

Osteogénesis imperfecta

Rosa Bou Torrent

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona

Bou Torrent R. Osteogénesis imperfecta. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:349-359.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas. El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves con escasas fracturas en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el periodo perinatal. Otras manifestaciones que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes son dentinogénesis imperfecta, escleras azules o grises, pérdida de audición, hiperlaxitud articular... Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I: cadena pro- α 1 (gen *COL1A1*) y cadena pro- α 2 (gen *COL1A2*). En los últimos años se han descrito nuevos genes asociados a la OI, que según el gen pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X. El manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta; colágeno; fracturas; fragilidad ósea; bisfosfonatos.

Osteogenesis imperfecta

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is a genetic disorder that in most cases is characterised by abnormal collagen formation leading to increased bone fragility and risk of fractures. The disease has a broad spectrum of severity that ranges from mild phenotypes with few fractures, with moderate forms with multiple fractures, progressive bone deformities and short stature, to very severe forms with intrauterine fractures and perinatal death. Other manifestations that may occur, although not present in all patients, are dentinogenesis imperfecta, blue or grey

sclerae, hearing loss and joint hypermobility. Approximately 80% to 90% of individuals with OI have mutations in one of the genes that encode the chains of procollagen I: pro- α 1 chain (*COL1A1* gene) and pro- α 2 chain (*COL1A2* gene). In recent years, new genes associated with OI have been described, which depending on the gene have patterns of autosomal dominant, recessive or X-linked inheritance. The management of OI is multidisciplinary and must be adjusted to the severity and the degree of bone fragility.

Key words: osteogenesis imperfecta; collagen; fractures; bone fragility; bisphosphonates.

1. INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético caracterizado, en la mayoría de los casos, por una alteración en la formación de colágeno, lo que le confiere una mayor fragilidad ósea y riesgo de fracturas (por lo que también ha recibido el nombre de enfermedad de los huesos de cristal). Con una incidencia estimada entre 1/15 000 y 1/20 000 recién nacidos, está considerada dentro del grupo de las enfermedades raras.

El rango de gravedad de la OI es muy variable: desde formas leves, con escasas fracturas, en las que el diagnóstico puede pasar desapercibido, formas moderadas con múltiples fracturas, deformidades óseas progresivas y talla baja, hasta formas muy graves con fracturas intraútero y muerte en el periodo perinatal.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS^{1,2}

2.1. Manifestaciones esqueléticas

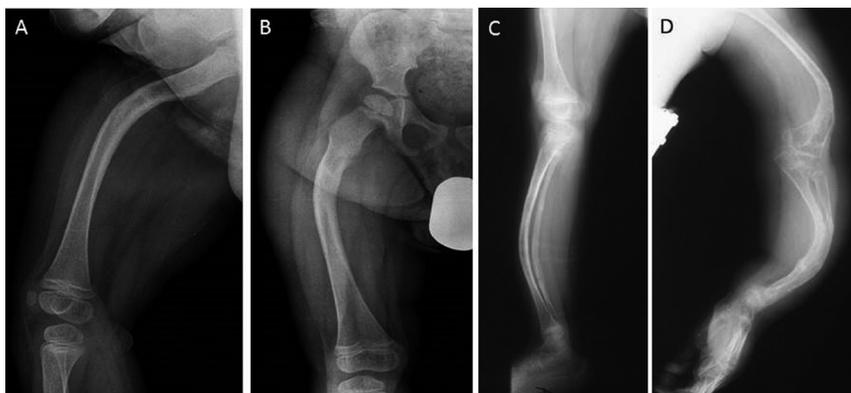
La fragilidad ósea es el problema principal de la OI. La resistencia de un hueso a padecer fracturas depende de la composición del hueso (características del colágeno, grado de mineraliza-

ción...) y de la estructura del hueso (medida y forma del hueso, masa ósea, cantidad de hueso cortical y trabecular...). En la OI encontramos alteraciones en todos estos niveles: colágeno anómalo o de poca cantidad, bajo grado de mineralización, huesos finos y curvados, baja masa ósea con corticales estrechas y hueso trabecular poco esponjoso. Por ese motivo, los pacientes con OI presentan un riesgo aumentado de padecer fracturas (que pueden ser escasas, en los casos más leves, o incontables en pacientes con fenotipos más graves, incluidos aplastamientos vertebrales múltiples).

Son frecuentes las deformidades en huesos largos, secundarias a fracturas o a la propia debilidad ósea. Los patrones de incurvación típicos son el fémur en dirección anterolateral y la tibia en dirección anterior (tibia en sable). Aunque menos frecuentemente, en las formas graves, las extremidades superiores también pueden presentar deformidades (**Figura 1**).

La presencia de escoliosis se ha observado entre el 39 y el 80% de los pacientes con OI, dependiendo de la serie, siendo más frecuente en las formas más graves. Aparece generalmente a partir de los 6 años (aunque puede aparecer antes) y puede progresar rápidamente, especialmente

Figura 1. Deformidades de huesos largos en paciente con OI. A: deformidad anterior del fémur. B: deformidad lateral del fémur. C: tibia en sable. D: deformidades de huesos largos en extremidades superiores



coincidiendo con los años del pico máximo de crecimiento, aunque también se ha observado progresión en la edad adulta. En algún estudio se ha relacionado la presencia de escoliosis con valores más bajos de masa ósea. Otras manifestaciones en columna lumbar algo más frecuentes en pacientes con OI que en la población general son la espondilolisis y la espondilolistesis.

Por otro lado, pueden aparecer deformidades a nivel de la cadera, en forma de coxa vara y menos frecuentemente coxa valga. Asimismo, en formas graves y generalmente no deambulantes, puede observarse una protrusión acetabular, complicación que puede condicionar estreñimiento crónico, dolor abdominal e incluso obstrucción intestinal en casos graves.

Algunos pacientes tienen una característica facies triangular debido a la forma del cráneo y en las imágenes radiológicas es típica la presencia de múltiples huesos wormianos. Algunos pacientes pueden presentar platibasia; y una complicación poco frecuente pero potencialmente grave, la invaginación basilar.

También es característica la hiperlaxitud articular, que puede favorecer la aparición de esguinces y luxaciones articulares. Igualmente, el pie suele ser plano y valgo, asociado frecuentemente a un antepié laxo y ancho. Los individuos con OI suelen tener una talla baja, siendo esta más marcada en los casos más graves.

2.2. Manifestaciones extraesqueléticas

Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse, aunque no en todos los pacientes son:

- Oculares: una de las manifestaciones más características, aunque no patognomónica, es la coloración azulada o grisácea de las escleróticas que puede observarse en algunos pacientes. También pueden aparecer otras alteraciones corneales, defectos de refracción y glaucoma.
- Orales: la dentinogénesis imperfecta se presenta como una descoloración amarillenta de los dientes, y responde a una mala formación de la dentina, rica en colágeno. También

pueden aparecer alteraciones en la erupción dental, malposición y maloclusión (especialmente maloclusión tipo III).

- Audición: algunas familias presentan una hipoacusia progresiva, generalmente a partir de la 2.^a o 3.^a décadas de la vida, que suele ser de conducción, pero también puede ser neurosensorial o mixta.
- Aunque menos frecuentemente, algunos pacientes también pueden presentar manifestaciones a nivel cardiaco o pulmonar.

3. ETIOPATOGENIA

3.1. Síntesis de colágeno y mutaciones

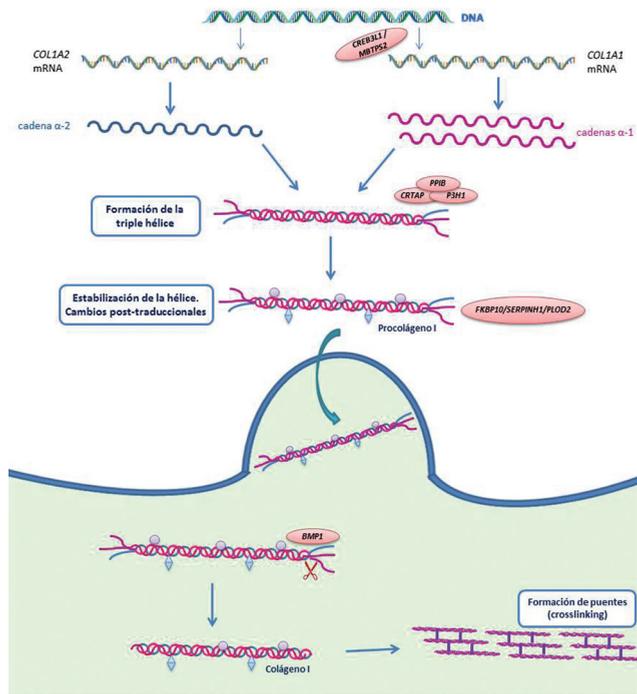
El colágeno tipo I es un componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo, y proporciona elasticidad y flexibilidad al hueso, impidiendo que se fracture. La síntesis de colágeno se inicia en el retículo endoplasmático. Inicialmente se forma una molécula de procolágeno I que está formada por 3 cadenas: dos cadenas alfa-1 idénticas (codificadas por el gen *COL1A1*) y una cadena alfa-2 (codificada por el gen *COL1A2*), que se ensamblan formando una triple hélice. Múltiples enzimas y chaperonas actúan a este nivel para modificar y estabilizar la triple hélice. A continuación, el procolágeno es transportado al exterior de la célula donde se transforma en moléculas de colágeno I maduras que se agregan en fibrillas y estas, a su vez, se agrupan para formar fibras de colágeno tipo I (Figura 2).

Aproximadamente el 80-90% de los individuos con OI presentan mutaciones en uno de los genes que codifican las cadenas de procolágeno I:

cadena pro- α 1 (gen *COL1A1*) y cadena pro- α 2 (gen *COL1A2*), con un patrón de herencia autosómica dominante. Las cadenas de procolágeno I están formadas por una secuencia de aminoácidos que comprenden una glicina (Gly) en combinación con 2 otros aminoácidos más variables: triplete Gly-X-Y. Las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína, producen a menudo sustituciones de esta glicina por otro aminoácido, lo que altera la cadena y la triple hélice de procolágeno I. En función de las características del aminoácido que sustituye la glicina y del punto de la cadena en la que se produce la alteración, dará lugar a una forma de OI más o menos grave. A parte de sustituciones de glicina, en la OI se pueden producir otras mutaciones: *frameshift*, *splice site*, *nonsense*... Las formas más leves se caracterizan normalmente porque la mutación implicada hace que aparezca un codón de parada prematuro y la cadena deja de formarse a partir de ese punto. El ARN obtenido es inestable y se destruye antes de que pueda traducirse a proteína. En estos casos se produce menos cantidad de colágeno, pero es un colágeno sin alteraciones (defecto cuantitativo). En las formas más graves, se sintetizan cadenas de procolágeno anómalas que se combinan con cadenas de procolágeno normales, dando lugar a una triple hélice de colágeno de estructura anómala y por lo tanto a una producción de colágeno de mala calidad (defecto cualitativo)³.

Desde el año 2006 se han identificado nuevos genes relacionados con la OI, en la mayoría de los casos con formas moderadas o graves (*CR-TAP*, *LEPRE1*, *PPIB*, *SERPINF1*, *FKBP10*, *SERPINH1*, *SP7*, *WNT1*, *PLOD2*, *BMP1*, *IFITM5*, *TMEM38B*, *PLS3*, *CREB3L1*, *P3H1*, *SPARC*, *SEC24D*, *P4HB*, *NBAS*, *MBTPS2* [<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>]). Según el gen, pueden presentar un patrón de herencia autosómica dominante,

Figura 2. Síntesis de colágeno y genes implicados



recesiva o ligada al X. Los productos de estos genes tienen relación con el metabolismo del colágeno, ya sea en las modificaciones post-traduccionales, en su transporte por la célula hasta el espacio extracelular o en su plegamiento y ensamblaje en fibras de colágeno; aunque algunos también intervienen directamente en el proceso de mineralización o en la diferenciación y maduración de los osteoblastos.

4. CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA DE LA OI

Si nos remontamos a la clasificación inicial, se hablaba de una OI congénita en aquellos individuos que nacían ya con fracturas y una OI *tarda* cuando las fracturas se producían después del

nacimiento. La OI *tarda* se subdividía a su vez en *gravis*, si las fracturas ocurrían en el primer año de vida, o *levis*, si ocurrían a partir del segundo año.

En 1979, Silience *et al.*, observaron las características clínicas y el patrón de herencia de una larga serie de pacientes australianos con OI y los clasificaron en 4 tipos:

- Tipo I. Es la forma más leve, no deformante y con escleras azules, que se transmite con carácter autosómico dominante.
- Tipo II. Forma letal perinatal. Múltiples fracturas y deformidades graves que producen la muerte en el periodo perinatal.

- Tipo III. Forma grave, progresivamente deformante, con escoliosis y escleras blancas.
- Tipo IV. Es el grupo más heterogéneo, con deformidades moderadas, escleras de coloración variable y dentinogénesis imperfecta.

La clasificación de Sillence ha sido ampliamente usada durante muchos años. Sin embargo, en el año 2000, Glorieux *et al.* observaron que algunos pacientes que hubieran sido clasificados clásicamente como un tipo IV de la clasificación de Sillence, presentaban unas características clínicas particulares, como la presencia de callos óseos hipertróficos y la calcificación de la membrana interósea entre cúbito y radio que les producía una limitación de la movilidad de rotación del antebrazo. Propusieron ampliar la clasificación y añadir a estos pacientes en un grupo llamado OI tipo V. Años después se ha relacionado a estos pacientes con mutaciones en el gen *IFITM5*.

Unos años más tarde, el mismo grupo de Glorieux, identificó un subgrupo de pacientes con OI moderada-grave en los que, al practicar una biopsia ósea, presentaban unas características particulares que los diferenciaban de los demás pacientes. Al observar el hueso al microscopio observaban un osteoide grueso y poco mineralizado y propusieron clasificar a estos pacientes como OI tipo VI. Años después se relacionó este grupo con mutaciones en el gen *SERPINF1*.

En los últimos años con el reconocimiento de nuevos genes implicados en la OI se han ido añadiendo nuevos grupos a la clasificación (**Tabla 1**)⁴. Sin embargo, esta clasificación ha dejado de ser práctica y algunos autores prefieren clasificar a los pacientes en función del grado de afectación clínica de la OI (leve, moderada,

grave, letal) y añadir el defecto genético que presentan.

5. TRATAMIENTO

Por su diversidad clínica, el manejo de la OI debe ser multidisciplinar y adaptado en función del grado de afectación y fragilidad ósea. Está fundamentado en 4 pilares principales: rehabilitación (incluyendo la fisioterapia y terapia ocupacional), quirúrgico (traumatología y ortopedia), médico (reumatología o endocrinología, dependiendo de los centros) y psicológico. De todas maneras, en el seguimiento participan otras especialidades para la detección y el manejo de posibles complicaciones extraesqueléticas: otorrinolaringología, odontología, oftalmología, cardiología, neumología, neurocirugía, trabajo social, genética, radiología...⁵.

5.1. Rehabilitación

La rehabilitación es uno de los pilares principales en el manejo del paciente con OI, ayudándole en la recuperación de las fracturas y consiguiendo la máxima independencia funcional en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. En los lactantes y niños pequeños, los fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales trabajan junto a los cuidadores para informarles y darles seguridad en la manipulación, transferencias y correcto posicionamiento del paciente. También tiene un papel importante para la recuperación después de las fracturas o intervenciones quirúrgicas, coordinándose con el traumatólogo para el inicio de manipulaciones y carga progresiva lo más precoz posible. El proceso de rehabilitación después de una fractura se focaliza en la recuperación del rango de movimiento y la fuerza muscular, la propiocepción

Tabla 1. Clasificación de la OI con genes y mecanismos implicados

Tipo OI	Gen defectuoso	Proteína defectuosa	Herencia	Características específicas	Mecanismo implicado
I, II, III, IV	<i>COL1A1 COL1A2</i>	Colágeno α1 o α2	AD		Defecto en la síntesis y estructura del colágeno
V	<i>IFITM5</i>	BRIL (o IFITM5)	AD	Callos hipertróficos, calcificación membrana interósea	Defecto en la mineralización ósea
VI	<i>SERPINF1</i>	PEDF	AR	Biopsia ósea con matriz poco mineralizada	
VII	<i>CRTAP</i>	CRTAP	AR	OI grave	Defectos en modificaciones postraduccionales (formación y estabilización de la triple hélice)
VIII	<i>P3H1 (LEPRE1)</i>	P3H1	AR		
IX	<i>PPIB</i>	CyPB (o PPIB)	AR		
X	<i>SERPINH1</i>	HSP47	AR		Defecto en modificaciones postraduccionales (estabilización de la triple hélice y creación de puentes <i>crosslinking</i>)
XI	<i>FKBP10</i>	FKBP65 (o FKBP10)	AR	Algunos casos síndrome de Bruck	
XII	<i>BMP1</i>	BMP1	AR		Corte de la porción C-terminal del procolágeno
XIII	<i>SP7</i>	OSTERIX	AR		Diferenciación de osteoblastos
XIV	<i>TMEM38B</i>	TRIC-B	AR		Defectos en el canal de calcio transmembrana
XV	<i>WNT1</i>	WNT1	AR (AD)	OI (herencia AR) Osteoporosis precoz (herencia AD)	Defectos en la función de osteoblastos
XVI	<i>CREB3L1</i>	OASIS	AR		Transcripción de <i>COL1A1</i>
XVII	<i>SPARC</i>	SPARC (o osteonectina)	AR		Estabilización del colágeno
XVIII	<i>MBTPS2</i>	SP2	Ligada a X		Proteólisis regulada intramembrana, transcripción de <i>COL1A1</i>

y la reeducación funcional o de la marcha. Así mismo, es conveniente evaluar la fuerza muscular, fatiga y dolor que puede acompañar a estos pacientes y alentarlos en la práctica deportiva, adaptándola cuando sea necesario⁶.

5.2. Cirugía ortopédica

En el momento de una fractura, la inmovilización del miembro afecto permite mantener la alineación correcta del hueso fracturado y con-

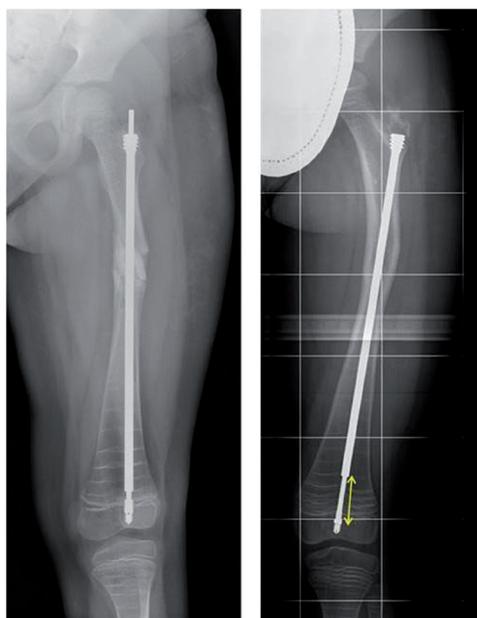
trolar el dolor en los primeros días después de la fractura. La consolidación de una fractura en pacientes con OI no suele estar comprometida, con lo que la inmovilización debería mantenerse el mínimo tiempo necesario para evitar la osteopenia por desuso y el consecuente mayor riesgo de padecer una nueva fractura. En ocasiones, con la indicación de disminuir el número de fracturas y corregir las deformidades óseas con osteotomías, se utilizan enclavados endomedulares. Existen diferentes tipos de

clavos intramedulares, y la elección del tipo de enclavado y el momento de su colocación, debería ser individualizada en cada paciente. En pacientes pediátricos se suelen utilizar enclavados telescópicos que van alargándose a medida que el hueso crece en longitud (**Figura 3**)⁷.

5.3. Tratamiento médico

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen al hueso inhibiendo la resorción ósea, y con ello aumentando la densidad mineral ósea. Son fármacos muy utilizados en la osteoporosis del adulto, y a pesar de no tener indicación en ficha técnica en Pediatría, se empezaron a utilizar hace años en la OI. Existen diferentes tipos de bisfosfonatos que difieren principalmente en su potencia, pauta y vía de administración. En la **Tabla 2** se describen

Figura 3. Enclavado telescópico. Ejemplo de cómo se alarga el enclavado durante un año de crecimiento



algunos de los bisfosfonatos más utilizados y diferentes pautas de tratamiento.

Previo a la administración de bisfosfonatos debería comprobarse que el paciente tiene unos niveles sanguíneos correctos de calcio y vitamina D y una función renal normal. Aunque en general son bien tolerados, no es infrecuente la aparición de un síndrome pseudogripal en la primera infusión de un bisfosfonato endovenoso (es por ello que suele utilizarse una dosis más baja en esa primera infusión). La hipocalcemia es otro efecto adverso relativamente frecuente, por lo que se recomienda aumentar la ingesta de calcio durante el tratamiento con bisfosfonatos. Habitualmente es una hipocalcemia asintomática, pero de forma excepcional se han descrito arritmias, laringoespasma y tetania en el contexto de una hipocalcemia secundaria al tratamiento con bisfosfonatos. También puede detectarse con menor frecuencia hipofosforemia e hipomagnesemia asintomáticas. Otro efecto secundario descrito en adultos es la osteonecrosis de mandíbula, y a pesar de que no se ha observado en Pediatría, es prudente recomendar una buena higiene oral y realizar revisiones odontológicas periódicas. Finalmente, los bisfosfonatos orales tienen un riesgo potencial de esofagitis. Este riesgo puede ser minimizado si se toman en ayunas con abundante agua, sin tomar nada en los 30 minutos posteriores a su ingesta, y manteniendo durante ese tiempo, una posición erguida.

Los bisfosfonatos orales son ampliamente utilizados en la osteoporosis del adulto. En Pediatría aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura en la osteogénesis imperfecta; sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir la remodelación vertebral tras un aplastamiento, como se

Tabla 2. Pautas de tratamiento y vías de administración de los bisfosfonatos más comúnmente utilizados en Pediatría

Bisfosfonato	Administración	Dosis y pautas más utilizadas
Pamidronato	Endovenosa	<2 años: 0,37-0,75 mg/kg durante 2-3 días cada 2 meses 2-3 años: 0,56-1,125 mg/kg durante 2-3 días cada 3 meses >3 años: 0,75-1,5 mg/kg durante 2-3 días cada 4 meses *1.ª infusión a mitad de dosis
Zoledronato	Endovenosa	<2 años: 0,025 mg/kg cada 3 meses >2 años: 0,05 mg/kg cada 6 meses *1.ª infusión a mitad de dosis
Alendronato	Oral	<40 kg: 5 mg/día o 35 mg/semana >40 kg: 10 mg/día o 70 mg/semana
Risedronato	Oral	2,5-5 mg/día o 15-35 mg/semana

ha observado con los de administración endovenosa. Por esta razón y por la comodidad de la pauta de administración del zoledronato, los bisfosfonatos endovenosos son actualmente muy utilizados en Pediatría (Figura 4)⁸.

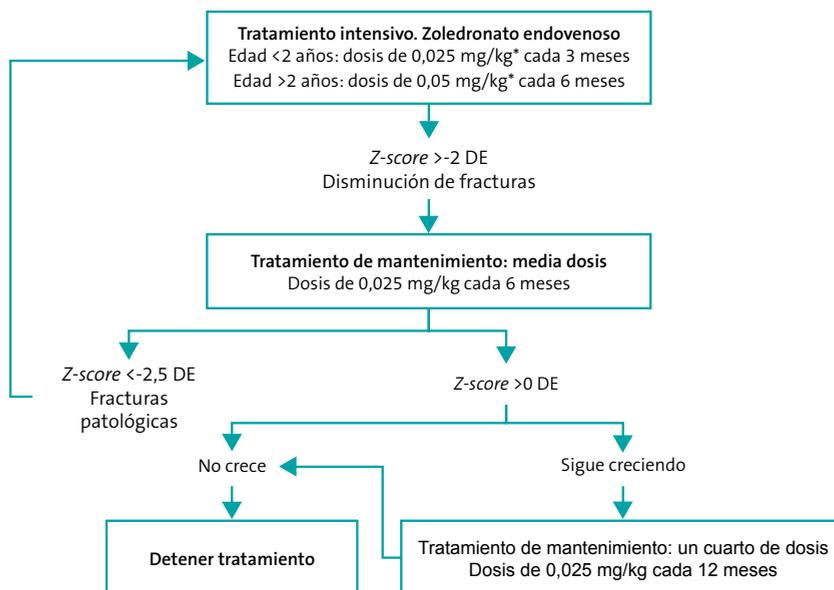
Una vez iniciado el tratamiento podemos monitorizar la respuesta a diferentes niveles:

- Clínico: número de fracturas, mejoría del dolor en pacientes sintomáticos...
- Radiológico: aumento de la masa ósea (se recomienda realizar densitometrías anuales), remodelado de fracturas vertebrales en la radiografía lateral de columna
- Marcadores de remodelado óseo (CTX, P1NP, fosfatasa alcalina, NTX...): son sustancias liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de formación y/o resorción del hueso y reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. En adultos se utilizan para monitorizar el cumplimiento y respuesta terapéutica en pacientes con os-

teoporosis; sin embargo, su interpretación en Pediatría es muy compleja, ya que existe gran variabilidad dependiendo de la edad y periodo de crecimiento del niño.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis y la OI han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas. Denosumab es un anticuerpo monoclonal, de administración subcutánea y con una potente acción antirresortiva a través de la inhibición de RANKL. Tiene indicación en el tratamiento de la osteoporosis del adulto, y ha empezado a ensayarse en pacientes pediátricos con OI⁹. Por otro lado, otra línea de tratamiento sería la potenciación de la formación ósea a través de la activación de la función osteoblástica (en lugar de la inhibición de la resorción osteoclástica que se ha expuesto hasta ahora). En este sentido, en adultos se está utilizando la teriparatida, análogo de la PTH, con un potente efecto anabólico. Sin embargo, en los ensayos en ratones en crecimiento se observó una mayor incidencia de osteosarcoma, por lo que de momento no debería utilizarse en Pediatría.

Figura 4. Propuesta de algoritmo de tratamiento con zoledronato



*1.ª infusión media dosis.

DE: desviación estándar.

Existen también otros anticuerpos monoclonales que inhiben la esclerostina y activan la formación ósea a través de los osteoblastos y que podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en la OI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, *et al*. Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17052.
2. Shapiro J, Byers P, Glorieux F, Sponseller P. Osteogenesis Imperfecta. A translational approach to brittle bone disease. Elsevier; 2014.
3. Rauch F, Lalic P, Roughley P, Glorieux F. Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:642-7.
4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet*. 2014;164A:1470-81.
5. Marr C, Seasman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:145-55.
6. Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, Bartels B, Blanc N, Brizola E *et al*. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adoles-

- cents with osteogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:158.
7. Fassier F. Fassier-Duval telescopic system: How I do it? J Pediatr Orthop 2017;37(Suppl 2):S48-S51.
 8. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents – new developments in diagnosis and treatment. Osteoporos Int 2016;27:3427-37.
 9. Boyce AM. Denosumab: an emerging therapy in pediatric bone disorders. Curr Osteoporos Rep. 2017;15:283-292.