

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Osteogénesis Imperfecta

Autor

Jefferson Vicente Cuenca Ordoñez

Curso & Paralelo

Cuarto "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

27-08-2017

Manta- Manabí - Ecuador



ES6jefferson cuenca 26 08 2017

Jefferson Vicente Cuenca Ordoñez. 4"B"

Osteogénesis Imperfecta

RESUMEN

La Osteogénesis Imperfecta se encuentra clasificada dentro del grupo de enfermedades de carácter poco frecuentes y con un muy limitado avance en la información del diagnóstico preventivo y tratamiento eficaz. Se evidencia que la característica principal de esta patología es un trastorno genético caracterizado en la mayoría de las personas afectadas por una alteración en la producción del colágeno tipo 1, esta variedad de colágeno es el pilar fundamental del hueso. El colágeno tipo 1 se encuentra presente en dermis, hueso, tendón y cornea, se caracteriza por ser fibrillas estriadas de 20 a 100nm de diámetro agrupándose para formar fibras colágenas mayores cuya función específica es la de la resistencia al estiramiento. Es por ello que si esta estructura del colágeno es defectuosa los huesos se fracturan con facilidad, la piel se torna flácida y transparente, del mismo modo los músculos carecen de tonicidad.

Clínicamente se caracteriza por una excesiva fragilidad ósea, se clasifica en cuatro tipos según la gravedad de la afectación. Como se lo había mencionado anteriormente hasta el momento no existe tratamiento específico, sin embargo actualmente se viene utilizando el pamidronato, un bifosfonato que inhibe la resorción ósea con resultados alentadores. Con relación a los resultados de varias investigaciones analizadas se estima que la Osteogénesis imperfecta se presenta en aproximadamente 1 de cada 15,000 a 20,000 personas, a la vez que las formas más graves de la enfermedad que se caracterizan por deformidad ósea, músculos sin fuerza y fácil ruptura de huesos, se presentan en 1 cada 50,000 a 60,000 personas.

En cuanto al tratamiento los objetivos principales son los correctivos y paliativos de la enfermedad, mas no a una curación, debido a que hasta el momento no se ha hallado ningún método para inducir a las células a mejorar o incrementar su producción de colágeno.

Palabras Claves: Osteogénesis Imperfecta, colágeno tipo 1, pamidronato, estiramiento.

Summary

The Osteogenesis imperfecta is classified within the group of rare diseases and with a very limited progress in the information of the preventive diagnosis and effective treatment. It is evident that the main feature of this disease is a genetic disorder characterized in the majority of the people affected by an alteration in the production of collagen type 1 collagen, this variety is the fundamental pillar of the bone. The collagen type 1 is present in dermis, bone, tendon and cornea, is characterized by striated fibrils of 20 to 100nm diameter grouping to form collagen fibers over whose specific function is that of the resistance to stretching. That is why if this structure of the collagen is defective bones break easily, the skin becomes flaccid and transparent manner, in the same way the muscles lack of tone.

It is clinically characterized by excessive bone fragility, is classified into four types depending on the severity of the violation. As it was mentioned above until the moment there is no specific treatment, however is currently using the pamidronate, a bifosfonato that inhibits bone resorption with encouraging results. With regard to the results of several investigations analyzed it is estimated that the Osteogenesis imperfecta occurs in approximately 1 of every 15.000 to 20.000 people, at the same time as the more severe forms of the disease that is characterized by bone deformity, muscles without the strength and easy bone breakdown, are presented in 1 each 50.000 to 60.000 people.

With regard to the treatment the main objectives are the corrective and palliative care of the disease, but not a cure, because so far no method has been found to induce the cells to improve or increase their production of collagen.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, collagen type 1, pamidronate, stretching.

1.-Introducción.

La Osteogénesis Imperfecta, por su baja incidencia, de 1/15.000 a 1/ 20.000 recién nacidos pertenece al grupo de enfermedades raras, afecta por igual ambos sexos, razas y grupos étnicos. El número de afectados en nuestro país es desconocido, dado que muchos de ellos desconocen padecer la enfermedad, al tener una sintomatología leve, por este motivo la cifra de 2700 que se baraja en algunas publicaciones no es real. Ninguna de las organizaciones de salud en el Ecuador posee un registro del total de afectados de ahí la dificultad para poder aproximarnos al número total de casos. **(Planells 2015).**

En la mayoría de los casos de Osteogénesis imperfecta son producto de un defecto genético de carácter dominante. Algunos niños heredan la enfermedad de uno de los progenitores, en algunos pacientes no se presenta ninguna historia familiar de la enfermedad y se considera que el defecto genético se debe a una mutación espontánea. Como ya se lo ha mencionado el problema básicamente radica en la debilidad de los huesos, pero ante la falta de tan importante sustancia pueden presentarse otros problemas como:

- Coloración azulada en la región blanca del ojo (esclerótica).
- Pérdida de la audición (ante todo cuando el paciente llega a la adolescencia o edad adulta).
- Baja estatura.

Por otra parte para su mejor comprensión y distribución de la información y por la dificultad en cuanto a las características de la enfermedad que pueden llegar a ser muy variables diversas investigaciones han clasificado en 4 tipos o niveles a esta enfermedad:

- **I (leve):** Compatible con una expectativa normal de vida. Las fracturas se inician generalmente después del nacimiento, y aunque cesan durante la adolescencia, pueden recurrir con la inactividad y, en mujeres, en el climaterio o menopausia, La característica principal de este tipo es la pérdida de la audición.
- **II (letal):** La mayoría de las personas afectadas, aunque no todas, mueren en etapas tempranas de la niñez. Pueden existir deformaciones permanentes de

las extremidades, incapacidad física por aplastamiento de la columna vertebral o daño cerebral por fracturas en el cráneo.

- **III (deformación progresiva):** Es un poco menos grave que la anterior, pero reduce la expectativa de vida. Estos pacientes son los que necesitan con mayor frecuencia de correcciones ortopédicas, en particular para tratar de corregir las deformaciones en la columna. La longevidad está limitada a las deformaciones torácicas y ocurrencia de repetidas neumonías.
- **IV (Moderadamente severa):** se la puede considerar como un tipo intermedio entre la tipo I y III, se la considera compatible con la vida siempre y cuando se siga las normas establecidas por el personal médico. Al igual que en el tipo I también existe la pérdida de la audición pero en porcentajes menores.

No existe un test diagnóstico único para identificar la Osteogénesis imperfecta. El médico puede guiarse por la historia clínica y familiar, un examen físico y un test de imágenes para diagnosticarla. También podría hacer un examen de colágeno (de la piel) o genético (de sangre). No existe una cura, pero los síntomas pueden controlarse. Los tratamientos incluyen ejercicio, analgésicos, fisioterapia, sillas de ruedas, aparatos dentales y cirugía. **(Fernández 2008)**

Esta enfermedad viene acompañada de complicaciones sobre el ambiente emocional y el nivel de vida físico del paciente. No solo es una patología exclusiva de los huesos, ya que por el lugar anatómico al que afecta tiene trascendencia en diversos aspectos como el estado nutricional, la calidad de vida y un desequilibrio emocional.

Debido a que esta patología ha sido clasificada dentro del grupo de enfermedades poco comunes, el objetivo principal en el tratamiento es de mejorar el estilo de vida mediante la disminución de los síntomas del paciente. El tratamiento es individualizado y depende de la gravedad de la enfermedad y de la edad del paciente. El cuidado es proporcionado por un equipo de profesionales de la salud, incluyendo varios tipos de médicos, un fisioterapeuta, un enfermero-clínico y un trabajador social. El apoyo de un trabajador social o psicólogo es muy útil tanto para el paciente como para la familia. Es importante tener en cuenta que hasta el día de hoy no se ha encontrado información que evidencie una cura definitiva para esta enfermedad, debido a que aún no ha logrado desarrollar de forma artificial la síntesis del colágeno.

2.- Desarrollo:

Es una enfermedad genética que dependiendo del tipo puede ser dominante o recesiva. Los estudios de genética molecular han identificado más de 150 mutaciones en los genes que codifican la síntesis del colágeno tipo I (COL1A1, cadena alfa I) en el cromosoma 17 y del COL1A2 (cadena alfa II) en el cromosoma 7. Se caracteriza por formación defectuosa de la matriz y ausencia de mineralización o por escasa formación de la misma. Muchos pacientes comparten características clínicas con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo como síndrome de Ehlers-Danlos y síndrome de Marfan. **(Vázquez 2017)**

Al no ser eficiente la producción de colágeno los huesos tienen menos masa, son menos consistentes, llevando a que la rotura sea más probable. Los defectos estructurales son en general más graves, ya que el hueso tiende a disminuir en masa además de perder su formación óptima. Sin embargo, el efecto de la enfermedad es muy variable entre los individuos, incluso los clasificados dentro del mismo grupo: la variabilidad abarca desde muerte en el periodo **perinatal**¹ hasta casi vida normal con un incremento mínimo de fracturas con respecto a lo normal. Hay ciertas características clínicas que suelen ser comunes en esta enfermedad, pero es importante tener en cuenta que la presencia o ausencia de éstas depende del caso particular y no es extrapolable al conjunto.

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad conocida en el ser humano desde hace muchísimo tiempo. En el museo denominado "British Museum of History" se encuentran los restos óseos de un niño momificado con síntomas claros de la enfermedad. Pero no es hasta finales del siglo XVIII que por vez primera, esta enfermedad fue estudiada; lo hizo Eckman en su tesis doctoral en 1788. Durante todo el siglo XIX, muchos autores de diferentes países la describieron también de forma independiente. **(Pardo. 2004)**

Los huesos están formados por fibras de colágeno rígidas entrelazadas en forma similar al modo en que los ladrillos y la mezcla de cemento interactúan en una pared. Un muro fuerte necesita que todos los ladrillos sean de un mismo tamaño y forma para que se puedan organizar uno sobre el otro. Las moléculas de colágeno están

¹ período que comprende desde las 22 semanas de gestación hasta el término de las primeras 4 semanas de vida neonatal.

igualmente organizadas una sobre la otra y se mantienen unidas por la atracción de una hacia la otra y hacia otras moléculas y por el calcio que les llega desde la sangre. La producción anormal del colágeno causado en este caso por una mutación en los genes encargados de “fabricar” colágeno, produce numerosas disfunciones en los órganos, tales como alteraciones en el sistema cardio-vascular, a nivel ocular como luxación del cristalino del ojo, y específicamente en los huesos provocando fragilidad ósea y facilidad para que se produzcan fracturas. Se han descrito alrededor de 50 mutaciones que afectan a los dos genes (COL1A1 y COL1A2) del colágeno tipo I en las personas afectadas con Osteogénesis Imperfecta. Una de las características de este padecimiento es la gran variabilidad clínica con la que se presenta que puede ir desde leve a severa y mortal. Las redes de colágeno que se forman en la Osteogénesis imperfecta, no le dan al esqueleto la fuerza que debe de tener ya que son anormales en cantidad y en forma. Existe un defecto tanto en la estructura como en el número de moléculas.

Debido a que el proceso de producción del colágeno es un sistema muy complejo e implica numerosos pasos en el núcleo, citosol, aparato de Golgi y matriz extracelular. La complejidad de éste camino da oportunidad para que se representen numerosos tipos de fallos en la replicación, transcripción o traducción.

2.2 Fisiopatología:

El tejido óseo constituye uno de los sistemas mayores del organismo, constituido por una matriz mineralizada y una fracción celular muy activa. El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales: la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida como: arquitectura y recambio, cualquier tipo de alteraciones en estos dos aspectos provoca un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas. **(Tejedor 2009)**

Entre las alteraciones que se destacan para el desarrollo de esta patología están las mutaciones en la producción de colágeno 1, así pues la fragilidad ósea es la consecuencia de una matriz orgánica escasa y anormal. El trastorno del metabolismo del COL1 explica también las otras alteraciones que presentan estos enfermos como **escleróticas**² azules, dentinogénesis imperfecta, déficit auditivo, híper laxitud

² membrana de color blanco, gruesa, resistente y rica en fibras de colágeno que constituye la capa más externa del globo ocular.

articular y estatura baja. Los huesos de pacientes con formas graves de Ontogénesis imperfecta tienen la cortical notablemente adelgazada y formada por hueso trabecular inmaduro. Las trabéculas son cortas, finas ampliamente espaciadas y desorganizadas. Los huesos presentan un número mayor de osteoblastos, osteoclastos y osteocitos así como un contenido mineral reducido.

2.3 Clasificación:

Para su clasificación se usa el sistema desarrollado por Sillence basado en criterios clínicos, radiológicos y genéticos, aunque recientemente se han descubierto un total de 11 variaciones de la enfermedad, con muchos subtipos. No obstante, se sabe también que la clasificación no tiene mayor relevancia, ya que se deben abordar los casos de igual manera, independientemente de su clasificación. **(Flores 2009)**

-Tipo I (forma leve no deformante): Es la forma más frecuente y benigna de la enfermedad. Se caracteriza porque los huesos tienen una notable facilidad para fracturarse y la mayor parte de las fracturas se dan antes de la pubertad. Como consecuencia de un déficit en desarrollo de los huesos es evidente encontrar una estatura baja acompañado de un tono muscular igualmente bajo. Los pacientes con el tipo 1 presentan características como la esclerótica con un tinte azulado, Cara triangular, tendencia a una curvatura anormal de la columna vertebral, No suele haber deformidad del hueso o ésta es mínima, en ocasiones los dientes son frágiles, puede presentarse también una pérdida de la audición con frecuencia se da dentro de la segunda y tercera década de vida.

- Tipo II (forma neonatal letal): Es la forma más grave. El feto sufre numerosas fracturas durante la gestación en el cráneo, extremidades, costillas, vértebras, etc. y desarrolla graves deformidades óseas. La mayoría fallece durante las primeras semanas de vida por insuficiencia respiratoria y es rara la supervivencia mayor de un año. La mayoría de los casos resulta de nuevas mutaciones de carácter autosómica dominante aunque en algunos casos la herencia puede ser autosómica recesiva.

- Tipo III (forma severa no letal): Las fracturas suelen iniciarse durante la gestación o el primer año de vida. Existe un marcado retardo del crecimiento y deformidades óseas progresivas. Los pacientes están confinados a una silla de ruedas.

- **Tipo IV (forma moderada y deformante).** Las fracturas pueden iniciarse durante la gestación o el primer año de vida, pero las deformidades y el retraso en el crecimiento son menos severos que en el tipo III y más que el tipo I. En este tipo suelen englobarse las personas con Ontogénesis Imperfecta que no responden a la clasificación de tipo I ni tipo III.

Tipo V de Glorieux: Ha sido diagnosticada en esquimales. Todos los pacientes tienen algún grado de esclerótica azul, pero solo un 25 % tendrá dentinogénesis imperfecta. Existe algún grado de laxitud articular y el 70 % tendrán deterioro auditivo.

3.- Diagnóstico:

El diagnóstico de una persona con Osteogénesis Imperfecta suele ser eminentemente clínico. Existe también la posibilidad de realizar análisis genéticos que sirven para confirmar las sospechas de diagnóstico. **(Gorlin 2008)**

En cuanto al diagnóstico en cada clasificación es evidente que en la Osteogénesis Imperfecta tipo II el neonato presentara lesiones severas y el diagnóstico es relativamente sencillo para el personal médico, el resto de las clases de esta patología constituye un verdadero reto para el personal médico. Cuando los signos clínicos y radiológicos no presentan señales claras se considera necesario recurrir a exámenes más específicos para conseguir el diagnóstico, como por ejemplo exámenes genéticos en el que se muestra mediante estudios que los genes que mutan son los COL 1 A1 y COL 1 A2 los cuales producen defectos en la formación del procolágeno tipo1; también en muchos casos es transmitido en forma hereditaria como un defecto autosómico dominante o nuevas mutaciones, sin embargo puede mostrarse como autonómica recesiva. En la mayoría de estos pacientes el defecto está relacionado con la herencia Autosómica Dominante, esto quiere decir que el gen defectuoso domina sobre el normal y con ello produce alteraciones en la formación de Colágeno tipo 1 en dos formas; perturbando la formación de la proteína cualitativamente o disminuyendo su producción cuantitativamente.

Sin embargo gracias a los avances en la tecnología de equipos de Rayos X, la mayor parte de personas afectadas de Osteogénesis Imperfecta son diagnosticadas con un simple examen de RX el cual se ha convertido en una prueba frecuente y necesaria para la asistencia al diagnóstico y tratamiento, hay que tener en cuenta que las

exposiciones frecuentes a las radiaciones de estos equipos son peligrosos para la salud y van directamente relacionada con la intensidad de éstos.

3.1- Diagnóstico prenatal:

La prueba de ADN en muestras prenatales de vellosidades coriónicas puede ayudar a hacer el diagnóstico durante el embarazo. La Osteogénesis Imperfecta severa se puede detectar por medio de un ultrasonido prenatal a las 16 semanas de gestación.

(Montoya 2010)

Actualmente, con los avances en la atención prenatal y perinatal el personal médico tiene acceso al diagnóstico oportuno y temprano en individuos con factores de riesgo en cuanto a factores hereditarios. La utilización del Ultrasonido prenatal, ha permitido la observación de fracturas, acortamiento u otras anomalías en los huesos; habitualmente la Osteogénesis tipo II es identificable entre las 14 a 16 semanas de gestación, y la tipo III entre la 16 y 18 semanas. Otras pruebas que podemos mencionar es el análisis de células fetales o placentarias para detectar defectos genéticos.

4. Tratamiento:

No existe actualmente una cura para esta enfermedad, como pasa con la gran mayoría de enfermedades de base genética. Los tratamientos que se aplican están pensados para paliar los posibles síntomas del individuo afectado. Por tanto, no se elimina el defecto si no que se minimizan sus efectos. **(Jiménez 2002)**

Cuando hablamos de terapia de la Osteogénesis imperfecta nos estamos refiriendo a tratamientos correctivos y paliativos de la enfermedad. Hasta ahora no se ha hallado ningún método para inducir a las células a mejorar o incrementar su producción de colágeno. En este sentido, hay tres aspectos terapéuticos interesantes: la fisioterapia, el correcto tratamiento de las fracturas y la introducción de agujas telescópicas Bailey en los huesos largos para prevenir curvaturas y fracturas. Las fracturas se deben reparar rápidamente de manera convencional para evitar deformidades. De la misma forma no existe un tratamiento específico para la enfermedad subyacente. Sin embargo, existen diversas terapias que pueden mejorar la calidad de vida en pacientes que tienen Osteogénesis Imperfecta:

-La buena nutrición y el ejercicio supervisado son puntos claves para ayudar a optimizar la fortaleza ósea y muscular.

-La fisioterapia y la rehabilitación pueden ser muy beneficiosas.

-La natación es un excelente ejercicio para ponerse en forma en muchos pacientes con Osteogénesis Imperfecta.

-Los procedimientos quirúrgicos como el implante de varillas metálicas en los huesos pueden ayudar a su fortalecimiento y a prevenir deformidades.

-El uso de bifosfonatos en los niños con Osteogénesis Imperfecta se está investigando en la actualidad con algunos resultados prometedores. Los bifosfonatos tienen una influencia directa sobre el metabolismo del hueso: inhiben la actividad de las células que “eliminan” hueso. De esa forma, el organismo produce más masa ósea de la que pierde, y lógicamente, el hueso se hace más grueso, por lo tanto se hace más estable y menos propenso a las fracturas. Otro de los efectos colaterales de este tratamiento es la desaparición de los dolores crónicos que suelen afectar a estos pacientes. Un efecto que se ha observado en niños es el aumento del apetito, el incremento de la actividad y, en general, una considerable mejora en el estado general del paciente.

-Hay diferentes tipos de bifosfonatos: el pamidronato, el alendronato y recientemente, el zolendronato, que aún se encuentra en fase de prueba y del que se esperan resultados muy prometedores. **(DL 2004)**

Diferentes estudios bajo múltiples pruebas en laboratorios determinan que el pamidronato tiene la propiedad de “adherirse” al hueso y de no acumularse en ningún tejido blando como corazón, riñón, pulmón, hígado, cerebro, entre otros. Todo el pamidronato que no se depositó en el esqueleto es eliminado del organismo a las pocas horas de haber sido inyectado o tomado por boca. Por ello, es una medicación considerada muy segura por las autoridades sanitarias, ya que resulta difícil que provoque malestar secundario. En el hueso, el pamidronato se concentra en los sitios de destrucción o de recambio del mineral y paraliza al osteoclasto. No afecta adversamente al osteoblasto, por el contrario, estudios muy nuevos indican que hasta podría mejorarse la vitalidad del mismo.

Igualmente, es esencial la educación familiar y todo el entorno en el cual se encuentre el paciente para que éste se logre integrar adecuadamente a su rutina, el control

genético es trascendental y muy práctico hoy en día en caso que se tenga el deseo de embarazo.

5.-Conclusión:

Una vez conociendo los factores alrededor de esta enfermedad se puede concluir con seguridad que la Osteogénesis Imperfecta es una patología que afecta de forma directa el desarrollo y formación normal de las estructuras óseas de todo el cuerpo y que presenta una etiología aun difusa debido a la poca cantidad de casos. Es verdad que en las décadas anteriores un gran porcentaje de los casos no respondían de forma positiva a los tratamientos, pero cabe recalcar que la investigación sobre esta patología se ha incrementado notoriamente y que durante esta última década estudios prospectivos con resultados a corto plazo y a plazo intermedio han evidenciado que el uso terapéutico de fármacos como el pamidronato tiene una eficacia relativamente alta y representa un adelanto importante en el tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta porque inhiben la actividad de las células que “eliminan” hueso. De tal forma el organismo produce más masa ósea de la que pierde, y lógicamente, el hueso se hace más grueso, por lo tanto se hace más estable y menos propenso a las fracturas. Esto también se va a ver sujeto a variaciones definidas por varios aspectos de relevancia como se enumeró a lo largo del documento, como pueden ser el tipo de Osteogénesis Imperfecta, la edad de inicio de la enfermedad, el nivel sociocultural, la evolución de la enfermedad y la respuesta del organismo ante los tratamientos empleados.

Por todos estos aspectos debemos concluir que esta enfermedad debido a sus características debe ser analizada desde múltiples enfoques para llevar a cabo el tratamiento más idóneo para el paciente.

6. - Bibliografía:

Referencias

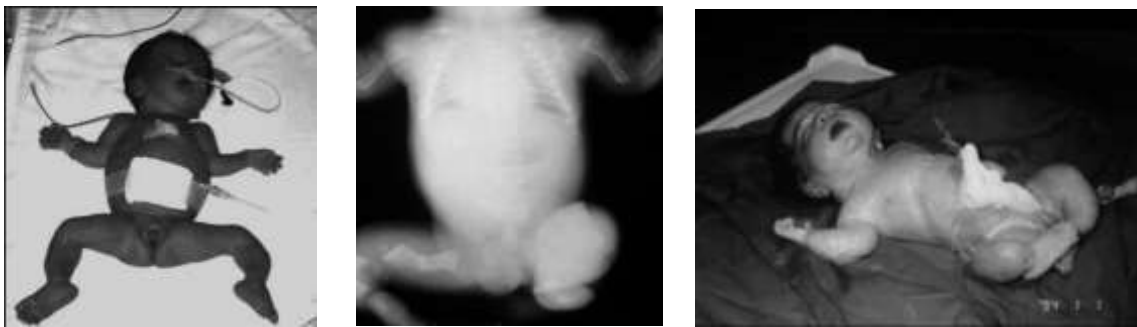
1. DL, Rimoin. «Emery And Rimoin's Principles And Practice Of Medical Genetics.» Editorial Churchill Livingstone, 2004: 1-22.
2. Fernández, Mario Cordobés. «Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel.» MedlinePlus, 2008: 45-49.
3. Flores, Avilio Méndez. «Osteogénesis Imperfecta.» Ciencias Médicas , 2009: 34-29.
4. Gorlin, Robert. «Las Osteogenesis imperfecta.» Scielo , 2008: 400-410.
5. Jiménez, Mario. «Diagnostico Ecográfico de las Displasias Esqueléticas.» Prog Diag Prenat, 2002: 778-780.
6. Montoya, Álvaro Carvajal. «OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA .» BINASS Vol.3, 2010: 39-48.
7. Pardo., Carlos. «Anatomía Patologica.» ED Harcour, 2004: 234-237.
8. Planells, Javier García. «osteogénesis imperfecta.» Genagen, 2015: 24-32.
9. Tejedor, Javier Lafita. «FISIOPATOLOGÍA ÓSEA.» Scielo, 2009: 67-69.
10. Vázquez, Jesús. «Las Osteogenesis imperfectas: revisión del tema.» Scielo, 2017: 1-13.
11. Robert, RD «Osteogenesis Imperfecta.» GeneticReviews, 2005: 47-52.
12. Glorieux, F. «Osteogenesis Imperfecta Type VI» A Form of Brittle Bone, 2007: 124-128.
13. Byers, P. «Osteogenesis Imperfecta.» Annu.Rev. Med, 2000: 269-274.
14. Brady JN,. «Enfermedades Oseas.» Guías Clínicas tom.1, 2007: 15-19.
15. Marcí García. «Restablecimiento estructural óseo.» cirugía adaptativa, 2010: 540-546.

7.- Anexos:

1.- Características típicas de la Osteogénesis imperfecta Tipo I (forma leve no deformante). **(Jiménez 2002)**



2.- Características típicas de la Osteogénesis imperfecta Tipo II (forma neonatal letal). **(Jiménez 2002)**



3.- Características típicas de la Osteogénesis imperfecta Tipo III (forma severa no letal). **(Fernández 2008)**



4.- Características típicas de la Osteogénesis imperfecta Tipo IV de Glorieux. **(Gorlin 2008)**



