

Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen *PLS3*

X link Osteoporosis in Pediatrics: new variant in PLS 3 Gene case report.

Junior R. Gahona Villegas¹, Pamela Reyes Jurado², Borys R. Abrigo Maldonado³

Resumen

La osteoporosis secundaria por variación en el gen *PLS3* tiene herencia dominante ligada al cromosoma X. En niños, es extremadamente rara, con una incidencia estimada de 1:15- 20.000 nacimientos. Clínicamente son pacientes en edad pediátrica con riesgo alto de fracturas y talla baja adulta; aunque por las variantes existentes en el gen, el fenotipo que expresa cada paciente difiere. En laboratorios séricos destaca elevación de FA, PTH y fósforo con calcio normal. Se necesita de densitometría ósea (DXA) y estudio genético (*Next Generation Sequencing* NGS por sus siglas en inglés) para confirmar el diagnóstico. El tratamiento recomendado en los casos descritos está enfocado en mejorar la mineralización ósea (bifosfonatos) y deficiencias de vitaminas y/o minerales, ya que el mecanismo patológico mediante el cual la mutación genera osteoporosis se encuentra todavía en investigación.

PRESENTACIÓN DE CASO: Paciente en edad pediátrica con osteoporosis a causa de una variante nueva en el gen *PLS3*, cómo fue su abordaje y las recomendaciones en cuanto al tratamiento.

CONCLUSIONES: Es fundamental que se conozca la patología para poder sospecharla y así mediante estudio genético, identificar la mutación y variantes del gen de forma temprana, "lo cual determina la eficacia del tratamiento con bifosfonatos y suplementos", mismo que, ayudará al inicio temprano y en consecuencia oportuno del tratamiento con bifosfonatos y suplementos, motivo por el cual compartimos nuestra experiencia.

PALABRAS CLAVE: Osteoporosis, gen *PLS3*, variantes, pediátrico, niños, tratamiento, bifosfonatos, caso clínico.

Abstract

Secondary osteoporosis in children due to a variation in the *PLS3* gene, an X-linked dominant, is extremely rare, with an estimated incidence of 1 in 15–20,000 births. Clinically, these patients are at high risk of fractures and short stature in adulthood. Nevertheless, due to the variants in the gene, the phenotype expressed by each patient can differ. In blood test we determined high FA, PTH and phosphorus with calcium in normal levels. Bone densitometry (DXA) and genetic testing (*Next Generation Sequencing*, NGS) are required to confirm the diagnosis. The recommended treatment in literature focuses on improving bone mineralization (bisphosphonates) and vitamin and/or mineral deficiencies, since the pathological mechanism by which the mutation generates osteoporosis is still under investigation.

CASE PRESENTATION: This clinical case describes a pediatric patient with osteoporosis due to a novel variant in the *PLS3* gene, the management of the condition, and the treatment recommendations.

CONCLUSIONS: It is essential to understand the condition in order to suspect it and, through genetic testing, identify the gene mutation and variants early on. This determines

¹ Nefrólogo pediatra, jefe del departamento de Nefrología-Diálisis y Trasplante Renal, Hospital Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

² Médica, residente en funciones hospitalarias Hospital Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

³ Médico Genetista Clínico, Staff Médico de Hereditas, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Recibido: 20 de mayo 2024

Aceptado: 28 de julio 2025

Correspondencia

Pamela Reyes Jurado
pamereyes2591@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gahona Villegas JR, Reyes Jurado P, Abrigo Maldonado BR. Osteoporosis en edad pediátrica ligada al cromosoma X: reporte de caso con nueva variante patogénica en gen *PLS3*. Acta Pediatr Mex 2025; 46 (5): 527-532.

the effectiveness of treatment with bisphosphonates and supplements. This is the reason why we share our experience.

KEYWORDS: Osteoporosis, PLS3 gene, variants, pediatric, children, treatment, bisphosphonates, case report.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno metabólico óseo con densidad mineral ósea disminuida (DMO). Aquella asociada al cromosoma X es particularmente rara en niños y ocurre por una mutación en el gen de Plastina 3 (*PLS3*). Hasta el 2024, hay 173 variaciones reportadas: 24 patogénicas, 11 probablemente patogénicas y 43 con significancia incierta 7, siendo la prevalencia incierta¹⁻³.

El riesgo incrementado de fracturas se da especialmente en huesos largos y/o a nivel de columna, resultando en cifosis exagerada y pérdida de talla adulta^{4,5}. El mecanismo exacto de afectación permanece desconocido⁶. No existen biomarcadores ni laboratorios convencionales para confirmar el diagnóstico, ya que permanecen normales a pesar de la severidad de la patología ósea⁵. El diagnóstico debe realizarse por sospecha clínica (historial de fracturas) y con resultado de DXA correspondiente a osteoporosis para solicitar valoración genética⁴.

En este caso clínico, el paciente presenta la variante patogénica c.365C>A, p. Ser122Ter, en el gen *PLS3* NM_001136025.5. Debido a que el fenotipo depende de la variante, es nuestro objetivo comunicar este caso y la dificultad en su tratamiento, correspondiente a un estudio observacional de carácter descriptivo: caso

clínico, en el que se autoriza tratamiento por representantes legales del paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 años, sin antecedentes familiares de osteoporosis temprana ni antecedentes patológicos personales relevantes, fue valorado por tres fracturas en menos de un año. Datos antropométricos: 21 kg (z score -0.97, P17), talla 115 cm (z score -1.74, P4), IMC 15,9 (z score 0,14, P56). Fue referido desde el servicio de endocrinología a nefrología debido a alteraciones en los parámetros renales en exámenes de sangre.

Se evidenció elevación de paratohormona (PTH), fosfatasa alcalina (FA) y fósforo elevado, con vitamina D disminuida, mientras que el resto de valores dentro de rangos normales, incluido el FGF23, mismo que no se repitió por el costo y resultado inicial negativo (**cuadro 1**). Radiografía de huesos largos con disminución DMO (**Figura 1**), que se corrobora con DXA de columna, 0.374 g/cm², z score -3.3, y de fémur izquierdo/cadera, 0.580 g/cm², z score -2.9 (**Figura 2**).

Se sospechó de osteoporosis genéticamente determinada, ya que los niveles séricos comunes para osteoporosis secundaria no se observan en este paciente. A los 8 años con la secuenciación

Cuadro 1. Laboratorios en sangre años 2021-2025

	2021	2022	2023	2025
Creatinina (mg/dl) (0,3-0,5)	0,36	0,44	0,42	0,51
Calcio sérico (mg/dl) (8-10)	9,8	9,89	10	9,2
Potasio sérico (mmol/l) (3-4,7)	4,65	4,72	4,72	5
Fósforo sérico (mg/dl) (3-6)	6,2	5,69	6,07	4,5
Paratohormona (pg/ml)	37,2(4-16)	24,1(14-31)	16.6(21.9-87.6)	42(21,9-87,6)
Fosfatasa Alcalina (IU/l) (142-335)	433	471	386	335
Vitamina D Total (25 OH D2 D3) (ng/ml) (>30 suficiente)	26,5	34,27	33	29
Factor de crecimiento fibroblástico (FGF23) (26-110kRu/L)			68	

*Osteoporosis con niveles de calcio y creatinina normales (función renal conservada), PTH inicial elevada al momento normal, fósforo inicial alto al momento normal, vitamina D disminuida inicialmente se corrige momentáneamente y FGF 23 normal.

**Figura 1.** Radiografías de huesos largos año 2021.

*Se observa desmineralización y deformidad ósea.

de exoma completo WES se determinó variante c.365C>A, p. Ser122Ter en gen *PLS3*; correspondiente a variante patogénica, con herencia dominante ligada al cromosoma X.

Se inició tratamiento con calcio 250 miligramos cada día, vitamina D 1120 UI y calcitriol 0,5 microgramos por un año (mientras se confirma-

ba el diagnóstico) con el objetivo de suplir las deficiencias y prevenir más fracturas. Aunque se logra el último cometido, la DMO del año 2023 (8 años) no presentó una mejoría significativa y al confirmar el diagnóstico genético, se siguió las recomendaciones de la literatura y se iniciaron bifosfonatos a los 9 años (alendronato 35 miligramos vía oral semanalmente). El paciente

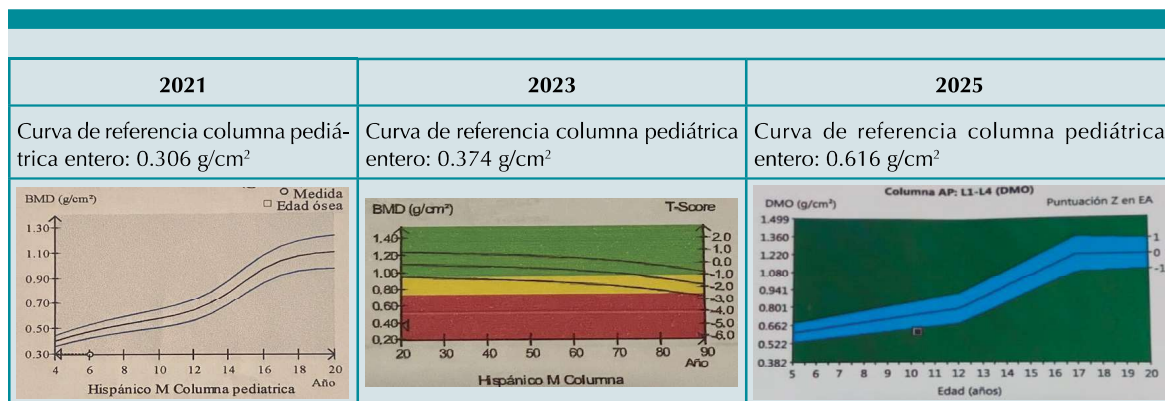


Figura 2. Densitometría ósea año 2021-2025.

*Se observa incremento en la DMO desde el 2021 al 2025.

Declaración de conflicto de interés:

No hay conflicto de intereses.

toleró bien el tratamiento, sin efectos adversos reportados y a los 6 meses de tratamiento se realizó DMO de control en el que se mostró ganancia de 0,242 g/cm² de hueso en contraste con 0,0616 g/cm² (z -1,3) que se consiguió en el año y medio previo (Figura 2); misma situación ocurrió con la talla (126 cm a inicio y mitad del año 2024 a 131 cm a inicio de año 2025 (10 años) (z score -1.46, P7).

El paciente continuó en seguimiento y recientemente se ajustó dosis de alendronato al doble semanalmente. Se realizará control mensual de laboratorios de exámenes, determinar si disminuye más la vitamina D y DXA en 6 meses. De igual forma se considera asesoría genética familiar para el futuro.

DISCUSIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea en la que hay deterioro de la microarquitectura y disminución de la fuerza ósea, que resulta en fragilidad y riesgo aumentado de fracturas, siendo pacientes con cifosis exagerada y pérdida de talla adulta^{1,4,8,9}. Aunque se la considera como una enfermedad asociada al envejecimiento,

cada vez se presentan más casos en niños y adolescentes¹.

La osteoporosis primaria es de origen genético^{8,10}, con incidencia de 1:15- 20.000 nacimientos⁸. Se han descrito 20 variantes patológicas en diferentes genes en los últimos 10 años, entre ellos *COL1A1*, *WNT1* y *PLS3*^{1,3,11}. Los criterios para el diagnóstico de osteoporosis en niños son: 1. una o más fracturas vertebrales por compresión en ausencia de enfermedad local o un trauma de alta energía independiente del valor z de DMO u 2. ausencia de fractura vertebral, pero presencia de dos o más fracturas de huesos largos hasta los 10 años o tres o más fracturas de huesos largos a cualquier edad hasta los 19 años con un valor z de la DMO ≤ -2 ^{2,4,8}.

En el año 2013 se describió por primera vez el gen de Plastina 3 (*PLS3*), localizado en el cromosoma Xq23, que codifica la proteína Plastina 3 (proteína del citoesqueleto ligadora de actina)^{3,4,10}, misma que se encuentra en tejidos sólidos (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) y está relacionada al remodelamiento del citoesqueleto (procesos dependientes en la dinámica de la F-actina)^{1-3,6,10,11}. El mecanismo

del desarrollo de la enfermedad causado por las variantes en el gen *PLS3* se encuentran en investigación. Se cree que, en el hueso, la Plastina 3 forma parte del aparato mecano-sensor de los osteocitos u ejerce un rol en el proceso de mineralización, conduciendo a una osteoporosis severa temprana^{2,4-6,11}.

Tiene una herencia dominante ligada al cromosoma X, por lo que los hombres presentan un fenotipo más severo que las mujeres (Formosa et al., 2023; Loid et al., 2022; Wu et al., 2022). Las variantes en el gen (173 reportadas hasta el momento), tienen un patrón de expresión amplio y pueden causar: osteoporosis síndrómica, no síndrómica y osteoartritis^{6,7}.

El gen identificado en el *propositus* es el *PLS3*, variante c.365C>A, localizado en el cromosoma X: 114863637. Homocigótica por sustitución sin sentido (nonsense) en el exón 4 del gen *PLS3*. Este cambio aminoacídico genera una terminación prematura de la proteína p.Ser122Ter, resultando en la ausencia de los dominios *Calponin - homology* (CH) necesarias para la función de la proteína *PLS3*. Además, se presenta una pérdida de función (*LoF*), que se traduce en una degradación del ARNm mediante *Nonsense-Mediated Decay* (NMD). No se realiza segregación materna de la variante por motivos económicos.

En las bases de datos poblacionales como: gnomAD (v2.1.1 y v3.1.2), Proyecto 1000 Genomas, dbSNP, ExAC, la variante identificada en el paciente no ha sido reportada¹⁴⁻¹⁷.

Los Predictores in Silico como *MutationTaster*, *Combined Annotation Dependent Depletion* (CADD), *Polymorphism Phenotyping v2* (PolyPhen-2) y *Sorting Intolerant From Tolerant* (SIFT) reportan la variante del paciente respectivamente de la siguiente manera: NMD esperado, puntuación alta >20 indicativo de patogenicidad, no aplicable (variante nonsense) en las dos últimas. Es importante agregar que otras variantes

truncantes en *PLS3* clasificadas como patogénicas (p.Leu172fs(RCV000990931.1, ClinVar) y p.Ile207fs** (RCV001880466.1, ClinVar), debajo de la variante encontrada en este caso, respaldan la pérdida de función en *PLS3* con su mecanismo patogénico establecido¹⁵.

En cuanto a los laboratorios, se pensaría que los marcadores metabólicos óseos convencionales se encuentren alterados de forma habitual para osteoporosis, especialmente el calcio, no obstante, no se presenta de esta manera^{3,5}. Lo que se analizó en este paciente es que existe un proceso de remodelamiento óseo disfuncional, reflejado en FA y PTH elevada inicialmente, la última probablemente secundaria al déficit de vitamina D, el elemento discordante es el fósforo elevado, ya que la PTH promueve la excreción renal, reflejando un desbalance en la matriz extracelular. Este patrón no se mantiene durante los años 2022 y 2023, lo cual refleja la inconsistencia mencionada. Al iniciar bifosfonatos parecería que se normalizan los resultados.

Uno de los marcadores en estudio es el FGF 23, una osteocina reguladora de la homeostasis del fosfato que provoca el incremento de la excreción del mismo en la orina y reducción de la absorción intestinal, disminuyendo así los niveles de fosfato sérico⁵. Se ha visto una asociación entre el FGF23 y mutaciones en los genes *WNT1* y *PLS3*, aunque se necesita de mayor estudio, ya que como se observa en este caso el valor no se encuentra alterado, lo cual deja como incógnita su valor en esta patología⁵.

En estudios de imagen, la radiografía simple es el recurso más accesible y económico que permite detectar cambios en la mineralización ósea y actúa como alerta para confirmar el diagnóstico con DXA¹.

Por la baja prevalencia (aún no cuantificable) en niños y adolescentes, considerando las variantes y su forma de expresión, no se ha definido un

tratamiento⁴, pero se recomiendan estrategias preventivas que incluyen: actividad física, dieta saludable, suplemento de calcio, proteínas, vitamina D (dosis altas) y la administración de bifosfonatos^{4,8,11}. Se reporta en la literatura mejoría en cuanto a la densitometría ósea a los 6 meses de ser administrados, considerando su efecto en la prevención de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos⁸. Suelen ser bien tolerados en pacientes pediátricos y se ha observado un mejor efecto al ser iniciado a temprana edad¹², probablemente debido al potencial de recuperación de la DMO y re formación de los cuerpos vertebrales previamente fracturados en niños⁸. No hay un consenso sobre la dosis, frecuencia y duración del tratamiento⁸. Acerca de los efectos adversos, no se han reportado casos de necrosis avascular de la mandíbula como en adultos, ni hipofosfatemia asintomática, hipomagnesemia e hipocalcemia¹². Solo se menciona un caso de fractura atípica del fémur con el uso de 9 años de bifosfonatos⁶. En general el uso de los bifosfonatos durante 2 años es bien tolerado⁶, de modo que sería la opción de mayor beneficio para pacientes en edad pediátrica.

CONCLUSIÓN

Este inusual caso muestra que las variantes en el gen *PLS3* del cromosoma X, expresan fenotipos diferentes, los cuales responden de formas distintas al uso de bifosfonatos, suplementos y vitaminas, como es la situación del paciente en este estudio. No obstante, gracias a la detección temprana de la patología mediante NGS se puede prevenir las fracturas, cifosis exagerada y talla baja asociada a la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Hu J, Zhou B, Lin X, Zhang Q, Guan F, Sun L, et al. Impaired bone strength and bone microstructure in a novel early-onset osteoporotic rat model with a clinically relevant *PLS3* mutation. *Elife*. 2023 Apr 1;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37083757/>
2. Wu Z, Feng Z, Zhu X, Dai Z, Min K, Qiu Y, et al. Identification of a novel splicing mutation and genotype-phenotype correlations in rare *PLS3*-related childhood-onset osteoporosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Dec 1;17(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752817/>
3. Kämpe AJ, Costantini A, Mäkitie RE, Jäntti N, Valta H, Mäyränpää M, et al. *PLS3* sequencing in childhood-onset primary osteoporosis identifies two novel disease-causing variants. *Osteoporos Int*. 2017 Oct 1;28(10):3023–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748388/>
4. Formosa MM, Christou MA, Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest*. 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37668887/>
5. Loid P, Hauta-alus H, Mäkitie O, Magnusson P, Mäkitie RE. Lipocalin-2 is associated with *FGF23* in *WNT1* and *PLS3* osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 8 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36157448/>
6. Zhong W, Pathak JL, Liang Y, Zhytnik L, Pals G, Eekhoff EMW, et al. The intricate mechanism of *PLS3* in bone homeostasis and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37484945/>
7. Variants in gene *PLS3* - ClinVar Miner. <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/PLS3>
8. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224280/>
9. Schwebach CL, Kudryashova E, Kudryashov DS. Plastin 3 in X-Linked Osteoporosis: Imbalance of Ca²⁺-Dependent Regulation Is Equivalent to Protein Loss. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553175/>
10. Schwebach CL, Kudryashova E, Kudryashov DS. Plastin 3 in X-Linked Osteoporosis: Imbalance of Ca²⁺-Dependent Regulation Is Equivalent to Protein Loss. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553175/>
11. Brlek P, Antičević D, Molnar V, Matišić V, Robinson K, Aradhya S, et al. X-Linked Osteogenesis Imperfecta Possibly Caused by a Novel Variant in *PLS3*. *Genes (Basel)*. 2021 Dec 1;12(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946798/>
12. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798111/>
13. Yen TY, Ho CS, Chen YP, Pei YC. Diagnostic Accuracy of Deep Learning for the Prediction of Osteoporosis Using Plain X-rays: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vol. 14, Diagnostics*. 2024.
14. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P13797>.
15. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
16. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
17. Citado el 3 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLS3>.