

1  
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**OSTEOGENESIS IMPERFECTA: ESTUDIO  
CLINICO, RADIOLOGICO Y GENETICO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA**

**P R E S E N T A**

**CONSUELO CANTU REYNA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F. 1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I. INTRODUCCION	
1. ANTECEDENTES GENERALES	1
. Definición	
. Antecedentes históricos	
. Clasificación	
. Cuadro clínico y radiológico	
. Diagnóstico diferencial	
. Complicaciones	
. Asesoramiento genético	
II.MATERIALES Y METODO	5
III.RESULTADOS	6
IV.DISCUSION Y CONCLUSIONES	11
V .TABLAS	15
VI.FIGURAS	19
VII.BIBLIOGRAFIA	30

## INTRODUCCION.

El término de Osteogénesis Imperfecta (OI) fué utilizado por Wrolick (1) en 1840 para referirse a un padecimiento hereditario con susceptibilidad a fracturas y deformidades esqueléticas.

En realidad representa un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo.

Sus antecedentes históricos son complicados debido a que ha recibido numerosos epónimos, sin embargo, de acuerdo a Seedorf (2), el primer caso sugestivo de la enfermedad fué descrito en el Príncipe danés -- Ivar Benlos y la primera familia con herencia para fragilidad ósea -- fué estudiada en 1788 por Ekman(3). En 1831 Axmann (4) sugirió que en la OI también se afectaban otros órganos, al notar en estos pacientes articulaciones hipermóviles y escleras azules. Adair-Dighton (5) en 1912 describió hipoacusia asociada a huesos frágiles y escleras azules.

Axmann (4), Eddowes (6) y Peters (7) sugirieron que un defecto del tejido fibroso podía ser la causa de las principales características de la OI; pero las investigaciones realizadas en 1924 por Bauer (8), consideraron que los cambios óseos eran causados por una función osteoblástica alterada dando por resultado una estructura irregular e inmadura, combinada con una matriz ósea deficiente sobre la base de una colágena anormal. Posteriormente en 1940 él mismo propuso un desorden mesenquimatoso generalizado como causa de OI.

Desde hace aproximadamente 200 años se ha sospechado heterogeneidad genética en OI. En 1949, Looser (9) clasificó este padecimiento en 2 grupos: I) OI tarda, forma leve, autosómica dominante

II) OI congénita, forma grave y generalmente letal

Más recientemente en 1979, Silience y cols. (10) propusieron una clasificación basada en hallazgos clínicos y radiológicos que comprende al menos 4 tipos:

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO I.

Se dice que es el prototipo de todas las OI, ya que es la más frecuente con una incidencia al nacimiento de 1:30,000 aproximadamente.

Su patrón de herencia es autosómico dominante y clínicamente se caracteriza por osteoporosis generalizada que lleva a huesos anormalmente frágiles; escleras azules durante toda la vida, hipoacusia conductiva asociada generalmente a otoesclerosis. El peso y la talla al nacimiento son normales, la talla baja es postnatal.

Las fracturas pueden estar presentes al nacimiento en aproximadamente 10% de los casos o comenzar en cualquier tiempo durante la infancia o niñez.

Se subclasifica en I A por la presencia de dientes normales y en I B por presentar dentinogénesis imperfecta.

Como hallazgos radiológicos destacan la osteoporosis generalizada, corticales delgadas, evidencia de fracturas previas y formación de callo óseo normal ó exuberante; sin embargo estos datos no son específicos ya que también se describen en otros tipos de OI (1,11).

Por estudios moleculares se ha descrito un aumento en la colágena tipo III (12).

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO II.

Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y clínicamente se caracteriza por extrema fragilidad ósea que lleva a la muerte intrauterina o en la infancia temprana. Tiene talla baja al nacimiento, poca osificación de cráneo con huesos blandos a la palpación, la apariencia facial es típica, la cara es triangular con hipertelorismo, las escleras son azules durante toda la vida y la nariz es pequeña. Las extremidades superiores son cortas y en aducción y las inferiores son cortas, curvadas y deformes.

Radiológicamente los huesos del cráneo y cara están pobremente osificados y se subclasifican en 3 tipos de acuerdo a los hallazgos radio-

lógicos en costillas y huesos largos:

A: Costillas arrosariadas y huesos largos anchos, cortos y deformes

B: Costillas con rosario incompleto y huesos largos anchos, cortos y deformes.

C: Costillas adelgazadas y huesos largos con diáfisis delgadas

Por estudios moleculares se ha descrito una disminución de la colágena tipo I en relación al tipo III (13) y se detectó una deleción de a proxímadamente 500 pares de bases en el gen pro alfa (1) (14).

#### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO III Ó DEFORMANTE PROGRESIVA.

Su patrón de herencia es autosómico recesivo, se caracteriza por frágilidad ósea de grave que lleva a múltiples fracturas y a deformidad progresiva y grave de cráneo, columna vertebral y huesos largos. Las escleras aunque discretamente azules al nacimiento se aprecian normales con la edad. El retraso en el crecimiento es postnatal y es muy marcado. La dentinogénesis imperfecta se presenta usualmente.

Radiológicamente el cráneo está bien osificado, las suturas y fontanelas son amplias y con múltiples huesos wormianos. Las costillas muestran numerosas fracturas pero no están arrosariadas; osteopenia progresiva de columna vertebral, con presencia de vertebras en forma de reloj de arena; los huesos largos pueden verse en forma de acordeón pero generalmente existe deformidad en angulación por las múltiples fracturas (1,10,11).

Por estudios a nivel molecular se ha demostrado que la colágena tipo I está formada por tres cadenas alfa (1) (15).

#### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO IV.

Su patrón de herencia es autosómico dominante, se caracteriza por frágilidad ósea de gravedad variable, escleras que pueden ser normales o discretamente azulosas al nacimiento que progresivamente con la edad de

son normales. Es frecuente la talla baja postnatal debido usualmente a xifoescoliosis progresiva. En algunos casos graves el fenotipo se superpone al tipo III de OI y es difícil distinguirlos clínicamente y radiológicamente.

Se subclasifica en IV A por presentar dientes normales y en IV B por presentar dentinogénesis imperfecta.

Radiológicamente al igual que el tipo I de OI se describe osteoporosis generalizada, corticales delgadas y deformidad variable de huesos largos (1,10,11).

Por estudios moleculares se ha descrito un defecto a nivel de la cadena pro-alfa (2) (16).

En general, las fracturas consolidan normalmente, con buena formación del callo óseo. Las deformidades parecen ser debidas a la presencia de osteoporosis, al antecedente de fracturas frecuentes y a luxaciones no tratadas. Las anomalías del esqueleto llevan a escoliosis y deformidad pélvica.

Pueden desarrollarse complicaciones más serias como la platibasia en la que la base del cráneo puede ser desplazada hacia arriba y los condilos occipitales y los huesos vecinos pueden invaginarse a la cavidad de la fosa craneal posterior dando lugar a manifestaciones neurológicas.

En la OI tipo II y III debido a las múltiples fracturas costales pueden presentar complicaciones cardiorrespiratorias graves que los llevan a la muerte temprana (1,10,11).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otros padecimientos ya que la osteoporosis no es específica de OI, existen otras entidades tales como el Síndrome del niño maltratado, la picnodisostosis, la hipofosfatasa congénita y la osteoporosis juvenil idiopática entre otras en las que se presenta de primera instancia osteoporosis e historia de fracturas (1, 10,11).

El propósito del presente estudio fué caracterizar desde el punto de vista clínico y radiológico a los pacientes con diagnóstico de OI para clasificarlos en base a las diferencias establecidas entre los 4 tipos de dicha entidad.

#### MATERIALES Y METODO.

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de 30 pacientes con diagnóstico de OI provenientes de la Consulta Externa del Servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría (INP), durante el período de 1983 a 1987.

El estudio clínico incluyó historia clínica, árbol genealógico y exploración física intencionada del paciente y familiares de primer grado. Dentro de los estudios de laboratorio se revisaron las cifras de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y magnesio.

Radiológicamente se valoraron placas de cráneo, columna vertebral completa, pelvis y huesos largos.

En algunos pacientes se realizó audionetría.

## RESULTADOS.

Durante 1983-1987 se registraron 30 casos de OI los cuales fueron agrupados de acuerdo a la clasificación de Silience y cols. (10) y correspondieron:

TIPO DE OI	NUMERO DE CASOS
I A	13
I B	6
II B	1
III	1
IV A	3
IV B	1
NÓ CLASIFICADOS	<u>5</u>
TOTAL	30

### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO I.

Los 19 pacientes registrados con este tipo de OI, presentaron talla entre percentilas 3-10; escleras azules y deformidad sobre todo en miembros pélvicos debido al mayor antecedente de fracturas en dichas regiones (fig.1).

Del tipo I A, 8 correspondieron a mutaciones de novo (fig.2) con un promedio de edad paterna al nacimiento de 30.2 años y en 5 casos existía el antecedente de OI en alguno de los padres (fig.3); para el tipo I B, 4 correspondieron a mutaciones de novo (fig.4) con un promedio de edad paterna de 29.7 años y en 2 había el antecedente de OI en alguno de los padres (fig.5).

Dentro de los estudios de laboratorio las cifras de fosfatasa alcalina se observaron discretamente elevadas, mientras que el fósforo, calcio y magnesio fueron normales. Estos estudios se realizaron sólo en 8 de los 13 pacientes diagnosticados como tipo I A y en 3 de los 6 clasificados como I B (tabla 1).

El estudio audiométrico reportó hipoacusia conductiva bilateral en 3 pacientes de 9 estudiados con OI tipo I y de los 7 padres con diagnóstico de OI solo uno presentó hipoacusia conductiva bilateral.

El estudio radiológico se realizó a todos los pacientes y los resultados se resumen (tabla 2) y se ilustran en las figs. 6 y 7.

#### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO II.

El paciente con diagnóstico de OI tipo II B, fué un niño, primer producto de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos.

El paciente falleció a los 3 meses de edad por complicaciones respiratorias.

Clinicamente presentó peso y talla bajos al nacimiento; cráneo blando, facies triangular, hipertelorismo, escleras azules, cuello y torax -- cortos, acortamiento y deformidad de extremidades superiores e inferiores y con el antecedente de 15 fracturas al nacimiento (fig.8).

El estudio radiológico se resume (tabla 2) y se ilustra en las figs. 9 y 10.

#### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO III ó DEFORMANTE PROGRESIVA.

La paciente fué del sexo femenino de 59 años de edad, abuela paterna del caso índice que acudió al Servicio de Genética del INP por la presencia de escleras azules y el antecedente familiar de OI (fig.11).

Clinicamente la paciente presentaba talla baja (1.42 cm), escleras de coloración normal, prótesis dentarias en ambas arcadas; deformidad esquelética imponente y el antecedente de múltiples fracturas.

Los hallazgos radiológicos se resumen y se ilustran (tabla 2 y figs. 12 y 13).

#### OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO IV.

Los 4 pacientes clasificados en este tipo de OI, tenían tallas entre percentilas 3-10; escleras de coloración normal en 1 caso y discretamente azules en 3.

Para los pacientes clasificados IV A, 2 correspondieron a mutaciones de novo (fig. 14) y en un caso existió el antecedente materno de OI (fig.15), en el caso de OI tipo IV B había el antecedente paterno de OI (Fig.16).

Los estudios de laboratorio solo se realizaron a los 3 pacientes con OI tipo IV A y se reportó discreto aumento en las cifras de fosfatasa alcalina; el calcio, fósforo y magnesio fueron normales (tabla 3).

El estudio audiométrico solo se realizó en el caso de OI IV A en el que existía el antecedente materno y se reportó normal para ambos.

El estudio radiológico se resume (tabla 2) y se ilustra en la fig.17.

#### CASOS DE OI NO CLASIFICADOS.

CASO 1. Paciente del sexo femenino, producto de GI, de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos y con el antecedente de 2 hijos sanos.

Clinicamente a su nacimiento presentó peso y talla bajos; cráneo ---blando con fontanelas muy amplias, facies triangular con hipertelorismo, escleras azules; cuello corto; pecho en quilla; deformidad y acortamiento de extremidades superiores e inferiores y el antecedente de múltiples fracturas a su nacimiento (fig 18).

Esta paciente actualmente tiene 17 años de edad, su talla es baja, mide 93 cm, persisten las escleras azules, tiene dentinogénesis imperfecta y presenta deformidad y acortamiento de extremidades superiores e inferiores (fig.19).

Las cifras de fosfatasa alcalina se encuentran en límites altos y el calcio, fósforo y magnesio son normales.

El estudio audiométrico demostró hipoacusia conductiva bilateral.

Los resultados del estudio radiológico se resumen y se ilustran en la tabla 4 y en las figuras 20 y 21.

CASO 2. Paciente del sexo masculino de 4 meses de edad al inicio de su estudio, padres sanos, jóvenes, no consanguíneos.

Clinicamente con peso y talla normales a su nacimiento; cráneo blan-

do con fontanelas amplias, facies triangular con hipertelorismo, escleras azules; cuello y torax cortos; hernia umbilical; defcmmidad y acortamiento de extremidades superiores e inferiores y el antecedente de fractura en ambos antebrazos a su nacimiento.

Los hallazgos radiológicos se resumen en la tabla 4.

CASO 3. Paciente del sexo femenino de 3 meses de edad al inicio de su estudio; producto de GV, de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos y con el antecedente de 3 abortos espontaneos y 2 hijos sanos. Clínicamente presentó peso y talla normales a su nacimiento; normocfalo, fontanelas amplias, escleras discretamente azules; defornidad de extremidades superiores e inferiores y el antecedente de 2 fracturas desde su nacimiento a los 3 meses de edad.

Los hallazgos radiológicos se resumen en la tabla 4.

CASO 4. Paciente del sexo masculino de 14 años de edad, producto de G VIII de padres sanos, no consanguíneos con 7 hijos aparentemente sanos.

Desconocemos peso y talla a su nacimiento; se refiere cierre tardío de fontanelas y defornidad progresiva de extremidades más importante de las inferiores y columna vertebral.

A la exploración física presentó escleras discretamente azules, dentinogénesis imperfecta; cuello corto con peso en quilla; xifosis dorsal, escoliosis dorsolumbar, hiperlordosis lumbar y defornidad de extremidades superiores e inferiores. No existe antecedente de fracturas.

Los hallazgos radiológicos se resumen en la tabla 4.

CASO 5. Paciente del sexo masculino de 1 año 7 meses de edad al inicio de su estudio; producto de GV, embarazo de término y peso de 1 kilogramo; padres sanos con antecedente de consanguinidad, 3 Hermanos sanos y 1 que falleció a los 40 días de edad con malformaciones congénitas no especificadas.

Se refiere cráneo blando con fontanelas amplias, escleras azules, --

dentinogénesis imperfecta, pecho en quilla y el antecedente de múltiples fracturas con gran deformidad de extremidades superiores e inferiores.

Los hallazgos radiológicos se resumen en la tabla 4.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La OI está contemplada por la Clasificación Internacional de los -- trastornos constitucionales del hueso, dentro de las Osteocondrodis -- placias. En la revisión de las displasias óseas realizada por el -- Servicio de Genética se encontró que la OI ocupa el segundo lugar -- en frecuencia (17) lo que motivó el estudio clínico, radiológico y -- genético en los pacientes con dicho diagnóstico para clasificarlos -- en base a los hallazgos descritos por Silience y cols. (10,11).

En cuanto al Tipo I de OI, de acuerdo a lo descrito en la literatu -- ra (1,11), fué el más frecuente y ocupó el 76% de nuestros pacien -- tes sin incluir el grupo de los no clasificados. La edad de los pa -- dres en los casos considerados mutaciones de novo fué de 29.9 años -- y de acuerdo a lo descrito por otros autores (18) no existió in -- fluencia de la edad paterna.

Estos pacientes clínicamente presentaban deformidad sobretodo en -- miembros pélvicos debido al mayor antecedente de fracturas en di -- chas regiones.

Debido a que el INP no es una unidad materno-infantil es muy proba -- ble que encontremos pocos casos de OI tipo II ya que esta es letal -- provocando la muerte intrauterinamente o en la infancia temprana. -- El único caso de OI II B, acudió referido de Servicios Médicos de -- Guadalejara, Jal. por complicaciones respiratorias secundarias a -- fracturas costales múltiples desde su nacimiento. -- Su cuadro clínico y radiológico correspondió a lo descrito por Si -- lience y cols. (10,11).

El caso de OI tipo III, fué la abuela paterna de nuestro caso indi -- ce quién acudió al Servicio de Genética del INP, por la presencia -- de escleras azules y el antecedente familiar de OI.

El caso índice fué estudiado clínica y radiológicamente y no encontramos datos que apoyaran dicho diagnóstico y como se observa en la figura 11 solo la abuela y tía abuela paterna estaban afectadas lo que apoya aunado a los hallazgos descritos para la abuela paterna de nuestro caso índice un tipo III de OI con un patrón de herencia autosómico recesivo lo cual explica su descendencia no afectada.

Esta paciente refiere antecedente de problemas dentales motivo por lo que usa prótesis dentarias en ambas arcadas, esto sugiere dentinogénesis imperfecta que se presenta frecuentemente en este tipo de OI.

En el tipo IV de OI, al igual que en el tipo I, los pacientes presentaron deformidad más importante en miembros pélvicos debido también al mayor antecedente de fracturas en dichas regiones. En su forma clásica el tipo I y IV son muy similares tanto clínica como radiológicamente. La diferencia principal radica en la coloración de las escleras.

En 25 de 30 casos en que fué posible la clasificación de nuestro grupo de pacientes está de acuerdo con los hallazgos descritos por Sillence y cols.(10,11). y por lo tanto estudios clínicos, radiológicos y genéticos apoyan la presencia de heterogeneidad genética en esta entidad y nos permite un asesoramiento genético adecuado tanto en relación a pronóstico como a tipo de herencia. Sin embargo existen algunos casos en los que es difícil agruparlos de acuerdo a dichas bases.

Este estudio muestra 5 casos en los que no fué posible su clasificación.

En el caso 1, inicialmente debido a la gravedad del cuadro clínico y radiológico fué considerada como un tipo II de OI, sin embargo actualmente cursa el final de la segunda década con lo cual descartamos su clasificación inicial y a pesar de que su estudio se ha seguido de forma longitudinal no hemos concluido su clasificación definitiva. Podría tratarse quizás de un tipo II que sobrevivió y de

bido a que desconocemos la evolución no podemos compararlo. También podría tratarse de un tipo I B "grave" apoyándonos en que persisten las escleras azules, a la presencia de dentinogénesis imperfecta y a hipoacusia conductiva bilateral, esta última descrita más frecuentemente para dicho tipo de OI (10,11).

El caso 2 al igual que el anterior, por la gravedad clínica y radiológica a su nacimiento se agrupó en el tipo II de OI, sin embargo desconocemos su evolución ya que el paciente dejó de acudir a nuestro servicio debido a que es foráneo y de escasos recursos; pero -- sabemos que el paciente actualmente tiene 5 años.

El caso 3 corresponde a una niña de 2 años de edad que inicialmente fué clasificada como tipo III, pero, siguiendo su evolución de los 3 meses de edad a la actualidad no ha presentado fracturas y no existe progresión de las deformidades mencionadas anteriormente, motivo por lo que podría tratarse de un tipo IV B que cuando es grave puede presentar superposición fenotípica con el tipo III. Para concluir su agrupación definitiva es necesario su seguimiento longitudinal.

El caso 4 es un niño de 14 años de edad con escleras discretamente azules, dentinogénesis imperfecta y deformidad importante de columna vertebral y de huesos largos motivo por lo que se consideró como probable tipo III, sin embargo no existe antecedente de fracturas por lo que es de importancia en este caso considerar diagnósticos diferenciales como las displasias óseas aunque de las estudiadas en este caso ninguna cursa con dentinogénesis imperfecta ni con escleras discretamente azules. Continuará en estudio para determinar un diagnóstico definitivo.

En cuanto al caso 5; la deformidad progresiva de huesos largos y co

luma vertebral sugirieren un tipo III de OI, pero la presencia de escleras azules hacen dudar su clasificación.

El paciente dejó de acudir a nuestro servicio por lo que no pudimos seguir su evolución.

En forma general, dentro de los estudios de laboratorio, las cifras de fosfatasa alcalina se registraron discretamente elevadas probablemente secundarias a fracturas recientes, mientras que el calcio, fósforo y magnesio se reportaron normales invariablemente. Con estos resultados consideramos que dichos estudios no son orientadores del padecimiento ni mucho menos de los diferentes tipos de OI.

En relación al estudio audiométrico, aunque debe ser un estudio obligado, los resultados obtenidos de los pacientes estudiados muestran que no es un dato constante ya que se ha descrito que se presenta en aproximadamente en el 66% de los pacientes adultos con OI tipo I, por lo que en este caso en donde vemos pacientes pediátricos sería de mayor utilidad su estudio en forma longitudinal.

Estos grupos clínicos de OI parecen representar diferentes defectos moleculares a nivel de genes de la colágena tipo I, localizados en los cromosomas 7, 12 y 17 (12, 13, 14, 15 y 16), por lo que serán los métodos bioquímicos y los estudios de colágena los que establezcan el defecto molecular en cada tipo de OI, y de esta manera clasificar más adecuadamente los casos, permitir un asesoramiento genético adecuado, diagnóstico prenatal y quizás un tratamiento específico.

II. TABLAS.

TABLA I

ANÁLISIS DE LABORATORIO, O. J. TIPO I

	<u>FOSFATASA ALCALINA(U.I)</u>	<u>CALCIO(mE/lit)</u>	<u>FOSFORO(PP/%)</u>	<u>MAGNESIO(mE/lit)</u>
I A	264	4.5	3.9	1.00
	174.2	4.5	5.1	1.60
	272	4.3	5.2	1.90
	270	4.9	5.7	1.60
	400	4.5	5.9	1.60
	400	4.5	4.9	-
	206	4.7	5.6	-
	391	4.7	4.4	1.90
I B	307	4.9	6.5	1.75
	302	4.6	5.3	2.00
	292	4.8	5.5	1.7

TABLA 2

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

<u>TIPO DE OI</u>	<u>CRANEO</u>	<u>COLUMNA VERTEBRAL</u>	<u>HUESOS LARGOS</u>
I	Osteoporosis Huesos wormianos En 4 casos: platisbasia	Osteoporosis En 6 casos: platispondilia con escoliosis dorsolumbar discreta.	Osteoporosis Corticales delgadas Incurvamiento sobre todo en miembros --pélvicos.
II	Múltiples defectos de osificación membranosa.	Poco calcificada Platispondilia Fracturas costales múltiples.	Poco calcificados Corticales delgadas Diáfisis anchas, cortas y deformes.
III	Osteoporosis Boveda adelgazada	Xifosis dorsal, escoliosis múltiple, platispondilia importante. Colapso de caja torácica.	Osteoporosis Corticales delgadas Incurvamiento importante de radio, codo, femures y tibias.
IV	Osteoporosis	Osteoporosis	Osteoporosis Corticales delgadas Incurvamiento principalmente en miembros pélvicos.

TABLA 3

RESULTADOS DE LABORATORIO. D.I TIPO IV A

<u>FOSFATASA ALCALINA (U.I)</u>	<u>CALCIO (mE/lit)</u>	<u>FOSFORO (mg/%)</u>	<u>MAGNESIO (mE/lit)</u>
302	4.5	4.3	1.00
421	4.8	5.2	1.60
368	4.7	4.5	1.66

TABLA 4

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

<u>CASOS NO CLASIFICADOS</u>	<u>CRANEO</u>	<u>COLUMNA VERTEBRAL</u>	<u>HUESOS LARGOS</u>
1	Defectos de o-sificación membranosa	Poco calcificada Fracturas costales	Osteoporosis Corticales delgadas cortos, anchos y de formas.
EVOLUCION:	Osteoporosis Múltiples huesos wormianos.	Platispondilia	Diáfisis adelgazadas con ensanchamiento metafisiario.
2	Osteoporosis	Osteoporosis Costillas delgadas y escoliosis múltiple.	Osteoporosis Corticales delgadas cortos, anchos y de formas.
3	Osteoporosis Múltiples huesos wormianos.	Xifosis dorso-lumbar moderada.	Osteoporosis Corticales delgadas Fémures anchos.
4	Osteoporosis	Escoliosis múltiple y platispondilia.	Osteoporosis Corticales delgadas Incurvamiento.
5	Osteoporosis Múltiples huesos wormianos	Escoliosis múltiple leve y platispondilia.	Osteoporosis Corticales delgadas Diáfisis adelgazadas de fémures y tibia.

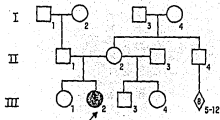
III. FIGURAS



Fig.1: O.I tipo 1

Se observa deformidad sobre  
todo en miembros pélvicos.

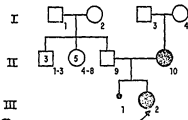
0.1 TIPO I A



● OI TIPO I A

↗ PROPOSITUS

Fig. 2: Arbol genealógico  
Mutación de NOVO.

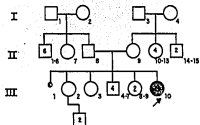


● OI TIPO I A

↗ PROPOSITUS

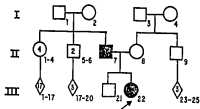
Fig. 3: Arbol genealógico  
Antecedente materno de O.I.

0.1 TIPO I B



● OI TIPO IB  
↗ PROPOSITUS

Fig. 4: Arbol genealógico  
Mutación de NOVO.



● OI TIPO IB  
↗ PROPOSITUS

Fig. 5: Arbol genealógico  
Antecedente paterno de 0.1

O.I TIPO I



Fig 6: Radiografía lateral de columna vertebral en la que se observa osteoporosis.

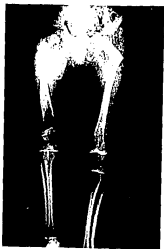


Fig.7: Radiografía de huesos largos. Se observa osteoporosis, corticales delgadas y deformidad.

0.1 TIPO II



Fig. 8: Fotografía clínica postmortem.  
Se observa las características faciales  
cuello y torax cortos, deformidad y acortamiento de extremidades.



Fig. 9: Radiografía lateral de cráneo en la que se observa múltiples defectos de osificación membranosa.



Fig. 10: Radiografía de cuerpo entero en la que se observa columna poco calcificada fracturas costales múltiples y huesos largos en acordeón.

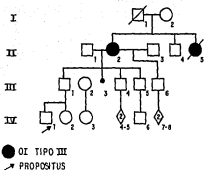


Fig.11: Arbol genealógico en el que se observa la presencia de 2 hermanas afectadas.



Fig.12: Radiografía A-P de columna  
Presencia de escoliosis, platisspondilia y colapso de caja torácica.

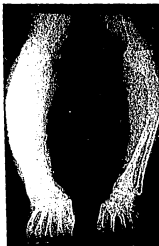
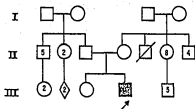


Fig.13: Radiografía de miembros superiores  
Se observa osteoporosis, corticales delgadas y deformidad importante.

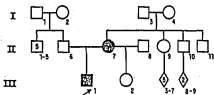
0.1 TIPO IV A



■ OI TIPO IV A

↗ PROPOSITUS

Fig.14: Arbol genealógico  
Mutación de NOVO.



■ ● OI TIPO IV A

↗ PROPOSITUS

Fig.15: Arbol genealógico  
Madre e hijo afectados.

O.I TIPO IV B

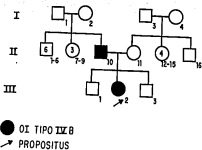


Fig.16: Arbol genealógico  
Padre e hija afectados.



Fig.17: Radiografía de huesos largos.  
Se observa osteoporosis, corticales --  
delgadas e incurvamiento.

DI NO CLASIFICADA

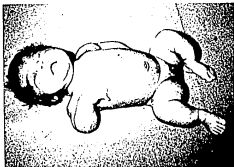


Fig. 18 Recién nacida en la que se observa la deformidad y acortamiento de extremidades.



Fig.19: Paciente de 17 años de edad. Se observa gran acortamiento y deformidad de extremidades.

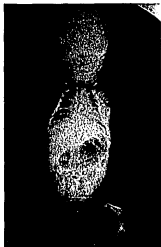


Fig.20:Radiografía de cuerpo entero.  
Se observa osteoporosis, fracturas -  
múltiples y deformidad y acortamiento  
de huesos largos.



Fig.21: Radiografía de huesos largos.  
Se observa osteoporosis, corticales -  
delgadas y adelgazamiento diáfilario.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Emery, A.E.H y Rinoin, L.D. Principles and practice of medical genetics. New York, Churchill. Livingstone, 1983.
2. Seedorf, K.S.: Osteogenesis Imperfecta. A study of clinical features and heredity based on fifty-five Danish families comprising one hundred and eighty affected members. Opera ex Dono Biologiae Hereditarie Humanae Hafniensis 20:1, 1949.
3. Ekman, O.J.: Descriptionem et casus aliquot osteomalaciae sistens. Dissertatio Medica Upsalica, 1788.
4. Axmann, E.: Merkwürdige Fragilität der Knochen ohne dyskrasische - als Krankhafte Eigenthümlichkeit dreier Geschwister. Ann. Ges. Heilk. Jahrg. 4, H 1:58, 1831.
5. Adair-Dighton, C.A.: Four generations of blue sclerotics. J. Ophthalmol. 10:188, 1912.
6. Eddowes, A.: Dark sclerotics and fragilitas ossium. Br. Med. J.(II) 222, 1920.
7. Peters, A.: Blaue Sklera und Knochenbrüchigkeit. Klin. Monatsbl. - Augenhelld. N.F. 15:594, 1913.
8. Beuer, K.H.: Ueber Osteogenesis Imperfecta. Dtsch. Zschr Chir. 154: 166, 1920.
9. Looser, E.: Zur Kenntnis der Osteogenesis Imperfecta Congenita und tarda. Mitt. Grenzblat. Med. Chir. 15:161, 1949.
10. Silience, D.O., Senn, A. and Danks, D.H (1979). J. Med. Genet. 16, 101-116.
11. Silience, H.D.: Osteogenesis Imperfects: An expanding Panorama of variants. Clinical Orthopedics; 159:11-25; Sept. 1981.
12. Muller, P.K., Räsich, K., Matzen, K. and Gay, S.: Presence of type III collagen in bone from a patient with osteogenesis imperfecta. Eur J. Pediatrics. 125:129, 1977.

13. Delvin, E.E., Glorieux, F.H., and López, E.: In vitro sulfate turnover in Osteogenesis Imperfecta congénita and tarda. Am. J. Med. Genet. 4:349, 1979.

14. Williams C.J, Prockop D.J.: (1983) Synthesis and processing of type I procollagen containing shortened pro- $\alpha$ 1(I) chains by fibroblast from a patient with osteogenesis imperfecta. J. Biol. Chem. 260 2315-2320.

15. Nichols, A.C., Pope, F.M. and Schloos, H.: Biochemical heterogeneity of Osteogenesis Imperfecta: New variant. Lancet 1979;1:1193.

16. Sykes B. Oglivie D, Wordsworth P, Anderson J, Jones N. Osteogenesis Imperfecta is linked to both type collagen structural genes. Lancet 1986; 11 69-72.

17. Memorias del XII Congreso Nacional de Genética Humana  
Ortega J.A. Carnevale, A. y cols. pp.1, 1987.

18. Andrew D. Carothers, Susan J Mcallion and Colin R Paterson. Risk of dominant mutation in older fathers: Evidence from osteogenesis imperfecta. Journal of Medical Genetics 1986, 23, 227-230.