



CES Medicina

ISSN: 0120-8705

ISSN: 2215-9177

Universidad CES

Saldarriaga-Gil, Wilmar; Lizcano-González, Katherine; Ramírez-Cheyne, Julián Andrés  
Osteogénesis imperfecta tipo IV originada en una rara variante de cambio de sentido en COL1A2  
CES Medicina, vol. 33, núm. 3, 2019, Septiembre-Diciembre, pp. 215-223  
Universidad CES

DOI: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.7>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261162092008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

## Reporte de caso

# Osteogénesis imperfecta tipo IV originada en una rara variante de cambio de sentido en COL1A2

*Osteogenesis imperfecta type IV originated in a rare variant of change of direction in COL1A2*

Wilmar Saldarriaga-Gil<sup>1</sup>, Katherine Lizcano-González<sup>2</sup>, Julián Andrés Ramírez-Cheyne<sup>3</sup>

**Fecha correspondencia:**

Recibido: enero 14 de 2019.

Revisado: junio 12 de 2019.

Aceptado: junio 14 de 2019.

**Forma de citar:**

Saldarriaga-Gil W, Lizcano-González K, Ramírez-Cheyne JA. Osteogénesis imperfecta tipo IV originada en una rara variante de cambio de sentido en COL1A2. Rev. CES Med. 2019 33(3): 215-223.

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.3.7)

[cesmedicina.33.3.7](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

**Sobre los autores:**

1. MD., MSc., PhD. Profesor Titular. Grupo de investigación Malformaciones Congénitas Perinatales, Genética Medica,

**Resumen**

La osteogénesis imperfecta es una rara anomalía genética que se caracteriza por una baja masa ósea y susceptibilidad aumentada a fracturas. La mayoría de los casos se asocian a variantes en los genes *COL1A1* y *COL1A2* que codifican para el colágeno tipo I. Se ha clasificado en cuatro tipos, siendo el tipo IV el menos frecuente. Se presenta un caso de osteogénesis imperfecta tipo IV en una niña de seis meses, quien tenía escleras azules y acortamiento bilateral del fémur y desviación en varo de la tibia. Las radiografías mostraron desproporción craneofacial y huesos wormianos, fusión atlanto-odontoidea; luxación coxo-femoral bilateral congénita, acortamiento y desviación del fémur bilateral, fractura antigua en fémur derecho y osteopenia generalizada. Se realizó panel molecular que incluyó los genes *ALPL*, *COL1A1*, *COL1A2* e *IFITM5*, mostrando en *COL1A2* una transición en heterocigosis de guanina a adenina (c.2531G>A), cambio asociado con osteogénesis imperfecta. El objetivo de este reporte es brindar información sobre la presentación clínica, los métodos diagnósticos y las posibilidades terapéuticas de una rara enfermedad genética.

**Palabras clave:** Osteogénesis Imperfecta; Secuenciación en paralelo masiva; Colágeno.

**Abstract**

Osteogenesis imperfecta is a rare genetic anomaly characterized by low bone mass and increased susceptibility to fractures. The majority of cases are associated with variants in the *COL1A1* and *COL1A2* genes that code for type I collagen. It has been classified into four types, with type IV being the least frequent. We present a case of osteogenesis imperfecta type IV in a six-month-old girl, who had blue scleras and bilateral shortening of the femur and varus deviation of the tibia. X-rays showed craniofacial disproportion and wormian bones, atlanto-odontoid fusion; bilateral congenital bilateral coxo-femoral dislocation, shortening and deviation of the bilateral femur, old fracture in the right femur and generalized osteopenia. A molecular panel was carried out that included the *ALPL*, *COL1A1*, *COL1A2* and *IFITM5* genes, showing in *COL1A2* a transition in guanine to adenine heterozygosis (c. 2531G>A), a change associated with osteogenesis imperfecta. The objective of this report is to provide information on the clinical presentation, diagnostic methods and therapeutic possibilities of a rare genetic disease.

Comparte



Dismorfología UV-  
HUV, Universidad del Valle,  
Hospital Universitario del  
Valle.

2. MD. Residente de Cirugía  
General Universidad de  
Caldas.

3. MD., MSc., PhD (c).  
Profesor Asistente.  
Grupo de investigación  
Malformaciones Congénitas  
Perinatales, Genética  
Médica, Dismorfología  
UV-HUV, Universidad del  
Valle, Hospital Universitario  
del Valle.

La osteogénesis imperfecta es un grupo de anomalías genéticas del colágeno tipo 1, principalmente de los genes COL1A1 y COL1A2, que afectan tanto la producción como la estructura del colágeno tipo I, generando diferentes déficits de masa ósea y una susceptibilidad aumentada a las fracturas.

**Keywords:** Osteogenesis Imperfecta, Massively Parallel Sequencing; Collagen.

## Introducción

La osteogénesis imperfecta es un grupo de anomalías genéticas del colágeno tipo 1, principalmente de los genes COL1A1 y COL1A2, que afectan tanto la producción como la estructura del colágeno tipo I, generando diferentes déficits de masa ósea y una susceptibilidad aumentada a las fracturas (1,2). La prevalencia estimada varía desde 0,5 a 1 en cada 10 000 habitantes (3).

La clasificación de la enfermedad ha variado en el tiempo: la primera de ellas y sobre la que se basan las actualizaciones de la nomenclatura es la de Sillence *et al.* de 1979 (2). Originalmente, definía cuatro tipos, de acuerdo con la severidad del fenotipo y los patrones de herencia, así: *tipo I* o leve, acompañado de escleras azuladas con herencia dominante; *tipo II*, letal en el periodo perinatal con fémur curvo y costillas con nódulos; *tipo III* con fracturas y deformidad progresiva; y, *tipo IV* con herencia dominante y escleras normales. Algunos de los tipos II y III, presentan herencia autosómica recesiva y heterogeneidad genética. Se han hecho varias propuestas para la actualización de la nomenclatura involucrando las alteraciones genéticas al fenotipo, como la de Van Dijk y Sillence, en 2014 (1).

La osteogénesis imperfecta tipo IV es la menos frecuente y es la segunda con menor severidad en el fenotipo. Los afectados presentan baja estatura, múltiples fracturas de severidad variable, escoliosis, dentinogénesis imperfecta, escleras blancas o grisáceas y sólo el 10 % de los pacientes presentan escleras azul pálido (4). En este tipo de la enfermedad se ha demostrado que el manejo integral disminuye el número de fracturas y mejora la calidad de vida (5).

En casos de fetos con identificación prenatal de huesos largos cortos debe incluirse en el diagnóstico etiológico los tipos de osteogénesis imperfecta no letales y no relacionados con fracturas intrauterinas, esto con el objetivo de que se realice un seguimiento ecográfico en útero, y en los nacidos clínico y radiológico, con lo que se realizarían intervenciones tempranas que prevendrían fracturas.

La divulgación de hallazgos de asociaciones de una enfermedad con variantes genéticas específicas, además de ser de interés científico, es información útil para la interpretación de resultados de pruebas de secuenciación. Reportamos un caso colombiano de osteogénesis imperfecta tipo IV, cuyo diagnóstico se realizó mediante pruebas moleculares, y se brinda información sobre la clínica, métodos diagnósticos y las posibilidades terapéuticas.

## Descripción del caso

Se trataba de una paciente de seis meses de edad al momento de la consulta, producto de unión de padres no consanguíneos. Madre de 24 años, quien hizo adecuado control prenatal y no presentaba enfermedades relevantes, ni reportaba exposiciones teratogénicas. Le realizaron tres ecografías prenatales y en la última, a las 34 semanas, reportaron huesos largos por debajo del percentil 5. La niña nació por parto a las 40 semanas de gestación, sin complicaciones con peso de 3140 g y estatura de 48 cm.

A los dos meses la madre notó deformidad en fémur por lo que consultó con médico general, quien solicitó radiografías y remitió a ortopedia pediátrica, en donde encontraron fémures cortos, escleras azules y sospecharon osteogénesis imperfecta.

A los dos meses y 20 días de edad fue valorada por genética y dismorfología encontrando peso 4 690 g (percentil 25-50), talla 56 cm (percentil 50), perímetro cefálico de 37,3 cm (percentil 25-50) y hallazgos al examen físico como cara triangular, escleras azuladas, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba ([figura 1](#)); labio superior delgado en tienda de campaña, acortamiento del fémur bilateral y desviación en varo de la tibia. No se reportaban antecedentes familiares de osteogénesis imperfecta.



**Figura 1.** Ojos de paciente con osteogénesis imperfecta tipo IV

Los hallazgos eran compatibles con osteogénesis imperfecta a clasificar, teniendo como principales posibilidades los tipos I y IV, dado que la de tipo II es letal y el tipo III es severamente deformante.

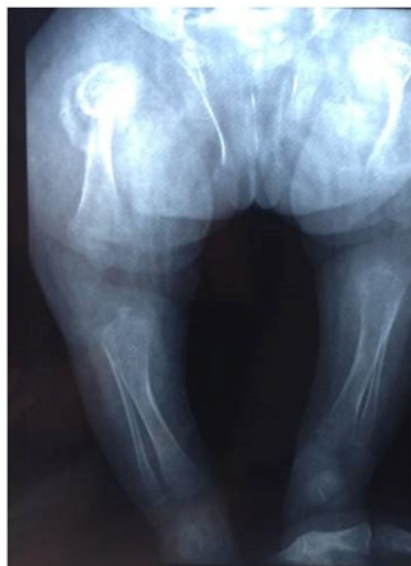
Traía resultados de laboratorios así: hormona estimulante del tiroides 4,0  $\mu\text{UI/ml}$ , lactato deshidrogenasa 653 U/L y fosfatasa alcalina 367 U/L, todos dentro de rangos de normalidad.

Una ecografía abdominal total fue reportada como normal. El ecocardiograma evidenció pequeña comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, comunicación interventricular apical; ambos hallazgos sin repercusión hemodinámica y en revisión por cardiología pediátrica. Se le realizaron potenciales evocados visuales y auditivos, los cuales fueron normales.

Una radiografía de cráneo evidenció desproporción craneofacial y huesos wormianos. La radiografía de la región cervical indicó fusión atlanto-odontoidea y otra de cadera y miembros inferiores, displasia bilateral de cadera. Evidenciándose que los huesos de los miembros inferiores eran cortos y presentaban angulación lateral. Estos hallazgos se visualizaban especialmente a nivel femoral. La cortical estaba adelgazada y se observaba ensanchamiento de las metáfisis. Existía una fractura antigua con formación de callo óseo en la región proximal del fémur derecho. Igualmente, se observó displasia bilateral de cadera y disminución generalizada de la densidad ósea ([figuras 2 y 3](#)).

Se consideró que los hallazgos eran compatibles con osteogénesis imperfecta a clasificar, teniendo como principales posibilidades los tipos I y IV, dado que la de tipo II es letal y el tipo III es severamente deformante. Se solicitó panel molecular para osteogénesis imperfecta que incluyó los genes *ALPL*, *COL1A1*, *COL1A2* e *IFITM5*.

Tres meses después la madre y la paciente regresaron a consulta de genética y dismorfología. Con seis meses de edad se encontró un peso 6 340 g (percentil 10-25), talla 61 cm (percentil 3), perímetro cefálico de 40 cm (percentil 3-10). Mostrando una disminución importante en el percentil de la talla.



**Figura 2.** Radiografía de miembros inferiores



**Figura 3.** Radiografía de la articulación de coxo-femoral

Se detectó en el gen *COL1A2* una transición en heterocigosis de una guanina a una adenina (c.2531G>A) que da lugar, a nivel de la proteína, al cambio de la glicina de la posición 844 por un ácido aspártico (p.Gly844Asp), LGR: NG\_007405.1.

No se encontraron otros hallazgos relevantes en el examen físico o nuevas fracturas diferentes a los de la consulta inicial. Se realizó un panel molecular mediante secuenciación masiva (NGS, del inglés: *next generation sequencing*), utilizando la tecnología Illumina, amplificando los exones de los genes *ALPL*, *COL1A1*, *COL1A2* e *IFITM5*. Se detectó en el gen *COL1A2* una transición en heterocigosis de una guanina a una adenina (c.2531G>A) que da lugar, a nivel de la proteína, al cambio de la glicina de la posición 844 por un ácido aspártico (p.Gly844Asp), LGR: NG\_007405.1.

Dado que los hallazgos fenotípicos sugerían las formas de presentación moderada de osteogénesis imperfecta, compatibles con la vida extrauterina, que se detectó variante en el gen *COL1A2* en heterocigosis el cual no se encuentra afectado en la osteogénesis imperfecta tipo I y sí en la tipo IV, que adicionalmente los demás tipos descritos en los últimos años no presentan alteraciones en los genes *COL1A1* ni *COL1A2*, y que los padres no presentaban hallazgos sugestivos de osteogénesis imperfecta, se concluyó que la paciente tenía osteogénesis imperfecta tipo IV, autosómica dominante, secundaria a una variante de novo.

Se realizó asesoría genética a los padres, se consideró que no necesitaban estudios moleculares del gen *COL1A2*, dado que el patrón de expresión de la variante encontrada en la paciente era dominante y se les explicó que era improbable que ellos fueran portadores de la misma variante. Así mismo, se les informó sobre la baja probabilidad de tener otro hijo con la enfermedad y que la niña cuando estuviera en edad reproductiva tendría en cada embarazo un 50 % de riesgo de tener un hijo con osteogénesis imperfecta tipo IV.

Se remitió la paciente a endocrinología, pediatría y ortopedia con la propuesta terapéutica de iniciar bifosfonatos y terapia física.

## Discusión

La osteogénesis imperfecta representa un grupo de anomalías genéticas de características clínicas heterogéneas. Los pacientes varían desde asintomáticos en edades tempranas, estatura normal y fracturas leves hasta manifestaciones graves como muerte perinatal, deformidades esqueléticas, fracturas múltiples y déficit en el desarrollo motor ([1,2,4](#)).

En el 90 % de los casos la osteogénesis imperfecta corresponde a una variante autosómica dominante en los genes *COL1A1* o *COL1A2*, generando anomalías en la síntesis o la estructura del colágeno tipo I. Las fibras de colágeno tipo I contribuyen a la ductilidad y la resistencia del hueso, a diferencia de la rigidez y la fuerza que vienen dadas principalmente por el componente mineral. El colágeno tipo I se produce inicialmente como procolágeno tipo I constituido por dos cadenas pro $\alpha$ 1 y una pro $\alpha$ 2, las cuales están codificados por los genes *COL1A1* y *COL1A2*, respectivamente ([3](#)). La paciente tenía una variante en el gen *COL1A2* en heterocigosis.

Cada cadena de procolágeno se compone, en gran parte, de una secuencia repetitiva de aminoácidos en el orden glicina-X-Y. Las cadenas se alinean y sufren una modificación postraducciona en el retículo endoplásmico rugoso (rER) combinándose en una triple hélice. Para que las tres cadenas se entrelacen correctamente deben tener un residuo de glicina en cada tercera posición. Un complejo en el rER compuesto por la prolil 3-hidroxilasa (P3H1), la proteína asociada a cartílago (CRTAP) y la ciclofilina B (CypB), facilitan tanto el plegamiento eficiente de la triple hélice como la 3-hidroxilación de una sola prolina en la cadena alfa1 ([1,3](#)).

Las células con la alteración producen una mezcla de colágeno normal y anormal que genera huesos frágiles altamente susceptibles a las fracturas, ligamentos laxos y demás características de la enfermedad.

Las anormalidades más comunes asociadas con osteogénesis imperfecta son variantes puntuales que afectan a un residuo de glicina en alguno de los genes *COL1A1* o *COL1A2* ([7](#)). Así, las células con la alteración producen una mezcla de colágeno normal y anormal que genera huesos frágiles altamente susceptibles a las fracturas, ligamentos laxos y demás características de la enfermedad. El fenotipo resultante puede variar de leve a letal, dependiendo de cuál de las dos cadenas alfa es afectada, en qué posición de la triple hélice se produce la sustitución y por cuál aminoácido es sustituida la glicina ([3](#)).

De acuerdo a la clasificación de Sillence ([2](#)), la enfermedad tipo I es la forma de presentación más leve y tiene una prevalencia de 3 a 5 casos por 100 000 nacimientos; la tipo II, que corresponde a la forma de presentación más grave, es congénita, tiene un alto índice de muerte perinatal y una prevalencia de 1 caso por 40 000 a 60 000 nacimientos; la tipo III, que se presenta con deformidades severas, corresponde a la segunda en gravedad y tiene una prevalencia de 1 a 2 casos por 100 000 nacimientos; y la tipo IV, la otra forma de presentación leve a moderada y que hasta el momento no tiene una prevalencia establecida, existiendo solamente algunos casos reportados ([1,8,9](#)).

Se han descrito otros tipos que abarcan variantes en otros genes, pero aún no se cuenta con datos epidemiológicos sobre la frecuencia de su presentación ([1,10](#)).

Warman *et al.*, en el 2011, después de la reunión del Grupo Internacional de Nomenclatura de Desórdenes Esqueléticos, incluyen la tipo V, con calcificaciones de las membranas interóseas e hipertrofia del callo ([11](#)).



Van Dijk y Sillence en el 2014 proponen una nueva nomenclatura según los genes afectados y el fenotipo. Clasifican en el grupo A los pacientes con fenotipo de leve a moderada severidad y en el B a quienes tienen un fenotipo progresivamente deformante y muerte perinatal. En el grupo A estarían incluidos la osteogénesis imperfecta tipos I y IV, y en el B los tipos II, III y V (1).

El caso reportado corresponde a una paciente con una osteogénesis imperfecta tipo IV, según Sellence y del grupo A según Van Dijk, una forma de presentación leve a moderada, donde los hallazgos clínicos que sustentaron el diagnóstico fueron: acortamiento y angulación del fémur bilateral, fractura de fémur derecho, desviación en varo de la tibia, luxación coxofemoral bilateral, huesos wormianos, osteopenia y talla baja. Una particularidad de este caso son las escleras azuladas, hallazgo que se ha encontrado solamente en el 10 % de los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo IV, presentándose la mayoría con escleras normales o grisáceas (12).

El tipo de herencia en la osteogénesis imperfecta tipo IV es autosómico dominante y los genes afectados pueden ser el *COL1A1* o el *COL1A2* (12); también se han reportado algunas familias con patrón de herencia recesiva secundario a variantes en los genes *CRTAP*, *PPIB*, *SP7* en homocigosis (1). En este caso, se evidenció en el gen *COL1A2* una transición en heterocigosis de una guanina a una adenina (c.2531G>A) que da lugar, a nivel de la proteína, al cambio de la glicina de la posición 844 por un ácido aspártico (p.Gly844Asp).

El tratamiento farmacológico presenta varias opciones, siendo los bifosfonatos los medicamentos más utilizados.

Teniendo en cuenta que el gen afectado fue el *COL1A2* y que la presentación clínica es compatible con la vida y con una deformidad esquelética moderada, se pueden descartar las formas de presentación tipo I (gen afectado *COL1A1*), tipo II (letal), III (severamente deformante) y otros tipos de osteogénesis imperfecta descritos que presentan variantes en genes diferentes a los que codifican las cadenas del colágeno tipo I (13-16).

La variante génica específica descrita ya había sido reportada en 2006, concomitantemente en una madre y su hija, ambas afectadas con osteogénesis imperfecta. La madre, de 28 años, había presentado múltiples fracturas, escleras azules, sin otros hallazgos y la recién nacida presentó fémures cortos y arqueados sin fracturas. Los autores interpretan el fenotipo como osteogénesis imperfecta tipo I, aunque reconocieron que las variantes en el gen *COL1A2* eran relacionadas con el tipo IV (6).

La base de datos Clinvar del National Center for Biotechnology Information (NCBI) reporta como probablemente patogénica una variante de cambio de sentido del mismo nucleótido (17). Esto sugiere que cambios del aminoácido 844 resultan en una alteración del papel fisiológico de esta proteína.

El tratamiento farmacológico presenta varias opciones, siendo los bifosfonatos los medicamentos más utilizados (5,9,18). Estos fármacos actúan inhibiendo los osteoclastos y, por ende, inhibiendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea. Un estudio reciente en el que utilizan pamidronato de sodio, que incluye 23 pacientes con osteogénesis imperfecta tipo IV, reporta que es seguro, bien tolerado y muestra mejoría en la densidad ósea y reducción de fracturas en los pacientes adolescentes (19). Sin embargo, los bifosfonatos presentan un mayor pico de acción entre los dos y los cuatro años y, a pesar de los beneficios documentados y su uso extendido durante los últimos años, aún se desconoce la dosis óptima, el tiempo de duración del tratamiento y los efectos adversos a largo plazo (15).

Debido a sus potenciales efectos anabólicos en el hueso a través de la estimulación de los osteoblastos, la síntesis de colágeno y el crecimiento óseo, se ha probado la hormona de crecimiento en ensayos clínicos. Se ha visto que su uso, solo o en compañía de bifosfonatos, aumenta la densidad ósea aunque no reduce la tasa de fracturas y faltan estudios para indicar el uso estandarizado en esta enfermedad (5).

Existen terapias en estudio como los inhibidores del receptor del activador del ligando del factor nuclear- $\kappa$ B, como denosumab, que inhiben la formación de osteoclastos y la degradación de hueso, los anticuerpos anti Sclerostin y Dickkopf-1 que aumentan la actividad de los osteoblastos y la formación de hueso perióstico a través de la inhibición de la vía de Wnt, pero aun se requieren más estudios para implementar su uso. También se han intentado autotransplantes en médula ósea, de células sin la variante en los genes que modifican el colágeno, pero aún no hay resultados concluyentes (5).

El manejo debe ser multidisciplinario e incluye rehabilitación física, cirugía ortopédica, tratamiento farmacológico, control por pediatría y endocrinología pediátrica y asesoría genética.

La rehabilitación física está orientada a la adquisición de habilidades motoras, disminución del tiempo de quietud secundario a las fracturas y ganancia de masa muscular. La cirugía se utiliza para tratar de disminuir el tiempo de recuperación de las fracturas, la osteopenia y la debilidad muscular por desuso que pueden inducir a más fracturas y, adicionalmente, intenta reducir o corregir las deformidades dadas por estas (5,14). La movilidad de los afectados mejora cuando reciben bifosfonatos y realizan terapias físicas específicas (20).

El manejo debe ser multidisciplinario e incluye rehabilitación física, cirugía ortopédica, tratamiento farmacológico, control por pediatría y endocrinología pediátrica y asesoría genética. El grado de intervención de cada paciente está dado por la severidad del fenotipo clínico y se orienta a maximizar la movilidad, mejorar las competencias de la vida diaria y disminuir el dolor y la fragilidad ósea. Además de explicar los riesgos de recurrencia a la familia (5,9,14).

## Conclusión

Se reporta un caso de osteogénesis imperfecta tipo IV con diagnóstico clínico y molecular, con una rara variante de cambio de sentido en *COL1A2* (c.2531G>A).

Además de aportar información a la comunidad médica para generar diagnósticos tempranos y una clasificación adecuada según el fenotipo y el genotipo que permita brindar un manejo integral oportuno que mejore el pronóstico y realizar asesoría genética.

## Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés alguno con la presentación y no recibimos financiación alguna.

El consentimiento informado para la toma de fotografías, así como tomar datos de la historia clínica y publicar este reporte fue firmado por la madre de la paciente.



## Bibliografía

1. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164A:1470-81.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979; 16: 101-16.
3. Arundel P, Bishop N. Diagnosing osteogenesis imperfecta. *Elsevier Paediatrics and child health*. 2009; 225-3.
4. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-1385.
5. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin N Am*. 2014; 61: 8-10.
6. Chen CP, Su YN, Lin SP, Lin ML, Wang W. Favourable outcome in a pregnancy with concomitant maternal and fetal osteogenesis imperfecta associated with a novel COL1A2 mutation. *Prenat Diagn*. 2006;26(2):188-90.
7. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008; 85-100.
8. Hernández-Romero N, Rodríguez-Méndez J, Cruz-Reynoso L, Sánchez-García L. Osteogénesis imperfecta tipo IV, reporte de un caso. *Rev Mexic de Pediat* 2011;78:3.
9. Orphanet. [Internet] INSERM, 1997[citado 2018 Mayo 28]. Disponible en <http://www.orpha.net>
10. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis imperfecta revisited. *European Journal of Medical Genetics*. 2010; 53.
11. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, et al. Nomenclature and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A*. 2011. 155A:943-968.
12. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®[Internet]. Johns Hopkins University, 1966 [citado 2018 Mayo 28]. Disponible en: <http://omim.org>
13. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Maugeri A, Rohrbach M et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012;20(1): 11-9.
14. Zhao X, Yan SG. Recent progress in osteogenesis imperfecta. *Orthop Surg* 2011; 3(2): 127-30.
15. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Annals of Medicine* 2005; 37: 295-302.
16. Chih-Ping C, Shuan-Pei L, Yi-Ning S, Schu-Rern C, Ming-Huei L, Jun-Wei S, Wayseen W. Osteogenesis imperfecta type IV: Prenatal molecular diagnosis

and genetic counseling in a pregnancy carried to full term with favorable outcome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 51.

17. ClinVar [Internet]. NCBI, 2013[citado 2018 Mayo 28]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
18. Feehan AG, Zacharin MR, Lim AS, Simm PJ. A comparative study of quality of life, functional and bone outcomes in osteogenesis imperfecta with bisphosphonate therapy initiated in childhood or adulthood. *Bone*. 2018;113:137-143.
19. Pinheiro B, Zambrano MB, Vanz AP, Brizola E, Souza LT, Félix TM. Cyclic pamidronate treatment for osteogenesis imperfecta: Report from a Brazilian reference center. *Genet Mol Biol*. 2019 Apr 25. pii: S1415-47572019005019401. doi: [10.1590/1678-4685-GMB-2018-0097](https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0097). [Epub ahead of print]
20. Kruger KM, Caudill A, Rodriguez Celin M. Mobility in osteogenesis imperfecta: a multicenter North American study. *Genet Med*. 2019. doi: 10.1038/s41436-019-0491-4. [Epub ahead of print]