

# Nueva mutación de transmisión autosómica dominante en el gen COL1A2: c.2440G>A (p.Gly814Arg) causante de Osteogénesis Imperfecta tardía tipo I

Novel COL1A2 gene autosomal dominant mutation: c.2440G>A (p.Gly814Arg) causing late-onset Osteogenesis Imperfecta type I

Nuria Espinosa Seguí<sup>1</sup>, José David Coves Mojica<sup>2</sup>, Noelia Rubio Puche<sup>3</sup>, María Martínez-Villar<sup>3</sup>, Fernando Goberna Burguera<sup>3</sup>

*PEDIATRIA.*

<sup>1</sup> *Pediatría. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante*

<sup>2</sup> *Traumatología. Hospital Vega Baja. Servicio de Traumatología. Orihuela, Alicante*

<sup>3</sup> *Pediatría. Hospital Vega Baja. Servicio de Pediatría. Orihuela, Alicante*

## Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos de cristal" es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria, siendo la herencia en el 90% autosómica dominante y en el 10% debida a mutaciones autosómicas recesivas o desconocidas. Constituye un conjunto de trastornos congénitos de las fibras del colágeno tipo I caracterizado por una expresividad variable y heterogeneidad genético-bioquímica. El colágeno tipo I es una proteína de soporte presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso, en el que dicho colágeno es el principal componente de la matriz orgánica. Este colágeno también está presente en piel, tendones, ligamentos, fascia, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos, y su alteración es la responsable de las manifestaciones extraesqueléticas de la OI. Presentamos el caso de un paciente con historia personal de fracturas múltiples desde el año de edad relacionadas con traumatismos de baja energía, escleras azules, hiperlaxitud articular, con dentición y audición normales acompañado de antecedentes familiares que sugieren una herencia autosómica dominante. Se realiza estudio molecular hasta en 2

ocasiones para el análisis de las duplicaciones/delecciones en COL1A1 y COL1A2 mediante la técnica MLPA, mostrando un patrón normal en estos genes. Recurrimos a la secuenciación masiva, observándose un cambio en heterocigosis en el gen COL1A2, no descrito previamente en la bibliografía, c.2440G>A (p.Gly814Arg), tratándose éste de un cambio patogénico al afectar a la región en la que han sido descritos la mayoría de los cambios asociados a esta enfermedad y confirmándose la mutación al ampliar el estudio genético a la madre del paciente.

*Palabras Clave: Osteogénesis imperfecta, colágeno tipo 1, fracturas óseas, COL1A2 gen, osteocondrodisplasias*

## Abstract

Osteogenesis Imperfecta (OI) or "crystal bone disease" is the most common cause of hereditary osteoporosis, with inheritance being 90% autosomal dominant and 10% due to autosomal recessive or unknown mutations. It is a set of congenital disorders of type I collagen fibers characterized by variable expressivity and genetic-biochemical heterogeneity. Type I collagen is a protein present in all supporting tissues, specially in bone, where collagen is the main component of the organic matrix. This collagen is also present in the skin, tendons, ligaments, fascia, cornea, sclera, dentin and blood vessels, and its alteration is responsible for the extra-skeletal manifestations of OI. We present the

## Correspondencia:

PEDIATRIA, carretera Orihuela-Almoradí sin numero, Hospital Vega Baja (San Bartolome) Alicante, 03314, Tel: 649006188  
E-mail: nuriaespinosa30@yahoo.es - davidcoves@yahoo.es

Tabla 1. Clasificación de la osteogénesis imperfecta por Sillence.

Tipos de Osteogénesis Imperfecta	Herencia	Fenotipo	Gen defectuoso
Tipos clásicos de Sillence			
I	AD	Leve	Alelo COL1A1 nulo
II	AD	Letal	COL1A1 ó COL1A2
III	AD	Deformidad progresiva	COL1A1 ó COL1A2
IV	AD	Moderado	COL1A1 ó COL1A2
Etiología desconocida			
V	AD	Histología distintiva	IFITM5
Defectos de mineralización			
VI	AR	Defectos de mineralización Histología distintiva	SERPINF1
Defectos en la 3-hidroxilación			
VII	AR	Severo (hipomórfico) Letal	CRTAP
VIII	AR	Severo o Letal	LEPRE1
IX	AR	Moderado o Letal	PPIB
Defectos en las chaperonas			
X	AR	Severo o Letal	SERPINH1
XI	AR	Deformidad progresiva (Síndrome de Bruck 1)	FKBP10
Tipos de osteogénesis imperfecta no clasificados u otros desordenes del colágeno			
Síndrome Bruck 2	AR	Contracturas Articulares	PLOD2
Enfermedad de Caffey	AD	Hiperostosis Cortical	COL1A1
Maduración osteoblástica defectuosa	AR	Moderado	SP7

Modificada por Forlino et al. 10. AD: Autosómica Dominante. AR: Autosómica Recesiva

case of a patient with a personal history of multiple fractures since the year of age related with low energy trauma, blue sclera, joint hypermobility, normal dentition and hearing accompanied with a family history suggesting an autosomal dominant inheritance. Molecular study was carried out up to twice for the analysis of duplications/deletions in COL1A1 and COL1A2 genes using the MLPA technique that showed a normal pattern in these genes. We used a massive sequencing technique for these gene analysis, observing a heterozygous change in COL1A2, not previously described in the literature, c.2440G>A (p.Gly814Arg), this being a pathogenic change affecting the region where most of the changes associated with this disease have been described and confirmed the mutation by extending the genetic study to the patient's mother.

**Key Words:** *Osteogenesis imperfecta, collagen Type 1, bone fractures, COL1A2 gene, osteochondrodysplasias*

## Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) constituye, dentro del grupo de las osteocondrodismplasias, un conjunto de trastornos congénitos de las fibras del colágeno tipo I caracterizado por una gran expresividad y heterogeneidad genética-bioquímica. La herencia es en el 90% de los casos autosómica dominante, aunque también hay casos con herencia autosómica recesiva. <sup>(1,2,3)</sup>

Las mutaciones detectadas en la OI se encuentran en un 90% en los genes implicados en la formación del colágeno tipo I: el gen de la cadena  $\alpha 1$  (COL1A1) en el cromosoma 17 y el gen que codifica las cadenas  $\alpha 2$  (COL1A2) en el cromosoma 7 <sup>(4)</sup>. En menos del 10% se describen mutaciones en otros genes relacionados con formas recesivas de la enfermedad como CRTAP y LEPRE1/P3H1 <sup>(5,6)</sup>.

Sillence en 1979 <sup>(7)</sup> presentó una clasificación de las OI que aún permanece en vigor a la que en los últi-

**Tabla 2.** Clasificación de la osteogénesis imperfecta por Van Dijk en 2010.

Tipo	Subtipo		Gen
I		} Osteogénesis Imperfecta }	COL1A1/2
II	} A <sup>1</sup> B <sup>2</sup> C <sup>3</sup>		
III			
IV			
V (VI) <sup>5</sup>		} Osteogénesis Imperfecta }	Desconocido

Modificación de la clasificación de Sillence y Rauch (Van Dijk et al. <sup>(6)</sup>). <sup>1</sup> No se ha diagnosticado ninguna OI tipo II-A debido a mutaciones de los genes LEPRE1, CRTAP o PPIB. <sup>2</sup> Los tipos II-B y III, este último con mortalidad precoz, muestran solapamiento clínico y radiológico. <sup>3</sup> El tipo II-C es extremadamente raro, incluso se duda de su existencia. <sup>4</sup> No se ha descrito OI tipo IV debidas a mutaciones LEPRE1. <sup>5</sup> OI tipo VI aparece entre paréntesis porque su característica distintiva es histológica.

mos años se han añadido nuevos tipos 8,9,10. (Tabla 1). En 2009 <sup>(6)</sup>, Van Dijk et al. propusieron una clasificación revisada de la osteogénesis imperfecta (OI) que incluía los tipos I, II-A, II-B, II-C, III, IV propuestos por Sillence junto a los tipos V y VI añadidos en 2004 por la revista médica The Lancet <sup>(9)</sup>, añadiendo las mutaciones causales de cada tipo (Tabla 2). Los tipos VII y VIII serían excluidos en esta clasificación ya que fueron añadidos en un primer momento sólo por criterios genéticos, pero ambos son indistinguibles, tanto clínica como radiológicamente, de los tipos II-IV <sup>(6)</sup>.

En el 2014, Eugenia R. Valadares et al. <sup>(11)</sup> concluyeron que, en la práctica, a pesar de la compleja variabilidad genotípica de la OI demostrada en los últimos años, sus fenotipos se siguen clasificando según Sillence. La recomendación de la Sociedad Internacional de Displasias Óseas es mantener dicha clasificación para clasificar el grado de gravedad de la OI, manteniendo al margen las referencias moleculares de cada tipo <sup>(11)</sup>.

### Caso clínico

Nuestro paciente era un varón remitido a la edad de 4 años a la consulta de endocrinología infantil para estudio por una historia personal de fracturas de repetición desde el año de edad, todas asociadas

**Figura 1.** Fractura de fémur.



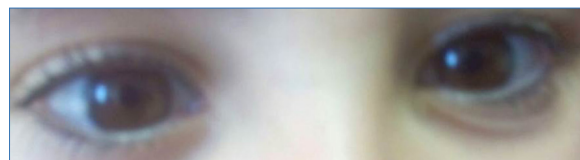
Rx axial de fémur derecho donde se aprecia fractura espiral en el tercio medio de la diáfisis de fémur.

**Figura 2.** Fractura de tibia.

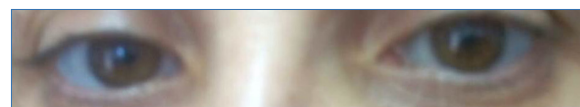


Rx simple lateral de la pierna derecha en la que se evidencia fractura oblicua metafisodiáfisario distal de la tibia sin desplazar. Aparece además, distal a la misma, una línea de esclerosis sugerente de antigua fractura ya consolidada. Peroné íntegro.

**Figura 3.** Escleras azuladas en el paciente.



**Figura 4.** Escleras azuladas en la madre.

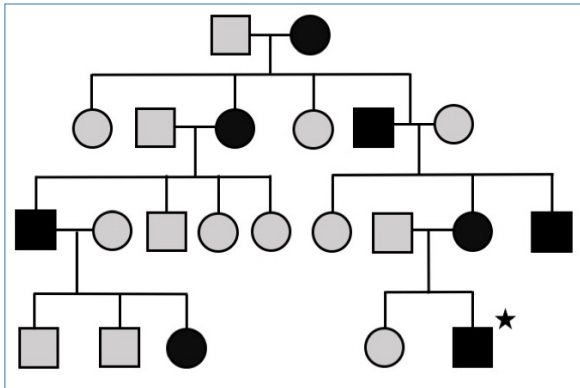


das a traumatismos de baja energía, fracturándose hasta en dos ocasiones la diáfisis del fémur (Figura 1), la diáfisis/metáfisis de la tibia con refractura posterior (Figura 2) e incluso la clavícula.

Los antecedentes personales perinatales no mostraban datos de interés, presentando un buen desarrollo psicomotor y una adecuada deambulacion a los 13 meses.

Los datos antropométricos mostraban un peso de 22,8 kg (+1,47 DS), una talla de 1,14 m (+1,12 DS)

Figura 5. Árbol genealógico familiar.



Familiares afectados (en negrita) con síntomas clínicos de osteogénesis imperfecta.

y un IMC de 17,5 m (+1,2 DS), con una normal velocidad de crecimiento. En la exploración física destacaban unas escleras azuladas (Figura 3), una hiperlaxitud articular generalizada, dentición y audición normales, con resto de la exploración física por aparatos sin hallazgos patológicos de interés.

Como antecedentes familiares, la madre, el tío y el abuelo maternos tenían escleras azuladas (Figura 4), sordera por la que habían requerido prótesis de estribo e historias de fracturas de repetición según se aprecia en el árbol genealógico (Figura 5).

## Evolución

Tras ser intervenido por varias fracturas que requirieron intervención quirúrgica de huesos largos y otras fracturas que precisaron tratamiento ortopédico, se solicitó estudio genético por alta sospecha de OI; sin embargo, a pesar de contar con una historia familiar sugerente de la enfermedad, no se había diagnosticado hasta la fecha en ningún familiar.

Se remitió al paciente al servicio de rehabilitación para su recuperación y se iniciaron modificaciones en la alimentación y en el estilo de vida, con el fin de tratar y prevenir la osteoporosis asociada a la enfermedad.

Se realizó una valoración de la audición con audiometrías normales y valoración cardiológica que descartó la afectación valvular subclínica con ecocardiografía normal.

## Procedimientos diagnósticos

En las radiografías efectuadas se detectó una morfología ósea normal con muy sutiles signos de osteopenia, habitual en la OI tipo I, no se apreciaban en la serie ósea alteraciones en la morfología ni dis-

minución de la altura de los cuerpos vertebrales como era de esperar por la edad del paciente<sup>(4)</sup>.

Los estudios de laboratorio incluyeron la realización de un hemograma y una bioquímica que incluyó calcio, fósforo, PTH, magnesio, fosfatasa alcalina y proteínas totales, todos ellos con resultados normales.

En cuanto a los estudios genéticos, el procedimiento se inició realizando estudios moleculares para el análisis de las duplicaciones/delecciones de los exones de los genes COL1A1 y COL1A2, mediante aplicación de la técnica MLPA (Amplificación de sondas dependientes de ligando múltiples). Ésta mostró un patrón normal, sin delección ni duplicación de los genes estudiados, por lo que no permitió confirmar ni descartar el diagnóstico clínico a pesar de repetir este estudio molecular al obtener un resultado negativo inicialmente.

Fue necesario un tercer estudio, mediante secuenciación masiva de dichos genes, en el que se observó un cambio en heterocigosis en el gen COL1A2, no descrito previamente ni en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas: c.2440G>A (p.Gly814Arg). Hipotetizamos que se trata de un cambio patogénico al afectar a la proteína en la región en la que han sido descritos la mayoría de los cambios asociados a OI, con una sustitución de una glicina por una arginina, y al confirmarse exactamente la misma mutación en el estudio efectuado en la madre también por secuenciación masiva.

## Tratamiento

El tratamiento médico en nuestro paciente se enfocó a la profilaxis de la osteoporosis, insistiendo en la adecuada exposición solar, el ejercicio físico, la ingesta de alimentos ricos en calcio y suplementos de vitamina D.

El abordaje de la OI debe ser multidisciplinar<sup>(9)</sup>, a cargo de rehabilitadores, traumatólogos, fisioterapeutas, psicólogos y pediatras-endocrinólogos, derivando casos graves a hospitales con centros de referencia para la enfermedad. Por otra parte, es importante la valoración de comorbilidades realizando las interconsultas a otras especialidades como cardiología por la afectación valvular subclínica<sup>(12)</sup> (prolapso mitral e incompetencia aórtica/mitral), otorrinolaringología<sup>(13)</sup> (hipoacusia conductiva y neurosensorial).

En cuanto al tratamiento de las fracturas podemos distinguir entre tratamiento no quirúrgico, encaminado a la prevención de fracturas y rehabilitación física adecuada para estimular el desarrollo motor, la fuerza muscular y la prevención de contracturas o deformidades y, por ello, la intervención de los

servicios de fisioterapia, de rehabilitación y de cirugía ortopédica resulta uno de los principales pilares en las OI como en nuestro caso <sup>(14, 15)</sup>. El tratamiento quirúrgico de nuestro caso fué encaminado a la consolidación de las fracturas y a evitar las deformidades, principalmente en fémures, recomendándose tratamiento inmediato de las fracturas con férulas o yesos y que el período de inmovilización sea el menor posible para evitar más osteoporosis (2,4). Para corregir las deformidades de los huesos largos se realizaron osteotomías múltiples y colocación de clavos intramedulares.

En nuestro caso, al tratarse de una forma de OI tipo I leve que no compromete la talla final ni asocia deformaciones óseas no se indican en principio otros tratamientos farmacológicos. Los mejores resultados en el tratamiento farmacológico se han obtenido con los bifosfonatos, que actúan inhibiendo la resorción ósea, mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos; otros tratamientos incluyen los inhibidores del RANKL, los inhibidores de CATK e incluso la hormona del crecimiento. El tratamiento en cualquier caso es sintomático al no existir tratamientos curativos de la OI, al no poder actuar directamente sobre la formación del colágeno tipo I. En la actualidad la terapia génica está avanzando bastante en este campo pero se encuentra aún en fase de experimentación <sup>(4)</sup>, así como el trasplante de médula ósea <sup>(8)</sup>.

## Discusión y conclusiones

La prevalencia de la OI tipo I es de 1/15.000-20.000, aunque es probable que sea superior por la existencia de formas no diagnosticadas de OI tipo I al tratarse de una variante leve y no deformante de la enfermedad <sup>(8)</sup>.

El colágeno tipo I tiene una estructura helicoidal, está formado por dos cadenas de proteína alfa-1 codificado por COL1A1 y una cadena de proteína alfa-2 codificado por COL1A2. Estos genes tienen un número relativamente elevado de exones, lo que los hace complicados de secuenciar por métodos convencionales tipo Sanger, como ocurrió en nuestro caso, con dos estudios moleculares negativos previos a la secuenciación masiva, lo cual hizo que el diagnóstico se retrasara. Tanto COL1A1 como COL1A2 contienen 52 exones, además, no se han identificado "puntos calientes" de mutación con efectos graves dentro de estos genes. Debido a esto se han detectado casi 2.500 diferentes COL1A1 y COL1A2 mutaciones y se enumeran en la Osteogenesis Imperfecta Variant Database <sup>(16)</sup> (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>).

En últimos estudios realizados en los que se analizan las mutaciones en los genes COL1A1/2 en pa-

cientes con OI, se detecta que las sustituciones del aminoácido glicina componen el 64% de las variantes patogénicas de COL1A1/2. En cuanto a la sustitución de la glicina, la serina sería la más prevalente (63,9%), seguida de valina (11,1%) y cisteína o ácido aspártico (8% cada uno). Otros estudios anteriores coinciden en que sería la serina el residuo sustitutivo más común de glicina. La causa de la variación en las sustituciones de aminoácidos entre poblaciones de diferentes regiones geográficas sigue siendo amplia y desconocida <sup>(17)</sup>.

Las mutaciones del COL1A1 son más patógenas y causan OI más a menudo que las mutaciones en COL1A2. Un tercio de las sustituciones de glicina en el gen COL1A1 son letales, mientras que sólo 1/5 de las variantes patogénicas de glicina en el gen COL1A2 son fatales. Además, la sustitución de los residuos glicina con aminoácidos ramificados no polares o cargados cambia la estructura helicoidal del colágeno a voluminosa y no estructurada. De esta manera, la fuerza de la hélice del colágeno tipo I y la estabilidad disminuirían, alterando la función y dando paso a la enfermedad <sup>(6,17)</sup>.

Nosotros presentamos en el presente caso el cambio en heterocigosis en el gen COL1A2: c.2440G>A (p.Gly814Arg) como una nueva mutación causante de OI tardía tipo IA, de transmisión autosómica dominante. Por lo tanto, una mutación en el gen COL1A2, como se ha descubierto en nuestro paciente con la sustitución de glicina por arginina, se ajusta a la bibliografía al ser la glicina el aminoácido más frecuentemente sustituido en los casos de OI, pero es infrecuente la sustitución de glicina por arginina y nunca se había descrito hasta la fecha en esa posición. COL1A2 puede estar vinculado a la displasia de cadera o escoliosis de inicio temprano, lo que no ha ocurrido hasta ahora en nuestro paciente <sup>(6)</sup>.

A nivel clínico los pacientes afectados de OI presentan escleras azules y fracturas fundamentalmente en la infancia, presentando una talla final normal o con escasa afectación, aunque ésta es menor que en los miembros familiares no afectados de OI. La sordera neurosensorial aparece en un 50% de los casos aunque también puede ser conductiva, comienza al final de la primera década de vida, llegando a requerir en ocasiones audífonos en la pubertad y va empeorando progresivamente hasta producir una sordera profunda al final de la 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> década de la vida <sup>(13)</sup>. La dentinogénesis puede verse afectada subdividiéndose la OI tipo I en 2 subtipos: 1 A sin afectación de la dentinogénesis y la tipo 1B con afectación de ésta. Otros hallazgos clínicos incluyen hipermovilidad articular, aumento de hematomas cutáneos y afectación valvular cardíaca por lo general subclínica con incompetencia aórtica o mitral <sup>(1,4,12)</sup>.

Las fracturas en la OI tipo I son excepcionales en el período neonatal, ocurriendo sobre todo con el inicio de la deambulación y en la edad escolar, mejorando en la pubertad, lo que hace pensar que las hormonas sexuales puedan aumentar la fuerza del hueso, ya que las fracturas óseas vuelven a aparecer en la menopausia en mujeres y más tarde en hombres. Las fracturas afectan sobre todo a los huesos largos de las piernas y brazos curando con apropiado callo de fractura sin apenas dejar deformidad ósea ni afectar a la talla final<sup>(2,4)</sup>.

La morfología ósea radiológica generalmente es normal, aunque siempre existe osteopenia, no siempre es posible observarla en las radiografías ó en las densitometrías óseas. Es frecuente la disminución de los cuerpos vertebrales en la edad adulta con aparición de cuerpos vertebrales en forma de pez, "codfish", no apareciendo normalmente cifoescoliosis en la evolución de la enfermedad<sup>(4)</sup>.

Podemos concluir que la OI tipo I está muy probablemente infradiagnosticada, como sucedió en nuestro caso a pesar de contar con un importante número de familiares con historia clínica sugerente de OI, además, no siempre es fácil conseguir un resultado positivo en la realización de un estudio genético debido a la gran heterogeneidad genética de la enfermedad y la existencia de mutaciones familiares no identificadas, como ocurrió en nuestro paciente en el que se detectó en el tercer intento de estudio genético gracias a una secuenciación masiva de genes.

La OI es un ejemplo perfecto para mostrar el potencial de las actuales técnicas de secuenciación masiva para ser utilizado de manera efectiva; de hecho, el avance vertiginoso de las tecnologías de secuenciación masiva se dirige hacia el diagnóstico con una especificidad cercana al 100% y hacia el estudio de cualquier trastorno molecular en un solo proceso, tal es el caso de expansiones, deleciones o duplicaciones. Es relativamente fácil establecer el diagnóstico clínico de OI, pero es realmente difícil identificar la alteración genética causante de la enfermedad en cada paciente ya que cada vez se encuentran más genes y variaciones que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. La secuenciación masiva aporta un nuevo conocimiento genético, permite realizar el diagnóstico molecular de un número mayor de pacientes, explicando la variabilidad fenotípica, ayuda a establecer medidas preventivas en familiares de riesgo, a acceder al asesoramiento genético familiar y a la disminución de los costes sanitarios en familiares de riesgo<sup>(18)</sup>.

## Agradecimientos

Al paciente y a su familia que han permitido la publicación de estos datos, así como a los otros firmantes de esta publicación que han intervenido en la elaboración de este artículo y en la valoración del paciente de diferentes maneras.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

## Referencias Bibliográficas

1. Fano V, Rodriguez Celin M, Del Pino M, Bruceta S, Obregón MG. Osteogénesis imperfecta. Evaluación clínica, funcional y multidisciplinaria de 65 pacientes. *Anal Pediatr (Barc)* 2010;72(5):324-330.
2. Alguacil Diego IM, Molina Rueda F. Tratamiento ortésico en pacientes con osteogénesis imperfecta. *Anal Pediatr (Barc)* 2011;74(2):131.
3. Herreros MB, Franco R, Ascurra M. Las osteogénesis imperfectas. Revisión del tema. *Pediatr (Asunción)* 2008, vol.35, n.1, pp.33-37. ISSN 1683-9803.
4. Gonzalez Casado I, Gracia R. Monográfico de osteogénesis imperfecta. Hospital la Paz. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Madrid 2009 ISBN:978-84-691-4568-5.
5. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 2010;53(1):1-5.
6. Papamerkouriou YM, Doulgeraki A, Gyftodimu Y. Osteogenesis imperfecta due to a possible new COL1A2 mutation; the importance of phenotyping and diagnostic challenges. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016;16(2):168-71.
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16 (2):101-16.
8. Gutiérrez-Díez MP. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4 Suppl(1):107-118. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Mar.160>
9. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfect. *Lancet* 2004; 363 (9418): 1377-85.

10. Forlino A, Wayne A, Cabral. New Perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7 (9):540-557.
11. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)* 2014 Nov-Dec;90(6):536-41.
12. Bonilla Jimenez V, Saavedra Falero J, Alberca Vela MT, Díaz Guardiola P. Alteraciones cardíacas en la osteogénesis imperfecta. *Med Clin (Barc)* 2010;135(15):681-4.
13. Kuurila K, Grenman R, Johansson R. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Peadiatric* 2000;159(7):515-9
14. Galindo Zavala R, Nuñez Cuadros E. Avances en el tratamiento de la osteoporosis secundaria. *Anal Pediatr (Barc)* 2014;81(6):399.
15. Nogueira Pileggi V, Rodolpho Hakime Scalize A, Simon Camelo J. Phase angle and World Health Organization criteria for assessment of nutritional status in children with osteogenesis imperfecta. *Rev Paul Pediatr* 2016 Dec;34(4):484-488.
16. Arvai K. Next-generation sequencing of common osteogenesis imperfecta related genes in clinical practice. *Sci Rep* 2016;6:28417.
17. Ho Duy B, Zhytnik L, Maasalú K, Kandla I, Prans E, Reimann E et al. Mutation analysis of the COL1A1 y COL1A2 genes in Vietnamese patients with osteogenesis imperfecta. *Hum Genom* 2016;10(1):27.
18. Santillan S, Garzón MD . Diagnóstico molecular de enfermedades genéticas: del diagnóstico genético al diagnóstico genómico con la secuenciación masiva. *Rev Med Clin Condes* 2015;26 (4) 458-469.