



REPORTE DE CASO

Variante de novo en el gen COL1A1 asociado a enfermedad genética huérfana: Osteogénesis Imperfecta tipo I

Jhonatan Alzate Valencia^{1,2,3}, Lina-Johanna Moreno-Giraldo^{1,2,3}

1) Programa de Postgrados Clínicos en Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Cali, Colombia; 2) Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED); 3) Línea de Investigación Neuro Genética y Enfermedades Metabólicas

Recibido: 04 de mayo de 2024 / Aceptado: 28 de julio de 2024 / Publicado: 20 de noviembre de 2024

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: La Osteogénesis Imperfecta (OI), se conoce como un trastorno caracterizado por debilidad ósea y alto riesgo de fracturas, de origen genético, conocido como enfermedad de los huesos de cristal. Tiene alta carga de morbilidad- mortalidad, asociada a presencia de dolor y limitación funcional para quienes la presentan. La Fragilidad que se presenta en los huesos se ha descrito por variantes estructurales de los genes del Colágeno 1 (COL1A1 y COL1A2) entre otros, tiene prevalencia estimada entre 1/15,000 y 1/20,000 casos en recién nacidos vivos. El diagnóstico oportuno de la enfermedad permite iniciar alternativas terapéuticas dirigidas, prevenir complicaciones, dar asesoría genética sobre riesgo de heredabilidad, pautas de seguimiento, pronóstico acercándonos a la medicina personalizada.

Presentación de Caso: Paciente femenina de 8 años de edad, con historia clínica de varias fracturas secundarias a traumas leves (metatarso pie izquierdo, dedo de mano derecha y pie ipsilateral), con otros diagnósticos de otosclerosis bilateral con requerimiento de audífonos, pubertad precoz, al examen físico con dismorfias faciales dadas por frente amplia prominente, escleras leve tinte azul, dientes irregulares con desgaste de la dentina, hiperlaxitud ligamentaria, no compromiso cognitivo-conductual y sin otras alteraciones. Dentro del abordaje paraclínico con hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia, resto de paraclínicos de evaluación de metabolismo óseo en rango de referencia normal, dentro de los estudios imagenológicos con radiografía de columna vertebral total con leve escoliosis dextro convexa lumbar, y anterolistesis de L5 sobre S1, y las radiografías que evidenciaban zonas de consolidación por fracturas descritas previamente, ecografía renal y vías urinarias con leve ectasia bilateral y residuo del 15% en el vaciamiento vesical. Paciente producto de padres no consanguíneos, sin historial familiar conocido de enfermedades genéticas del tejido conectivo. Por los antecedentes clínicos y examen físico ante sospecha de Colagenopatía se solicitó estudio molecular secuenciación + CNVs (del inglés Copy Number Variations) mediante NGS (del inglés Next-Generation Sequencing) para genes relacionados con colagenopatías.

Autor corresponsal

Jhonatan Alzate Valencia

Email

jhonatan-alzatev@unilibre.edu.co

Palabras clave

osteogénesis imperfecta, colágeno tipo I, variante de novo, enfermedad huérfana, medicina de precisión.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución

Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC).

DOI

10.37980/im.journal.ggcl.20242363

Resultados: Estudio molecular secuenciación + CNVs mediante NGS para genes relacionados con colagenopatías en el cual se detecta una variante patogénica heterocigota c.3652G>A; p.Ala1218Thr en el gen COL1A1, lo cual da soporte al diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I de herencia autosómica dominante. **Conclusión:** La osteogénesis imperfecta es una enfermedad de origen genético, rara, reportada desde hace muchos años, con variabilidad fenotípica, endotípica y genotípica, por lo cual emprender estrategias de identificación temprana impacta en la historia natural de la enfermedad contribuyendo al desarrollo de una medicina preventiva, personalizada, de predicción, precisión, participativa en aras de poderse realizar a nivel poblacional; por medio de este caso se pretende concientizar sobre la importancia de un diagnóstico precoz y correlación genotipo-fenotipo que permita instaurar acciones dirigidas, conocer mecanismos fisiopatológicos específicos, sub - clasificar las colagenopatías, contribuyendo en el aumento del conocimiento médico- científico sobre la expresión de la enfermedad y la tendencia a la hiperpersonalización.

INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis imperfecta (OI), se conoce como un trastorno caracterizado por debilidad ósea y alto riesgo de fracturas, de origen genético, conocido como enfermedad de los huesos de cristal [1].

Se ha encontrado que esta patología genera una alta carga de morbi-mortalidad, asociada a presencia de dolor y limitación funcional para quienes la presentan [1]. La fragilidad que se presenta en los huesos se ha descrito por variantes estructurales de los genes del Colágeno 1 (COL1A1 y COL1A2), entre otros [1,2].

Según estudios poblacionales, se conoce una prevalencia estimada entre 1/15,000 y 1/20,000 casos en recién nacidos vivos, siendo catalogada como enfermedad huérfana [3,4].

Durante la historia se han presentado diferentes tipos de clasificación desde la clasificación inicial en 1979 por Silence, hasta la clasificación clínica del 2014, y pasando por clasificaciones realizadas que se basan en los hallazgos de variantes genéticas [1,2,16].

Según estas clasificaciones la OI puede tener su etiología en diferentes variantes genéticas y no solamente alteraciones del gen de colágeno COL1A1, sin embargo, si es el gen con mayor implicación en esta patología. Cualquier alteración del brazo largo del cromosoma 7 y 17 pueden ocasionar una alteración en la cantidad de procolágeno sintetizado, con un aproximado de hasta la mitad de colágeno tipo I y se puede ver afectado en cantidad o en calidad. Hasta el momento se encuentran reportadas alrededor de más de 150 variantes relacionadas a este gen, y que pueden dar como resultado OI [6,7].

La característica principal, es la presencia de numerosas fracturas o deformidades óseas, debido a la gran fragilidad, sin embargo, existe una gran heterogeneidad fenotípica [8].

Existen presentaciones severas relacionadas con cuadros congénitos, que incluyen fracturas in útero y durante el parto, con complicaciones serias a nivel encefálico y pulmonar, fatales. Otros cuadros de presentación leve a mo-

derada, que tienen menor cantidad de fracturas, más deformidad ósea y algunas otras complicaciones. Por lo que hoy en día se habla de la clasificación clínica según severidad y genética según afectación a nivel molecular [5,7,8].

También presentan facies características, con frente amplia y prominente con grandes huesos temporales y parietales, escleras azules, dada por los pigmentos intraoculares, atrofia muscular por la cantidad de fracturas, piel delgada y fragilidad capilar. El 80 - 90% de los pacientes presentan escoliosis y en la columna cervical se puede encontrar impresión basilar hasta en el 2% de los pacientes [1,5,6].

La Osteogénesis Imperfecta tipo I, se describe como la presentación más frecuente hasta en 2/3 partes de la población diagnosticada. Se asocia por lo general a menor severidad, con algunas de las características clínicas como fragilidad ósea, escleras azules e hipoacusia conductiva y poca deformidad ósea [1,8]. El diagnóstico oportuno de la enfermedad permite iniciar alternativas terapéuticas que ayudan a reducir la carga de la enfermedad, desde el número de fracturas, el dolor y el manejo multidisciplinario con hormona del crecimiento, terapia antiresortiva ósea, terapias anabólicas o hasta anticuerpos Anti-TGFβ [3].

Numerosas investigaciones con respecto a nuevas estrategias de tratamiento han sido desarrolladas y tienen como objetivo inhibir la resorción ósea excesiva o aumentar la formación de hueso [8-10]. Entre los tratamientos más prometedores están denosumab, un anticuerpo monoclonal que ejerce su acción contra el activador del receptor del ligando NF-kappa B, una citoquina clave de los osteoclastos; y anticuerpos monoclonales contra las proteínas antiesclerostina, y dickkopf-1 inhibidor endógeno de la formación de hueso, sin embargo éstas aún se encuentran en fases de estudios [11,12].

Existen adicionalmente estudios que reportan el auto-transplante en médula ósea, sin embargo, sin resultados concluyentes aún. Por lo tanto, se sigue planteando un abordaje multidisciplinario con énfasis en la rehabilitación

física, para adquirir mejor actividad motora, la cirugía en caso de requerirse a fin de corregir las deformidades. Adicionalmente el tratamiento farmacológico y asesoría genética [11,12].

El objetivo de este caso clínico es sensibilizar al personal de salud sobre la importancia del reconocimiento oportuno de esta patología y el impacto que se logra al realizar un diagnóstico temprano y preciso de la condición, a pesar de la variabilidad fenotípica encontrada en esta enfermedad, es de gran importancia realizar estudios y consejería genética ya que pueden presentarse como variantes de novo, que pueden aparecer por primera vez en una familia, no heredada, secundaria a cambios en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) o en el cigoto; y su identificación permitirá iniciar alternativas terapéuticas dirigidas, con el fin de aminorar la carga de morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen. Y brindar pautas de seguimiento, pronóstico acercándonos a la medicina personalizada y de precisión.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años de edad, con historia clínica de fracturas secundarias a traumas leves desde la edad de 4 años, primera fractura en metatarso pie izquierdo con mecanismo de trauma salto desde su propia altura, segunda fractura a los 6 años en dedo de mano derecha al caer de la bicicleta y a los 7 años fractura de pie derecho al caer desde su propia altura, con otros diagnósticos de otoparesis bilateral con requerimiento de audífonos, pubertad precoz.

Producto de padres no consanguíneos, sin historial familiar conocido de enfermedades genéticas del tejido conectivo.

Al examen físico con dismorfias faciales asociadas a frente amplia, prominente, escleras leve tinte azul, dientes irregulares con desgaste de la dentina, portadora de dispositivo auditivo bilateral, cicatrices por fracturas descritas, botón mamario presente, vello escaso oscuro sin signos de estrogenización, hiperlaxitud ligamentaria, normal conducta y cognición, sin otras alteraciones al examen físico. Dentro del abordaje paraclínico se contaba con reporte de

uroanálisis con sedimento urinario calcio +++, fosforo de 5.87 mg/dL, (elevado) y calcio de 10.56 mg/dL (elevado), resto de paraclínicos de metabolismo óseo normal. Contaba con estudios imagenológicos de radiografía de columna vertebral total con leve escoliosis dextro convexa lumbar, y anterolistesis de L5 sobre S1, radiografía de cráneo simple sin fracturas o alteraciones, y las radiografías de huesos largos - serie completa que evidenciaban fractura descritas previamente, con ecografía renal y de vías urinarias leve ectasia bilateral y residuo del 15% en el vaciamiento vesical.

Por los antecedentes clínicos y examen físico ante sospecha de Enfermedad del tejido del colágeno- colagenopatía se solicitó estudio molecular (secuenciación + CNVs mediante NGS) para genes relacionados con esta condición médica.

RESULTADOS

Estudio molecular secuenciación + CNVs mediante NGS para genes relacionados con colagenopatías en el cual se detecta una variante patogénica heterocigota en el gen COL1A1 (Ver Tabla 1).

Esta variante genera el cambio de una guanina por una adenina en la posición 3,652 del cDNA, del exón 48 de dicho gen (c.3652G>A), y en la proteína produce el cambio de sentido erróneo de una alanina por treonina en el aminoácido 1,218 (p. Ala1218Thr), un aminoácido conservado evolutivamente. En esta posición se ha documentado previamente otro cambio nucleotídico que ha sido clasificado como deletéreo (chr17:48,264,163 C => G (Ala1218-Pro)), que permite dar soporte a la sospecha clínica de colagenopatía hereditaria.

Las variantes deletéreas en el gen COL1A1 están asociadas con osteogénesis imperfecta tipo I de herencia autosómica dominante (Ver detalles en tabla suplementaria).

DISCUSIÓN

En la Osteogénesis Imperfecta, existe una variante en los genes COL1A1 o COL1A2, hasta en un 90% de los casos. Lo que afecta las fibras de colágeno tipo I, estas

Tabla 1. Hallazgos moleculares de la paciente

Gen	Variante	Cigotidad	Significado Clínico	Enfermedad Asociada	Tipo de Herencia
COL1A1	c.3652G>A (p.Ala1218Thr)	Heterocigosis	Patogénica	Osteogénesis Imperfecta tipo I	Autosómica Dominante

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 2. Características Clínicas según tipo de Osteogénesis.

Tipo I	Forma Leve Fragilidad Ósea Escleras Azules Pérdida de audición frecuente Regurgitación aortica	Tipo VIII	Similar tipo I, II o III pero con Escleras blancas Rizomelia Estatura baja
Tipo II	Aparición Neonatal Letal (hipoplasia pulmonar, malformaciones del SNC, Hemorragias) Fracturas Intrauterinas Dentogénesis imperfecta Escleras Azules	Tipo IX	Deformidad severa Escleras azules Talla baja
Tipo III	Mayor gravedad en los sobrevivientes Talla baja Deformidad grave en huesos Insuficiencia respiratoria (hipoplasia pulmonar) Fracturas frecuentes Pérdida de audición frecuente	Tipo X	Deformidad severa Escleras azules Cálculos renales
Tipo IV	Deformidad progresiva Talla baja Escoliosis Laxitud articular Escleras gris o blanca Dentogénesis imperfecta	Tipo XI	Deformidad severa Contracturas musculares
Tipo V	Severidad Moderada Callos hipertróficos en sitios de fractura Calcificación de membrana interósea	Tipo XII	Fracturas frecuentes Deformidad leve Retraso en erupción dental
Tipo VI	Severidad Moderada Poco frecuente Defecto en la mineralización ósea (biopsia)	Tipo XIII	Fracturas frecuentes Articulaciones hiperlaxas Masa Ósea
Tipo VII	Deformidad moderada a severa Acortamiento de fémur y humero Escleras Azules Cabeza pequeña cara redonda		

Fuente: Elaboración propia.

dentro de sus funciones, contribuyen a la resistencia del hueso [1,15].

La clasificación de Sillence [16] que fue la primera clasificación del 1976, la cual no tenía presente las variantes en los genes y solo tenía algunas clasificaciones según la clínica. Hoy en día se realiza una clasificación tanto clínica como genética de la enfermedad. En la tabla 2 se observan las características clínicas propias de cada tipo de osteogénesis [11,12,18].

El caso descrito corresponde a una paciente con sospecha clínica e imagenológica de collagenopatía, con confirmación molecular de osteogénesis imperfecta tipo I, de fenotipo leve con hallazgos clínicos que permiten establecer dicha correlación genotipo-fenotipo, fracturas frecuentes, hipoacusia, escleras azules.

A pesar de que la otosclerosis no es uno de los hallazgos más frecuentes en la población con osteogénesis imperfecta, se tiene un estudio de reporte de una familia con varios miembros afectados por ambos trastornos [14]. Según este estudio la otosclerosis está presente en el 12% de los pacientes caucásicos y mayor predominio en mujeres, y presentan dos casos de una familia con osteogénesis imperfecta y otosclerosis. Sin embargo, en nuestra paciente no se encontraron familiares con otros trastornos auditivos o genéticos tipo osteogénesis imperfecta.

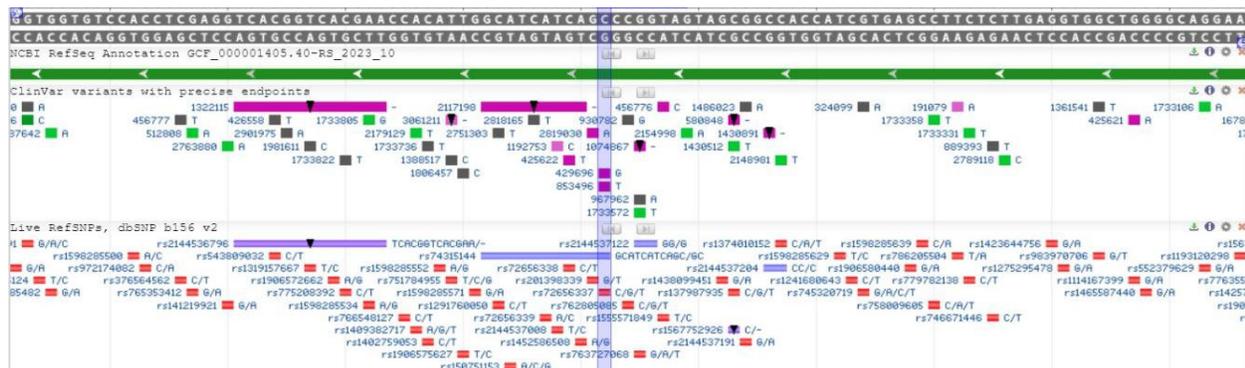
Para la herencia reportada en la osteogénesis imperfecta tipo I hay hallazgos de herencia autosómica dominante,

en los genes COL1A1 o el COL1A2 principalmente, sin embargo, también existe algunas variantes reportadas en genes CRTAP, PPIB, SP7 [9]. En nuestra paciente el estudio molecular evaluó 68 genes relacionados con collagenopatías (ACTA2, ADAMTS2, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP7A, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BGN, C1R, CBS, CHST14, COL11A1, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL5A1, COL5A2, COL5A3, COL6A1, COL6A2, COL6A3, entre otros) en donde sólo se encontró esta variante.

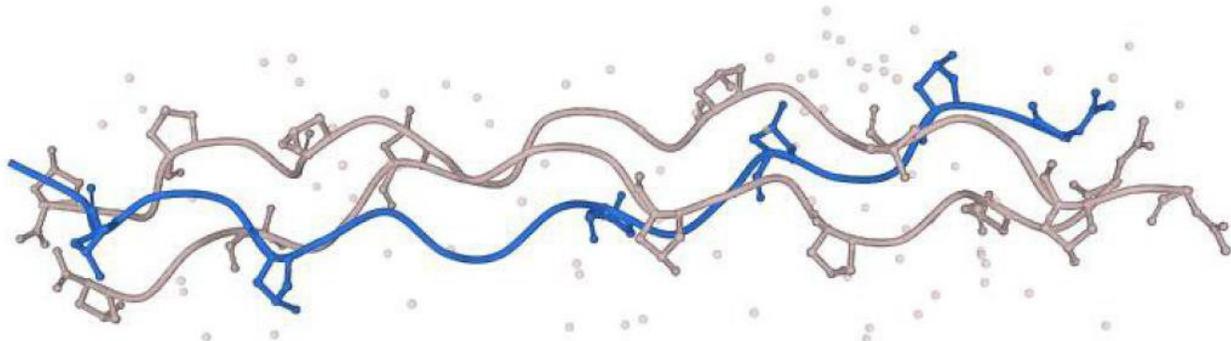
En este caso, se evidenció en el gen COL1A1 un cambio de una guanina por una adenina en la posición 3652 del cDNA, en el exón 48 del gen (c.3652G>A) y que a nivel de la proteína produce el cambio de una alanina por treonina en el aminoácido 1218 (p. Ala1218Thr). Como se observa en la figura 1 [21]. Se encuentra la utilización de diferentes sistemas para observar los cambios presentados en el gen y los posibles productos de estas variantes.

Adicionalmente se realizó búsqueda de esta variante en asistentes de inteligencia artificial. Según el primer asistente de variantes genéticas de GenAI, VarChat [22]: la variante genómica c.3652G>A es una sustitución de un solo nucleótido que ocurre en el gen COL1A1, donde la guanina (G) se reemplaza por adenina (A) en la posición 3652 del nucleótido del ADNc. El cambio da como resultado la alteración del codón para alanina (Ala) en la posición 1218 en la secuencia de proteínas a un codón para treonina (Thr), denominado p.Ala1218Thr. La variante está catalogada en bases de datos públicas con la referencia SNP ID rs72656337 (Ver Figura 1 y 2).

Figura 1. Regiones genómicas, transcritos y productos.



Variante rs72656337, Genoma GRCh38.p15 (NC_000017.11). Tomada de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72656337>

Figura 2. Estructura representativa de UniProt 3D AlphaFold del COL1A1 .

Nota: gen COL1A1 UniProt 3D 02452. Fuente: URL: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe-kb/proteins/P02452>.

Función genética: el gen COL1A1 codifica la cadena pro-alfa1(I) del colágeno tipo I, que es un componente estructural importante de la matriz extracelular en varios tejidos conectivos de todo el cuerpo. El colágeno tipo I es un colágeno fibrilar, que se forma por la asociación de dos cadenas pro-alfa1(I) y una cadena pro-alfa2(I), creando una estructura de triple hélice. Esta proteína desempeña un papel fundamental en la fuerza y elasticidad de los tejidos conectivos, incluidos los huesos, la piel y los tendones.

Importancia clínica

La variante rs72656337 se ha informado en ClinVar con un total de 1 presentación patógena. La sustitución en la posición 1218 se encuentra dentro de uno de los dominios de triple hélice de colágeno, que son cruciales para la formación y estabilidad de las fibrillas de colágeno.

La sustitución del residuo de alanina no polar por el residuo de treonina polar puede alterar la estructura helicoidal, lo que podría provocar alteraciones en la formación y función de las fibrillas. Estos cambios estructurales pueden tener implicaciones importantes para las propiedades mecánicas de los tejidos conectivos.

Se sabe que las variantes patógenas en el gen COL1A1 están asociadas con diversos trastornos del tejido conectivo, que incluyen, entre otros, la osteogénesis imperfecta (OI), un grupo de trastornos genéticos caracterizados por fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a fracturas. La presentación clínica de la OI puede variar amplia-

mente, desde formas leves a graves, según la naturaleza específica del defecto del colágeno.

En conclusión, la variante c.3652G>A, p.Ala1218Thr en el gen COL1A1 es un cambio sin sentido que se ha asociado con resultados patológicos en el contexto de trastornos del tejido conectivo. La importancia clínica informada en ClinVar respalda el impacto potencial de esta variante en la función de las proteínas y la manifestación de la enfermedad.

A nivel de tratamiento debe ser multidisciplinario y debe basarse en adyuvantes del estado clínico del paciente. Existen estudios recientes que evidencian el uso de Setrusumab, como biológico en el manejo de la fijación del calcio en los huesos. A pesar de encontrarse unos estudios ya en fase de resultados, estos son solo en adultos [19].

Encontramos un solo estudio en niños, el cual compara el uso de setrusumab y los bifosfonatos, sin embargo, este estudio se encuentra en fase 3, faltan aún estudios tanto de prevalencias de este tipo de osteogénesis, y farmacogenómica [20].

CONCLUSIÓN

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad de origen genético, rara, con variabilidad fenotípica, endotípica y genotípica, por lo cual emprender estrategias de identificación temprana impacta en la historia natural de la enfermedad contribuyendo al desarrollo de una medicina preventiva, personalizada, de predicción, precisión, partici-

pativa en aras de poderse realizar a nivel poblacional.

Las diferentes bases de datos, los diferentes algoritmos bioinformáticos de alto rendimiento, predictores individuales y MetaScore, aunado al conocimiento sobre la funcionalidad, bases biológicas, datos de anotaciones genómicas, moleculares, estructura y función proteica, estudios funcionales, uso de herramientas de inteligencia artificial y de acuerdo con Richards, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants [23], el American College of Medical Genetics and Genomics, Association for Molecular Pathology, ClinGen, esta variante se clasifica como probablemente patogénica, y al usar la plataforma genómica de inteligencia artificial Mastermind se clasifica PM2, PM1, PP2, PP1M, PPC, PPC Het con NM_000088.4: c.3652G>A (p.Ala1218Thr) Patogénica, motivo por el cual se establece correlación genotipo/ endotipo/ fenotipo.

Por medio de este caso se pretende concientizar sobre la importancia de un diagnóstico y correlación genotipo-fenotipo que permita instaurar acciones dirigidas, conocer mecanismos fisiopatológicos específicos que permiten subclasificar las colagenopatías, contribuyendo en el aumento del conocimiento médico - científico sobre la expresión de la enfermedad y la tendencia a la hiperpersonalización.

SOBRE LOS AUTORES

Jhonatan Alzate-Valencia

Médico, Residente Especialización en Pediatría, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), línea de Investigación Neuro genética y enfermedades metabólicas

Lina-Johanna Moreno-Giraldo

Médica, Especialista en Pediatría, Magister y Doctora en Genética Médica, Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED), Línea de Investigación neuro genética y enfermedades metabólicas. Profesora Departamento de Postgrados Clínicos.

REFERENCIAS

- [1] Ibáñez, A., & Hodgson, F. (2021). OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. *Revista Médica Clínica las Condes*, 32(3), 311-318. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.09.004>
- [2] Torrent, B. (2020). *Osteogénesis imperfecta (2.a ed.)*. [https://www.aeped.es/protocolos/ISSN 2171-8172](https://www.aeped.es/protocolos/ISSN%202171-8172)
- [3] Rossi, V., Lee, B., & Marom, R. (2019). Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Current Opinion In Pediatrics*, 31(6), 708-715. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000813>
- [4] Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina-lithuania*, 57(5), 464. <https://doi.org/10.3390/medicina57050464>
- [5] Zhytnik, L., Maasalu, K., Reimand, T., Duy, B. H., Kõks, S., & Märtson, A. (2020). Inter and intrafamilial phenotypic variability in individuals with collagen related Osteogenesis Imperfecta. *Clinical And Translational Science*, 13(5), 960-971. <https://doi.org/10.1111/cts.12783>
- [6] Maioli, M., Gnoli, M., Boarini, M., Tremosini, M., Zambrano, A., Pedrini, E., Mordenti, M., Corsini, S., D'Eufemia, P., Versacci, P., Celli, M., & Sangiorgi, L. (2019). Genotype– phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *European Journal Of Human Genetics*, 27(7), 1090-1100. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0373-x>
- [7] Sałacińska, K., Michalus, I., Pinkier, I., Rutkowska, L., Chlebna-Sokół, D., Jakubowska- Pietkiewicz, E., Kępczyński, Ł., Salachna, D., & Gach, A. (2022). The first glycine-to-tryptophan substitution in the COL1A1 gene identified in a patient with progressively-deforming Osteogenesis imperfecta. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(8). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1996>
- [8] Yang, K., Liu, Y., Wu, J., Zhang, J., Hu, H., Yan, Y., Chen, W., Yang, S., Sun, L., Sun, Y., Wu, Q., & Yin, C. (2022). Prenatal Cases Reflect the Complexity of the COL1A1/2 Associated Osteogenesis

- Imperfecta. *Genes*, 13(9), 1578. <https://doi.org/10.3390/genes13091578>
- [9] Jung, H., Rim, Y. A., Park, N., Nam, Y., & Ju, J. H. (2021). Restoration of Osteogenesis by CRISPR/Cas9 Genome Editing of the Mutated COL1A1 Gene in Osteogenesis Imperfecta. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(14), 3141. <https://doi.org/10.3390/jcm10143141>
- [10] Yang, L., Liu, B., Dong, X., Wu, J., Sun, C., Li, X., Cheng, R., Wu, B., Wang, H., Tong, S., Wang, D., & Luo, F. (2022). Clinical severity prediction in children with osteogenesis imperfecta caused by COL1A1/2 defects. *Osteoporosis International*, 33(6), 1373-1384. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06263-0>
- [11] Dirani, M., Cuenca, V. D., & Romero, V. (2022). COL1A1 novel splice variant in osteogenesis imperfecta and splicing variants review: A case report. *Frontiers In Surgery*, 9. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.986372>
- [12] Zhuang J, Chen C, Chen Y, Luo Q, Wang Y, Jiang Y, Zeng S, Xie Y and Chen D (2022) Identification of a Rare Variant of c.1777G>A (p.G593S) in the COL1A1 Gene as the Etiology of Recurrent Osteogenesis Imperfecta by Whole-Exome Sequencing. *Front. Pediatr.* 10:816090. doi:10.3389/fped.2022.816090
- [13] Zhytnik L, Maasalu K, Pashenko A, Khmyzov S, Reimann E, Prans E, Kóks S and Märtson A (2019) COL1A1/2 Pathogenic Variants and Phenotype Characteristics in Ukrainian Osteogenesis Imperfecta Patients. *Front. Genet.* 10:722. doi:10.3389/fgene.2019.00722
- [14] Lee, H. N., Jeon, H. J., & Seo, Y. J. (2021b). Familial Otosclerosis Associated with Osteogenesis Imperfecta: A Case Report. *Journal Of Audiology & Otology*, 25(4), 230- 234. <https://doi.org/10.7874/jao.2021.00122>
- [15] Mejia de Beldjenna, L., Lambraño, A., & Mejia, V. (2023). Osteogenesis Imperfecta due to Frameshift Mutation of the Col1a1 Gene. *EC ORTHOPAEDICS*, 14(3).
- [16] Sillence, D., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal Of Medical Genetics*, 16(2), 101-116. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.2.101>
- [17] Franzone, J. M., Shah, S. A., Wallace, M., & Kruse, R. W. (2019). Osteogenesis imperfecta. *Orthopedic Clinics Of North America*, 50(2), 193-209. <https://doi.org/10.1016/j.jocl.2018.10.003>
- [18] Chimbo, P. F. T., Toala, O. J. R., Andrade, E. F., & Pinto, F. F. J. (2019). Osteogénesis imperfecta: revisión de la literatura actual. *ECUATORIANA DE PEDIATRÍA*, 20(1), 4-9]. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1010308>
- [19] Liu, W., Nicol, L., & Orwoll, E. (2024). Current and Developing Pharmacologic Agents for Improving Skeletal Health in Adults with Osteogenesis Imperfecta. *Calcified Tissue International*. <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01188-2>
- [20] Setrusumab vs bisphosphonates in children from 2 to < 7 years old with osteogenesis imperfecta (OI). (s. f.). *Yale Medicine*. <https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/oi-study-age-2-to-7-years>
- [21] dbSNP, rs72656337 RefSNP Report - NCBI. (2022, 21 septiembre). dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs72656337>
- [22] De Paoli, F., Berardelli, S., Limongelli, I., Rizzo, E., & Zucca, S. (2024). VarChat: the generative AI assistant for the interpretation of human genomic variations. *Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btae183>.
- [23] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; Comité de Garantía de Calidad del Laboratorio ACMG. Estándares y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunta del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. *Genet Med.* 2015 Mayo; 17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 5 de marzo de 2015. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.