneo (pequeños huesos accesorios situados en las suturas del cráneo) y una fractura en el radio izquierdo, tras presentar caída de bajo impacto. No presentaba antecedentes familiares de esta enfermedad.

En seguimiento previo por el servicio de Pediatría de otro hospital hasta el año 2007. El estudio genético realizado inicialmente no mostró mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2*.

Había sido diagnosticada a los 11 años de restricción respiratoria grave relacionada con escoliosis grave que precisó corrección quirúrgica (fig. 1). Presentaba un historial clínico de múltiples fracturas con necesidad de intervención qui-

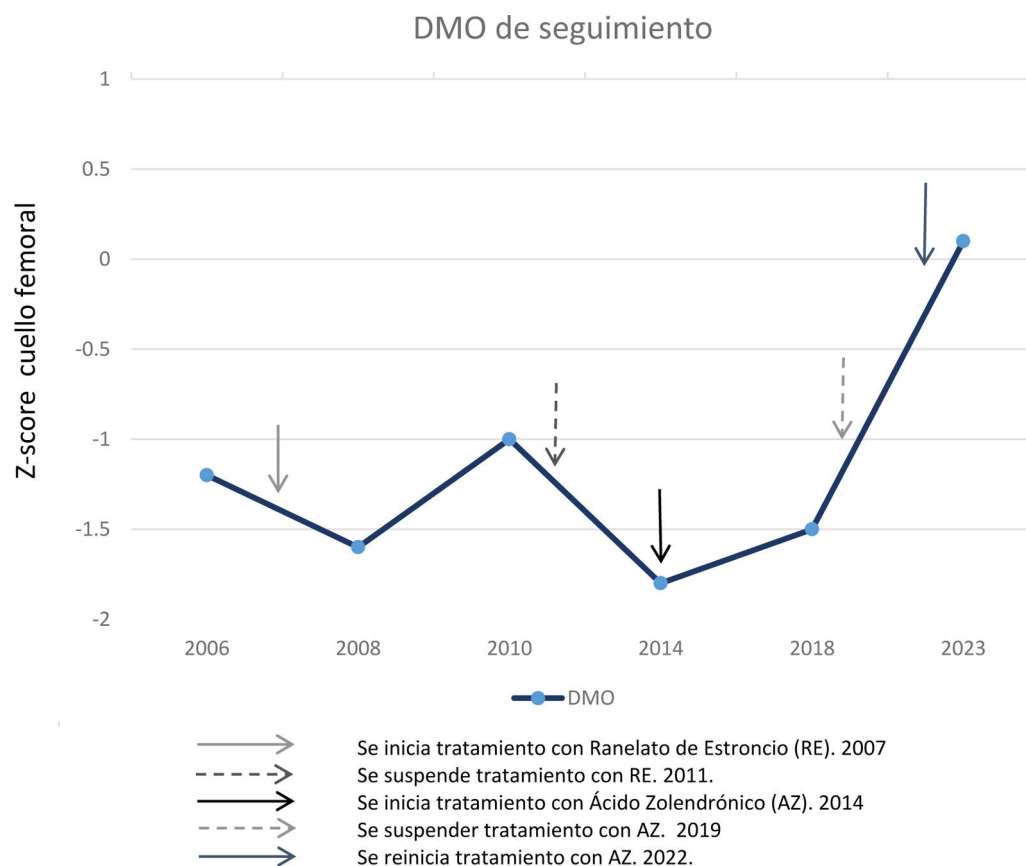


Figura 2 Evolución de la DMO, medida como Z-score en el cuello femoral.

*Debido a las fijaciones metálicas en columna, no es posible disponer de la DMO en esta localización.

rúrgica hasta en seis ocasiones, todas ellas resultantes de impactos y caídas de baja intensidad.

Durante su infancia recibió tratamiento con hormona de crecimiento y, posteriormente, desde los 17 hasta los 21 años (entre 2002 y 2006), fue tratada con ciclos de pamidronato intravenoso, lo cual resultó en una mejoría densitométrica.

Derivada al servicio de Endocrinología de la Unidad de Osteogénesis Imperfecta del Hospital Universitario de Getafe (HUGF; Madrid-España) en 2007, a la edad de 22 años.

En la exploración física destacaba: peso de 43,9 kg, talla de 136,5 cm IMC: 23 kg/m², escleras azules, sin dentinogénesis imperfecta, tórax estrecho con escoliosis grave. Hiperlaxitud ligamentosa en extremidades y deformidad en codo izquierdo.

Tras valoración inicial en nuestra unidad, se evidencia empeoramiento de la densidad mineral ósea (DMO) y fractura de fémur con dolor óseo tras cese de tratamiento en 2006, por lo que se decide comenzar tratamiento con ranelato de estroncio en 2007. Con este tratamiento presenta mejoría de la DMO, pero en 2011 se suspende el tratamiento debido a la alerta sanitaria que lo asoció con mayor riesgo de infarto de miocardio (fig. 2).

En marzo de 2014, a los 29 años de edad, se inicia tratamiento con ácido zolendrónico por empeoramiento en la DMO, aparición de nuevas fracturas de fémur, tibia y peroné izquierdos, que presentaron problemas de consolidación, y dolor óseo generalizado. Con dicho tratamiento mejora la

clínica de dolor, pero con escasa mejoría densitométrica (fig. 2).

A pesar de tratamiento activo, en 2017 la paciente presentó nueva fractura diafisaria de fémur derecho (tras una caída) que precisó intervención quirúrgica para enclavado intramedular, con importantes problemas de consolidación. En 2018 presentó nueva caída, con fractura de la cabeza del radio derecho y fractura en el cúbito proximal izquierdo, que fueron manejadas de forma conservadora (fig. 3).

En 2019, con 34 años y tras 5 años de administración de ácido zolendrónico, se acuerda con la paciente realizar descanso terapéutico y se interrumpe el tratamiento con zolendronato, habiendo recibido un total de 7 dosis de 4 mg (fig. 2).

En 2021 se solicitó nuevo estudio genético debido a que en el análisis anterior solo se habían examinado los genes *COL1A1* y *COL1A2*. Dado que se habían identificado nuevas variantes genéticas implicadas en la patogénesis de esta enfermedad, y considerando que cada año se describen otras variantes, se decidió ampliar el estudio genético mediante secuenciación masiva del exoma completo (kit xgen exome panel v1.0), filtrando el análisis para los genes incluidos en el panel de OI, identificándose, en heterocigosis, la variante patogénica c.-14C>T en el gen *IFITM5*, y dada la ausencia de afectación parental, se considera una mutación *de novo*, diagnóstica de OI tipo V.

En junio de 2022 se retoma tratamiento con ácido zolendrónico por clínica de astenia y dolor óseo generali-



Figura 3 Calcificación de la membrana interósea.

zado, manteniéndose dicho tratamiento hasta la actualidad (fig. 2).

Discusión

La OI tipo V fue descrita clínicamente por primera vez en el año 2000 como una condición no relacionada con variantes patogénicas en los genes del colágeno tipo 1 (*COL1A1*, *COL1A2*).

Esta forma de OI es causada por una variante patogénica autosómica dominante recurrente en la región 5'-UTR del gen transmembrana inducida por interferón 5 (*IFITM5*), que codifica la proteína BRIL (*Bone-restricted IFITM-like*), una proteína transmembrana inducida por interferón y restringida al hueso, que ejerce un papel positivo en la mineralización de los osteoblastos. La variante patogénica reportada es casi invariablemente c.-14C>T en heterocigosis; sin embargo, recientemente se ha documentado un caso con la variante c.119C>T, asociada a una forma grave de la enfermedad⁶.

Supone aproximadamente el 5% de los diagnósticos de OI. Aunque con gran heterogeneidad clínica, la mayor parte de los pacientes presentan una forma moderada-grave de OI.

La OI tipo V presenta características clínicas y radiológicas que la distinguen de las variantes clásicas de OI (tipos I-IV). Aunque todas comparten la predisposición a fracturas óseas frecuentes, que ocurren con traumas mínimos, difieren en características clave.

Los tipos I y IV suelen estar asociados a escleras azules y a dentinogénesis imperfecta. La tipo V se caracteriza por escleras de color normal y generalmente no suelen presentar afectación dental⁷.

En la OI tipo V es frecuente encontrar manifestaciones radiológicas como la calcificación de la membrana interósea (fig. 3), que se manifiesta como una banda metafisaria hiperdensa en el antebrazo que provoca una pronación-supinación gravemente limitada^{5,6,8} y la formación de callos hiperplásicos después de fracturas o después de una cirugía traumática. Las luxaciones de la cabeza radial son un hallazgo frecuente, y la escoliosis está presente en aproximadamente dos tercios de los casos. Además, la mine-

ralización ósea puede ser excesiva, lo que afecta a la forma y a la resistencia de los huesos y puede llevar a fracturas atípicas que son menos predecibles y a menudo más resistentes a tratamientos convencionales.

Antes de conocer la naturaleza de esta forma de OI, algunos pacientes eran diagnosticados erróneamente de osteosarcomas⁷.

Nuestra paciente presenta escleras azules, dentina normal y no presenta luxaciones de la cabeza del radio. Como se mencionó anteriormente, aunque en este tipo de OI los pacientes suelen tener escleras de color normal o ligeramente coloreadas, es importante reconocer que, en muchas condiciones genéticas, puede haber variabilidad individual en la presentación clínica, lo que explica por qué algunas personas con OI tipo V podrían mostrar este rasgo inusual.

Es importante destacar que los síntomas y la gravedad de la enfermedad pueden diferir significativamente entre los pacientes, incluso dentro de la misma familia. Aunque la OI a menudo se diagnostica en la infancia, debido a fracturas frecuentes y características como escleras azules, algunas formas de OI pueden manifestarse más tarde en la vida, incluso en adultos, donde los síntomas pueden ser sutiles y pasar desapercibidos. Esta variabilidad puede incluir fracturas recurrentes, dolor óseo y problemas dentales, que podrían no asociarse inicialmente con OI. Reconocer estas presentaciones en adultos es crucial, ya que puede ayudar a identificar casos no diagnosticados y proporcionar un diagnóstico adecuado, lo que a su vez permite un mejor manejo y tratamiento de la enfermedad⁹.

En cuanto a la terapia farmacológica, aunque no existe tratamiento específico, los bifosfonatos (BP) han sido los fármacos más usados para contrarrestar los efectos sistémicos generales de la OI. Está claramente establecido su efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea en estos pacientes. Más controvertido es el efecto de los BP sobre la incidencia de fracturas, aunque existe acuerdo en un probable efecto beneficioso en cuanto a disminución del número de fracturas por paciente (debe asumirse que los pacientes seguirán fracturándose). Los BP administrados por vía intravenosa tienen efectos positivos sobre el dolor y la calidad de vida⁹⁻¹³.

Sin embargo los BP no mejoran la conectividad del tejido óseo, tienen una larga vida media en el hueso y no se conocen los efectos de su uso prolongado a largo plazo.

A día de hoy, no disponemos de datos sobre el uso de BP en pacientes con OI tipo V y se desconoce su efecto sobre los callos óseos hiperplásicos^{14,15}. Se ha especulado que la respuesta a los BP en estos pacientes puede ser peor de la esperada debido a que su patogénesis es diferente de la de otros tipos¹⁵.

Otros fármacos estudiados en OI, como teriparatida, solo han demostrado efectos positivos en pacientes con OI tipo I¹⁶⁻¹⁸.

Por otro lado, la rehabilitación y la fisioterapia se han considerado parte del tratamiento de la OI tipo V, ya que mejoran la calidad de vida y la funcionalidad al fortalecer los músculos y proteger las articulaciones, reduciendo así el riesgo de fracturas. Estos programas contribuyen a mantener el rango de movimiento, especialmente en las extremidades afectadas por calcificación, y ayudan a prevenir deformidades y mejorar la postura. Además, la fisioterapia fomenta la independencia funcional mediante ejercicios que mejoran

la coordinación y el equilibrio, lo que facilita la realización de tareas diarias de forma segura. También aporta beneficios emocionales, ya que el progreso en el tratamiento incrementa la autoestima y la motivación del paciente¹⁹.

Un programa de rehabilitación y fisioterapia junto con la atención multidisciplinaria no solo minimiza las complicaciones físicas, sino que permite llevar una vida más activa y plena, puede ayudar al paciente con el manejo del dolor y la independencia funcional, mejorar la fuerza y la resistencia, y prevenir la deformidad y mejorar la calidad de vida del paciente²⁰.

Por lo tanto, diagnosticar la OI tipo V y diferenciarla de otras variantes es crucial para ofrecer un manejo clínico adecuado, ya que esta forma presenta características únicas, como calcificaciones anómalas y callos hipertróficos, que requiere un manejo especializado, especialmente en intervenciones quirúrgicas. Además, la OI tipo V está vinculada a una mutación en el gen *IFITM5*, distinta de las mutaciones en los genes del colágeno tipo 1 presentes en los tipos I-IV, lo que afecta la respuesta a tratamientos como los BP. Un diagnóstico preciso evita confusiones con otras patologías, como el osteosarcoma, y permite proporcionar un seguimiento adecuado, asesoramiento genético y tratamiento personalizado, optimizando así el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Conclusión

La OI tipo V es una forma distintiva y compleja de displasia esquelética que se caracteriza por la fragilidad ósea y la variabilidad clínica en su presentación. A diferencia de los tipos clásicos de OI, la OI tipo V es causada por una mutación en el gen *IFITM5*, lo que resalta la heterogeneidad genética del trastorno. Este tipo de OI no solo afecta la estructura del colágeno, sino también el metabolismo óseo, resultando en manifestaciones clínicas únicas, como la calcificación de la membrana interósea y la formación de callos óseos hiperplásicos.

El diagnóstico oportuno es crucial, especialmente en adultos que pueden haber sido erróneamente diagnosticados o no diagnosticados previamente. La identificación de la mutación patogénica a través de estudios genéticos permite establecer un manejo adecuado que incluye tratamientos farmacológicos, como los bifosfonatos, y un enfoque multidisciplinario que integra la rehabilitación y la fisioterapia. Estos tratamientos son fundamentales no solo para mejorar la densidad ósea y prevenir fracturas, sino también para optimizar la calidad de vida y la funcionalidad del paciente.

A medida que se avanza en la comprensión de esta condición, es vital aumentar la concienciación sobre las características clínicas de la OI tipo V y la importancia de un enfoque personalizado en el tratamiento. Con un manejo adecuado, los pacientes pueden llevar vidas más activas con mejor calidad de vida, a pesar de los desafíos que presenta esta enfermedad. En resumen, la OI tipo V ilustra la necesidad de un diagnóstico preciso y un tratamiento integral para mejorar el bienestar general de quienes la padecen.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: Mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types. *Endocr Rev.* 2022;43:61–90, <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnab017>.
- Cho T-J, Lee K-E, Lee S-K, Song SJ, Kim KJ, Jeon D, et al. A single recurrent mutation in the 5'-UTR of *IFITM5* causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Hum Genet.* 2012;91:343–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.06.005>.
- Tan Z, Shek HT, Dong Z, Feng L, Zhou Y, Yin S, et al. Retrospective analyses of clinical features in 28 Chinese patients with type V osteogenesis imperfecta: New perspectives in an old issue. *Osteoporos Int.* 2023;34:369–77, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-022-06581-x>.
- Maranda V, Gaumont M-H, Moffatt P. The osteogenesis imperfecta type V mutant *BRIL/IFITM5* promotes transcriptional activation of *MEF2*, *NFATc*, and *NR4A* in osteoblasts. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2148, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23042148>.
- Kim O-H, Jin D-K, Kosaki K, Kim J-W, Cho SY, Yoo WJ, et al. Osteogenesis imperfecta type V: Clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients. *Am J Med Genet A.* 2013;161:1972–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36024>.
- Hoyer-Kuhn H, Semler O, Garbes L, Zimmermann K, Becker J, Wollnik B, et al. A nonclassical *IFITM5* mutation located in the coding region causes severe osteogenesis imperfecta with prenatal onset. *J Bone Miner Res.* 2014;29:1387–91, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2156>.
- Hui PKT, Tung JYL, Lam WWM, Chau MT. Osteogenesis imperfecta type V. *Skeletal Radiol.* 2011;40:1633–1633, <http://dx.doi.org/10.1007/s00256-011-1236-x>.
- Zheng W-B, Hu J, Zhang J, Yang Z, Wang O, Jiang Y, et al. Specific characteristic of hyperplastic callus in a larger cohort of osteogenesis imperfecta type V. *Calcif Tissue Int.* 2022;110:451–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-021-00932-2>.
- Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2003;18:126–30, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.126>.
- Pavón de Paz I, Rosado Sierra JA, Pérez Blanco C, Modroño Móstoles N, Guijarro de Armas G, Navea Aguilera C. Efectos agudos y a largo plazo del tratamiento con zolendronato en pacientes adultos con osteogénesis imperfecta. Estudio español observacional con 5 años de seguimiento. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66:108–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.015>.
- Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:120–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-010-9383-y>.
- Xu X-J, Ma D-D, Lv F, Wang J-Y, Liu Y, Xia W-B, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract.* 2016;22:1267–76, <http://dx.doi.org/10.4158/EP151184.OR>.
- Liu W, Lee B, Nagamani SCS, Nicol L, Rauch F, Rush ET, et al. Approach to the patient: Pharmacological therapies for fracture risk reduction in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108:1787–96, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad035>.
- Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepień KL, Galicka A, Gawron K, et al. Osteogenesis imperfecta: Current and prospective therapies. *Biomolecules.* 2021;11:1493, <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101493>.
- Ranganath P, Stephen J, Iyengar R, Phadke SR. Worsening of callus hyperplasia after bisphosphonate treatment in type V osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2016;53:250–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-016-0830-3>.

16. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int.* 2013;93:448–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-013-9770-2>.
17. Leali PT. Efficacy of teriparatide vs neridronate in adults with osteogenesis imperfecta type I: A prospective randomized international clinical study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14:153, <http://dx.doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.153>.
18. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2014;124:491–8, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI71101>.
19. Cho T-J, Ko JM, Kim H, Shin H-I, Yoo WJ, Shin CH. Management of osteogenesis imperfecta: A multidisciplinary comprehensive approach. *Clin Orthop Surg.* 2020;12:417, <http://dx.doi.org/10.4055/cios20060>.
20. Nangliya RM, Jain DS, Saklecha AV, Patil DS. Effect of physiotherapy rehabilitation on osteogenesis imperfecta with a midshaft tibial fracture in the 11-year-old patient: A case report. *Pan Afr Med J.* 2022;43:201, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2022.43.201.34702>.