

Comunicaciones orales

SESIÓN 2

8. Respuesta al tratamiento de la osteoporosis y sistema inmune: un análisis proteómico

Real A del, Giordia S, Sañudo C, García Ibarbia C, Martín A, Corrales F, Riancho JA
 Hospital U.M. Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL. Santander

Diferentes tratamientos frente a la osteoporosis inducen un cambio favorable en el remodelado óseo que finalmente se traduce en un aumento de la densidad mineral y la resistencia del esqueleto. Ello tiene reflejo en cambios en los marcadores séricos del recambio, como el PINP y el CTX. Sin embargo, estos tratamientos probablemente influyen en otros muchos mediadores y marcadores.

El objetivo de este estudio fue avanzar en el conocimiento de los elementos asociados en la respuesta a esos tratamientos, mediante un análisis general del proteoma sérico.

Para ello analizamos 14 pacientes con osteoporosis, basalmente y a los 6 meses de tratamiento con teriparatida (n=10) o denosumab (n=4). Se obtuvieron muestras de suero, que se analizaron en paralelo (pre- y post-tratamiento) mediante nano-cromatografía líquida acoplada a espectrometría

de masas de alta resolución en un QTOF 5600 (SCIEX). Los datos de la espectrometría se analizaron con Mascot frente a la base UniProtKB y después se aplicaron varios filtros de control de calidad de la identificación de péptidos (FDR<0.02) y su cuantificación (FDR<0.05). Se realizó un análisis de las vías en las que estaban implicadas las proteínas diferenciales antes y después del tratamiento (FDR<0,05) mediante el programa Reactome, tras eliminar las más abundantes en suero y que pueden ser causantes de señales inespecíficas (queratinas, lipoproteínas).

En el grupo tratado con teriparatida se identificaron 28 proteínas con diferencias significativas antes y después del tratamiento. Se observó un enriquecimiento significativo en varias vías, incluyendo la del IGF-1 (FDR 3x10-3) y las de la inmunidad innata (FDR 2x10-8). En cuanto a los tratados con denosumab, se encontraron diferencias significativas en la concentración de 10 proteínas, que estaban también sobrerrepresentadas en las vías relacionadas con la inmunidad innata y la cascada del complemento (FDR 8x10-3).

Estos resultados, deberán ser confirmados en estudios más amplios, pero sugieren una participación de la respuesta inmune innata en la respuesta a los fármacos anti-osteoporóticos.

9. Eficacia y seguridad de romosozumab en pacientes europeos: un sub-análisis del estudio aleatorizado de fase 3 FRAME

Langdahl B¹, Hofbauer LC², Ferrari S³, Wang Z⁴, Fahrleitner Pammer A⁵, Gielen E⁶, Lakatos P⁷, Czerwinski E⁸, Jódar Gimeno E⁹, Timoshanko J¹⁰, Oates M⁴, Libanati C¹¹

1 Hospital Universitario de Aarhus. Aarhus (Dinamarca); 2 Technische Universität Dresden. Dresden (Alemania); 3 Hospital Universitario de Ginebra. Ginebra (Suiza); 4 Amgen Inc. Thousand Oaks (Estados Unidos); 5 Universidad Médica de Graz, Graz (Austria); 6 Hospital Universitario Lovaina. Lovaina (Bélgica); 7 Universidad Semmelweis, Budapest (Hungría); 8 Universidad Jagiellonian. Cracovia (Polonia); 9 Hospitales Universitarios Quirón Salud. Madrid (España); 10 UCB Pharma. Slough (Reino Unido); 11 UCB Pharma. Bruselas (Bélgica)

Introducción: Los resultados del estudio FRAME y de extensión (NCT01575834) de romosozumab (Romo) para el tratamiento de la osteoporosis (OP) postmenopáusica (PM) mostraron reducciones significativas en las fracturas vertebrales (V) y clínicas (fx). Este análisis retrospectivo evaluó la eficacia y la seguridad de Romo frente a placebo (PBO) en mujeres incluidas en Europa (UE).

Materiales y métodos: Las mujeres PM con OP en cadera fueron aleatorizadas 1:1 a Romo 210 mg o PBO mensualmente durante 12 meses, seguido de denosumab (Dmab) 60 mg cada 6 meses durante 36 meses en ambos grupos. Evaluamos el cambio porcentual medio de mínimos cuadrados desde el inicio en la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (LS), cadera total (TH) y cuello femoral (FN), los resultados de fracturas y acontecimientos adversos (AA). Las fracturas vertebrales (Vfx) se evaluaron mediante radiografías basales y anuales y se analizaron mediante regresión logística; otros tipos de fx se capturaron en el momento del acontecimiento y se analizaron mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: 3.013/7.180 pacientes (42%) se incluyeron en la UE (1.494 Romo; 1.519 PBO). La incidencia de todos los tipos de fx fue menor en los pacientes tratados con Romo en comparación con PBO a los 12 meses y los pacientes tratados con Romo→Dmab en comparación con PBO→Dmab a los 36 meses (tabla). Se observaron reducciones similares a los 24 meses. El cambio desde basal de la DMO fue mayor en los pacientes tratados con Romo en comparación con PBO a los 12 meses y en los pacientes tratados

con Romo→Dmab en comparación PBO→Dmab a los 36 meses para LS (diferencias mes 12/36: 12,3%/10,1%), TH (5,2%/4,6%) y FN (5,0%/4,5%) (p<0,001 en todos los casos). La incidencia de AA y acontecimientos cardiovasculares graves fue similar entre los grupos en todo momento.

Conclusiones: En pacientes de la UE, el tratamiento con Romo resultó en una reducción temprana y continua del riesgo para todos los tipos de fx mayor.

Tabla. Resultados de las fracturas

| | PBO→Dmab (N=1519) n (%) | Romo→Dmab (N=1494) n (%) | Posibilidad relativa/Cociente de riesgos instantáneos* (IC del 95%) |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|
| Nuevas fx vertebrales | | | |
| Mes 12 | 29/1368 (2,1) | 6/1338 (0,4) | 0,21 (0,09–0,52) |
| Mes 36 | 44/1371 (3,2) | 13/1341 (1,0) | 0,30 (0,16–0,57) |
| Fx clínicas | | | |
| Mes 12 | 54 (3,6) | 21 (1,4) | 0,39 (0,24–0,65) |
| Mes 36 | 107 (7,0) | 64 (4,3) | 0,61 (0,45–0,83) |
| Fx no vertebrales | | | |
| Mes 12 | 45 (3,0) | 21 (1,4) | 0,47 (0,28–0,79) |
| Mes 36 | 97 (6,4) | 63 (4,2) | 0,66 (0,48–0,91) |
| Fx cadera | | | |
| Mes 12 | 9 (0,6) | 3 (0,2) | 0,34 (0,09–1,27) |
| Mes 36 | 18 (1,2) | 8 (0,5) | 0,47 (0,20–1,07) |
| MOF | | | |
| Mes 12 | 42 (2,8) | 14 (0,9) | 0,34 (0,19–0,62) |
| Mes 36 | 85 (5,6) | 46 (3,1) | 0,55 (0,39–0,79) |

*Incidencia de Vfx presentada como posibilidad relativa; todos los demás tipos de fx se presentan como cociente de riesgos instantáneos. IC, intervalo de confianza; fx: fractura; MOF: fractura osteoporótica mayor; Vfx: fractura vertebral.

10. El cilio primario y el receptor 1 de la parathormona (PTH1R) en osteocitos son necesarios para la comunicación osteocito-osteoclasto

Tirado Cabrera I, Martín Guerrero E, Heredero Jiménez S, Ardura JA, Rodríguez de Gortázar A

Laboratorio de Fisiopatología Ósea. Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Facultad de Medicina. Universidad CEU San Pablo. Madrid

El receptor 1 de la parathormona (PTH1R) es diana de tratamientos anti osteoporóticos, y puede ser activado por estimulación mecánica en osteocitos además de por sus ligandos PTH y PTHrP. La falta de carga mecánica provoca que los osteocitos sean más susceptibles de morir por apoptosis y, en estas condiciones, reclutan precursores osteoclastos, que, tras su activación, inician la resorción ósea. Este mecanismo es responsable de la pérdida de masa ósea por la falta de actividad física o microgravedad. Por otro lado, nuestro grupo recientemente ha demostrado que el cilio primario es necesario para ciertas acciones osteogénicas del PTH1R en células óseas. En este trabajo hipotetizamos que PTH1R forma un complejo de señalización en el cilio primario que resulta esencial para la comunicación entre osteocitos y osteoclastos mediada por mecanotransducción. Osteocitos MLO-Y4 se estimularon mecánicamente o con la PTHrP (1-37) y se trataron con siRNA e inhibidores específicos con el fin de desentrañar las vías

implicadas en la estimulación del PTH1R en estas células. Se obtuvieron los medios condicionados (MC) y se utilizaron para realizar un análisis proteómico además de para estudiar sus efectos sobre la migración y diferenciación de precursores osteoclastos. Tanto FF como el tratamiento con PTHrP en osteocitos frena el reclutamiento de preosteoclastos así como su diferenciación. La inhibición del cilio primario y del PTH1R (o las vías de hedgehog, PKA o PKC) revirtió estos efectos. Tras el análisis proteómico de los medios condicionados de osteocitos se identificaron 1.323 proteínas. Un total de 22 proteínas estaban relacionadas con procesos inflamatorios o con el reclutamiento de precursores osteoclastos, como CXCL5 e IL-6. Los datos mostraron que el FF inhibe la secreción de CXCL5, pero no la de IL-6. Sin embargo, el silenciamiento del PTH1R indujo la secreción de IL-6, sin afectar a la del CXCL5. Mediante el uso de anticuerpos neutralizantes observamos que anti-IL6 revirtió los efectos de la inhibición del cilio y PTH1R, mientras que el anti-CXCL-5 solo revirtió los efectos en condiciones estáticas. Estos hallazgos indican que tanto el cilio primario como el PTH1R en el osteocito son necesarios para la correcta comunicación con osteoclastos y ponen de manifiesto que la estimulación mecánica inhibe el reclutamiento y diferenciación de osteoclastos a través de CXCL-5, mientras que la activación del PTH1R regula los osteoclastos a través de la IL-6.

11. Resultados tras 18 meses de la puesta en marcha del proyecto de control de fractura de cadera osteoporótica

Campos Fernández C, Rueda Cid A, Molina Almela C, Pastor Cubillo MD, Calvo Català J

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Hospital General Universitario de Valencia

Introducción: La osteoporosis (OP) es una enfermedad infratratada, por lo que consideramos indispensable controlar y tratar a todos los pacientes que ingresan en nuestro hospital por fractura de cadera por fragilidad.

Objetivo: Evaluar tras 18 meses, la presencia de nuevas fracturas, adherencia y seguridad terapéutica.

Material y métodos: Se realiza valoración completa de los pacientes ingresados por fractura de cadera osteoporótica a través de factores de riesgo, hábitos de vida y comorbilidades, analítica con perfil de metabolismo óseo e índice FRAX. Se instruye a los pacientes sobre medidas higiénico-dietéticas y se les pauta tratamiento antes del alta según sus necesidades.

Resultados: Tras 18 meses, se han registrado 570 fracturas con una media de edad de 83,1 años, siendo la mayoría (73,2%) mujeres.

El 40,7% de los pacientes, habían presentado fractura previa antes del ingreso y el 5,8% 2 o más, siendo las de fémur y radio las más referidas con 71 y 54 respectivamente. Sólo el 24,6% llevaban trata-

miento para la OP, de los cuales el 77,1% era únicamente suplementación de calcio y vitamina D, el 22,1% tratamiento antirresortivo, y el 1,4% osteoformador.

La media del índice FRAX se sitúa en un 21,7% para la fractura mayor osteoporótica y, en un 12,5% para la fractura de cadera y, en la valoración del riesgo de caídas con la escala Dowton, la puntuación media es 3,4 (riesgo alto ≥ 2). La media de los valores analíticos son 8,8 mg/dl de calcio, 15,3 ng/ml de vitamina D y 76 pg/ml de PTH.

9 pacientes rechazaron el tratamiento y 41 fallecieron durante el ingreso. El resto fueron tratados con antirresortivo (66,4%), osteoformador (2,9%) y sólo con suplementos de calcio y vitamina D el 26,5%. A los 18 meses, se ha reevaluado al 81,9% de los pacientes, controlando adherencia, seguridad terapéutica y aparición de nuevas fracturas. En 15 pacientes se ha detectado mal cumplimiento del tratamiento, pero ningún evento adverso importante. Ha habido 13 nuevas fracturas, 10 de la cadera contralateral, 24 pérdidas y, 73 nuevos fallecidos.

En la analítica, destacan los niveles de vitamina D, con un incremento del 149,7%. En la densitometría, la media se sitúa en -2,3 para cadera y en -1,3 en columna lumbar.

Conclusiones: Con un seguimiento estrecho cada 6 meses, se mantiene un 96,5% de adherencia al tratamiento, y sólo un 3,1% de nuevas fracturas. Esperamos a más largo tiempo, poder evaluar la disminución de ingresos por fractura osteoporótica de cadera en nuestro hospital.

12. Fracturas óseas por fragilidad y niveles séricos de fósforo, calcio y hormona paratiroidea en pacientes de hemodiálisis del estudio europeo COSMOS

Barrera Baena P^{1,2}, Rodríguez García M², Rodríguez Rubio E¹, González Lorente L¹, Górriz Teruel JL^{3,4}, Ferreira A^{5,6}, Ortiz Rodríguez A⁷, Suárez Hevia MA⁸, Fernández Gómez JM^{9,9}, Sánchez Álvarez E^{10,11}, Martín Carro B¹, Gómez Alonso C^{1,1}, Alonso Montes C¹, Cannata Andía JB^{1,11}, Fernández Martín JL¹

1 UGC Metabolismo Óseo. REDinREN del ISCIII. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo (España); 2 AGC Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo (España); 3 Instituto de Investigación en Salud (INCLIVA). Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia (España); 4 Departamento de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia (España); 5 Universidad Nova de Lisboa. Facultad de Ciencias Médicas. Lisboa (Portugal); 6 Departamento de Nefrología. Hospital Curry Cabral. Lisboa (Portugal); 7 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Departamento de Nefrología e Hipertensión. REDinREN del ISCIII. Madrid (España); 8 AGC Urología. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo (España); 9 Departamento de Cirugía. Universidad de Oviedo. Oviedo (España); 10 Department of Nephrology. Hospital Universitario de Cabueñes. REDinREN del ISCIII. Gijón (España); 11 Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo (España)

Introducción: Las fracturas óseas por fragilidad son más frecuentes en pacientes en hemodiálisis que en la población general. Los factores de riesgo de fractura ósea en estos pacientes no están claramente establecidos. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre su incidencia y los niveles séricos de fósforo (P), calcio (Ca) y hormona paratiroidea (PTH) en pacientes del estudio europeo COSMOS.

Material y método: COSMOS es un estudio observacional, prospectivo, de cohorte abierta, con un seguimiento de 3 años y un tamaño muestral de 6.797 pacientes en hemodiálisis de 227 centros aleatoriamente seleccionados de un total de 20 países europeos. Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tratamientos, valores bioquímicos y resultados (incluyendo fracturas óseas) al inicio del estudio y durante el seguimiento. Se compararon los pacientes que habían sufrido al menos una fractura durante el seguimiento con aquellos que no la sufrieron. La asociación entre la incidencia de fracturas y valores séricos de P, Ca y PTH se analizó mediante 4 análisis estadísticos distintos: regresión logística (odds ratio, OR), regresión de Poisson (incidence rate ratio, IRR), regresión de Cox simple (hazard ratio, HR) y Cox para eventos recurrentes (hazard ratio, HRer). Los riesgos de fractura se ajustaron por un total de 23 variables potencialmente confusoras (incluyendo P, Ca y PTH).

Resultados: Tras la exclusión de pacientes con falta de datos, el análisis se realizó en 6.274 pacientes, de los cuales 252 (4,0%) sufrieron al menos una fractura (28,5 fracturas por cada 1.000 pacientes-año). En los análisis multivariantes completamente ajustados, la PTH >800 pg/mL y calcio >9,7 mg/dL se asociaron con un mayor riesgo de fracturas en 2 de los 4 análisis realizados (PTH, OR [IC95%]: 1,60 [1,01-2,55], IRR [IC95%]: 2,06 [1,29-3,30]; Calcio, OR [IC95%]: 1,42 [1,01-2,01], IRR [IC95%]: 1,49 [1,06-2,08]), mientras que el fósforo sérico >6,1 mg/dL se asoció con un mayor riesgo de fracturas en los 4 análisis realizados (OR [IC95%]: 1,50 [1,07-2,11], IRR [IC95%]: 1,46 [1,00-2,13], HR [IC95%]: 1,61 [1,16-2,24], HRer [IC95%]: 1,60 [95%CI:1,14-2,24]).

Conclusión: El fósforo sérico elevado >6,1 mg/dL se asoció de manera consistente e independiente con un mayor riesgo de fractura ósea. Por primera vez en una gran muestra de pacientes en hemodiálisis (COSMOS) los resultados señalan al fósforo sérico como un nuevo posible factor de riesgo independiente de fractura en estos pacientes.

13. Identificación de firma genética y de nuevos genes candidatos involucrados en procesos de calcificación vascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante un enfoque computacional

García Fontana B^{1,2}, Andújar Vera F¹, García Fontana C^{1,2}, González Salvatierra S^{1,3}, Sanabria de la Torre R^{1,3}, Muñoz Torres M^{1,2,3}
1 UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA). Granada; 2 CIBERFES. Instituto de Salud Carlos III. Madrid; 3 Departamento de Medicina. Universidad de Granada

Introducción: La dificultad en el análisis de las vías de señalización implicadas en calcificación vascular se debe en gran parte a la limitación de la obtención de muestras de tejido vascular. Por ello, el uso de herramientas bioinformáticas para la identificación de potenciales biomarcadores asociados a calcificación vascular supone una ventaja para el avance en el conocimiento de las vías moleculares implicadas en esta patología.

Objetivos: Aumentar la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en los procesos de calcificación vascular y ayudar a identificar dianas moleculares potenciales para uso diagnóstico y terapéutico mediante el uso de recursos bioinformáticos.

Métodos: Se utilizaron las secciones de arteria femoral calcificada pro-

cedentes de 7 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 e isquemia crítica para el estudio del proteoma mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas. El conjunto de proteínas identificadas fue enfrentado al conjunto de proteínas de 19 patologías vasculares similares descritas en otros estudios, para crear una subred biológica de proteínas asociadas a la patología objeto de estudio. La utilización de recursos informáticos como Cytoscape y String sirvió para determinar una potencial firma genética sobre la que se determinaron proteínas de alto grado de centralidad y posibles marcadores subrogados.

Resultados: De un total de 751 proteínas identificadas en las muestras de tejido femoral calcificado, se utilizaron las 51 comunes vinculadas con patologías cardiovasculares. El análisis de centralidad determinó que las proteínas APOE, HP, CAT, MPO y ACTB eran las que presentaban un mayor valor en el ranking de centralidad. El estudio de la red de interacción proteína-proteína determinó que HSPD1, HSP90B1, SERPINC1, HADHB y PDIA3 podrían ser candidatos a considerarse marcadores subrogados de calcificación vascular.

Conclusiones: Se observa que las proteínas identificadas con implicación en patologías vasculares juegan un papel importante en procesos relacionados con la mineralización ósea. Por tanto, el estudio de estas proteínas podría suponer una estrategia terapéutica para el tratamiento conjunto de patologías vasculares y óseas.

Comunicaciones orales

SESIÓN 3

14. Análisis coste-efectividad de la prótesis total de cadera en la fractura de cadera

Etxebarria Foronda I, Larrañaga I, Ibarrondo O, Gorostiza A, Ojeda Thies C, Martínez Llorente JM, Mar JM
Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Introducción: Las fracturas de cadera de cuello del fémur suponen un reto para los servicios de traumatología. Cuando están desplazadas habitualmente son tratadas mediante prótesis parciales o totales. El objetivo del estudio es realizar un análisis coste-efectividad de ambos procedimientos, la prótesis total frente a la prótesis parcial.

Método: Se analizaron todos los casos intervenidos desde 2010 hasta 2016 en el Servicio Vasco de Salud. Se utilizó el genetic matching para evitar sesgos asociados a la no aleatorización. La evaluación de la eficiencia se realizó calculando la razón coste-utilidad incremental. Se

elaboró un análisis multivariante conjunto para el coste total y los años de vida ajustados por calidad utilizando modelos de regresión aparentemente no relacionados y se evaluó la incertidumbre mediante el plano coste-efectividad.

Resultados: Se identificaron 1.307 pacientes con prótesis total y 4.560 con prótesis parcial. Al hacer el análisis coste-utilidad la prótesis total tuvo más coste y más efectividad antes (2.346€ y 0,81 AVACs) y después (1.825€ y 0,55 AVACs) de balancear los grupos. Con los modelos de regresión aparentemente no relacionados el resultado fue similar (2.465€ y 0,42 AVACs). En el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto la prótesis parcial fue dominante.

Discusión: Para un umbral de 20.000 euros la prótesis total fue coste-efectiva en casi todos los casos. Sin embargo, la prótesis parcial fue claramente más coste-efectiva en el subgrupo de mayores de 80 años con riesgo ASA alto.

15. Mutaciones en los genes SEMA4D y TBX18 en una nueva displasia esquelética familiar caracterizada por una elevada masa ósea y lesiones óseas lucentes

García Giralt N¹, Ovejero D¹, Martínez Gil N², Rabionet R², Balcells S², Grinberg D², Pérez Jurado L³, Nogués X¹, Etxebarria Foronda I⁴
1 Grupo de Investigación Musculo-esquelética, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas). Centro de Investigación Biomédica en Red en Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), ISCIII. Barcelona; 2 Departamento de Genética, Microbiología y Estadística. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB, IRISJD. Barcelona; 3 Universitat Pompeu Fabra. IMIM-Hospital del Mar y CIBERER-ISCIII. Barcelona; 4 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Alto Deba. Gipuzkoa

Presentamos un caso raro de displasia esquelética (DE) familiar con un fenotipo de alta masa ósea (HBM) no descrito previamente. Los individuos afectados son un varón probando, su hijo e hija, y los controles no afectados son la esposa del probando y su hermano. Se obtuvo de todos los individuos la historia clínica completa, la densidad mineral ósea (DMO) por DXA, y los biomarcadores óseos. También se realizó una microindentación de impacto (IMI) en los individuos afectados. Se realizó la secuenciación del exoma completo (WES) en todos los individuos con el fin de obtener variantes raras presentes sólo en los individuos afectados. Clínicamente, los individuos afectados mostraban un fenotipo esquelético único, con una mezcla de rasgos escleróticos y lesiones lucentes, además

de valores elevados de IMI y DMO (por ejemplo, la Z-score del probando eran de +3,5 en la columna lumbar y +7,5 en cadera total). No se registraron fracturas por fragilidad, excepto una fractura de olécranon ligemente traumática en el hijo del probando, un lugar que mostraba lesiones lucentes y adelgazamiento cortical. La hija del probando también tenía escoliosis idiopática (EI). Los registros médicos de la hija también indicaban una trombocitopenia leve inexplicable y anomalías estructurales tiroideas leves. No se detectaron otros hallazgos extraesqueléticos. El desarrollo, el crecimiento y la inteligencia eran normales en todos los casos. Los marcadores de recambio óseo estaban elevados en los hijos, mientras que eran bajos o normales en el probando. En el análisis de WES, se detectaron 26 variantes genéticas raras en los miembros afectados, 5 de las cuales se identificaron en genes asociados al metabolismo óseo, incluyendo: SEM4AD, TBX18, PTC1, PTK7 y ADGRE5. Las variantes en TBX18 (codifica el factor de transcripción T-Box 18) y SEMA4D (codifica la semaforina 4D), destacaron como candidatas potenciales para las lesiones lucentes en huesos largos y HBM, respectivamente, dada su alta patogenicidad predicha y los fenotipos previamente descritos en ratones knockout, mientras que la variante en PTK7 apareció como probablemente implicada en el desarrollo de EI, ya que mutaciones en este gen han sido previamente asociadas con este trastorno. En conclusión, presentamos un nuevo caso de DE familiar con HBM con un probable patrón de herencia autosómico dominante, en el que se han identificado variantes raras en genes asociados a un fenotipo del metabolismo y del desarrollo esquelético.