

Prevalencia de Displasias Esqueléticas en Recién Nacidos en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990

Otto Sánchez, Alfredo Brito-Arreaza, María Concepción Álvarez-Arriatia y Nancy Ramírez.

Unidad de Genética Médica, Centro de Microscopía Electrónica
Escuela de Medicina, Núcleo Bolívar, Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar, Venezuela.

Palabras claves: osteocondrodisplasias, displasias esqueléticas, epidemiología.

Resumen. Un programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en efecto en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar desde Abril de 1978, nos ha permitido la detección de 25 casos de Osteocondrodisplasias (OCD) en un total de 70.152 nacimientos atendidos en dicho hospital hasta Agosto de 1990, para una prevalencia total de un caso de OCD por cada 2.806 recién nacidos. Las entidades nosológicas encontradas fueron las siguientes: Acondroplasia, Displasia Tanatofórica, Osteogénesis Imperfecta II-A, Displasia Camptomélica, Displasia de Kniest, Síndrome de Conradi-Hunerman, Displasia Metafisaria de Jansen, Acondrogénesis de Parenti-Fracaro y Displasia Tóraco-Asfixiante de Jeune.

Los resultados aquí reportados indican que este tipo de enfermedades representa un grupo relativamente importante de entidades nosológicas hereditarias que suman no menos de 200 casos nuevos anuales en el país. Esta relativa alta frecuencia, sus diferentes mecanismos hereditarios, sus variables complicaciones y sus altos índices de morbi-mortalidad, hacen que los pacientes afectados por una OCD constituyan un grupo problemático que no recibe, en general, la atención médica adecuada a su diagnóstico, asesoramiento genético y manejo de complicaciones.

INTRODUCCION

Las displasias esqueléticas u osteocondrodismplasias (OCD) forman un amplio grupo de enfermedades genéticas que tienen un intenso impacto en el paciente y en sus familiares y requieren atención multidisciplinaria tanto en su tratamiento correctivo como en la prevención de las muy diversas complicaciones que pueden afectar a estos pacientes.

En Venezuela no existen datos acerca de la prevalencia de este tipo de enfermedades ni en la población en general ni en recién nacidos, por lo que se ignora la importancia que este grupo de enfermedades pueda tener en nuestra población.

Un programa de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en recién nacidos (ECLAMC), en funcionamiento en el Hospital Ruíz y Páez de Ciudad Bolívar (HRyP), desde Abril de 1978 (8), ha permitido conocer la prevalencia de OCD en los recién nacidos en dicho Hospital y los problemas diagnósticos que se enfrentan ante el nacimiento de un niño afectado con una de estas enfermedades.

El propósito de este trabajo es el de describir la experiencia obtenida en esta área y enfatizar la importancia de estas enfermedades, así como la necesidad de un diagnóstico adecuado a fin de proveer un asesoramiento genético correcto y un tratamiento lo más efectivo posible.

MATERIAL Y METODOS

La metodología usada para el programa de vigilancia

epidemiológica usada en el HRyP ha sido previamente descrita en detalle (3,8). Es una metodología tipo caso-control; para cada niño malformado se llenó una detallada ficha, así como, en el caso de los nativos, para el recién nacido del mismo sexo del malformado que naciera inmediatamente después y quienes constituyen la muestra control. El universo estudiado comprendió a todos los recién nacidos vivos en el HRyP de Ciudad Bolívar desde Abril de 1978 hasta Agosto de 1990. Desde Enero de 1980 se incluyen en el estudio a los mortinatos mayores de 500 grs. La muestra incluye a todos aquellos recién nacidos en quienes se diagnosticó una OCD. La sospecha clínica de OCD partió en la mayoría de los casos de la revisión rutinaria del recién nacido en el Servicio de Retén; en otros casos el niño fué especialmente evaluado por el antecedente de un familiar afectado, o por sospecharse un OCD en ecosonogramas practicados a la madre como parte rutinaria del control de su embarazo. Cualesquiera las razones, en todos los pacientes en quienes se sospechó la existencia de una OCD se realizaron las siguientes exploraciones:

- 1) Evaluación clínica detallada incluyendo antropometría.
- 2) Radiografías de cuerpo entero en posición antero posterior (AP) y lateral.
- 3) Fotografía del paciente y del familiar afectado.

Las evidencias clínicas y de Rx fueron evaluadas conjuntamente por el grupo de autores en Ciudad

Bolivar, llegándose en todos los casos a un diagnóstico presuntivo. Toda la información recopilada fue enviada a la Dra. Ieda María Orioli, del grupo central del ECLAMC en Río de Janeiro para su evaluación y opinión diagnóstica. El diagnóstico final fue establecido por consenso de ambos grupos de trabajo.

Para el estudio estadístico se aplicaron la prueba *t* de Student (12) y el análisis de intervalos de confianza (5). Para el cálculo de las tasas de mutación se aplicó el método directo según Emery (4).

RESULTADOS

Desde Abril de 1978 hasta Agosto de 1990, nacieron 70.152 niños en el HRyP, de ellos 68.843 nativos. La diferencia entre el total de observados y los nacidos vivos (1.309), corresponde al total de mortinatos. Estos últimos, como ya se indicó, nacidos de Enero 1980 a Agosto 1990. Se observaron un total de 2.475 malformados vivos a quienes corresponde un número

igual de casos controles. Se observaron asimismo 59 mortinatos malformados, los cuales, como ya se indicó no llevan controles apareados.

El análisis de los casos controles, en aquellos casos donde se obtuvo la información pertinente, reveló las siguientes características: para edad materna, en un total de 2.469 pacientes, un promedio aritmético (PA) de 23,56 años con desviación estandar (DE) de 5,68, un error estandar para el promedio (EEP) de 0,114 y un intervalo de confianza del 95% para el promedio (IC95P) de 23,3 a 23,8 años. Para una población de 2.424 padres de niños controles, el PA de la edad fue de 28,62 años con DE de 7,84, EEP de 0,159 y un IC95P de 28,3 a 28,9 años. El peso de 2.464 recién nacidos controles mostró un PA de 3230,69 grs con DE de 498,88, un EEP de 10,1 y un IC95P de 3211 a 3250 grs.

Se diagnosticaron 25 casos de OCD distribuidos en 8 entidades clínicas diferentes (Tabla I). La

TABLA I
OSTEOCONDRODISPLASIAS
HOSPITAL RUIZ Y PAEZ DE CIUDAD BOLIVAR
ABRIL 1978 - AGOSTO 1990

Entidad Clínica	No. de casos	Frecuencia/10.000
Acondroplasia	10	1.425
Displasia Tanatofórica	5	0.712
Osteogénesis Imperfecta II-A	3	0.427
Displasia Camptomélica	2	0.285
Displasia de Kniest	1	0.142
Síndrome de Conradi-Hunerman	1	0.142
Displasia Metafisaria de Jansen	1	0.142
Acondrogénesis Parenti-Fracaro	1	0.142
Displasia Tóraco-Asfixiante de Jeune	1	0.142
TOTAL	25	3.563

prevalencia total de OCD en nuestra muestra fué de 3,56/10.000 (1/2.806) nacimientos y las entidades clínicas encontradas fueron las siguientes: Acondroplasia, Displasia Tanatofórica, Osteogénesis Imperfecta II-A, Displasia Camptomélica, Displasia de Kniest, Síndrome de Conradi-Hunerman, Displasia metafisaria de Jansen, Acondrogénesis de Parenti-Fracaroy Displasia Tóraco-Asfixiante de Jeune.

Acondroplasia.- Se observaron 10 casos de esta entidad, 4 de ellos eran productos de madres con Acondroplasia, los 6 casos restantes, productos de progenitores normales. Se asume que sean debidos a mutaciones "de novo", calculándose entonces una tasa de mutación de $4,27 \times 10^{-5} \pm 1,74 \times 10^{-5}$ por gameto por generación. Para los casos no familiares, la edad materna promedio fue de 28,5 años con DE de 6,06, EEP de 2,47 e IC95P de 22,1 a 34,9 años; la edad paterna promedio para estos casos fué de 39,0 años con DE de 13,5, EEP de 5,53 e IC95P de 24,8 a 53,2. Aún cuando la edad paterna luce muy avanzada con respecto a la población control, el análisis estadístico no muestra diferencias significativas (Prueba t de Student, $0,5 > p > 0,1$) muy posiblemente debido al escaso número de pacientes. Todos los recién nacidos acondroplásicos egresaron vivos, uno de ellos falleció por complicaciones respiratorias a los 10 meses de edad. Cuatro de los restantes continúan vivos y en buenas condiciones generales de

salud hasta el momento de esta publicación. El sexto de los pacientes con Acondroplasia ha mostrado un curso poco frecuente en esta enfermedad, habiendo desarrollado una severa Acantosis Nigricans generalizada, convulsiones y retardo mental.

La prevalencia de Acondroplasia en este estudio fue de 1/7.015 recién nacidos cuando se consideran en su totalidad y de 1/11.692 cuando se toman en cuenta sólo los casos por neomutación. El diagnóstico de Acondroplasia fué basado en las características clínicas de acortamiento rizomélico de miembros, facies particular con abombamiento frontal y depresión del puente nasal, manos en tridente y datos de Rx como el acortamiento de huesos largos y la distancia progresivamente menor entre pedículos vertebrales a nivel de columna lumbo sacra.

Osteogénesis Imperfecta.- Se observaron 3 casos de Osteogénesis Imperfecta (OI) para una prevalencia de 1/23.384 nacimientos. De las variedades descritas (9,10) se observó solamente el tipo II-A.

Aún cuando en la clasificación original de Sillence y col. (10) la O.I. II fue considerada como de herencia autosómica recesiva, existe evidencia en la literatura (9,13) de heterogeneidad genética en esta entidad, describiéndose tanto herencia autosómica dominante como recesiva, siendo el primer mecanismo más frecuente. La ausencia de consanguinidad en los padres de los pacientes y la ausencia

de otros afectados en dos de las familias podría sugerir herencia autosómica dominante en nuestros casos, sin embargo la edad paterna (PA= 31, DE= 4,58, EEP= 2,65, IC95P= 19,6 a 42,4) no difiere de la edad paterna de los controles normales por lo cual se hace difícil en nuestra muestra aseverar uno u otro mecanismo. En el caso de que se trataran de casos autosómicos dominantes, la tasa de mutación para esta enfermedad sería de $2,13 \times 10^{-5} \pm 1,23 \times 10^{-5}$ por gameto por generación. Los datos para edades maternas (PA= 26,3; DE= 6,03; EEM= 3,48 e IC95P= 11,4 a 41,3); no se diferencian tampoco significativamente de los encontrados para los casos normales. Debe notarse sin embargo, que para esta enfermedad el número de casos es demasiado pequeño para sustentar ninguna opinión válida.

Uno de los casos fue mortinato, los otros dos casos murieron a los pocos días del nacimiento y antes del alta hospitalaria. Los hallazgos clínicos fundamentales fueron los de talla baja al nacimiento, acortamiento de miembros, zonas circunscritas de reblandecimiento del cráneo, fracturas múltiples congénitas y/o intrauterinas que llevan al aspecto de fémures y húmeros "en acordeón" y de costillas en la forma descrita como fracturas en rosario.

Displasia Tanatofórica. - Se observaron 5 casos de Displasia Tanatofórica, 3 de ellos en mortinatos y 2 en nativos que fallecieron a los pocos minutos de

vida. En uno de los mortinatos se observó la presencia de cráneo en trébol (Kleeblatshaedel). El cuadro clínico se caracteriza por talla baja con marcado acortamiento de los huesos largos, torax estrecho y por ser una entidad usualmente letal, ya sea al nacimiento o en épocas muy tempranas de la vida. A los Rx se advierte un acortamiento marcado de huesos largos con una forma particular descrita como "receptor de teléfono", hay asimismo severos defectos de osificación en columna vertebral con vértebras en forma de "U" o "H".

Dado que la Displasia Tanatofórica acompañada de cráneo en trébol (Kleeblatshaedel) ha sido considerada como posiblemente de tipo autosómico recesivo (7), los cálculos para tasa de mutación y edades materna y paterna fueron hechos sólo en base a cuatro casos que se suponen debidos a mutaciones "de novo" y por lo tanto de herencia autosómica dominante. La tasa de mutación es de $2,85 \times 10^{-5} \pm 1,42 \times 10^{-5}$ por gameto por generación. El PA de la edad paterna en estos 4 casos fue de 39,5 años con DE de 16,7, EEP igual a 8,37 e IC95P de 12,9 a 66,1 años. Nuevamente como en los casos de Acondroplasia y Osteogénesis Imperfecta y a pesar de la marcada diferencia del PA de la edad paterna de estos niños con el PA de la edad paterna de los controles normales, el análisis estadístico no muestra significancia para esa diferencia (Prueba t de Student $0,5 > p > 0,1$). Posiblemente un mayor número de casos podría brindar resultados diferentes.

Displasia Metafisaria de Jansen.- Se estudió un paciente con esta entidad. Dado que la madre, un hermano, un tío materno y la abuela materna sufren de la enfermedad y siendo esta entidad de carácter autosómico dominante, el recién nacido fue minuciosamente examinado en busca de signos de esta OCD. El examen clínico reveló un paciente de talla normal, sin desproporción de segmentos y en quien se advirtió solamente una dolicocefalia y a los Rx un ensanchamiento metafisiario moderado. El seguimiento de este paciente ha demostrado cambios óseos, radiológicos y clínicos que permiten inferir su afectación por este cuadro clínico.

Condrodisplasia Punteada tipo Conradi-Hunerman.- Se trata de una niña de horas de nacida, evaluada por presentar dismorfia facial, acortamiento moderado de extremidades y una erupción eritemato-escamosa de distribución similar a las líneas de Blatscko. La radiología permitió demostrar calcificaciones punteadas en todas las epífisis, a lo largo de los pedículos vertebrales y en otros tejidos cartilagosos como la tráquea. El análisis cromosómico realizado en esta paciente sobre cultivo de linfocitos de sangre periférica con aplicación de técnica de bandas G de mediana resolución, mostró un cariotipo normal 46,XX. La evaluación posterior de esta paciente ha demostrado la presencia de catarata unilateral, discreto retardo en su desarrollo psicomotor y un desarrollo pondoestatural anormal

con talla por debajo del 3er. percentil para su edad. Las características clínicas en este caso sugieren un mecanismo hereditario dominante ligado al cromosoma X como la más plausible explicación.

Síndrome de Kniest.- Neonato masculino, de talla corta para su edad gestacional, con acortamiento de extremidades y una facies particular dada por cara redondeada y prominencia de globos oculares. Se encuentra ensanchamiento metafisiario de huesos largos. La radiología confirma el ensanchamiento metafisiario y muestra además severa platispondilia de los cuerpos vertebrales.

Displasia Camptomélica.- El primero de los dos pacientes estudiados con esta entidad, mostró al examen clínico la presencia de ambigüedad genital, acortamiento de extremidades y encurvamiento de fémures con hoyuelo cutáneo a nivel de la curvatura ósea. A nivel genital se aprecia un falo de +/- 1 cm con seno urogenital y gonadas palpables a nivel escrotal. La radiología mostró el acortamiento de miembros, 11 costillas, hipoplasia de omóplatos y el encurvamiento de ambos fémures y tibias. El cariotipo practicado sobre cultivo de linfocitos de sangre periférica y con aplicación de técnica de bandas G de mediana resolución, se describe como 46, XY. El segundo de los casos mostró parecidas características clínicas y radiológicas, salvo la ambigüedad genital.

Acondrogénesis Tipo IA.-

Mortinato de sexo masculino con severo acortamiento de la talla, hijo de padres consanguíneos. La radiología muestra defectos severos y generalizados de la osificación.

Displasia Tóraco-Asfijante de Jeune.- Se estudió un paciente masculino quien presentaba moderado acortamiento de miembros en relación a su talla y una discreta reducción del diámetro torácico. Desde su nacimiento se observó dificultad respiratoria con sucesivos paros respiratorios que terminaron en deceso a las pocas horas del nacimiento. La radiología demostró un acortamiento de las costillas y de los huesos largos, así como huesos ilíacos de forma cuadrada con presencia de espículas bilaterales a nivel del acetábulo.

DISCUSION

La prevalencia de OCD encontrada en el presente estudio (1/2.806) no difiere significativamente de las reportadas en la literatura mundial: 1/1.321 (1), 1/4.095 (2), 1/4.368 (6), 1/3.099 (11). Aún cuando creemos que el sub-registro en este trabajo no es un problema fundamental, debido a la colaboración estrecha existente en nuestro hospital entre los servicios de Retén y Genética y a que cualquier paciente en quien clínicamente se sospeche una OCD es inmediatamente evaluado por uno de los miembros de la Unidad de Genética, las cifras aportadas deben ser consideradas como estimados mínimos de prevalencia, dado que

algunas displasias esqueléticas son difícilmente sospechables al nacimiento por expresar poca signología clínica en período neonatal. No se incluyen en este reporte casos de OCD diagnosticados después del alta hospitalaria (1 caso de Osteopetrosis por ej.) ni otras enfermedades no propiamente esqueléticas (Síndrome de Schwartz-Jampel). El diagnóstico de Síndrome de Jansen asimismo no hubiera podido ser realizado de no haberse conocido con anterioridad dicho diagnóstico en la madre y otros familiares del paciente. Es de hacer notar que aún cuando al nacimiento no había hallazgos clínicos que hicieran sospechar este diagnóstico, la madre afirmó desde el primer momento que su hijo estaba afectado, basada en la experiencia de su hijo anterior. La evolución posterior del neonato demostró que no estaba equivocada.

Dado que algunas de las OCD son letales en épocas muy tempranas de la vida (D. Tanatofórica, Acondrogénesis, O.I.II-A, etc.) y sus mecanismos de transmisión hereditaria heterogéneos (autosómico recesivo en Acondrogénesis, autosómica dominante en la mayoría de los casos de Displasia Tanatofórica y O.I.II-A, recesiva ligada a X en algunos casos de Condrodysplasia Punctata), es importante un diagnóstico exacto a los fines de realizar un asesoramiento genético adecuado en cada caso en particular dado que los riesgos de recurrencia son variables según el mecanismo hereditario involucrado. La experiencia en este

sentido demuestra que la gran mayoría de los casos pueden ser diagnosticados exactamente disponiendo de datos relativamente fáciles de obtener, como son una adecuada descripción clínica y un par de radiografías, ambas de cuerpo entero, una de ellas en sentido antero-posterior y la otra en posición lateral. El diagnóstico no debe ser necesariamente realizado "in situ"; si es posible obtener una fotografía de cuerpo entero del paciente (en papel, diapositiva, a color o en blanco y negro), el envío de ese material y las radiografías a un Centro de Genética cualquiera, permite en la gran mayoría de los casos un diagnóstico de la enfermedad. Nuestra Unidad se encuentra a la disposición de quienes quieran hacer uso de esta facilidad.

En aquellos casos de OCD no letales, el diagnóstico exacto de la condición particular que afecta al paciente adquiere una importancia todavía mayor, pues además del asesoramiento genético necesario, se impone un conocimiento de la historia natural de la enfermedad a fin de poder prever las complicaciones propias de cada OCD. En este caso se aplica igualmente lo expresado en el párrafo anterior.

Por otra parte, la relativa escasez de reportes en la literatura nacional sobre este tipo de enfermedades en comparación a los datos aquí expresados sugiere que, en la generalidad de los hospitales del país, la mayor parte de los recién nacidos afectados con una OCD, o no son diagnosticados o lo son erróneamente. Acondroplasia es el

término generalmente usado para describir cualquier recién nacido con una anomalía esquelética generalizada. Este error diagnóstico no sólo impide un asesoramiento genético adecuado sino que además obstaculiza severamente el debido cuidado médico que deberían recibir estos pacientes, en ocasiones muy tempranamente. Es asimismo nuestra experiencia que la mayoría de los verdaderos casos de Acondroplasia no son diagnosticados en los servicios de Retén pues la signología neonatal de estos pacientes pasa en numerosas ocasiones totalmente inadvertida.

Si los datos obtenidos en el presente trabajo son extrapolables al resto del país, se podría calcular que en Venezuela nacen no menos de 200 casos de OCD por año, lo cual representa una importante cifra en cuanto a morbi-mortalidad se refiere. Es posible entonces afirmar que las OCD constituyen una ocurrencia relativamente frecuente en cualquier servicio de Retén. Dado que las implicaciones y consecuencias de estas enfermedades son variables, su diagnóstico adecuado relativamente difícil y su manejo, responsabilidad de equipos interdisciplinarios, es necesario para los obstetras, pediatras y los neonatólogos en especial, tener siempre en mente este tipo de enfermedad a fin de poder detectar o sospechar tempranamente esta patología y ofrecer al paciente y a sus familiares la atención médica debida.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido posible gracias a las subvenciones

CI-2-009- 00143/79-91 y CI-2-009-00313/87-91 del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente.

ABSTRACT

Prevalence of skeletal dysplasias in newborns at the Ruiz y Páez Hospital in Ciudad Bolívar, Venezuela. 1978-1990. Sánchez O. (Apartado 83, Ciudad Bolívar, Edo. Bolívar 8001-A, Venezuela), Brito-Arreaza A., Alvarez-Arratia M.C., Ramírez N. *Invest Clin* 32 (2): 67 - 76, 1991.

A congenital malformations surveillance program in effect at the Ruiz y Páez Hospital in Ciudad Bolívar since April 1978, has allowed us to detect 25 patients with osteochondrodysplasias (OCD) in a total of 70.152 newborns, up to August 1990, for a prevalence of one case of OCD every 2.806 newborns. The clinical entities found were: Achondroplasia, Thanatophoric Dysplasia, Osteogenesis Imperfecta II-A, Camptomelic Dysplasia, Kniest Dysplasia, Conradi-Hunerman syndrome, Parenti-Fracaro type Achondrogenesis and Jeune Asphyxiating Thoracic Dysplasia.

The results presented in this paper indicate that this type of diseases represent a relatively important group of nosological entities adding up to more than 200 new annual cases in the country. This relatively high frequency, the different inheritance mechanisms involved, the variable complications and the high morbidity and mortality rate of these diseases, make the patients affected, a problematic group not

receiving, in general, adequate medical attention regarding diagnosis, genetic counselling and treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ANDERSEN P.E.: Prevalence of lethal osteochondrodysplasias in Denmark. *Am J Med Genet* 32: 484-489. 1989.
- 2- CAMERA G. MASTROIACOVO P.: Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multi-centric Monitoring System for Birth Defects. In *Skeletal Dysplasias*. C.J. Papadatos & C.S. Bartsocas (eds) New York, Allan R. Liss, pp 441-449. 1982.
- 3- CASTILLA E., MUTCHINICK O., MUÑOZ E., GELMAN Z.: Estudio Latinoamericano sobre malformaciones congénitas. *Bol OPS/Wld Hlth Org* 76:494-502. 1974.
- 4- EMERY A.E.H.: *Methodology in Medical Genetics. An introduction to Statistical Methods*. p 31-32. Churchill Livingstone, Edinburg, London and New York. 1976.
- 5- GARDNER M.J., ALTMAN D.G.: *Statistical with confidence - Confidence intervals and statistical guidelines*. p 20-26. British Medical Journal. London. 1989.
- 6- ORIOLI I.M., CASTILLA E.E., BARBOZA-NETO J.B.: The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 23:328-332. 1986.
- 7- PARTINGTON M.W., GONZALEZ-CRUSSI F., KHAKEE S.G., WOLLIN D.G.: Cloverleaf skull and thanatophoric dwarfism. Report of four cases, two in the same sibship. *Arch Dis Child* 46:656- 664. 1971.
- 8- SANCHEZ O., SALAZAR A., BRITO-ARREAZA A., RAMIREZ N., ALVAREZ-ARRATIA M.C.: Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. Una experiencia de diez

- años. *Invest Clin* 30(3):159-172. 1989.
- 9- SILLENCE D.O., BARLOW K.K., GARBER A.P., HALL J.G., RIMOIN D.L. Osteogenesis Imperfecta type II. Delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity. *Amer J Med Genet* 17:407-423. 1984.
- 10- SILLENCE D.O., SENN A., DANKS D.M.: Clinical heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta. *J Med Genet* 16:101- 116. 1979.
- 11- STOLL C., DOTT B., ROTH M.P., ALEMBIK Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 35:88-92. 1989.
- 12- SWINSCOW T.D.V. Statistics at square one. p 33-42. *British Medical Journal*, London. 1990.
- 13- YOUNG I.D., THOMPSON E.M., HALL C.M., PEMBREY M.E. Osteogenesis Imperfecta IIA: evidence for dominant inheritance. *J Med Genet* 23:821-832. 1987.