ROMM
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Original

Osteoporosis precoz en relación con variantes del gen *WNT1*

Álex García Tellado[1], Ana I. Vega Pajares[2], Álvaro del Real[2], Gonzalo Martínez de las Cuevas[1], Nuria Puente[1,3], Marta Martín Millán[1], José L. Hernández[1], José M. Olmos[1], José A. Riancho[1,3]

[1]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria, IDIVAL. Santander. [2]Servicio de Genética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL. Santander. [3]Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria, IDIVAL. CIBERER. Santander

Resumen

Introducción: la osteoporosis de inicio precoz es una entidad poco reconocida que afecta a varones jóvenes y mujeres premenopáusicas. En algunos casos, puede tener un origen monogénico, con variantes en genes implicados en la homeostasis ósea. *WNT1* codifica un ligando de la vía de señalización Wnt, que es fundamental para la diferenciación osteoblástica. Este estudio describe una serie de pacientes con osteoporosis precoz asociada a variantes en heterocigosis del gen *WNT1.*

Pacientes y métodos: se revisaron los pacientes con osteoporosis de inicio precoz sin causa secundaria identificable remitidos a nuestra Unidad de Metabolismo Óseo. Se realizaron estudios bioquímicos, densitométricos y secuenciación de nueva generación de un panel de genes relacionados con el metabolismo óseo. Las variantes se analizaron mediante herramientas bioinformáticas y se evaluó su posible impacto clínico.

Resultados: se identificaron 6 pacientes (2 varones y 4 mujeres) con variantes en el gen *WNT1.* La media de la edad al diagnóstico fue de 36 años. Cuatro presentaron osteoporosis con fracturas vertebrales y periféricas, mientras que uno tuvo múltiples fracturas periféricas. Una paciente presentaba también hipermovilidad y se identificó en heterocigosis una variante en el gen *FLNA.* Otra debutó con fracturas vertebrales durante la lactancia. Todos recibieron tratamiento para la osteoporosis, con respuesta variable.

Conclusiones: las variantes en heterocigosis en el gen *WNT1* pueden asociarse a osteoporosis de inicio precoz y elevado riesgo de fracturas. La secuenciación genética permite mejorar el diagnóstico etiológico, aunque se precisan estudios adicionales para optimizar el manejo terapéutico, incluyendo el potencial beneficio de fármacos moduladores de la actividad de la vía Wnt.

Palabras clave:
Alteraciones monogénicas óseas. *WNT1*. Osteoporosis de inicio temprano.

Recibido: 29/05/2025 • Aceptado: 14/10/2025

Financiación: estudio cofinanciado en parte por Instituto de Salud Carlos III (PI21/00532) y con fondos FEDER de la Unión Europea.

Consideraciones éticas: el estudio se aprobó por el Comité de ética de investigación con medicamentos de Cantabria con el número 2022.156.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

García Tellado A, Ana I. Pajares V, del Real A, Martínez de las Cuevas G, Puente N, Martín Millán M, Hernández JL, Olmos JM, Riancho JA. Osteoporosis precoz en relación con variantes del gen *WNT1*. Rev Osteoporos Metab Miner 2025;17(4):153-159

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00084

Correspondencia:
Álex García Tellado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: agt1695@hotmail.com

©Copyright 2025 SEIOMM y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por una reducción de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura del hueso, con el consiguiente incremento del riesgo de fractura ante traumatismos de bajo impacto. Afecta de forma predominante a mujeres posmenopáusicas y a varones de más de 50 años. Sin embargo, existen formas precoces de la enfermedad en hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas, cuya incidencia aún no está claramente establecida (1). Estos individuos jóvenes presentan una mayor expectativa de vida y, por tanto, cabe especular que tienen un mayor riesgo acumulado de sufrir una fractura por fragilidad a lo largo de su vida.

En la evaluación inicial de estos pacientes, es fundamental descartar una potencial causa subyacente de osteoporosis. En ciertos casos, la fractura por fragilidad puede representar la primera manifestación de una osteoporosis de origen monogénico, por lo que es importante identificar la presencia de variantes en genes relacionados con la homeostasis esquelética. En este sentido, la enfermedad mejor conocida es la osteogénesis imperfecta, debida generalmente a variantes patogénicas en los genes que codifican las cadenas del colágeno tipo 1 *(COL1A1 y COL1A2)* y, más raramente, a variantes en otros genes que influyen en la formación de hueso y la producción de la matriz osteoide (2). Sin embargo, otros pacientes presentan una osteoporosis de inicio precoz, que se detecta en niños o en adultos jóvenes, sin que por otro lado presenten características propias de la osteogénesis imperfecta. La patogenia de esos casos no es bien conocida, pero algunos presentan variantes en genes implicados en la formación ósea, como los que codifican los ligandos de la vía Wnt, una vía de señalización que desempeña un papel esencial en la formación de los osteoblastos (3). El objetivo de este trabajo ha sido describir las características de una serie de pacientes que presentaron una osteoporosis de inicio precoz, asociada con variantes en el gen *WNT1,* que codifica uno de esos ligandos Wnt.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron todos los pacientes remitidos a nuestra Unidad de Metabolismo Óseo del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (centro de referencia de la comunidad autónoma de Cantabria), por osteoporosis de inicio precoz (mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años) sin evidencia de una causa secundaria de osteoporosis.

Además de los estudios bioquímicos y radiológicos convencionales, en todos los pacientes se realizaron estudios genéticos mediante secuenciación de nueva generación, donde analizamos un total de 49 pacientes.

El ADN extraído a partir de sangre periférica se analizó con un panel de genes personalizado SureSelect QXT (Agilent), que incluía los genes relacionados con el metabolismo óseo *ABCC6, ABL1, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL4, ALDH18A1, ALPL, AMER1, ANKH, AP2S1, ATP6V0A2, ATP7A, B3GAT2, BMP1, CA2, CASR, CHST14, CBS, CDKN1C, CLCN5, CLCN7, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COMP, CREB3L1, CRTAP, CTSK, CYP27B1, DHCR7, DMP1, DVL1, ELN, ENPP1, FAM20C, FBLN5, FBN1, FDPS, FGF23, FGFR1, FGFR3, FKBP10, FLNA, FUCA1, GAA, GALNS, GALNT3, GBA, GDF3, GDF6, GLA, GLB1, GNA11, GNAS, IDS, IDUA, IFITM5, LEMD3, LGR4, LMX1B, LRP4, LRP5, LRP6, MED12, MEOX1, P3H1, PHEX, PLOD1, PLOD2, PLS3, PPIB, PTH1R, ROR2, RUNX2, SEC24D, SERPINF1, SERPINH1, SGSH, SHOX, SLC29A3, SLC2A10, SLC34A3, SLCO2A1, SMAD3, SMAD6, SMPD1, SOST, SOX9, SP7, SPARC, TCIRG1, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, TMEM38B, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TNXB, VDR, WNT1, WNT16, WNT5A, BMS1, XYLT2, ZNF469.* La calidad y concentración de las librerías se cuantificaron con un sistema de electroforesis capilar en chip (TapeStation, Agilent) y se secuenciaron en la plataforma MiSeq (Illumina). Para el filtrado y análisis de variantes se utilizó la plataforma bioinformática Alissa (Agilent) considerando aquellas que están descritas con relevancia clínica según ClinVar 20180401 y aquellas que resultan patogénicas según los programas predictivos (PolyPhen, Sift, Mutation Taster y Human Splice Finder). El análisis de variaciones en el número de copias se realizó con el software DECoN. La clasificación de las variantes genéticas detectadas se realizó de acuerdo con las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (4).

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la extracción y análisis del estudio genético. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (Código interno: 2022.156).

RESULTADOS

Identificamos 6 pacientes con variantes (patogénicas, probablemente patogénicas o de significado incierto) en heterocigosis en el gen *WNT1.* Dos de ellos eran varones y 4 mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico genético de 49 años (intervalo: 37-66 años). La mediana de edad a la que sufrieron la primera fractura fue a los 40 años (intervalo: 5-49 años).

Las principales características clínicas y densitométricas de los pacientes se exponen en la tabla I. En la tabla II se detallan las alteraciones genéticas encontradas.

Tabla I. Características fenotípicas y densitométricas de los pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad debut / sexo	47 / Varón	41 / Varón	49 / Mujer	37 / Mujer	39 / Mujer	5 / Mujer
Fracturas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tipo de fracturas	5.º y 7.º arcos costales T8 y T9 Cúbito Radio Metacarpiano	Peroné Metacarpiano Codo labrum cadera	T11, T12, L1 y L2 Rótula Cóndilo femoral Fractura de cadera	T9, T11, L2 y L5	Metatarsiano	Fémur Radio T11-T12
Columna lumbar	Z: -2.9 T: -3.9	Z: -1.8 T: -1.8	Z: -1.8 T: -3.4	Z: -3.4 T: -3.5	Z: -0.5 T: -1.6	Z: -1.6 T: -3.7
Cuello femoral	Z: -1.7 T: -2.7	Z: -1.3 T: -1.8	Z: -2.0 T: -3.4	Z: -1.2 T: -1.5	Z: -1.6 T: -2.6	Z: 0.4 T: -1.4
Cadera total	Z: -1.7 T: -2.7	Z: -0.9 T: -1.1	Z: -1.9 T: -3.0	Z: -0.9 T: -1.0	Z: -2.1 T: -2.8	Z: 0.3 T: -1.2
Trabecular *bone* score	No disponible	L1-L4: 1.280	L1-L4: 1.110	No disponible	L1-L4: 1.175	L1-L4: 1.012

Tabla II. Características genotípicas de las variantes en *WNT1.* En todos los casos, las variantes estaban en heterocigosis

	N.º referencia	ADN	Proteína	Tipo de variante	Efecto	Otras variantes
Caso 1	NM_005430.4	c.1005_1027del23	p.Thr336Alafs*125	Desplazamiento del marco de lectura	Probablemente patogénica	DVL1 (VUS) p.Ala658Thr
Caso 2	NM_005430.4	c.541G>A	p.Gly181Ser	Cambio de sentido	Significado incierto	–
Caso 3	NM_005430.4	c.105-4C>T	p.?	En el sitio de empalme	Significado incierto	FLNA (VUS) p.Ile2115Val
Caso 4	NM_005430.4	c.506dupG	p.Cys170Leufs*6	Desplazamiento del marco de lectura	Patogénica	–
Caso 5	NM_005430.4	c.105-6C>T	p.?	En el sitio de empalme	Significado incierto	BMS1 (VUS) p.Arg1068Lys
Caso 6	NM_005430.4	c.308A>C	p.Asn103Thr	Cambio de sentido	Significado incierto	CREB3L1 (VUS) p.Leu390Serfs*15

Los casos 1, 3, 4 y 6 tenían valores bajos de densidad mineral ósea (DMO) y fracturas vertebrales y periféricas. Todos los pacientes, excepto los casos 2 y 4, habían sufrido dos o más fracturas vertebrales en el momento del diagnóstico. El caso 2 debutó con múltiples fracturas periféricas ante traumatismos de baja energía.

El caso 3 asoció un síndrome de hipermovilidad con luxación recidivante de rótula (> 10 veces) y una fractura combinada de rótula y del cóndilo femoral. En este paciente se detectó, además, una variante en heterocigosis en el gen *FLNA,* que codifica la filamina A y que podría justificar la hipermovilidad articular.

El caso 4 debutó como una osteoporosis de inicio temprano en el periodo posparto, mientras daba lactancia. Presentó al diagnóstico 4 fracturas vertebrales con intensa lumbalgia y, tras finalizar la lactancia e iniciar tratamiento anabólico, experimentó una recuperación clínica satisfactoria.

El caso 5 presentó una osteoporosis regional transitoria en ambos pies y una fractura de estrés sobre metatarsofalángicas años antes de su diagnóstico densitométrico.

El caso 6 debutó con una fractura de fémur de bajo impacto en la edad pediátrica, con posterior desarrollo de fracturas periféricas en la premenopausia y valores de DMO en rango de osteoporosis, por lo que recibió tratamiento sucesivamente con raloxifeno, aminobisfosfonatos, teriparatida y denosumab.

El tratamiento recibido varió en función del clínico que atendió al paciente en cada momento. Todos los pacientes recibieron tratamiento para la osteoporosis al menos con teriparatida, excepto el caso 5 que recibió aminobisfosfonatos exclusivamente. Los casos 3 y 6 volvieron a presentar otra fractura de fragilidad a pesar del tratamiento. El caso 3 tuvo una fractura de cadera a los 8 años del diagnóstico, a pesar de que se encontraba en tratamiento con ácido zoledrónico y habían mejorado los parámetros densitométricos. El caso 6 presentó una fractura vertebral cuando se encontraba en tratamiento con ibandronato. No volvió a presentar nuevas fracturas tras completar ciclos con zoledronato, teriparatida y finalmente denosumab.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que la pérdida de función de la vía Wnt canónica, y la subsiguiente disminución de señalización Wnt/β-catenina, provoca una disminución de la diferenciación osteoblástica y por tanto menor formación ósea. Asimismo, la menor actividad Wnt induce una menor expresión de osteoprotegerina y aumento de RANKL, lo que provoca un incremento en la resorción de hueso (5,6).

Wnt1 es un ligando soluble que se une a los receptores formados por las proteínas LRP5/6 y Frizzled en las células precursoras de osteoblastos. Los defectos bialélicos (variantes homocigotas o dos heterocigotas en trans) de *WNT1* originan una forma poco frecuente de osteogénesis imperfecta, clasificada como tipo XV (2). Los pacientes presentan estatura baja, múltiples fracturas vertebrales, periféricas y, frecuentemente, deformidades. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan anomalías craneales, como microcefalia, asimetría craneal, ptosis palpebral, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa o malformación tipo I de Chiari, y alrededor del 40 % tienen retraso del neurodesarrollo o discapacidad intelectual severa (7). A diferencia de esos pacientes, los defectos monoalélicos de *WNT1* (una variante en heterocigosis) parecen asociarse a osteoporosis de inicio precoz.

La osteoporosis de inicio precoz puede tener diferentes etiologías. Muchos casos son secundarios a diversas enfermedades (celiaquía, hipertiroidismo, malnutrición, mastocitosis, etc.) o fármacos (glucocorticoides, antagonistas de hormonas sexuales, etc.). Otras formas de osteoporosis precoz son de causa genética. Algunas se asocian a síndromes reconocibles (ej., síndrome de Turner). En otras, la alteración esquelética es la manifestación única o predominante. Las nuevas técnicas genéticas de secuenciación masiva permiten identificar una variante causal en aproximadamente el 20 % de los pacientes (8). Se trata pues de osteoporosis "primarias", pudiendo el resto ser consideradas como osteoporosis "idiopáticas", posiblemente ocasionadas por una combinación de factores, incluyendo variantes de repercusión funcional limitada localizadas en múltiples genes, factores ambientales y mecanismos epigenéticos.

Entre los genes asociados a formas primarias de osteoporosis de inicio precoz, se encuentran los relacionados con la vía Wnt, bien con sus receptores LRP5/6 (9), bien con ligandos como *WNT1* (10). Además de la nuestra, se han publicado algunas otras series de pacientes con variantes en heterocigosis en el gen *WNT1* (Tabla II). En nuestro caso, no disponemos de una estimación precisa de la proporción de pacientes con osteoporosis de inicio precoz que suponen estos con variantes en *WNT1*. Sin embargo, se estima que pueden constituir hasta el 10 % de los casos de osteoporosis precoz, según algunos estudios (11). En total, se han registrado unas 160 mutaciones en este gen (https://databases.lovd.nl/shared/genes/WNT1).

Para poner en contexto las variantes genéticas encontradas en este estudio, reflejamos en la figura 1 la localización de las variantes en heterocigosis identificadas en nuestros pacientes y en otros casos publicados anteriormente. En la tabla III se describen algunas series de pacientes con variantes en el gen *WNT1* publicadas previamente. La figura 2 muestra las mutaciones en homocigosis en *WNT1* asociadas a la osteogénesis imperfecta tipo XV.

A falta de realizar estudios funcionales de las variantes que demuestren su carácter patogénico, resulta imposible determinar en qué proporción estas variantes en *WNT1* contribuyen a la patogenia de la fragilidad esquelética en estos pacientes. No obstante, cabe pensar que sean un factor importante, añadido al papel de otras variantes genéticas, identificadas o no en nuestro análisis. Una de las pacientes presentaba una variante en *DVL1,* gen que codifica otro de los componentes de la cadena de señalización Wnt (12). Sin embargo, no se ha descrito que las variantes en este gen se asocien a osteoporosis. Las variantes en *FLNA* tampoco se han asociado con osteoporosis precoz, aunque sí con alteraciones vasculares y del tejido conectivo, incluyendo hipermovilidad articular, como la que presentaba el caso 3 (13).

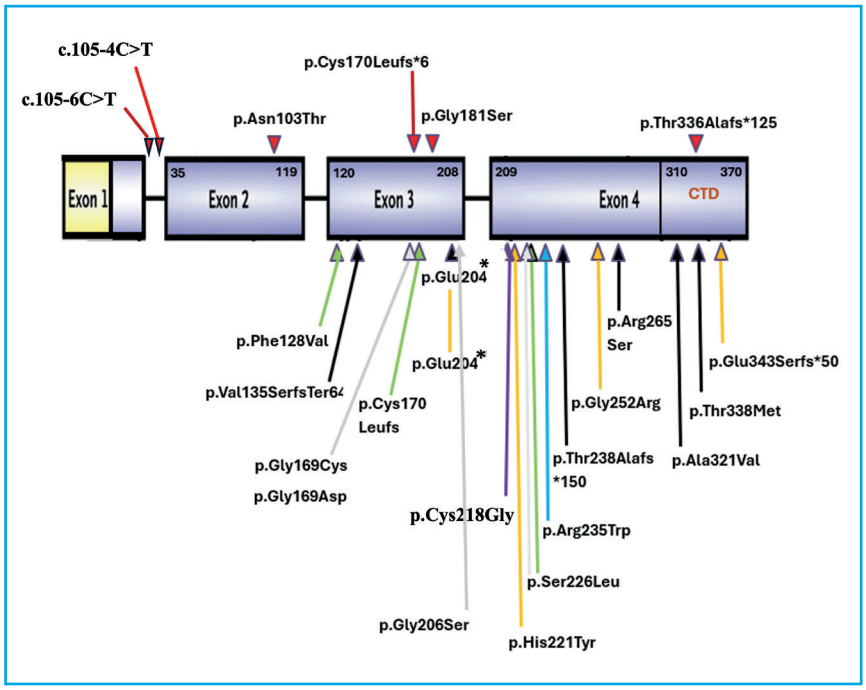

Figura 1. Variantes en heterocigosis en *WNT1* en los pacientes con osteoporosis de inicio precoz. Las flechas rojas muestran las posiciones mutadas en nuestra serie de casos. Las flechas amarillas muestran las variantes publicadas por Perís et al. (11). Las flechas verdes muestran las publicadas por Hu et al. (22). La flecha azul las publicadas por Palomo et al. (23). Las flechas violetas muestran las regiones afectadas en los pacientes de Mäkitie et al. (24). Las flechas negras corresponden a las regiones de Rouleau et al. (26). Las flechas grises corresponden al trabajo publicado por Wang et al. (27). CTD: dominio C-terminal. En amarillo, la parte del exón transcrita pero no traducida; en violeta, la que se traduce en proteína.

Tabla III. Tabla descriptiva comparativa en las series de pacientes publicadas con mutación en *WNT1* *

Autores	Población	Mutación *WNT1* en homocigosis (n.º pacientes)	Mutación *WNT1* en heterocigosis (n.º pacientes)	Edad media** y rango (años)	Fracturas	Tratamiento
Perís et al. (11)	OP de inicio precoz	0	5	27 (2-48)	3 vertebrales 11 periféricas 1 fémur 1 pelvis	Teriparatida Denosumab
Hu et al. (22)	OP de inicio precoz Osteogénesis imperfecta	12	4	31 (7.3-47)	8 vertebrales 9 periféricas	Bisfosfonatos Denosumab
Palomo et al. (23)	OP de inicio precoz Osteogénesis imperfecta	4	6	35 (10-45)	8 vertebrales 3 periféricas	No especifican
Mäkitie et al. (24,25)	OP de inicio precoz	0	18	22 (8-42)	9 vertebrales 60 periféricas	Bisfosfonatos Teriparatida Denosumab
Välimäki et a. (20)	OP de inicio precoz	0	3	No especifican	11 vertebrales 2 periféricas 1 fémur	Bisfosfonatos
Rouleau et al. (26)	OP primaria idiopática	0	6	23 (7-52)	3 vertebrales 5 periféricas 3 fémur	No especifican
Wang et al. (27)	OP de inicio precoz	0	4	8 (2-12)	8 vertebrales 4 periféricas	Bisfosfonatos

**La tabla no refleja una revisión exhaustiva de todos los casos publicados en la literatura.*
***La edad del diagnóstico viene definida por la primera fractura clínica.*

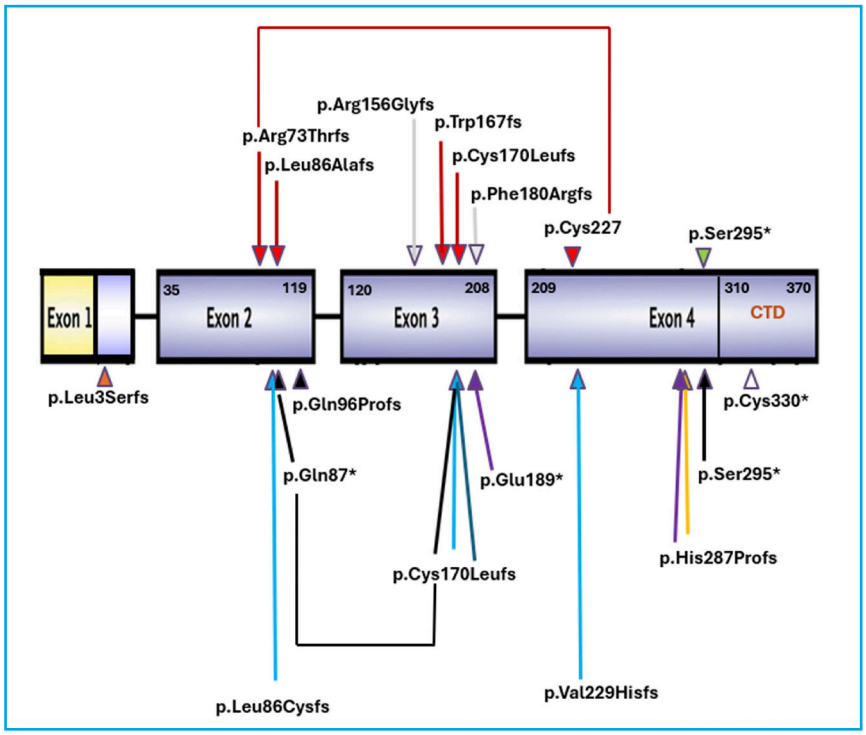

Figura 2. Variaciones bialélicas en *WNT1* de pacientes con osteogénesis imperfecta tipo XV. Las flechas azules muestran las publicadas por Nampoothiri et al. (7). Las flechas violetas muestran las posiciones afectadas en los pacientes de Keupp et al. (21). Las flechas rojas muestran las mutaciones publicadas por Hu et al. (22). La flecha verde muestra las publicadas por Laine et al. (28). Las flechas grises corresponden al trabajo publicado por Lu et al. (29). Las flechas negras corresponden a las regiones de Pyott et al. (30). La flecha amarilla muestra la mutación publicada por Kantaputra et al. (31). La flecha naranja el trabajo de Kuptanon et al. (32), la flecha blanca la de Faqeih et al. (33) y finalmente la azul marino la de Mrosk et al. (34). Se unen con líneas de color las mutaciones publicadas en heterocigosis compuestas. CTD: dominio C-terminal. En amarillo, la parte del exón transcrita pero no traducida; en violeta, la que se traduce en proteína.

Se han publicado algunos casos de osteoporosis familiar y de osteogénesis imperfecta en relación con variantes en los genes *BMS1* y *CREB3L1,* respectivamente (14,15). Por tanto, quizás las variantes de significado incierto encontradas en estos genes podrían contribuir a la osteoporosis que presentaban estos pacientes. De hecho, frente a la concepción tradicional de que las enfermedades comunes se deben a variantes comunes de bajo impacto funcional y las enfermedades mendelianas a variantes raras con mucha repercusión, en los últimos años parece configurarse la idea de que tanto las variantes comunes como las variantes raras influyen en el fenotipo de los pacientes con enfermedades prevalentes (16,17).

Existen pocos datos respecto al tratamiento de los pacientes con variantes patogénicas en genes de la vía Wnt. En algunas publicaciones se ha sugerido que la respuesta a los bisfosfonatos sería pobre (18), pero otros autores han señalado que los fármacos antiresortivos, como el denosumab o los aminobisfosfonatos, tienen un efecto beneficioso en términos de ganancia de masa ósea (19). En nuestros pacientes se optó a menudo por el tratamiento con un fármaco anabólico como la teriparatida, para tratar de favorecer la osteoblastogénesis (20). No se conoce bien el posible papel de los anticuerpos bloqueantes de inhibidores de la Vía Wnt, como la esclerostina o el DKK1, en esta entidad.

En conclusión, los defectos bialélicos en WNT1 causan una forma de osteogénesis imperfecta. Los defectos monoalélicos pueden asociarse a una osteoporosis de inicio precoz con tendencia a presentar fracturas vertebrales y periféricas. Sería interesante desarrollar ensayos clínicos para identificar el tratamiento de elección en esta población y, en especial, valorar el potencial beneficio del uso de fármacos inhibidores de la vía Wnt.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-onset osteoporosis. Calcif Tissue Int 2022;110(5):546-61. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6
2. Jovanovic M, Guterman-Ram G, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: Mechanisms and signaling pathways connecting classical and rare OI types. Endocr Rev 2022;43(1):61-90. DOI: 10.1210/endrev/bnab017
3. Wesseling-Perry K, Mäkitie RE, Välimäki V-V, Laine T, Laine CM, Välimäki MJ, et al. Osteocyte protein expression is altered in low-turnover osteoporosis caused by mutations in WNT1 and PLS3. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(7):2340-8. DOI: 10.1210/jc.2017-00099
4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015;17(5):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
5. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell 2005;8(5):751-64. DOI: 10.1016/j.devcel.2005.02.017
6. Otero K, Shinohara M, Zhao H, Cella M, Gilfillan S, Colucci A. TREM2 and β-catenin regulate bone homeostasis by controlling

the rate of osteoclastogenesis. J Immunol 2012;188(6):2612-21. DOI: 10.4049/jimmunol.1102836
7. Nampoothiri S, Guillemyn B, Elcioglu N, Jagadeesh S, Yesodharan D, Suresh B, et al. Ptosis as a unique hallmark for autosomal recessive WNT1-associated osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet A 2019;179(6):908-14. DOI: 10.1002/ajmg.a.61119
8. Luther J, Yorgan TA, Rolvien T, Ulsamer L, Koehne T, Liao N, et al. Wnt1 is an Lrp5-independent bone-anabolic Wnt ligand. Sci Transl Med 2018;10(466):eaau7137. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau7137
9. Xu G-Y, Qiu Y, Mao H-J. Common polymorphism in the LRP5 gene may increase the risk of bone fracture and osteoporosis. Biomed Res Int 2014;2014:1-13.
10. Mäkitie RE, Kämpe A, Costantini A, Alm JJ, Magnusson P, Mäkitie O. Biomarkers in WNT1 and PLS3 osteoporosis: Altered concentrations of DKK1 and FGF23. J Bone Miner Res 2020;35(5):901-12. DOI: 10.1002/jbmr.3959
11. Peris P, Monegal A, Mäkitie RE, Guañabens N, González-Roca E. Osteoporosis related to WNT1 variants: a not infrequent cause of osteoporosis. Osteoporos Int 2023;34(2):405-11. DOI: 10.1007/s00198-022-06609-2
12. Michigami T. Wnt signaling and skeletal dysplasias. Clin Calcium 2019;29(3):323-8. DOI: 10.20837/4201903323
13. Chen MH, Walsh CA. FLNA deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. GeneReviews [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1213/
14. Lee SH, Kang MI, Ahn SH, Lim KH, Lee GE, Shin ES, et al. Common and rare variants in the exons and regulatory regions of osteoporosis-related genes improve osteoporotic fracture risk prediction. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11):E2400-11. DOI: 10.1210/jc.2014-1584.
15. Zhao Y, Yu Z, Song Y, Fan L, Lei T, He Y, et al. The regulatory network of CREB3L1 and its roles in physiological and pathological conditions. Int J Med Sci 2024;21(1):123-36. DOI: 10.7150/ijms.90189
16. Fiziev PP, McRae J, Ulirsch JC, Dron JS, Hamp T, Yang Y, et al. Rare penetrant mutations confer severe risk of common diseases. Science 2023;380(6648):eabo1131. DOI: 10.1126/science.abo1131
17. Lu T, Zhou S, Wu H, Forgetta V, Greenwood CMT, Richards JB. Individuals with common diseases but with a low polygenic risk score could be prioritized for rare variant screening. Genet Med 2021;23(3):508-15. DOI: 10.1038/s41436-020-01007-7
18. Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New insights into monogenic causes of osteoporosis. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:70. DOI: 10.3389/fendo.2019.00070
19. Matos TC, Dias MKG, Franco AS. Use of teriparatide, denosumab, and romosozumab in a postpartum monogenic osteoporosis with a WNT1 pathogenic variation. JCEM Case Rep 2025;3(4):luaf053. DOI: 10.1210/jcemcr/luaf053
20. Välimäki V-V, Mäkitie O, Pereira R, Laine C, Wesseling-Perry K, Määttä J, et al. Teriparatide treatment in patients with WNT1 or PLS3 mutation-related early-onset osteoporosis: a pilot study. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(2):535-44. DOI: 10.1210/jc.2016-2423
21. Keupp K, Beleggia F, Kayserili H, Barnes AM, Steiner M, Semler O, et al. Mutations in WNT1 cause different forms of bone fragility. Am J Hum Genet 2013;92(4):565-74. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.010
22. Hu J, Lin X, Gao P, Zhang Q, Zhou B, Wang O, et al. Genotypic and phenotypic spectrum and pathogenesis of WNT1 variants in a large cohort of patients with OI/osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2023;108(7):1776-86. DOI: 10.1210/clinem/dgac752
23. Palomo T, Al-Jallad H, Moffatt P, Glorieux FH, Lentle B, Roschger P, et al. Skeletal characteristics associated with homozygous and heterozygous WNT1 mutations. Bone 2014;67:63-70. DOI: 10.1016/j.bone.2014.06.041
24. Mäkitie RE, Niinimäki T, Nieminen MT, Schalin-Jäntti C, Niinimäki J, Mäkitie O. Impaired WNT signaling and the spine-Heterozygous WNT1 mutation causes severe age-related spinal pathology. Bone 2017;101:3-9. DOI: 10.1016/j.bone.2017.04.001
25. Mäkitie RE, Haanpää M, Valta H, Pekkinen M, Laine CM, Lehesjoki A-E, et al. Skeletal characteristics of WNT1 osteoporosis in children and young adults. J Bone Miner Res 2016;31(9):1734-42. DOI: 10.1002/jbmr.2841
26. Rouleau C, Malorie M, Collet C, Porquet-Bordes V, Gennero I, Eddiry S, et al. Diagnostic yield of bone fragility gene panel sequencing in children and young adults referred for idiopathic primary osteoporosis at a single regional reference centre. Bone Rep 2022;16(101176):101176. DOI: 10.1016/j.bonr.2022.101176
27. Wang Q, Liu M, Cao B-Y, Su C, Meng X, Ding Y, et al. Osteoporosis caused by monoallelic variant of WNT1 gene in four pediatric patients. Am J Med Genet A. 2025;197(5):e63987. DOI: 10.1002/ajmg.a.63987
28. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, Grover M, et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 2013;368(19):1809-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1215458
29. Lu Y, Ren X, Wang Y, Bardai G, Sturm M, Dai Y, et al. Novel WNT1 mutations in children with osteogenesis imperfecta: clinical and functional characterization. Bone 2018;114:144-9. DOI: 10.1016/j.bone.2018.06.018
30. Pyott SM, Tran TT, Leistritz DF, Pepin MG, Mendelsohn NJ, Temme RT, et al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. Am J Hum Genet 2013;92(4):590-7. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.009
31. Kantaputra PN, Sirirungruangsarn Y, Visrutaratna P, Petcharunpaisan S, Carlson BM, Intachai W, et al. WNT1-associated osteogenesis imperfecta with atrophic frontal lobes and arachnoid cysts. J Hum Genet 2019;64(4):291-6. DOI: 10.1038/s10038-019-0565-9
32. Kuptanon C, Srichomthong C, Sangsin A, Kovitvanitcha D, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. The most 5′ truncating homozygous mutation of WNT1 in siblings with osteogenesis imperfecta with a variable degree of brain anomalies: a case report. BMC Med Genet 2018;19(1):117. DOI: 10.1186/s12881-018-0639-0
33. Faqeih E, Shaheen R, Alkuraya FS. WNT1 mutation with recessive osteogenesis imperfecta and profound neurological phenotype. J Med Genet 2013;50(7):491-2. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101750
34. Mrosk J, Bhavani GS, Shah H, Hecht J, Krüger U, Shukla A. Diagnostic strategies and genotype-phenotype correlation in a large Indian cohort of osteogenesis imperfecta. Bone 2018;110:368-77. DOI: 10.1016/j.bone.2018.02.029