

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA

Director: Prof. LLOMBART-BOSCH

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA

Director: Prof. BONILLA-MUSOLES

Estructura del esqueleto en la osteogenesis imperfecta

A propósito de dos casos

S. M. ALMENAR-MEDINA, M. GONZALEZ-DEVESEA, J. J. SANTONJA LUCAS
y A. LLOMBART BOSCH

RESUMEN

Se describen los hallazgos patológicos del esqueleto de dos fetos afectados de osteogenesis imperfecta (OI) congénita letal y se realiza una revisión de la bibliografía más reciente acerca de los aspectos clínico-patológicos, bioquímicos y genéticos de los cuatro tipos de OI según la clasificación de SILLENCE et al.

Consideramos que las alteraciones más constantes del esqueleto en la OI congénita letal (tipo II de SILLENCE) son las siguientes: a) Dificultad para identificar macroscópicamente los huesos membranosos de la bóveda craneana; b) Corticales delgadas constituidas por tejido óseo de estructura reticular con abundantes callos de fractura condrogénicos; c) Fracturas metafisarias con colapso estructural en dicha zona; d) Ausencia de la ranura de osificación de RANVIER; e) Hiperosteocitosis con disminución de la cantidad de tejido óseo y f) Aumento del tamaño de los canales vasculares del cartilago epifisario y de crecimiento.

Descriptor: Osteogénesis imperfecta. Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. Colágeno.

SUMMARY

A description is made of the pathological findings of two fetuses affected by lethal congenital osteogenesis imperfecta.

A review of the latest bibliography is made on the clinico-pathological, biochemical and genetic aspects of the four types of osteogenesis imperfecta (OI) described in the classification of SILLENCE et al.

The most constant skeletal alterations in lethal congenital OI (type II of SILLENCE) are considered to be: a) Difficulty in the macroscopic identification of membranous bone of

the cranial vault; b) Thin cortical regions consisting of reticular bony tissue with multiple chondrogenic fracture callus; c) Metaphyseal fractures with structural collapse; d) Absence of the RANVIER ossification groove; e) Hyperosteoctosis with a decrease in the amount of bony tissue; f) Increase in the size of the epiphyseal and growth cartilage vascular channels.

Key words: Osteogenesis imperfecta. Heritable disorders of connective tissue. Collagen.

Agradecimientos:

Agradecemos al Profesor GOMAR GUARNER su valiosa colaboración de abundantes referencias bibliográficas y sugerencias.

Introducción

El nombre de «osteogenesis imperfecta» se aplica a un conjunto heterogéneo de desórdenes hereditarios del tejido conectivo que presentan fragilidad ósea (tendencia a desarrollar fracturas ante traumatismos mínimos) como rasgo clínico común (20, 29, 35, 36, 37, 38).

Dicha heterogeneidad abarca a los patrones de herencia, a los hallazgos clínico-patológicos y al tipo de alteración bioquímica subyacente (1, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 19, 20, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 46). Por este motivo, los pacientes con Osteogenesis Imperfecta (OI) han sido tipificados en cuatro grupos por SILLENCE et al. (35, 36, 37) en base a datos clínicos y genéticos (véanse tablas núms. 4, 5, 6 y 7).

Clásicamente, la OI ha sido considerada como una afección del parenquima osteoformador. En este sentido, el COMITE INTERNACIONAL DE NOMENCLATURA DE LAS ENFERMEDADES CONSTITUCIONALES OSEAS (16) la califica como una anomalía de la densidad cortical diafisaria y/o del modelamiento metafisario. Sin embargo, el hecho de que resulten afectas un importante número de estructuras orgánicas, ha hecho pensar que el trastorno consiste en «una debilidad mesenquimatosa generalizada» probablemente relacionada con anomalías en la síntesis del colágeno (17). A lo largo de los últimos quince años se ha ido acumulando un importante número

de evidencias experimentales según las cuales el trastorno básico radica en distintos tipos de errores congénitos que afectan a alguna fase del complejo proceso de síntesis del colágeno tipo I (38, 41).

El interés y la rareza de esta enfermedad nos mueve a comunicar los hallazgos obtenidos en dos estudios necrópsicos perinatales efectuados en nuestro Departamento en el transcurso de estos diez últimos años.

Material y métodos

Material.— Los dos fetos fueron fotografiados, radiografiados y estudiados macroscópicamente, efectuándose las correspondientes mediciones. Tras realizar la disección de los diversos órganos y estructuras esqueléticas, se tomaron fragmentos representativos que se fijaron en formol tamponado al 10 por 100. Posteriormente, las muestras esqueléticas se sometieron a una leve decalcificación con ácido nítrico al 5 por 100. El material fue incluido en parafina y se efectuaron cortes seriados de 6 micrometros de grosor que se tiñeron con H.E., tricrómico y P.A.S., realizándose, asimismo, técnicas argentícas para la reticulina.

Descripción clínica.— El primero de nuestros dos casos correspondía a un feto del sexo femenino de 30 semanas de edad gestacional cuya madre era una mujer primigravida de 26 años de edad. Sus antecedentes personales carecían de interés. Sin embargo, entre sus antecedentes familiares, hay que destacar la presencia de dos sobrinos subnormales. El marido, de 27 años de edad, relata como único antecedente personal el haber padecido poliomiélitis, sin existir antecedentes familiares de interés. El embarazo se desarrolló con normalidad hasta que, en la semana 22, un estudio ecográfico mostró anomalías cefálicas compatibles con hidrocefalia. Durante la semana 23 se produ-

jo rotura de membranas y el parto se indujo a las 30 semanas.

El segundo caso correspondía a un feto del sexo masculino de, aproximadamente, 38 semanas de edad gestacional. Su madre, de 36 años de edad, desarrolló un embarazo con normalidad. Ambos progenitores carecían de antecedentes personales o familiares de interés.

Resultados

Los dos fetos (cuyas medidas se reflejan en la tabla I) presentaban una bóveda craneana fácilmente depresible (Fig. 3), micromelia con intensa incurvación de los miembros inferiores (adoptando una actitud en la que las caras plantares de los pies son paralelas al plano medio) (Figs. 1 y 2), deformidades palpables en el trayecto de los huesos largos, así como en el peto costal, y escleróticas azules.

Radiológicamente, el condrocáneo y la columna vertebral estaban pobremente calcificados, aunque presentaban una morfología relativamente indemne. No se observó osificación de los huesos

membranosos de la bóveda craneana (Fig. 4). Por su parte, los huesos largos presentaban abundantes fracturas con prominentes callos reparativos.

Al diseccionar el cuero cabelludo de estos dos fetos, se puso en evidencia una membrana conectiva yuxtameníngea con placas fibrosas sin detectarse, macroscópicamente, desarrollo de los huesos membranosos.

El estudio histológico de los huesos de ambos fetos mostró unos hallazgos enteramente superponibles. Las corticales óseas eran de escasísimo grosor y estaban constituidas por tejido de estructura reticular. En algunos tramos (las corticales) no llegaban a constituir una estructura anatómica

continua y definida, apreciándose, además, abundantes callos de fractura de naturaleza condrogénica (Fig. 6).

El periostio era hiper celular y, en ocasiones, el tejido óseo subyacente estaba constituido por trabéculas irregulares que se disponían perpendicularmente con respecto al eje longitudinal del hueso (Fig. 6). Tanto las pseudolaminas corticales como las trabéculas óseas medulares presentaban abundantísimos osteocitos (hiperosteocitosis) cuyo tamaño era superior al corriente (Fig. 7).

El perímetro de los canales vasculares del cartilago epifisario y del cartilago de crecimiento estaba aumentado y, en su interior, los vasos aparecían dispuestos sobre un tejido conectivo laxo pobremente celular (Fig. 8). Por otra parte, la muesca de osificación de RANVIER (Fig. 5) o bien no existía, o bien carecía de la típica estructura triestratificada descrita por SHAPIRO (34) (Fig. 9).

Finalmente, el estudio microscópico de las membranas yuxtameníngeas permitió observar islotes dispersos de tejido óseo reticular solamente en aquellas que pertenecían al feto de mayor edad gestacional.

Discusión

Teniendo en cuenta que existen diferentes tipos de colágeno con una precisa distribución espacial en determinadas estructuras orgánicas (Tabla núm. 2) y que la síntesis de tales polímeros es un proceso extraordinariamente complejo (Tabla núm. 3); no resulta difícil imaginar la presencia de entidades patológicas hereditarias (con un tropismo más o menos acentuado para ciertos órganos o sistemas) en las que éste interfería alguna fase de dicha síntesis. Tal es el caso de la OI y de determinadas formas del síndrome de EHLERS-DANLOS (15).

La naturaleza de estos procesos patológicos se comprende mejor, en estos momentos, gracias a que, en los últimos años, se han efectuado numerosos estudios concernientes a la estructura (6, 13, 14), biosíntesis (12, 30) y distribución temporal (10, 22, 23, 43, 44, 45) y espacial (6) de los diferentes tipos de colágeno.

En el caso concreto de la OI se han descrito muy diversas alteraciones del proceso

TABLA NUM. 1

	CASO 1	CASO 2
TALLA	23'0 cms.	35'0cms.
LONGITUD VERTEX-NALGA	18'0 »	25'0 »
» FEMORAL	3'0 »	5'5 »
» TIBIAL	1'5 »	3'0 »
» HUMERAL	2'5 »	4'5 »
» CUBITAL	1'8 »	3'0 »
PESO	750 gr.	1190 gr.

TABLA NUM. 2

COMPOSICIÓN MOLECULAR Y DISTRIBUCIÓN DE ALGUNOS TIPOS DE COLÁGENO. (6, 30)

TIPO	COMPOSICIÓN MOLECULAR	DISTRIBUCIÓN
I	$[\alpha 1(I)]_2 - \alpha 2(I)$	HUESOS, TENDONES, LIGAMENTOS, FASCIAS, PIEL, DENTINA, CARTILAGO HALINO
II	$[\alpha 1(II)]_3$	PIEL, ARTERIAS, UTERO
III	$[\alpha 1(III)]_3$	
IV	CONTIENE CADENAS $\alpha 1(IV)$ Y $\alpha 2(IV)$, PERO SU COMPOSICIÓN MOLECULAR NO ESTÁ BIEN ESTABLECIDA	MEMBRANAS BASALES.
V	PROBABLEMENTE $[\alpha 1(V)]_2 - \alpha 2(V)$	

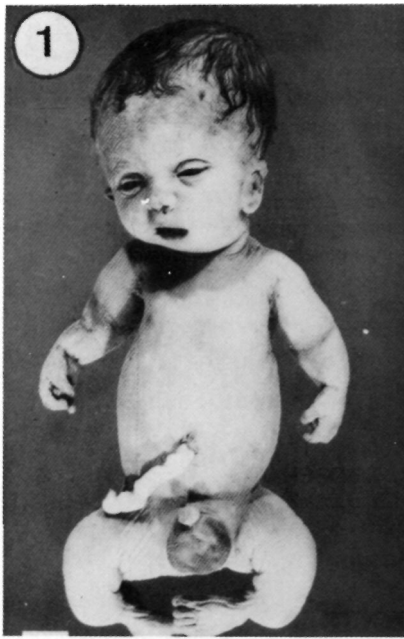


FIG. 1.- Aspecto general del feto correspondiente al segundo caso. Destaca ostensiblemente la micromelia y las importantes deformidades de los miembros. FIG. 2.- Detalle del miembro inferior derecho que presenta una marcada incurvación con irregularidades en su contorno que corresponden a voluminosos callos de fractura. Las caras plantares tienden a «mirarse» entre sí como consecuencia de la antedicha incurvación. FIG. 3.- Detalle de la cabeza. Una leve presión de la pinza provoca una acentuada depresión de la bóveda craneana. Existe retrognatismo considerable y un moderado descenso del punto de implantación de los pabellones auriculares. FIG. 4.- Radiografía del cráneo. Si bien el condrocáneo se ha desarrollado, los huesos membranosos de la bóveda (excepto la porción escamosa del occipital) no pueden detectarse radiológicamente.

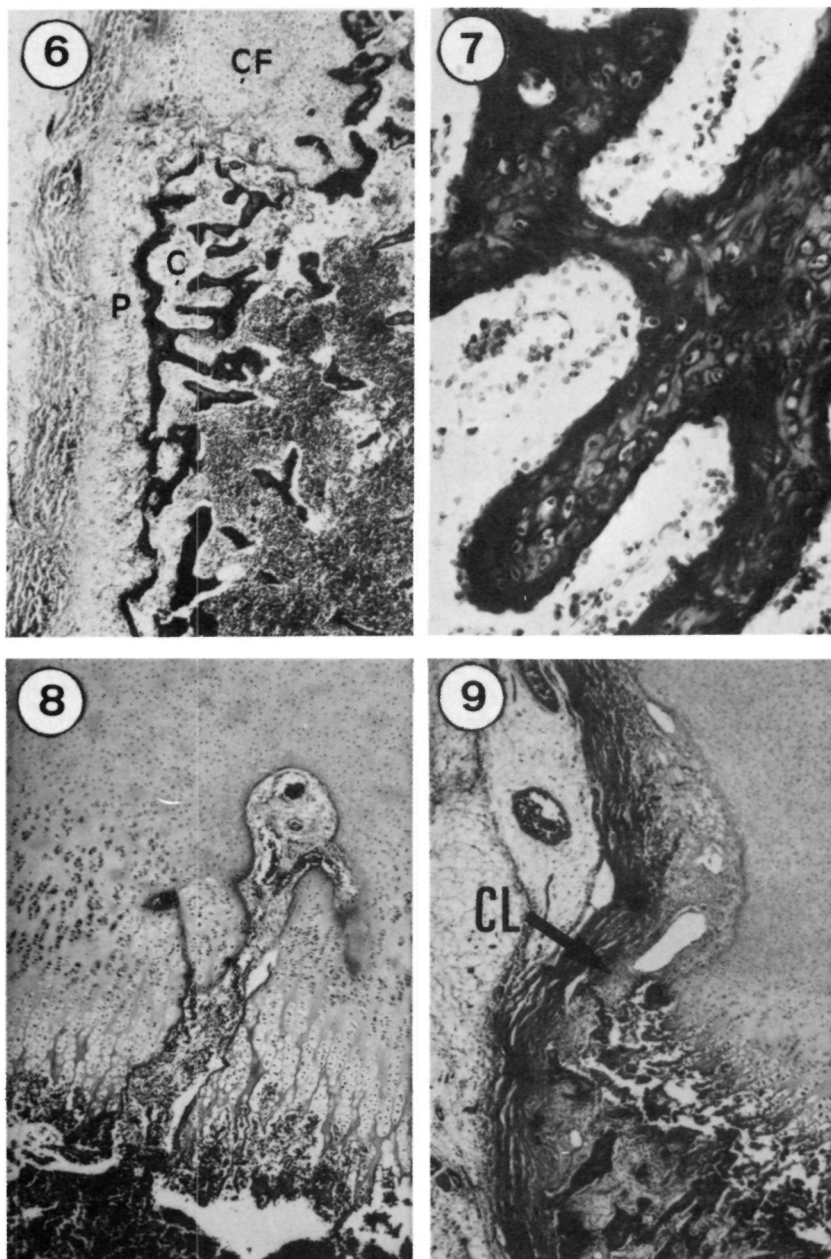


FIG. 6.—(10 X) H.E. CF: Prominente callo de fractura que interrumpe la cortical y que está lateralmente flanqueado (en su porción interna) por trabéculas óseas irregulares. P: Periostio hiper celular y de grosor incrementado. C: Cortical de escaso grosor con pequeñas discontinuidades en su porción inferior. Se observan trabéculas que están perpendicularmente dispuestas con respecto al eje longitudinal del hueso. FIG. 7.—(40 X) H.E. Trabéculas óseas con abundantes osteocitos (hiperosteocitosis) de tamaño superior al normal. FIG. 8.—(10 X) H.E. Canal vascular del cartilago epifisario anormalmente dilatado que contiene un vaso rodeado por tejido conectivo laxo. FIG. 9.—(10 X) H.E. CL: Lugar donde, teóricamente, debiera encontrarse la corteza ósea pericondral de LACROIX. Obsérvese cómo el cartilago de crecimiento está periféricamente delimitado por tejido conectivo carente de estructuras óseas.

de síntesis del colágeno tipo I (tablas núms. 4, 5, 6, 7). Dicho error puede consistir en la pérdida de material genético (delección) (27) que determina la síntesis de procadenas de menor longitud a la normal (9, 38, 46), en una mutación que provoca una alteración en la composición aminoacídica de las procadenas (39) con anomalías en la configuración de determinados dominios de las mismas y disminución de la afinidad intercatenaria (8, 39), en trastornos de las modificaciones post-traslacionales de las procadenas (3, 38) y, finalmente, en una detención patológica de la transición temporal entre distintos tipos de colágeno (28, 29).

Considerando todos estos datos podemos vislumbrar parcialmente que es lo que ocurre en la OI. Recordemos que, durante la vida fetal, el modelo del futuro hueso está constituido por tejido cartilaginoso cuya matriz extracelular contiene colágeno tipo II (22, 23, 43, 44, 45). La osificación endocondral comienza con la deposición de colágeno tipo III (por parte de células derivadas de la médula ósea) en el interior de las lagunas de los condrocitos hipertróficos (45). Posteriormente, tiene lugar la deposición de colágeno tipo I, que es el principal constituyente del material osteoide (22, 43, 44, 45). Por consiguiente, en la OI no está interferida la

**TABLA NUM. 3
ETAPAS DE LA BIOSÍNTESIS DEL COLÁGENO (12, 30)**

1. TRANSCRIPCIÓN del ADN específico para cada una de las procadenas en su correspondiente ARNm.
2. TRADUCCIÓN de los distintos ARNm en cada una de las correspondientes Procadenas. Estos polipeptidos son denominados «cadenas-pro- α ». Cada una de ellas consta de un PROPEPTIDO N-TERMINAL, UNA PORCIÓN COLÁGENA CENTRAL Y UN PROPEPTIDO C-TERMINAL. El propeptido N-terminal de la cadena pro- α (1) consta, a su vez, de un DOMINIO GLOBULULAR AMINO TERMINAL, UN DOMINIO CENTRAL («collagen-like») Y OTRO CORTO DOMINIO GLOBULAR. La porción colágena central (la más larga) está flanqueada por dos «TELOPEPTIDOS». El propeptido C-terminal presenta una configuración globular sin dominios «collagen-like».
3. HIDROXILACIÓN de la prolina. HIDROXILACIÓN de la lisina.
4. Glicosilación de la hidroxilisina.
5. Formación de PUENTES DISULFURO entre los propeptidos C-terminales de tres procadenas contiguas, lo que determina su —
6. ALINEAMIENTO preciso y formación de la TRIPLE HELICE.
7. SECRECIÓN POR MEDIO DEL APARATO DE GOLGI.
8. ESCISIÓN(EXTRACELULAR) DEL PROPEPTIDO N-TERMINAL Y DEL PROPEPTIDO C-TERMINAL por las «procolagen-peptidasas».
9. OXIDACIÓN del radical amino de la lisina (por la lisil-oxidasa) dando origen a radicales aldehídicos reactivos que permiten la formación de enlaces entre moléculas de tropocolágeno contiguas.
10. Formación de fibrillas, crecimiento y reorganización de las mismas.

**TABLA NUM. 4
O. I. TIPO I (O. I. TARDA LEVIS O. I. LEVE DE LOS HUESOS LARGOS, ENF. DE VAN DER HOEVE).**

- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: FRAGILIDAD ÓSEA, ESCLERÓTICAS AZULES. DEFECTO AUDITIVO PRE SENIL (SUPERPONIBLE A LA OTOSCLEROSIS) QUE SUELE INICIARSE A PARTIR DE LA TERCERA DÉCADA (17, 20, 21, 25, 35, 36, 37, 38). Al nacer, suelen presentar peso y talla normales para su edad gestacional, sin existir fracturas durante este período (32, 36). Talla definitiva baja con fracturas postnatales sobre un hueso u osteoporótico (32). Escoliosis de moderada severidad por colapso vertebral (5, 36, 37, 48) subsiguiente a microfaturas por compresión (5, 26).
- RADIOLOGICAMENTE: débil defecto del modelamiento óseo (4).
- CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS: Tejido óseo de estructura predominantemente LAMINAR (11). Las laminillas óseas corticales pueden organizarse en osteonas que contienen un mayor número de osteocitos por unidad de área (HIPEROSTEOCITOSIS) (11, 26, 38). Sin embargo, hay DISMINUCIÓN DEL ÁREA-FRACCIONAL ÓSEA (cantidad de hueso por unidad de superficie) (11). En ocasiones, hay callos de fractura hiperplásicos PSEDOsarcomatosos (2, 31) que, muy raramente, pueden complicarse con un osteosarcoma (21).
- CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS: Se han descrito una elevación del cociente α (1)(1) / α (1)(1) (40), posiblemente debido a la presencia de un alelo no funcional en el locus de la cadena pro- α (1) o bien debido a un defecto estructural de la cadena α (1)(1) (38). Pérdida de 30 aminoácidos en la región CB4 de la cadena α (1)(1) (38). Una síntesis de cadenas pro- α (1)(1) con alteraciones en el carboxil-propeptido que disminuyen su afinidad por las cadenas pro- α (1)(1) (8). Probable presencia de un alelo no funcional en el locus de la cadena pro- α (1)(1) (38).
- VARIANTES (25): A. SIN DENTINA OPALESCENTE. B. CON DENTINA OPALESCENTE. C. COMO EN B, PERO SIN FRAGILIDAD ÓSEA.
- HERENCIA: AUTOSOMICA DOMINANTE (20, 25, 33, 35, 36, 37, 38).

**TABLA NUM. 5
O. I. TIPO II (ENF. DE VROLIK, O. I. PERINATAL LETAL, O. I. CONGENITA LETAL)**

- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (11, 17, 20, 25, 32, 33, 36, 38): OSTEOPOROSIS GENERALIZADA. CAPUT MEMBRANACEUM con aplastamiento de la bóveda en sentido anteroposterior. MICROMELIA. FRACTURAS MÚLTIPLES (que se han desarrollado durante la vida fetal). INCURVACION DE LOS HUESOS LARGOS. ESCASA TALLA Y PESO para su edad gestacional. La muerte se produce intraútero o bien durante el período neonatal. ESCLERÓTICAS AZULES.
- CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS: EL TEJIDO ÓSEO CARECE DE PATRON LAMINAR con abundantes y prominentes osteoblastos que circunscriben franjas irregulares de osteoide, HIPEROSTEOCITOSIS, grandes osteocitos y, sin embargo, MARCADA DISMINUCIÓN DEL ÁREA FRACCIONAL ÓSEA (11, 38). Alteración del tamaño y forma de los canales vasculares del cartilago epifisario y del cartilago de crecimiento (32). Importante desestructuración o ausencia del anillo pericondral de Ranvier (32). Abundantes callos de fractura congénicos en los huesos largos.
- CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS: Se han descrito un incremento del contenido en hidroxilisina en las cad. α (1)(1) y α (2)(1) (3, 15). Un acortamiento del fragmento CB3,5^A de la cadena α (2)(1) (9). Delección de aprox. 0,15 kilobases en el gen de la cadena pro- α (1)(1) (27). Presencia de colágeno de los tipos III y V en el tejido óseo (29). Presencia de sistema de HICB que altera la formación de la triple helice (39). Síntesis de cadenas pro- α (1)(1) acortadas en un 10% de su longitud por pérdida de aprox. 100 aminoácidos. (46).
- VARIANTES (35): A. HUESOS LARGOS ENSACHADOS Y «ARRUGADOS» CON COSTILLAS ARROSARIADAS. B. COMO EN A PERO CON MINIMO ARROSARIAMIENTO COSTAL. C. HUESOS LARGOS DELGADOS Y FRACTURADOS CON COSTILLAS ARROSARIADAS Y DEFECTO CON MICROCEFALIA Y CATARATAS. HERENCIA: AUTOSOMICA RECESIVA (17, 20, 35, 36, 37, 38).



FIG. 5.— Estructura normal de la ranura de osificación de Ranvier.

TABLA NUM. 6
O.I. TIPO III (O.I. PROGRESIVAMENTE DEFORMANTE CON
ESCLEROTICAS NORMALES, O.I. TARDA GRAVIS, ENF. DE
PORAK Y DURANTE, OSTEOPATOSIS IDIOPATICA DE
LOBSTEIN).

- CARACTERISTICAS CLINICAS
- DEFORMIDAD PROGRESIVA DE LOS HUESOS LARGOS Y DE LA COLUMNA VERTEBRAL A LO LARGO DE LA INFANCIA Y LA VIDA ADULTA (18, 20, 32, 35, 36, 37, 38) (tales deformidades parecen independientes del desarrollo previo de fracturas) (20, 33). Existe escoliosis (70%), arqueamiento de los femures (82%) y tibias en forma de sable (73%) (18).
- ESCLEROTICAS NORMALES (o muy discretamente azuladas) al alcanzar la adolescencia, siendo azuladas durante la infancia (36, 38).
- Puede existir dentinogenesis imperfecta (20).
- No se aprecian trastornos de la audicion (20).
- Al nacer, suelen presentar un adecuado peso y talla para su edad gestacional (20, 38) y, en dos tercios de los casos, muestran FRACTURAS — DE LOS HUESOS LARGOS Y LA COLUMNA VERTEBRAL (36); el tercio restante desarrolla fracturas durante el primer año de vida.
- CARACTERISTICAS HISTOPATOLÓGICAS. La estructura del tejido óseo es superponible a la de la O.I. tipo II (32).
- CARACTERISTICAS BIOQUÍMICAS (38): Se han descrito Ausencia de cadenas $\alpha 2(I)$, existiendo el gen y el correspondiente ARNm. Alteraciones en el territorio correspondiente al carboxil-propeptido de las procadenas. Defectos en las uniones intercatenarias.
- HERENCIA: AUTOSOMICA RECESIVA (35, 36, 37, 38)

TABLA NUM. 7
-O.I. TIPO IV

- CARACTERISTICAS CLINICAS (32, 35, 36, 37, 38): FRAGILIDAD ÓSEA, ESCLEROTICAS DE COLOR NORMAL (azules en la infancia). DEFORMIDAD DE LOS HUESOS LARGOS Y LA COLUMNA VERTEBRAL. No existen defectos auditivos.
- CARACTERISTICAS BIOQUÍMICAS (38): Se han descrito Incremento de la solubilidad del colágeno por mutacion en la region que permite las uniones intercatenarias. Elevacion del cociente $\alpha 1(III)/\alpha 1(I)$. Aumento de la solubilidad del colágeno cutáneo debido a una mutacion de la lisil oxidasa.
- VARIANTES (35): SIN DENTINA OPALESCENTE
- CON))))
- HERENCIA: AUTOSOMICA DOMINANTE O LIGADA AL SEXO.

formación del modelo cartilaginosa, de tal manera que las alteraciones histológicas parecen ser una consecuencia de una anómala producción de colágeno tipo I tras la inicial deposición de colágeno tipo III. La presencia de colágeno tipo III en los huesos de algunos de estos enfermos (28, 29) indicaría, probablemente, una detención patológica de los procesos anteriormente descritos. El orden de estos acontecimientos guarda un relativo parentesco con la organogenesis cutánea, pues la dermis fetal contiene abundante colágeno tipo III (10) que va siendo progresivamente sustituido por colágeno tipo I, a no ser que exista una OI, en cuyo caso habrá también una relativa superabundancia de colágeno tipo III (40).

Asimismo, las alteraciones en ligamentos, escleróticas y dentina reconocen su origen en la anormal síntesis de colágeno tipo I, que es un importante constituyente de la matriz extracelular de estas estructuras (Tabla núm. 2).

Sin embargo, a pesar de existir abundantes datos concernientes a la naturaleza bioquímica del proceso, son escasas las descrip-

ciones anatomopatológicas del mismo. La principal fuente de información ha estado constituida por los análisis necrópsicos correspondientes (de un modo preponderante) a los casos de la forma congénita letal. Además, esta forma (perfectamente delimitada en los textos clásicos) coincide con uno de los tipos actualmente admitidos en base a la tipificación clínica y genética. Nuestros dos casos se encuentran dentro de esta categoría (OI tipo II de SILLENCE). Los hallazgos patológicos guardan una concordancia absoluta con los encontrados en diversas publicaciones (11, 32, 38).

A nuestro entender, los criterios más constantes son los siguientes:

a) Dificultad para evidenciar macroscópicamente los huesos membranosos de la bóveda craneana (ya que ellos carecen de un modelo cartilaginosa previo y han de constituirse, de nuevo, a expensas de un blastema osteoformador deficiente). Esta situación se dio en nuestros dos casos, aunque, microscópicamente, se puso de manifiesto la presencia de islotes óseos reticulares en la membrana yuxtameníngea del feto de mayor edad gestacional.

b) Periostio de grosor variable (en nuestros casos hiper celular) con hueso subperióstico de escaso grosor carente de patrón laminar y sin sistemas haversianos. En algunos tramos, la cortical no constituye una estructura anatómica continua claramente definida, conteniendo trabéculas irregulares que, ocasionalmente, se disponen perpendicularmente con respecto al eje longitudinal del hueso (38) (Fig. 6).

c) Colapso estructural metafisario con fracturas en dicha región, pues, si bien las columnas cartilaginosas de la placa de crecimiento se desarrollan de una manera normal, la matriz cartilaginosa provisionalmente calcificada es eliminada sin ser reemplazada por tejido osteoformador bien organizado (38).

d) Ausencia de la ranura de osificación de RANVIER, al estar interferida la formación de la corteza ósea pericondral (anillo óseo pericondral de LACROIX) (Figs. 5 y 9).

e) Hiperosteocitosis con disminución de la cantidad de tejido óseo (11).

f) Aumento del tamaño de los canales vasculares del cartílago de crecimiento y del cartílago epifisario (32) (Fig. 8), cuya estructura histológica normal ha sido estudiada por LUTFI (24) y WILSMAN (47).

Por otra parte, los criterios patológicos para tipificar la OI tipo I de SILLANCE también parecen bien establecidos (véase Tabla núm. 4) por cuanto este proceso es la forma más frecuente de OI, existiendo una importante experiencia al respecto.

Sin embargo, las descripciones de los tipos III y IV de SILLANCE resultan difíciles de identificar en los estudios anatomopatológicos obtenidos de la bibliografía, debido a que las clasificaciones más antiguas (1, 4, 17, 18, 25, 42), lógicamente, no las contemplaban y las incluían junto a otras formas.

Por consiguiente, serán necesarios ulteriores estudios para delimitar apropiadamente los criterios morfológicos de estos dos últimos tipos.

BIBLIOGRAFIA

- ALBRIGHT, J. A. and GRUNT, J. A. (1971): Studies of patients with osteogenesis imperfecta. *J. Bone Joint Surg.*, 53 (A): 1415-1425.
- BANTA, J. V.; SCHREIBER, R. R. and KULIK, W. J. (1971): Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta simulating osteosarcoma. *J. Bone Joint Surg.*, 53 (A): 115-122.
- BATEMAN, J. F.; MASCARA, T.; CHAN, D. and COLE, W. G. (1984): Abnormal type I collagen metabolism by cultured fibroblasts in lethal perinatal osteogenesis imperfecta. *Biochem. J.*, 217: 103-115.
- BAUZE, R. J.; SMITH, R. and FRANCIS, M. J. O. (1975): A new look at osteogenesis imperfecta. A clinical, radiological and biochemical study of forty-two patients. *J. Bone Joint Surg.*, 57 (B): 2-12.
- BENSON, D. R.; DONALDSON, D. H. and MILLAR, E. A. (1978): The spine in osteogenesis imperfecta. *J. Bone Joint Surg.*, 60 (A): 925-929.
- BORNSTEIN, P. and SAGE, H. (1980): Structurally distinct collagen types. *Ann. Rev. Biochem.*, 49: 957-1003.
- COLLADO, F.; GARCÍA, J.; GRACIA, R. y RODRÍGUEZ, J. I. (1982): I. Osteogenesis imperfecta. Estado actual. *An. Esp. Pediatr.*, 16: 229-237.
- DEAK, S. B.; NICHOLLS, A.; POPE, F. M. and PROCKOP, D. (1983): The molecular defect in a nonlethal variant of osteogenesis imperfecta: Synthesis of pro-2 (I) chains which are not incorporated into trimers of type I. *J. Biol. Chem.*, 258: 15192-15197.
- DE WET, W. J.; PIHLAJANIEMI, T.; MYERS, J.; KELLY, T. E. and PROCKOP, D. J. (1983): Synthesis of a shortened pro-2 (I) chain and decreased synthesis of pro-2 (I) chains in a proband with osteogenesis imperfecta. *J. Biol. Chem.*, 258: 7721-7728.
- EPSTEIN, E. H. (1974): $[\alpha(\text{III})]_3$ human skin collagen (release by pepsin digestion and preponderance in fetal life). *J. Biol. Chem.*, 249: 3225-3231.
- FALVO, K. A. and BULLOUGH, P. G. (1973): Osteogenesis imperfecta: A histometric analysis. *J. Bone Joint Surg.*, 55 (A): 275-286.
- FESSLER, J. H. and FESSLER, L. I. (1978): Biosynthesis of procollagen. *Ann. Rev. Biochem.*, 47: 129-162.
- FIETZKE, P. P. and REXRODT, F. W. (1975): The covalent structure of collagen: The amino-acid sequence of 2-CB4 from calf-skin collagen. *Eur. J. Biochem.*, 59: 113-118.
- HAY, E. D. (1981): Extracellular matrix. *J. Cell. Biol.*, 91: 205S-223S.
- HOLLISTER, D. W. (1978): Heritable disorders of connective tissue: Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr. Clin. North Am.*, 25: 575-591.
- INTERNATIONAL NOMENCLATURE OF CONSTITUTIONAL DISEASES OF BONE (1977): *J. Pediatr.*, 93: 614-616.
- JAFFE, H. L. (1978): Enfermedades metabólicas, degenerativas e inflamatorias de huesos y articulaciones. 1.ª Edición (en castell.). La Prensa Médica Mexicana (México). 1152 pp.
- KING, J. D. and BOBECHKO, W. P. (1971): Osteogenesis imperfecta: An orthopaedic description and surgical review. *J. Bone Joint Surg.*, 53 (B): 72-89.

19. KIRSCH, E.; GLANVILLE, R. W.; KRIEG, T. and MÜLLER, P. (1983): Analysis of cyanogen bromide peptides of type I collagen from a patient with lethal osteogenesis imperfecta. Overhydroxylation of lysine residues is found all along the collagen chains. *Biochem. J.*, 211: 599-603.
20. KRANE, S. M. (1983): Enfermedades hereditarias y del desarrollo del tejido conjuntivo. En: STEIN, J. H. (director). *Medicina Interna*. 1.ª Edición. Salvat (Barcelona). Volumen II, pp. 1165-1170.
21. LASSON, V.; HARMS, D. and WIEDEMANN, H. R. (1978): Osteogenic sarcoma complicating osteogenesis imperfecta tarda. *Eur. J. Pediatr.*, 129: 215-218.
22. LINSSENMAYER, T. F.; TOOLE, B. P. and TRELSTAD, R. L. (1973): Temporal and spatial transitions in collagen types during embryonic chick limb development. *Dev. Biol.*, 35: 232-239.
23. LINSSENMAYER, T. F. (1974): Temporal and spatial transitions in collagen types during embryonic chick limb development. II. Comparison of the embryonic cartilage collagen molecule with that from adult cartilage. *Dev. Biol.*, 40: 372-377.
24. LUTFI, A. M. (1970): The mode of growth, fate and function of cartilage canals. *J. Anat.*, 106: 135-145.
25. MCKUSIK, V. (1976): Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo. 1.ª Edición (en castell.). Ed. Labor (Barcelona), 943 pp.
26. MILGRAM, J. W.; FLICK, M. R. and ENGH, Ch. A. (1973): Osteogenesis imperfecta. A histopathologic case report. *J. Bone Joint Surg.*, 55 (A): 506-515.
27. MON-LI CHU; WILLIAMS, Ch. J.; PEPE, G.; HIRSCH, J. L.; PROCKOP, D. J. and RAMÍREZ, F. (1983): Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature*, 304: 78-80.
28. MÜLLER, P. K.; RAISCH, K. and GAY, S. (1977): Presence of type III collagen in bone from a patient with osteogenesis imperfecta. *Eur. J. Pediatr.*, 125: 29-37.
29. POPE, F. M.; NICHOLLS, A. C.; EGGLETON, Ch.; NARCISSI, P.; HEY, E. and PARKIN, J. M. (1980): Osteogenesis imperfecta (lethal) bones contain types III and collagens. *J. Clin. Pathol.*, 33: 534-538.
30. PROCKOP, D. J.; KIVIRIKKO, K. I.; TUDERMAN, L. and GUZMAN, N. A. (1979): The biosynthesis of collagen and its disorders (First and second of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 301: 13-23, 77-85.
31. ROBERTS, J. B. (1976): Bilateral hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta. A case report. *J. Bone Joint Surg.*, 58 (A): 1164-1166.
32. RODRÍGUEZ, J. I.; PERERA, A.; REGADERA, J.; COLLADO, F. y CONTRERAS, F. (1982): II. Osteogenesis imperfecta letal. Estudio anatómopatológico (óptico y ultrastructural) de ocho casos autopsiados. *An. Esp. Pediatr.*, 17: 18-33.
33. SCHÖNENBERG, H. (1970): Trastornos generalizados del desarrollo del esqueleto. Osteogenesis imperfecta. En: ORTIZ, H. y SCHMID, F. *Enciclopedia Pediátrica*. Ediciones Morata (Madrid). Primera edición. Volumen VI, pp. 161-169.
34. SHAPIRO, F.; HOLTROP, M. E. and GLIMCHER, M. J. (1977): Organization and cellular biology of the perichondrial ossification groove of Ranvier. A morphological study in rabbits. *J. Bone Joint Surg.*, 59 (A): 703-723.
35. SILLENCE, D. O. (1982): Citado por SMITH, R.; FRANCIS, M. J. O. and HOUGHTON, G. R.
36. SILLENCE, D. O. and RIMOIN, D. L. (1978): Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet I*, 1041-1042.
37. SILLENCE, D. O.; SENN, A. and DANKS, D. M. (1979): Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J. Med. Genet.*, 16: 101-116.
38. SMITH, R.; FRANCIS, M. J. O. and HOUGHTON, G. R. (1983): The brittle bone syndrome. Osteogenesis imperfecta. First edition. Butterworths (London). 218 pp.
39. STEINMANN, B.; RAO, V. H.; VOGEL, A.; BRUCKNER, P.; GITZELMANN, R. and BYERS, P. H. (1984): Cysteine in the triple-helical domain of one allelic product of the $\alpha 1(I)$ gene of type I collagen produces a lethal form of osteogenesis imperfecta. *J. Biol. Chem.*, 259: 11129-11138.
40. SYKES, B.; FRANCIS, M. J. O. and SMITH, R. (1977): Altered relation of two collagen types in osteogenesis imperfecta. *N. Engl. J. Med.*, 296: 1200-1203.
41. TRELSTAD, R. L.; RUBIN, D. and GROSS, J. (1977): Osteogenesis imperfecta congénita: Evidence for a generalized molecular disorder of collagen. *Lab. Invest.*, 36: 501-508.
42. TRUETA, J. (1975): La estructura del cuerpo humano. Estudios sobre su desarrollo y decadencia. Primera edición. Ed. Labor (Barcelona). 482 pp.
43. VON DER MARK, H.; VON DER MARK, K. and GAY, S. (1976): Study of differential collagen synthesis during development of the chick embryo by immunofluorescence. I. Preparation of collagen type I and type II specific antibodies and their application to early stages of the chick embryo. *Dev. Biol.*, 48: 237-249.
44. VON DER MARK, K.; VON DER MARK, H. and GAY, S. (1976): Study of differential

- collagen synthesis during development of the chick embryo by immunofluorescence. II. Localization of type I and II collagen during long bone development. *Dev. Biol.*, 53: 153-170.
45. VON DER MARK, K. and VON DER MARK, H. (1977): The role of three genetically distinct collagen types in endochondral ossification and calcification of cartilage. *J. Bone Joint Surg.*, 59 (B): 458-464.
46. WILLIAMS, Ch. J. and PROCKOP, D. (1983): Synthesis and processing of a type I procollagen containing shortened pro- α 1(I) chains by fibroblasts from a patient with osteogenesis imperfecta. *J. Biol. Chem.*, 258: 5915-5921.
47. WILSMAN, N. J. and VAN SICKLE, D. (1972): Cartilage canals, their morphology and distribution. *Anat. Rec.*, 173: 79-94.
48. YONG-HING, K. and McEWEN, G. D. (1982): Scoliosis associated with osteogenesis imperfecta. Results of treatment. *J. Bone Joint Surg.*, 64 (B): 36-43.