

Presentación caso clínico

Societat Catalana de Reumatologia

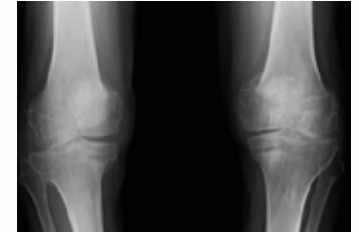
5 de Febrero de 2016

Águeda Prior

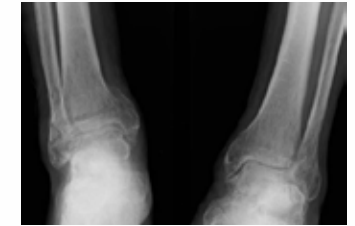
Residente de 3^{er} año del HGTiP



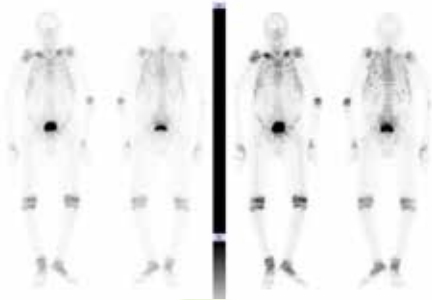
- ü Varón de 73 años
- ü Dolor óseo crónico



- ü Fracturas múltiples en localizaciones atípicas



- ü Estudio metabolismo fosfo-cálcico normal
- ü Gammapatía monoclonal de significado incierto



- ü GGO y biopsia ósea compatibles con osteomalacia

¿ Será osteomalacia?

Causas de osteomalacia

Osteomalacia debida a un trastorno del metabolismo de la vitamina D

- Falta de exposición solar o de aporte exógeno de vitamina D
- Malabsorción de la vitamina D
 - Enfermedad gástrica o intestinal, derivación yeyuno-ileal
 - Enfermedad hepática
 - Tratamiento con colestiramina
 - Colestasis
- Déficit de 25-hidroxicolecalciferol
 - Hepatopatía crónica
- Aumento del catabolismo de la vitamina D
 - Tratamiento antiepiléptico
- Déficit de 1-hidroxilación de la vitamina D
 - Insuficiencia renal crónica
 - Déficit congénito de 1- α -hidroxilasa (raquitismo VDDR tipo I)
- Pérdida renal de 25-hidroxicolecalciferol
 - Síndrome nefrótico
- Anomalías del receptor de la vitamina D
 - Raquitismo con déficit de 1,25(OH)₂D (raquitismo tipo II)

Osteomalacias secundarias

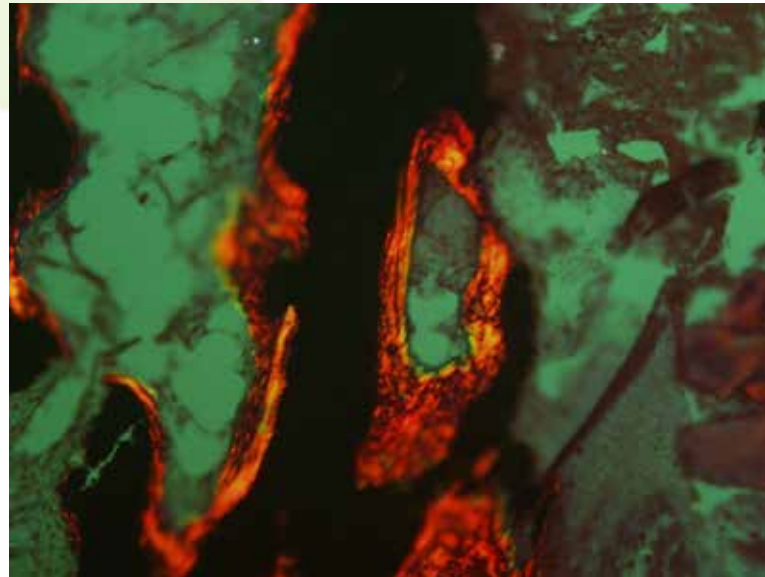
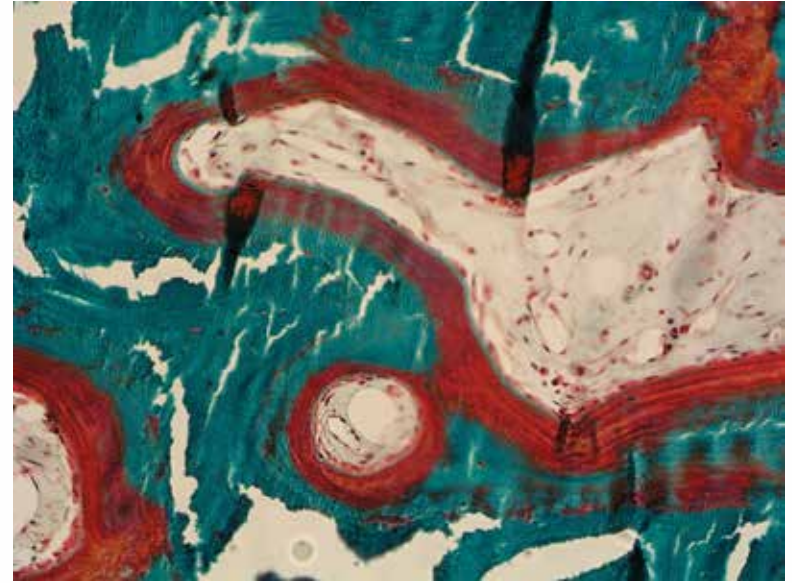
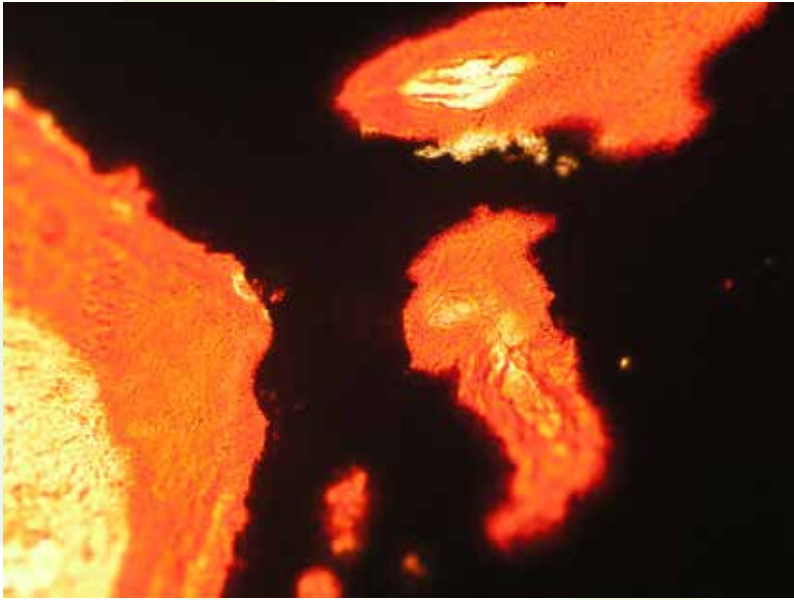
- Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos
 - Congénita (raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X recesivo, raquitismo hipofosfatémico autosómico, raquitismo hipofosfatémico familiar)
 - Adquirida (neoplasia fibrosa)
 - Inducida (osteomalacia tumoral, disfunción del túbulo rector, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal), tratamiento con hierro intravenoso, tratamiento antirretroviral
- Depleción de fosfato
 - Baja ingestión de fosfato asociada a la toma de antiácidos no absorbibles

Otras causas de osteomalacia

- Acidosis metabólica ureterosigmoidostomía, acidosis tubular renal
- Asociadas a tratamiento farmacológico compuestos fluorados, bisfosfonatos, aluminio
- Hipofosfatasa
- Fibrogénesis imperfecta
- Osteomalacia axial

Revisión de la biopsia ósea

- ü Trabéculas óseas revestidas de osteoide no mineralizado con grosor por encima de la normalidad (>4 lamelas)
- ü Con luz polarizada el osteoide muestra una disposición desorganizada (no laminar)



Clínica y laboratorio



Imágenes



Histología



Diagnóstico

FIBROGÉNESIS IMPERFECTA

Fibrogénesis imperfecta

- ü Enfermedad ósea **rara, adquirida** y de etiología desconocida
- ü El tejido óseo adulto es reemplazado por **colágeno defectuoso**
 - à estructura desorganizada, deformidad y fracturas
- ü Descrita en 1950 por Baker y Turnbull
- ü Descritos en la literatura 25 casos hasta la actualidad

Características clínicas y de laboratorio

- ü **Dolor óseo** y debilidad muscular generalizada
- ü **Fracturas patológicas** múltiples en localizaciones atípicas
- ü **Valores normales** de calcio/fosfato/vitamina D/PTH
- ü Elevación de **marcadores de formación y resorción ósea**
- ü 8 casos descritos con GMSI



- **Engrosamiento trabecular**
- **Esclerosis parcheada**
- **Calcificaciones periarticulares y en entesis**



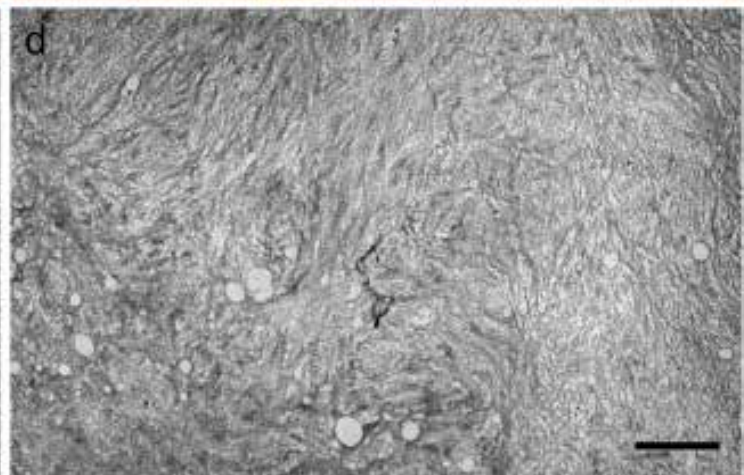
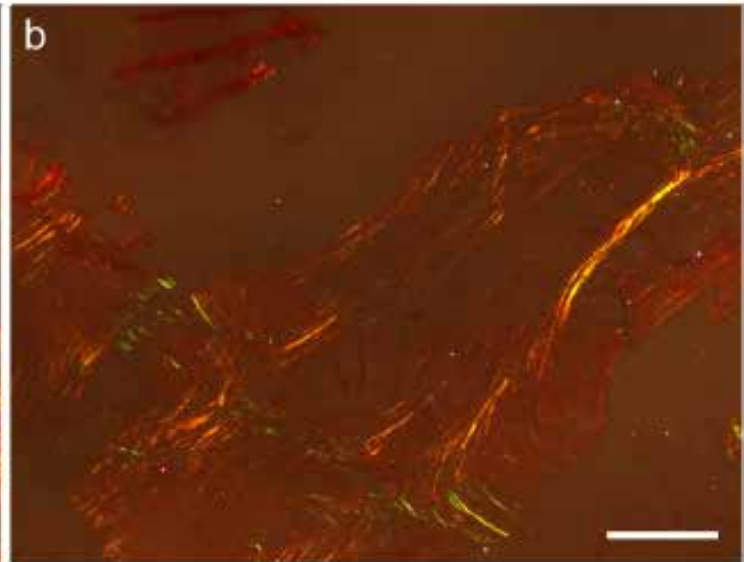
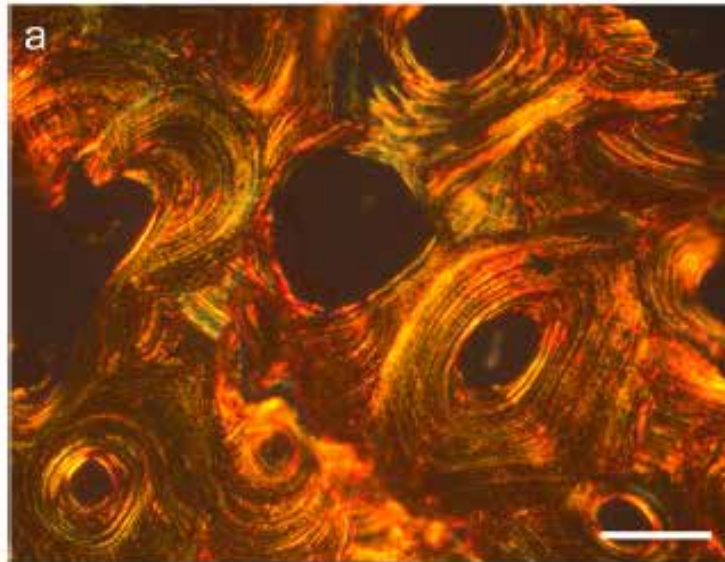
Lang et al. Bone. 1986;7:237-246

Carr et al. J Bone Joint Surg Br. 1995;77:820-9



Características histológicas

- ü **Osteoide de mayor grosor** y con defectos de mineralización
- ü **Pérdida de la birrefringencia** en el hueso decalcificado
- ü Hueso lamelar sustituido por colágeno con patrón **desorganizado y caótico**



Tratamientos empleados

- ü Derivados Vit D (7 casos)
- ü Testosterona (2 casos)
- ü Glucocorticoides (3 casos)
- ü Dihidrotestosterona (2 casos)
- ü Melfalán/prednisona (5 casos)
- ü Bifosfonatos (2 casos)
- à Buena respuesta 2
- ü Calcitonina (2 casos)
- ü Plasmaféresis (1 caso)
- ü Fluoruro sódico (1 caso)
- à Buena respuesta

Caso	Edad	Sexo	Localización del dolor	Proteino-grama	Rx	Histología	Tto	Ref
1	56	M	Caderas/tronco	NC	Fx cuello fémur y costillas	Arquitectura ósea alterada	NC	Backer and Turnbull (1950)
2	64	H	Costal	NC	Fx múltiples costillas/cúbito/trocánter	Hueso muy frágil y blando	NC	Backer and Turnbull (1950) y Golding (1968)
3	56	H	Hombros/codos/rodillas	NC	Engrosamiento trabéculas, Fx olécranon	Matriz ósea anormal con calcificaciones	VitD y TST	Baker et al (1966)
4	67	H	Espalda/caderas/rodillas	NC	Engrosamiento trabéculas, Fx húmero distal	Osteoide en exceso	TST	Thomas and Moore (1969)
5	51	H	Piernas/pelvis	NC	Aumento del diámetro de los huesos	Pérdida de la birrefringencia	NC	Frame et al (1971)
6	56	H	Espalda/caderas/hombros	NC	Engrosamiento trabéculas/múltiples Fx	Pérdida de la birrefringencia	Pred, calcio, vitD	Golde et al (1971)
7	38	H	Generalizado	NC	Engrosamiento trabéculas	Osteoide en exceso, pérdida de birrefringencia	NC	Camus et al (1975)
8	12	M	Sin dolor	NC	Engrosamiento trabéculas	Osteoide en exceso, pérdida de birrefringencia	NC	Camus et al (1975)
9	66	M	Generalizado	NC	Engrosamiento trabéculas/múltiples Fx	Fibrillas de colágeno anormales	VitD y DHT	Swan et al (1976)
10	NC	H	Espalda/rodillas	NC	Engrosamiento trabéculas	NC	NC	Christmann et al (1981)
11	67	M	Cervical	NC	Engrosamiento trabéculas	NC	NC	Christmann et al (1981)
12	56	H	Generalizado	NC	Engrosamiento trabéculas	Pérdida birrefringencia/alt de mineralización	Calcitonina, DHT, BF	Pinto et al (1981)

Caso	Edad	Sexo	Localización del dolor	Proteino-grama	Rx	Histología	Tto	Ref
13	71	M	Hombros/muslos	GMSI	Engrosamiento trabéculas/ Fx costillas	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Prednisona	Stoddart et al (1984)
14	68	H	Generalizado	NC	Engrosamiento trabéculas	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Melfalan+Pred	Ali et al (1985)
15	70	M	Tobillos/caderas/ rodillas	GMSI	Engrosamiento trabéculas/múltiples Fx	Exceso de osteoide poco calcificado	NC	Connor (1985)
16	57	M	Espalda/caderas	NC	Desmineralización difusa	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	NaFI, calcitonina	Lang et al (1986)
17	49	H	Costillas	GMSI	Engrosamiento trabéculas	Hueso desmineralizado, sin birrefringencia	VitD, Melfalan+pred	Carr et al (1995)
18	64	M	Espalda	GMSI	Engrosamiento trabéculas	Hueso desmineralizado, sin birrefringencia	VitD, Melfalan+pred	Carr et al (1995)
19	56	M	Sin dolor	GMSI	Engrosamiento trabéculas	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Melfalan, vitD	Lafage-Proust et al (1996)
20	53	H	Lumbar	NC	Osteopenia en red de pesca	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	NC	Wang et al (1999)
21	44	M	Piernas	NC	Osteopenia con engrosamiento trabéculas	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	NC	Wang et al (1999)
22	40	H	Lumbar	GMSI	Osteopenia con engrosamiento trabéculas	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Melfalan	Wang et al (1999)
23	40	H	Espalda	NC	Aumento densidad/engrosamiento trabéculas	Pérdida birrefringencia/alt de mineralización	VitD, pred	Sissons et al (2000)
24	59	H	Lumbar e inguinal	GMSI	Múltiples Fx vertebrales	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Vit D, BF	Coursey et al (2007)
25	63	H	Lumbar	GMSI	Engrosamiento trabéculas/múltiples Fx	Exceso de osteoide/falta de birrefringencia	Plasmaféresis	Bakos et al (2014)

Evolución del paciente

- ü Se inició tto con Melfalán 2mg + Prednisona 90mg 4 días al mes
- ü Ha mejorado del dolor en EESS y tronco con 4 dosis
- ü Pendiente de completar 6 meses para repetir estudio de metabolismo óseo y GGO para decidir continuidad o cambio terapéutico (plasmaféresis)



Conclusiones

- Es una entidad rara posiblemente infradiagnosticada
- Dolor óseo crónico, múltiples fracturas, un patrón radiológico típico y GMSI
- Requiere una biopsia ósea
- Ningún tratamiento ha demostrado su eficacia
 - ü Melfalán con prednisona y plasmaféresis

Bibliografía (1)

1. Bakos B, Lukáts Á, Lakatos P, Györi G, Tremmel A, Takács I. Report on a case of fibrogenesis imperfecta ossium and a possible new treatment option. *Osteoporos Int.* 2014;25:1643-6.
2. Epperla N, McKiernan FE, Kenney CV. Radiographic findings in Waldenström's macroglobulinemia resembling fibrogenesis imperfecta ossium (FIO): a case report . *Skeletal Radiol.* 2014;43:381-5.
3. Coursey C, Weber T, Dodd L, Martinez S. Fibrogenesis imperfecta ossium: MR imaging of the axial and appendicular skeleton and correlation with a unique radiographic appearance. *Skeletal Radiol.* 2007;36:1077-84.
4. Sissons HA. Fibrogenesis imperfecta ossium (Baker's disease): a case studied at autopsy. *Bone.* 2000;27:865-73.
5. Wang CS, Steinbach LS, Campbell JB, Hayashi G, Yoon ST, Johnston JO. Fibrogenesis imperfecta ossium: imaging correlation in three new patients. *Skeletal Radiol.* 1999;28:390-5.
6. Lafage-Proust M, Schaefferbeke T, Dehais J. Fibrogenesis imperfecta ossium: ineffectiveness of melphalan. *Calcif Tissue Int.* 1996;59:240-4.
7. Carr AJ, Smith R, Athanasou N, Woods CG. Fibrogenesis imperfecta ossium. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:820-9.
8. Ralphs JR, Stamp TC, Dopping-Hepenstal PJ, Ali SY. Ultrastructural features of the osteoid of patients with fibrogenesis imperfecta ossium. *Bone.* 1989;10:243-9.
9. Lang R, Vignery AM, Jensen PS. Fibrogenesis imperfecta ossium with early onset: observations after 20 years of illness. *Bone.* 1986;7:237-46.
10. Connor R. Case of the Season. Fibrogenesis imperfecta ossium. *Semin Roentgenol.* 1985;20:325-6
11. Stamp TC, Byers PD, Ali SY, Jenkins MV, Willoughby JM. Fibrogenesis imperfecta ossium: remission with melphalan. *Lancet.* 1985;9:582-3.

Bibliografía (2)

12. Byers PD, Stamp TC, Stoker DJ. Case report 296. Fibrogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol.* 1985;13:72-6.
13. Stoddart PG, Wickremaratchi T, Hollingworth P, Watt I. Fibrogenesis imperfecta ossium. *Br J Radiol.* 1984;57:744-51.
14. Pinto F, Bonucci E, Mezzelani P, Cetta G, De Sandre G. Fibrogenesis imperfecta ossium (clinical, biochemical and ultrastructural investigations). *Ital J Orthop Traumatol.* 1981;7:371-85.
15. Christmann D, Wenger JJ, Dosch JC, Schraub M, Wackenheim A. Axial osteomalacia. Comparative analysis with fibrogenesis imperfecta ossium. *J Radiol.* 1981;62:37-41.
16. Swan CH, Shah K, Brewer DB, Cooke WT. Fibrogenesis imperfecta ossium. *Q J Med.* 1976;45:233-53.
17. Camus JP, Perie G, Brocheriou C, Crouzet J, Prier A, Cros F. Fibrogenesis imperfecta ossium. Study of 2 cases in the same family. *Ann Med Interne (Paris).* 1975;126:583-9.
18. Frame B, Frost HM, Pak CY, Reynolds W, Argen RJ. Fibrogenesis imperfecta ossium. A collagen defect causing osteomalacia. *N Engl J Med.* 1971;30:769-72.
19. Stanley P, Baker SL, Byers PD. Unusual bone trabeculation in a patient with macroglobulinaemia simulating fibrogenesis imperfecta ossium. *Br J Radiol.* 1971;44:305-13.
20. Golde D, Greipp P, Sanzenbacher L, Gralnick HR. Hematologic abnormalities in fibrogenesis imperfecta ossium. *J Bone Joint Surg Am.* 1971;53:365-70.
21. Golding FC. Fibrogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br.* 1968;50:619-22.
22. Baker SL, Dent CE, Friedman M, Watson L. Fibrogenesis imperfecta ossium. *J Bone Joint Surg Br.* 1966;48:804-25.
23. Baker SL. Fibrogenesis imperfecta ossium; a generalised disease of bone characterised by defective formation of the collagen fibres of the bone matrix. *J Bone Joint Surg Br.* 1956;38-B:378-417.

¡MUCHAS GRACIAS!

