ANÁLISIS GENOTIPO-FENOTIPO DE PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Victor Manuel Beltrán Heredia, Fernando Butrón Quintal, Patricio Dula Traconis, Jean Carlos García Acosta
Universidad Marista de Mérida

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas que comprenden displasias esqueléticas hereditarias con susceptibilidad a sufrir fracturas ante traumatismos mínimos o sin causa aparente [1].
El 90% de los casos se deben a variantes en los genes *COL1A1* y *COL1A2*, y pueden ser cuantitativas por haploinsuficiencia provocando fenotipos leves (OI tipo 1), o cualitativas ocasionando fenotipos moderados/graves por el mecanismo de dominancia negativa (tipos 2-4).

Objetivo

Analizar la evidencia científica publicada sobre la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con osteogénesis imperfecta, comparando la severidad clínica entre variantes cualitativas estructurales y variantes cuantitativas en los genes *COL1A1 y COL1A2*.

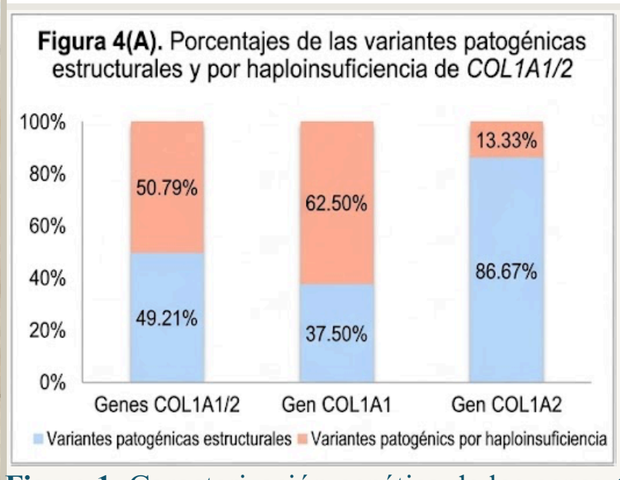
Metodología

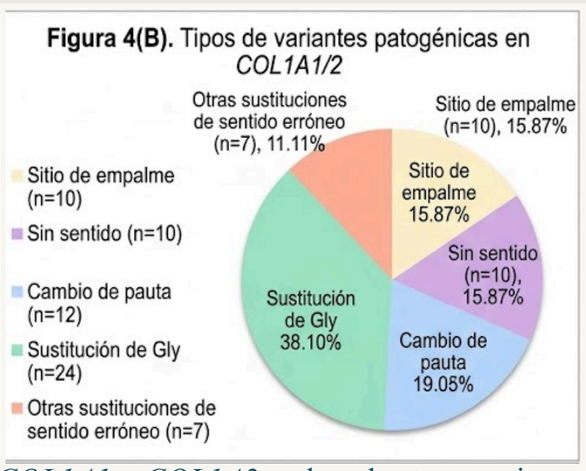
Se realizó una revisión sistemática.

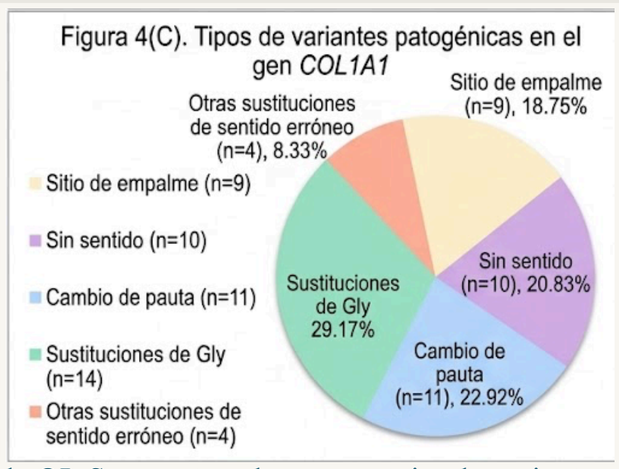
Búsqueda en bases de datos como PubMed y Elsevier con booleanos → Uso de palabras clave: osteogénesis imperfecta, *COL1A1*, etc. → Descarte de casos repetidos, casos de animales e inconclusos → Selección de 15 estudios: 6 primarios y 9 de apoyo → Contraste de defectos cuantitativos y alteraciones cualitativas

Resultados

Las publicaciones se organizaron en tres temas: distribución de variantes genéticas, diferencias fenotípicas según el mecanismo molecular y relación entre localización de las alteraciones estructurales y gravedad. Las muestras difirieron en frecuencia y composición de las alteraciones moleculares.
Según Forlino y Marini, la OI tipo I suele asociarse con una deficiencia cuantitativa de colágeno estructuralmente normal, sin corresponder a una zona específica de la cadena. Los tipos II, III y IV suelen relacionarse con alteraciones estructurales, frecuentemente sustituciones de glicina en la triple hélice, cuyas localizaciones pueden superponerse.
El tipo II puede afectar regiones críticas cercanas al extremo C, sin comprometer necesariamente el inicio del plegamiento; el tipo III no corresponde exclusivamente a la zona media y el tipo IV no se limita al extremo N. Por tanto, su diferenciación requiere considerar la localización, el cambio producido, la cadena afectada y el fenotipo del paciente.







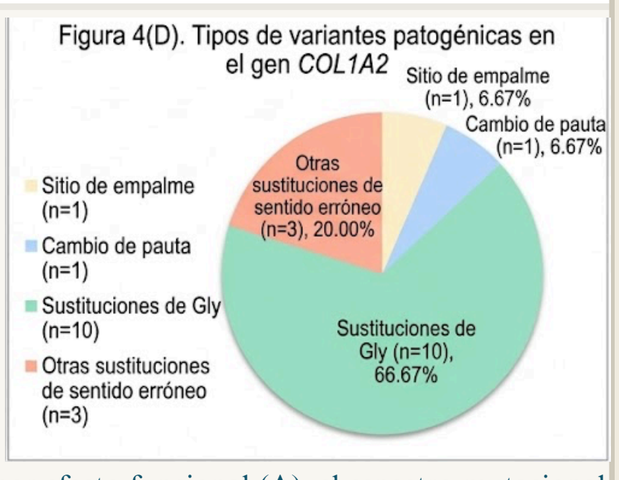


Figura 1. Caracterización genética de los genes *COL1A1* y *COL1A2* en la cohorte ucraniana de OI. Se muestran los porcentajes de variantes por efecto funcional (A), el espectro mutacional (B) y la clasificación de variantes por gen (C, D).

Discusión

Existe una clara dicotomía genotipo-fenotipo: las alteraciones cuantitativas por haploinsuficiencia (NMD) derivan en un 50% de colágeno funcional y fenotipos leves (tipo I) [4, 6], mientras que las variantes cualitativas tienen un efecto dominante negativo que altera la fibrilogénesis y causa cuadros severos o letales (tipos II, III y IV) [4, 5]. Además, la gravedad clínica depende de la cadena afectada (*COL1A1* frente a *COL1A2*) y de la ubicación exacta de las sustituciones de glicina [5]. Finalmente, aunque existen limitaciones como muestras reducidas, estudios observacionales y falta de ensayos funcionales [6], esta relación sigue siendo una guía predictiva sólida para el diagnóstico y pronóstico clínico.

Referencias

1. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016;387(10028):1657-1671.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-116.
3. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. Am J Med Genet A. 2014;164A(6):1470-1481.
4. Maioli M, Gnoli M, Boarini M, et al. Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. Eur J Hum Genet. 2019;27(7):1090-1100.
5. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutat. 2007;28(3):209-221
6. Wang X, Pei Y, Dou J, Lu J, Li J, Lv Z. Identification of a novel COL1A1 frameshift mutation, c.700delG, in a Chinese osteogenesis imperfecta family. Genet Mol Biol. 2015;38(1):1-7.