

11226
24.157.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**OSTEOGENESIS IMPERFECTA. ESTUDIO MEDICO INTEGRAL
DE UNA FAMILIA Y REVISION DE LA LITERATURA
MEDICA**

T E S I S

**Para obtener el Reconocimiento Universitario
del Posgrado en
MEDICINA FAMILIAR**

p r e s e n t a

MARIA LUISA PERALTA PEDRERO



México, D. F.

1986

FALLA DE ORIGEN



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.

CONTENIDO

Aprobación	II
Contenido	III
Resumen	IV
Introducción	1
Osteogenesis Imperfecta. Estudio medio integral de una familia y revisión de la literatura médica.....	3
Familiograma	23
Pedigree	24
Conclusiones	25
Bibliografía	26

RESUMEN

La OI es un padecimiento sistémico, que se trasmite en forma autosómica dominante, autosómica recesiva, y en ocasiones por mutaciones genéticas espontáneas y que determina la triada característica de escleróticas azules, huesos frágiles y sordera. El defecto radica esencialmente en la formación de fibras de colágena con periodicidad de estrias cruzadas de 200 a 400 A y un diametro de 400 A; en relación a la periodicidad de estrias cruzadas de 640 a 700 A y un diametro de 1000A. En la colágena normal. También se encuentra alterada la síntesis de tropocolágena y la agregación extracélular de colágena, así como pobre depósito de mucopolisacárido en la matriz de colágena.

Radiológicamente se encuentra fragmentación de la placa epifisaria que se describe en rosetas así como cortical adelgazada y porosidad accentuada; pudiendo presentarse aplastamientos vertebrales (platiespondilia); deformidades, principalmente en diáfisis y los característicos huesos Wormianos en el cráneo.

Con respecto al tratamiento médico, se ha utilizado la administración de calcitonina, paratormona, hormona del crecimiento, estrógenos, andrógenos, cortisona, extracto de adenohipofisis, de paratiroides, tiroideos, timo, vitaminas A, C, D, Calcio, magnesio y fósforo.

En cuanto al tratamiento ortopédico y quirúrgico, se han practicado osteoclasis manual de la tibia, seguida de utilización de órtesis plásticas, con presión o soporte de huesos fracturados o frágiles. Clavos -

intramedulares extensibles, Instrumentación de Harrington e incluso metacrilato.

La gran variedad de tratamientos que se han utilizado habla de que aún no se ha llegado a el tratamiento idoneo. Y en vista de que estos pacientes frecuentemente requieren de procedimientos quirurgicos, la anestesia local o regional es muy útil y cuando es necesaria anestesia general, el hidrócloro de Ketamina es la mejor elección.

Ademas se describen 3 generaciones de una familia que presenta dicho padecimiento, compuesta por 20 miembros consanguíneos de los cuales 16 presentan características clínicas de OI. Se estudio la estructura y dinámica familiar aplicando el Test de Índice de Funcionamiento Familiar, y el Apgar Familiar. Se observó que se trata de una familia nuclear, de tipo tradicional aunque tiene algunos rasgos de familia moderna, formada a través del matrimonio civil y eclesiástico, desde hace 10 años 5 meses se encuentra en fase de dispersión, sus principales funciones son las de cuidado y afecto. Con respecto a su dinámica existe una disfunción familiar moderada.

A el paciente pista; que es un femenino de 7 años se aplicó Test de Raven, encontrando su IQ inferior al termino medio.

I N T R O D U C C I O N

El hombre es una porción de los grupos a los que pertenece, y en particular forma parte de un grupo pequeño el cual tiene peculiar intereses; ya que en cualesquiera de sus formas, es el receptor y efector de las acciones sociales. Este importante y pequeño grupo es la familia. Este grupo no es estático, por el contrario, interactúa, influye y determina comportamientos del gran sistema social, que a su vez incide y en algunos casos hasta determina el comportamiento familiar e individual; de ahí que la sociedad demande la existencia de profesionistas que no estén unidos a una fase especial del diagnóstico o del tratamiento, sino que por disponer de una base suficientemente amplia sean expertos en el manejo de los problemas inherentes a la vida del paciente y de su familia, además de que sean capaces de proporcionar con eficiencia atención continua e integral para la salud, integrando y aplicando sus conocimientos sobre aspectos biológicos, psicológicos y sociales, así como reconociendo los aspectos inherentes a la relación médico-paciente y médico-familia.

Existen padecimientos como el que tratamos en este estudio que, aunque por su complejidad y poca frecuencia por definición deben ser tratados en 3er nivel, sin embargo requieren también de un contacto continuo y longitudinal entre la familia afectada y el médico familiar

pues además del control puramente biológico, es indispensable conocer la estructura y dinámica familiar para que en base a ello establecer planes de manejo para la prevención y en su caso solución de situaciones disfuncionales en la familia.

Por último el presente estudio incluye un análisis de la bibliografía mundial y nacional de 1978 a 1985 con respecto a Osteogenesis Imperfecta, Indizada en el banco Medline.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA. ESTUDIO MEDICO INTEGRAL DE UNA FAMILIA Y REVISION DE LA LITERATURA MEDICA.

La Osteogénesis imperfecta (OI) es una patología sistémica que afecta al mesénquima y algunos de sus derivados; se trasmite en forma autosómica dominante, autosómica recesiva y en algunos casos como resultado de mutaciones genéticas.

No es posible aún determinar si la alteración a nivel genético se trata de ligadura o pleiotropía, ya que las personas afectadas pueden mostrar cualquiera de estos caracteres o cualquier combinación de ellas. Aunque todo indica que se trata de pleiotropía, pues se ha observado en personas que presentan la triada característica (escleróticas azules, huesos frágiles y otoesclerosis) que en sus descendientes puede presentarse un solo signo y en los descendientes de éstos presentar nuevamente los 3 signos. Todo esto hace sospechar que se trata de un mismo gen y no varios ligados, ya que en éste último caso se podría liberar y no transmitir la triada (1).

Por sus múltiples formas de expresión clínica, esta patología ha sido sujeta a gran polémica al tratar de englobar dichas manifestaciones en grupos; siendo la clasificación más completa, actual y funcional la que subdivide esta entidad en cuatro tipos:

TIPO I; Llamada también Vander Hoeve o "Trias fragilitas ossium". Se divide en I-A sin dentinogénesis imperfecta y I-B con dentinogénesis imperfecta. Se caracteriza por escleróticas azules, fragilidad ósea, osteoporosis, pérdida presenil del oído, hiperlacididad articular,

arcos seniles prematuros y deformidades óseas. Se transmite en forma autosómica dominante, sin importar la edad de los padres. Hay considerable variación con respecto al grado de afección, frecuencia de las - - fracturas y desarrollo de deformidades; la mayoría son de baja estatura, 2 a 3 desviaciones estandar por abajo de la media, pero en lo general no son tan pequeños como pacientes con otros tipos de OI, principalmente de tipo III. Generalmente nacen con peso y talla normal, en cuanto a su conformación la cabeza es más larga en relación a la talla. La disminución de la agudeza auditiva afecta al 40% de todos los pa - cientes con este tipo de OI (3).

TIPO II. Se transmite en forma autosómica recesiva, caracterizando se por fragilidad ósea, (fracturas intrauterinas o al nacimiento), - - muerte neonatal y curvamiento de las piernas. Los niños presentan estatura pequeña en relación a su edad; marcado defecto de osificación de la bóveda craneal, que a la palpación se percibe como "Lagunas" Hipotelorismo; nariz pequeña en punta y cara triangular. Radiológicamente se observan costillas redondeadas, huesos largos deformados (acordeón-femoral), y el macizo facial tiene pobre osificación. La asociación entre padres añosos y este tipo de OI se ha relacionado, pero no se ha comprobado (tomándose como consecuencia de mutaciones). Se ha detectado gran número de casos esporádicos en Australia, Norteamérica e Islas Británicas. En Australia la frecuencia de la OI es de 1: 62 487 nacidos vivos (3).

TIPO III. OI que se transmite en forma autosómica recesiva. Se caracteriza por fragilidad ósea, múltiples fracturas, piernas deformadas; deformidad severa de huesos largos, cráneo y columna vertebral. - Algunos pacientes pueden tener numerosas fracturas al nacimiento y por lo tanto se asemejan a la variedad letal perinatal de OI. Los defectos de osificación del cráneo no son tan marcados. El peso y la talla al nacimiento están en el rango normal, las piernas no son tan cortas ni deformes. La coloración azul de la esclerótica es un signo que única--

mente puede valorarse después de los 18 meses de edad en pacientes con este tipo de OI la coloración disminuye con la edad hasta llegar a ser normal en la adolescencia o adultez (25). La mortalidad aumenta durante la niñez y una segunda elevación en la tercera década de la vida; - siendo ésta secundaria a las complicaciones de la xifoescoliosis. Radiológicamente los arcos costales pueden mostrar múltiples fracturas - pero no encurvamientos, en cambio los huesos largos pueden mostrar doblesces, múltiples fracturas, angulaciones y metáfisis que se han descrito en campana. El cráneo tiene buena osificación pero los elementos craneanos son hipoplásticos. Las suturas y fontanelas son amplias y -- con múltiples huesos Wormianos a lo largo de las suturas. Hay casos -- que muestran una progresiva osteopenia con aplanamiento de las vértebras. Se ha observado que los huesos largos toman progresivamente forma de arco y se torcionan (3).

TIPO IV. se transmite en forma autosómica dominante y se caracteriza por osteopenia, huesos frágiles de variada severidad. La esclerótica al nacimiento puede ser normal o azul pero también en forma progresiva desaparece su coloración, siendo normal en la edad adulta Generalmente no se afecta la audición. Se divide en IV-A cuando no se acompaña de dentinogénesis imperfecta y IV-B cuando si lo hace. La xifoescoliosis es común y en ambas variedades puede ocasionar estatura corta. - El fenotipo se superpone con la OI tipo III, siendo casi imposible diferenciarlos; en algunos casos también se puede parecer a la OI Tipo I pero su principal diferencia es la transmisión dominante y marcada de escleróticas azules, que persisten así toda la vida del paciente (3).

Existen otras clasificaciones, que son parcialmente equivalentes de la antes descrita, por lo cual unicamente mencionaremos aquella -- que, tomando como base la edad en que se presentan las fracturas patológicas, clasifica la OI en, Congénita (grave, temprana, fetal o de - Vrolik) y Osteosatirosis, (Tardía o de Lobstein) (28). En relación a la pérdida auditiva, en la OI se ha observado que ésta

se transmite en forma autosómica dominante (6). Algunos estudios reportan que con mayor frecuencia es de tipo sensorineural, aproximadamente se presenta en el 45% de los menores de 30 años y en el 94% de los mayores de 30 años con OI, por lo cual se le considera signo característico de esta enfermedad. El análisis del reflejo acústico, y la timpanometría del oído medio de algunos paciente con OI, ha encontrado ausencia del reflejo acústico e incremento de la complacencia del oído medio, sugestivo de una ranura mostrada en el timpano grama debida a anomalías de la articulación osicular (15). Las causas de la pérdida del oído en la OI se han dividido en:

A- Función osicular discontinua secundaria, ya sea por reemplazamiento fibroso o fractura del estribo.

B- Existencia de migajas densas, fijadas suavemente en la lámina del pie del estribo, pérdida del filamento de las células cocleares, estriás vasculares atroficas y calcificación, distorsión de la membrana tectorial y hemorragias perilimpicas (6).

En comparación con la otosclerosis, la pérdida del oído en OI ocurre tempranamente; además en la OI, hay una distinción en la impedancia acústica y anomalías radiológicas. Otro hallazgo otológico incluye ruptura de la punta, muesca del hélix, enrojecimiento de la pared medial o de la mitad del oído y anomalías vestibulares. Estudios recientes han mostrado que la pérdida del oído sensorineural puede afectar de 25 a 60% de pacientes con OI (6).

La asociación de escleróticas azules y sordera fue descrita por primera vez por Adair Fighton en 1912. En 1917 Van Der Hoeve y Kleyn describieron dos familias con la tríada característica de la OI (2).

Todos los pacientes con OI tipo I tienen la esclerótica azul o gris durante toda la vida. Muchos padres de niños afectados aseguran que el color de la esclerótica varía de tiempo en tiempo siendo más obscuro cuando las fracturas ocurren. En contraste, los pacientes adolescentes y adultos con OI-IV tienen la esclerótica normal (30). Las --

anormalidades observadas en el estroma de la córnea y la esclerótica, se deben a que ambas estructuras contienen principalmente colágena; -- con microscopio de luz se ha observado menor número de éste tipo de fibras. Ruedemann (30), utilizando microscopía electrónica encontró que las fibras de colágena estaban dispuestas en una capa delgada con deficiencia en su conformación y generalmente no trabajan igual que las -- normales. Haebra y colaboradores (30), estudiaron un caso con microscopía electrónica, hallando las fibras de colágena en córnea y esclerótica compuestas de fibras delgadas y uniformes, con una periodicidad de estrías cruzadas de 200 a 400 A y un diámetro de 400 A; en relación a la periodicidad de estrías cruzadas de 640 a 700 A y un diámetro de -- 1000 A, en la colágena normal. Blurnke y colaboradores (30), encontraron con microscopio electrónico, que las fibras de colágena de pacientes con OI tenían un diámetro 30% menor que las de individuos sanos, -- además alteraciones en el metabolismo de la colágena, tales como, de-- sorden en la síntesis de tropocolágena y/o agregación extracélular de colágena. En conclusión los pacientes con OI presentan reducción de -- cerca del 25% en el espesor de las f.ibras de la córnea y más del 50% -- en las diferentes proporciones de la esclerótica, en comparación con -- individuos control. Las fibras de colágena no muestran el típico entre cruzamiento, además tienen las características de la colágena inmadura que es mas traslúcida que la normal; así en la capa uveal, tanto el -- pigmento como la sangre son clínicamente visibles dando como resultado la apariencia azul de la esclerótica. También las fibras de colágena -- son más uniformes y tienen un pequeño rango de diferencias en sus diá-- metros y periodicidad, comparados con la episclera y porciones media e interna de los casos control. Esta uniformidad de distribución, puede-- contribuir a la mejor transmisión de la luz, de tal modo que ayuda en -- parte a dar el color azul característico. Se demostró también que en -- la matriz de la colágena falta mucopolisacárido (31).

La colágena es la principal estructura macromolecular del cuerpo,

esta expresada en forma familiar o genética en moléculas proteicas distintas. Dos familias principales han sobresalido; la intersticial, fibrillas de colágena tipo I, II, III y las células asociadas a la membrana basal de la colágena, tipo IV y V. Todos los tipos son sintetizados por precursores moleculares de procolágena, el cual está adherido por proteasas específicas formando subunidades de fibrillas extracelulares. La variedad bioquímica de las lesiones en OI son anticipadas, - en parte por la heterogeneidad clínica del desorden; por ej. en una variedad de defectos que comienzan evidentemente en la estructura primaria de la procolágena tipo I encontramos inhibición en el rango de secreción de las células, por otro lado, hay evidencia de falla completa de la expresión de la cadena alfa 2 de colágena, que quizá sea análogo al síndrome de hemoglobina patológica (10).

Examinando por medio de microscopía electrónica biopsias de cresta ilíaca de pacientes con OI tipo I, se observaron fibras de colágena de diámetro más pequeño en relación a sujetos normales. Las fibras de colágena en los pacientes con OI midieron 0.04-0.06 μ m y en los sujetos controles de 0.06 - 0.08 μ m. Estos defectos podrían ser secundarios a una anormal biosíntesis de colágena tipo III encontrada en adultos con huesos laminales, principalmente con falla en la maduración de las fibras tipo I con diámetros normales, posiblemente por incremento de los niveles de hidroxilisina reportados previamente en la colágena en la OI, un factor conocido como inverso con el diámetro de las fibras (32). Es evidente que la OI esta causada primariamente por alteraciones de la síntesis de los componentes orgánicos del tejido conectivo (7).

En cuanto a los hallazgos en piel; se han estudiado fibroblastos dérmicos en cultivos y se ha encontrado que sintetizan dos especies de cadenas proalfa 2 del tipo I de procolágena. Durante la electroforesis en gele de poliacrílamida de sulfato de sodio una cadena es anormal -- siendo más ligera y rápidamente movable en comparación a la normal. El

análisis de los péptidos de bromuro cianogéno de la cadena alfa, en la colágena de los mamíferos, los productos de proalfa y cadenas alfa, indican que la anomalía está confinada al fragmento alfa 2 (I) CB4, y consiste en pérdida de un segmento helicoidal triple. La producción de colágena Tipo I disminuye, quizá por las moléculas que contiene la cadena anormal inestable, con resultados alterados en el radio de la colágena en los huesos y en la piel, tienen una periodicidad normal, pero sus diámetros fueron menores al 50% del control; la matriz de los huesos estaba desmineralizada. La estructura anormalmente en la cadena alfa 2 (I) de estos pacientes podría afectar la estabilidad molecular o interacciones moleculares y la relación entre el mineral y la colágena causando disminución de la colágena contenida en los tejidos afectando la mineralización de los huesos (33).

Se ha encontrado radiográficamente severa osteopenia con o sin múltiples deformidades e histológicamente significativa disminución de la matriz o sea sin disminución del número de células osneas; lo cual sugiere una deficiencia cuantitativa de la producción de colágena. También se observaron anomalías en los centros secundarios de osificación, junto con la evidencia de fracturas y fragmentación de la placa de crecimiento epifisiario, dando alteraciones radiológicas características, descritas en saco o rosetas. Estas anomalías epifisarias podrían contribuir al acortamiento de las piernas en algunos casos (5).

Radiológicamente se presenta como diáfisis estrecha, con cortical adelgazada y porosis acentuada; pudiendo presentarse aplastamientos vertebrales (platiespondilia) lo cual trae como consecuencia una talla baja, también podemos encontrar deformidades principalmente de huesos largos en diáfisis (curvaciones óseas). También se han descrito huesos Wormianos en los huesos occipital, parietal y temporal, que son espacios membranosos vacíos que ofrecen crepitación al ejercer presión externa (23,24,28).

Es frecuente observar escoliosis en estos pacientes, y se ha visto que ésta se relaciona con la edad de los mismos. Entre uno y cinco años de edad la incidencia fue del 26%, alcanzando su pico máximo en pacientes mayores de 12 años aproximadamente el 80%. Moorefield y Miller 1980 encontraron escoliosis en el 50% de 31 adultos con OI; las anomalías de la función pulmonar se pueden correlacionar con la presencia de escoliosis severa. La escoliosis podría también llevar a oblicuidad pélvica y un pobre equilibrio al sentarse, ambas cosas interfiriendo con la función de los brazos en pacientes confinados a silla de ruedas. La etiología de las deformidades espinales en OI se considera multifactorial. Histopatológicamente Miligram, y Flick 1973 encontraron múltiples fracturas microscópicas a diferentes edades, laxitud de ligamentos espinales y daño del crecimiento de las láminas de los cuerpos vertebrales (34). Las vertebras se describen como de bacalao (con muchos nódulos de Schnorr). El defecto principal es la escoliosis, xifoscoliosis y corta estatura que llevará a la compresión de la médula espinal, pudiendo causar rupturas vasculares (37).

En cuanto a la escoliosis el tipo congénito progresa rápidamente después de los 5 años de edad, alcanzando su máximo en torno a los 12 años. En los pacientes con Tipo Tarda su progresión es lenta pero se vuelve rápida cuando excede a los 50 grados. Sus complicaciones incluyen la incapacidad para la deambulación, inactividad y disfunción respiratoria (36).

La parálisis motora completa y escasa afectación sensorial secundaria a la compresión anterior de la médula por espondiloptosis vertebral cervical aunque no es usual ha sido descrita. La tomografía es útil para demostrar este tipo de anomalías. Se han reportado deformidades espinales progresivas y espondilolistesis (King y Bobenchko 1971). No se han reportado alteraciones neurológicas secundarias a espondiloptosis cervical (35).

La OI está relacionada con el desarrollo de impresiones basilares

y platibasilares demostradas radiológicamente. Estas deformidades de la base del cráneo pueden causar anomalías neurológicas secundarias en el cerebro e hidrocefalia. Se han demostrado alteraciones de los nervios craneales y del tracto piramidal.

Los dientes desiguales y permanentes en algunos pacientes con OI -- tienen color azul o café y son opalescentes. Radiológicamente muestran la cámara de la pulpa y canales de la raíz completa o parcialmente -- obliterados por dentina anormal, la unión entre corona y raíz son más estrechas que lo normal; los dientes deciduales pierden su esmalte en forma más fácil y rápida de lo normal; Esto no ocurre tan frecuentemente en los dientes permanentes. No se ha demostrado relación entre el número de fracturas o grado de deformidades y la afección dental (16).

El diagnóstico diferencial de dientes opalescentes por dentinogénesis Imperfecta no es difícil, ya que se basa en detalles clínicos y radiológicos. Los pacientes con OI y dentinogénesis, deberían ser vigilados desde la erupción de los dientes; ya que en este tiempo puede -- ser hecha la prevención de la pérdida de la estructura dental. Sin embargo, los métodos de cuidados dentales en OI no se encuentran bien de limitados y faltan ser más estudiados. (16).

Tanto la OI tipo I como la Tipo IV son similares y causan una enfermedad moderada pero con un amplio rango de severidad y en ambos tipos la proporción de fracturas disminuye en la adolescencia. En la tipo IV la primera fractura ocurre al nacimiento, y la dentinogénesis imperfecta es más frecuente que en la tipo I. En la tipo I las radiografías parecen ser normales (30). El defecto óseo consiste en una falla de la osificación intramembranosa perióstica y endóstica, y probablemente también a una excesiva osteoclasia. Como resultado del desequilibrio entre depósito y resorción óseas, el hueso cortical y las trabéculas del hueso esponjoso son extremadamente finas, constituyendo osteoporosis de tipo congénito (23, 26, 27). La actividad osteoblástica es deficiente y el hueso osteoide y maduro tiene calidad fetal. Los hue--

esos largos pueden ser también espigados con diáfisis angostas, cavidad de médula ósea reducida y ensanchamiento en forma de campana de la apófisis (28). Sin estar comprobado la OI se ha relacionado con la acondroplasia (38).

Además de que se presentan fracturas patológicas visibles hay predisposición a sufrir deformaciones, probablemente como consecuencia de repetidas fracturas microscópicas. Algunos autores prefieren que esta fragilidad ósea disminuye al llegar a la pubertad; y otros, que esto sucede después de los 30 años de edad, y unos más niegan esta disminución de la fragilidad ósea argumentando que la disminución en la frecuencia de las fracturas patológicas se debe a que estos pacientes han adquirido experiencia en evitar al máximo los traumatismos (27).

Las fracturas curan en un tiempo normal, pero en muchas ocasiones forman callos exuberantes; la formación hiperplásica del callo puede ocurrir con o sin fractura manifiesta, cuando esto último ocurre la lesión puede simular un sarcoma osteogénico. En el caso de la columna vertebral, las alteraciones secundarias al callo hiperplásico pueden producir escoliosis o xifosis (27).

Las características clínicas de la OI son similares a las producidas por hipofosfatasa infantil; existiendo en ésta última desmineralización anormal del esqueleto asociada con bajos niveles de fosfatasa lámina sérica y urinaria, es una patología severa y letal temprana, -- trasmitiéndose en forma autosómica recesiva y dominante, pero su característica principal son niveles bajos de fosfatasa alcalina en todos los tejidos, mientras que en la OI dichos niveles son normales (39), -- al igual que el calcio y el fósforo (38).

La frecuencia de la OI es de 1:20,000 a 1: 60,000. Se ha mejorado el diagnóstico prenatal con la escala gris ultrasonográfica y sonografía prenatal. Por medio de la ultrasonografía el diagnóstico de displasia esquelética ha sido bien establecido. En el tipo II letal la condición patológica intrauterina es más severa; de allí que el diagnóstico

prenatal debe ser hecho más fácilmente. En la tipo I las fracturas no son comunes y el retardo del crecimiento no son características, esto hace la detección prenatal más difícil. Más tarde en la gestación, hay disminución de la claridad acústica en los huesos. En conclusión el diagnóstico prenatal de OI tipo I puede ser hecho por ultrasonido. -- cuando la mujer tiene riesgo de tener un feto con OI, los cuidados deben buscar evitar las fracturas intrauterinas, encurvamiento de huesos largos y evidencia de desmineralización (42).

Se ha visto que los neonatos con marcada curvatura de los miembros inferiores e involucración moderada del resto del esqueleto, con escleróticas blancas, tienden a tener buenos pronóstico, con pocas -- fracturas adicionales y, parcial o total resolución espontánea de la conformidad del miembro (43).

Consejo genético. Hay dos problemas en el diagnóstico y consejo de pacientes con OI: La OI es esporádica en un tercio de los individuos con información genética positiva, además aún no existen pruebas de laboratorio definitivas para distinguir los diferentes tipos de OI. La combinación del pedigree y los datos clínicos permiten su clasificación para tratar de establecer el riesgo en forma temprana en todas -- las familias con información genética de OI (4).

Cerca del 66% de los casos caen dentro de la tipo I heredada dominantemente (clásica OI). Sillance y cols. reportan 12 de 127 casos -- que fueron esporádicos. De éstos el pedigree clásico fue con transmisión autosómica dominante en la mayoría de los casos, la recurrencia -- del riesgo fue del 50% (4).

En los casos esporádicos el riesgo se calcula, considerando que -- la frecuencia en la población de nuevas mutaciones de OI es extremadamente baja pero las personas afectadas tendrán un 50% de riesgo en su descendencia. Es importante obtener radiografías de ambos padres para -- ver si tienen grados moderados de OI (disminución de la densidad ósea, fracturas), investigar sordera, Estimar la carga genética es a veces--

difícil, desde casos severos hasta mortales han sido descritos en familias en las que la mayoría de los individuos están afectados solo moderadamente.

Tipo II autosómica recesiva letal perinatal con deformidad femoral y rosario costal (4).

Las características clínicas y hereditarias son claras en este grupo (Tipo II) de allí que también el consejo lo sea. Cerca del 10% de los pacientes y 20% de las familias presentan este tipo. Los niños son severamente afectados y mueren antes o poco después del nacimiento y a los Rx se describen hallazgos de este tipo. Sumado al diagnóstico prenatal, la principal alternativa sería la adopción o la inseminación artificial. Aproximadamente una persona en 125 millones es portadora de un gen autosómico recesivo. Utilizando esperma del donador sin historia familiar de OI, puede disminuir el riesgo a 1 en 500. También ayuda a rehacer familias e informar que pueden tener hijos normales; ya que los niños afectados tienen un riesgo muy bajo, incluso cuando se casan con primos, porque la frecuencia es de 1 en 125. La oportunidad de tener hermanos normales cuando uno de ellos tiene la enfermedad es de 1/750.

Tipo III, deformidad progresiva con escleróticas normales, (forma de transmisión mixta). Cerca del 20% de los pacientes y aproximadamente 75% de las familias tienen este tipo de OI; casi todos los casos son esporádicos. Representan gran confusión clínica y genética. Sillence y cols. han reportado una familia con tres hermanos afectados y dos que se casaron entre primos. Este tipo representa una mezcla de autosómico recesivo y las mutaciones dominantes sin recurrencia de riesgo. Donde los casos pueden ser claramente identificados como autosómicos recesivos por virtud de consanguinidad o hermanos afectados. Los datos reportados por Sillence indican que tres de las 33 familias de OI fueron heredadas recesivamente. Entonces si el 10% de las familias tienen el 25% de riesgo, un mínimo riesgo del 2.5 pue

de ser esporádico. Es difícil estimar el número de estos al parecer casos esporádicos actualmente heredados en forma recesiva autosómica, pero por analogía con otras enfermedades puede ser un mínimo del 20%, por encima del límite de un 5% de riesgo (20% frecuencia -25% de riesgo).

En rango del 2 al 5% parece ser razonable como riesgo de recurrencia en estas familias; obviamente autosómicas recesivas. La inseminación artificial puede no tomarse en cuenta, ya que solo una minoría de casos es heredada en forma recesiva; sin embargo, es una decisión de la pareja a pesar del bajo riesgo.

Tipo IV dominante con escleróticas normales. Es un tipo poco frecuente y representa solo el 5% de las familias y el 6% de los casos según Sillence, hay más casos severos que en la Tipo I; por lo tanto el diagnóstico prenatal es más importante. Los casos de mutaciones dominantes probablemente sean de 1:9. En los casos esporádicos no es significativa la recurrencia, y el diagnóstico clínico es certeramente establecido. El riesgo del 50% es para las familias con herencia autosómica dominante o en forma prospectiva para un pariente que es un caso esporádico. La variabilidad de las familias es significativa, y es muy importante, particularmente si los casos son relativamente moderados que la familia entienda que puedan ocurrir casos severos o moderados con este gen. Aquí también se considera como opción la inseminación artificial. En casos esporádicos con padres en edad avanzada aumenta la posibilidad de tener hijos afectados con una mutación dominante (4).

Aunque muy rara la participación de alteraciones a nivel del sistema nervioso central es importante su diagnóstico precoz para prevenir el déficit neurológico irreversible; ya que unas de las señales son alteraciones de los nervios craneales y del tracto piramidal, así como el roentgenograma que puede mostrar severas impresiones basales e hidrocefalia (37).

Sofiel y Millar han reportado que la osteotomía correctiva es efectiva en las deformidades de los huesos largos. En cuanto a las deformidades de la columna vertebral adquieren gran importancia por la incapacidad principalmente complicaciones respiratorias, de ahí que se trate de prevenir o de evitar su progresión en fase temprana, para lo cual se han utilizado soportes y tratamiento quirúrgico (36).

Se han descrito que los reforzamientos no son efectivos para evitar la progresión de pequeñas curvas de la columna vertebral. Sin embargo, para curvaturas de 74 grados o más, con un promedio de edad para fijación espinal de 15 años 7 meses un resultado de corrección de aproximadamente 36%. La principal complicación es la magnitud de la curvatura antes de la fusión espinal, la instrumentación de Harrington y la presencia de xifosis asociada (34).

En casos de compresión medular, utilizar la descompresión anterior y posterior mejora el defecto de la columna vertebral cuando se complementa con injerto de hueso (35).

En cuanto a huesos largos, se ha descrito que los clavos intramedulares durante el crecimiento de los niños limitan la deformidad solo por un tiempo determinado. El crecimiento produce, curvatura más allá de los clavos, protrusiones subcutáneas y en ocasiones transcutáneas dolorosas. El reemplazamiento de los clavos deberá ser hecho cada dos años desde el cierre epifisiario. La evaluación pre-operatoria de la severidad de la enfermedad es muy importante para valorar el potencial para caminar, que fue diferente dependiendo del tipo de OI. Hay polémica en cuanto al uso de estos en el grupo congénito (38).

Se han ensayado dietas, radioterapia y más de 25 diferentes medicamentos, y nada ha probado todavía ser efectivo, sin embargo, al revisar la literatura da la impresión que muchos métodos de tratamiento pueden ser aprovechables. Se han reportado beneficios con la vitamina D, Estrógeno, calcitonina o leche de cabra ovariectomizada (9).

La terapia con calcitonina disminuye los niveles plasmáticos, de -

1,25 Dihidroxitamina D (1,25-D) y, 24.25 Dihidroxitamina D. La concentración en plasma de 25 Hidroxivitamina D (25-OH-D), dentro de los niveles antes del tratamiento con calcitonina fueron normales o ligeramente bajos durante su administración. En conclusión probablemente la calcitonina influye el metabolismo de la vitamina D en pacientes con OI. La calcitonina porcina ha sido inyectada en forma subcutánea en dosis de 2 unidades por Kg de peso tres veces por semana durante los primeros 6 meses y después la dosis se cambió a tres unidades por Kg de peso dos veces por semana. Con este tratamiento se reporta un mejoramiento en la talla, densidad radiológica de los huesos y en el peso.

Los niveles en plasma de 1,25 (OH)2-D disminuyeron 91.8 Pg/ml, después del tratamiento la Paratormona sérica, Calcitonina y electrólitos continúan en límites normales. La actividad de la fosfatasa alcalina se incrementa durante los primeros dos a tres meses de tratamiento, posteriormente regresa a valores normales. La excreción urinaria de Hidroxiprolentotal se encuentra elevada mientras la excreción urinaria de Calcio y fósforo han disminuido durante los primeros dos o tres meses del tratamiento, posteriormente regresando a lo normal (44).

También se ha considerado útil en este tratamiento la cortisona, andrógenos, hormona del crecimiento, extracto de adenohipófisis paratiroideas, tiroideas y timo. También se han citado las vitaminas A y C, minerales como calcio, magnesio y fósforo (24, 26).

El problema de los osteoporosis, por defecto de la colágena en la OI, se ha tratado de superar con órtesis plásticas de miembros inferiores y aparatos móviles de acuerdo al desarrollo, ayudando tempranamente a la posición y a la deambulaci6n. El propósito de forzar tempranamente un mejor peso que por lo mismo minimiza la osteoporosis de miembros inferiores previniendo las refracturas, deformidades y curvaturas. El objetivo del tratamiento se basa en las necesidades de independencia del adulto; las actividades y movilidad de la vida diaria. Estos objetivos-

han sido alcanzados en muchos pacientes usando órtesis plásticas, el control temprano y correcto de peso y silla de ruedas eléctrica. La ostoclasia manual de la tibia fue seguida por la utilización de ortesis plásticas, con presión o soporte de huesos fracturados o frágiles. En algunos casos han sido necesarios los clavos intramedulares del fémur. Las órtesis plásticas suplementaria han disminuido las refracturas de tibia y fémur. Se ha tratado de conseguir la integración social de estos niños, que han estado en instituciones comunes de educación.

En algunos casos de OI tarda, se ha logrado independencia en su movilidad y ambulación de la vida diaria con las medidas antes descritas (12).

La esperanza de vida parece haber aumentado, mientras que la habilidad funcional ha sido solo limitada. El tratamiento de la OI varía con la edad y la severidad de la enfermedad. Los pacientes con moderada enfermedad raramente tienen deformidades importantes y requieren -- principalmente cuidados limitados a las fracturas periódicas o a proplemas tales como erosión de los dientes o pérdida del oído. Los pacientes con enfermedad severa requieren mayor atención y de tipo inmediata, tratando de prevenir las deformidades y/o corregir la deformidad de los huesos largos y por fomentar al máximo la intelectualidad y el desarrollo académico. Más tarde requieren el contacto con niños normales en escuelas comunes y corrientes. La primaria básica y el programa de tratamiento para mantener una aceptable alineación esquelética y -- propriamente con operaciones de clavos intramedulares extensibles junto con soporte, entablillados y apoyo. En los casos en que se ha logrado -- mantener un alineamiento esquelético, la mejoría progresiva en la fuerza de los huesos durante la niñez permite una función mejor. Muchos pacientes podrían ser miembros productivos de la sociedad, silograran -- por lo tanto la combinación de un desarrollo óptimo, físico y académico, y tendrían más oportunidades para obtener trabajo (8).

Las alteraciones auditivas de la OI difieren de la otosclerosis-

han sido alcanzados en muchos pacientes usando órtesis plásticas, el control temprano y correcto de peso y silla de ruedas eléctrica. La ortoclasia manual de la tibia fue seguida por la utilización de ortesis plásticas, con presión o soporte de huesos fracturados o frágiles. En algunos casos han sido necesarios los clavos intramedulares del fémur. Las órtesis plásticas suplementaria han disminuido las refracturas de tibia y fémur. Se ha tratado de conseguir la integración social de estos niños, que han estado en instituciones comunes de educación.

En algunos casos de OI tarda, se ha logrado independencia en su movilidad y ambulación de la vida diaria con las medidas antes descritas (12).

La esperanza de vida parece haber aumentado, mientras que la habilidad funcional ha sido solo limitada. El tratamiento de la OI varía con la edad y la severidad de la enfermedad. Los pacientes con moderada enfermedad raramente tienen deformidades importantes y requieren -- principalmente cuidados limitados a las fracturas periódicas o a proplemas tales como erosión de los dientes o pérdida del oído. Los pacientes con enfermedad severa requieren mayor atención y de tipo inmediata, tratando de prevenir las deformidades y/o corregir la deformidad de los huesos largos y por fomentar al máximo la intelectualidad y el desarrollo académico. Más tarde requieren el contacto con niños normales en escuelas comunes y corrientes. La primaria básica y el programa de tratamiento para mantener una aceptable alineación esquelética y -- propiamente con operaciones de clavos intramedulares extensibles junto con soporte, entablillados y apoyo. En los casos en que se ha logrado mantener un alineamiento esquelético, la mejoría progresiva en la fuerza de los huesos durante la niñez permite una función mejor. Muchos pacientes podrían ser miembros productivos de la sociedad, si logran -- por lo tanto la combinación de un desarrollo óptimo, físico y académico, y tendrían más oportunidades para obtener trabajo (8).

Las alteraciones auditivas de la OI difieren de la otoesclerosis-

en lo siguiente; el inicio es en la segunda o tercera década de la vida, el oído medio está mas severamente involucrado y hay una alta insistencia de pérdida auditiva sensorineural. El tratamiento quirúrgico en aproximadamente 75% de los casos logran el cierre completo de la endidura de los huesos aéreos (14).

Por lo general el desarrollo temprano de curvaturas, progresa rápidamente. El apoyo ortopédico podría comprimir la parrilla costal al go osteoporótica, sin controlar la curvatura espinal. El compromiso -- pulmonar dado por la escoliosis está causado por la deformidad torácica secundaria a el apoyo. En el paciente con enfermedad severa, con o sin posterior corrección y fusión, la instrumentación de Harrington es preferible. Esto debería ser hecho tempranamente ya que los huesos osteoporóticos no toleran ganchos y la corrección se encontraría limitada. El uso de metacrilato en torno al cemento de los huesos y de los ganchos mejora la redistribución de fuerzas y una fijación más estable. En los pacientes con enfermedad moderada (mayor densidad osea y pocas fracturas) El tratamiento debería ser similar a el de los pacientes -- con escoliosis idiopática (20).

La estabilización quirúrgica es técnicamente difícil debido a la debilidad de los huesos. El procedimiento de instrumentación hecho por Brittle también se asocia con complicaciones. Cambiando la instrumentación de la columna anterior y posteriormente con el uso de metacrilato aumentando la fijación.

La OI causa osteopenia y predispone a fracturas durante la instrumentación. El metil-metacrilato ha sido usado en forma conjunta en instrumentación de la columna especialmente en las que estan predispuestas a fracturas patológicas. La instrumentación de Harrington ha mostrado un incremento en el área de aplicación de las fuerzas y por lo tanto, disminuye la presentación de las fracturas en los elementos posteriores. Anteriormente se usó el cemento del hueso aumentando su fuerza con broches o tornillos unidos el 200% después de la instrumentación Dwyer me-

Porando el hueso osteoporótico. Los autores tratan de combinar la fusión espinal anterior y posterior con instrumentos y cemento de hueso, metil metacrilato para aprovechar el tratamiento en la escoliosis severa en OI dando una mejor corrección que podría ser obtenida que por la fusión posterior de la espina con la instrumentación de Harrington sola (43).

Aunque el 90% de los procedimientos quirúrgicos hechos en pacientes con OI son de miembros inferiores, la fijación intramedular de húmero podría estar indicada también para la corrección de las deformidades y mejorar la función. La deformidad de los miembros superiores generalmente está presente solo en pacientes con enfermedad severa -- (OI congénita u OI tarda I). Se reportan fijaciones con varilla intramedular de miembros superiores. Estas son extremadamente difíciles de insertar en los huesos de los antebrazos y algunos autores consideran que la operación está raramente indicada. En estos pacientes la deformidad severa de la clavícula causa dolor y limitación del movimiento y algunos tienen un quiste óseo en el húmero en su tercio superior -- (19).

Usualmente la curvatura femoral ocurre en dirección anterolateral, debido en parte al mayor poder aductor y flexor de los grupos musculares del muslo. Para muchos pacientes la operación de fragmentación y clavos intramedulares ofrece mejor oportunidad de cambio en el curso natural de esta enfermedad invalidante. La operación de fragmentación y fijación intramedular con clavos en el fémur con un aparato extensible ha mejorado los resultados en niños con OI permitiéndoles deambular. El uso de un clavo extensible en lugar de un sólido ha disminuido la necesidad de reoperación (17).

Típicamente la tibia se desarrolla en forma de "C" con un arco anterior, con frecuente angulación anteromedial proximal y una angulación distal anterolateral. Manteniendo la estabilización por fijación interna no es usualmente posible en estos huesos debido a su extrema

fragilidad; sin embargo, la osteoclasis manual podría ser utilizada - para obtener un alineamiento razonable.

La curvatura anterior tibial también ocurre en paciente con enfermedad moderada. Esta deformidad podría aumentar con el peso y después de fracturas y su alineación puede ser difícil. La deformidad -- progresiva puede ser causada por un fuerte tirón posterior de la musculatura de la pantorrilla o por gravedad la cual frecuentemente ejerce fuerza deformante al sentarse. Las fracturas pueden mostrarse incompletas con una línea de fractura en la corteza anterior mientras - que la posterior queda intacta. En niños pequeños con historia de una o más fracturas tibiales, piernas cortas, podrían mejorar con un soporte durante la ambulación para prevenir las fracturas. La segmentación y la fijación con clavos intramedulares de la tibia se ha encontrado ser un procedimiento seguro y efectivo en OI. Un clavo extensible es más difícil de insertar que un clavo sólido debido al problema de obtener una adecuada fijación distal, así pues, la ventaja en la - práctica de un tipo sobre otro no existe como sucede en el fémur.

Ya que estos paciente frecuentemente requieren de procedimientos quirúrgicos ortopédicos, la anestesia local o regional es muy útil en pacientes con OI, sin embargo, la anestesia general es en ocasiones - necesaria; el hidrocloreto de Ketamina es frecuentemente buena elección. Sin embargo, el monitoreo estrecho durante la cirugía es esencial. La Ketamina no causa depresión respiratoria cuando se administra lentamente, mantiene los reflejos de laringe y faringe también como el tono de la musculatura intraoral, con lo cual se elimina la necesidad - de intubación. Al parecer tampoco tiene efectos tóxicos sobre órganos vitales y puede ser dada repetidamente con intervalos de semanas o meses. Sin embargo, podría estar contraindicada en pacientes con hidrocefalia y aumento de la presión intracraneana. Para procedimientos -- quirúrgicos largos o cuando la Ketamina está contraindicada la inhalación de anestésicos potentes (Alotano y Enflurano) o neuroleptoanal-

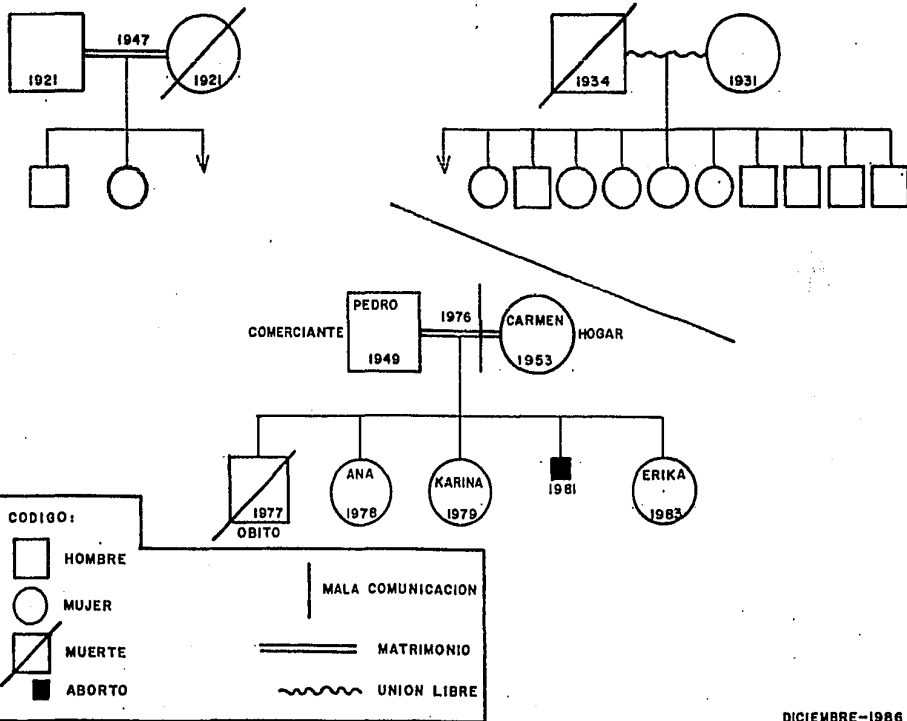
gesia (Oxido nitroso +Narcoticos+ Tranquilizante) podrian ser utiliza dos. La administraci3n de clorhidrato de succinil colina es tambi3n - 3tilpara disminuir las fasciculaciones que cuando son severas pueden - producir fracturas y da3o muscular. Las fasciculaciones inducidas por succinil-colina podrian ser atenuadas primero por la administraci3n - de un despolarizador muscular relajante tal como la D-tubocurarina o Bromohidrato de pancuronio. Algunas veces podria ser posible el uso - de anestesia local o regional (bloqueo de la extremidad o peiespinal) (13).

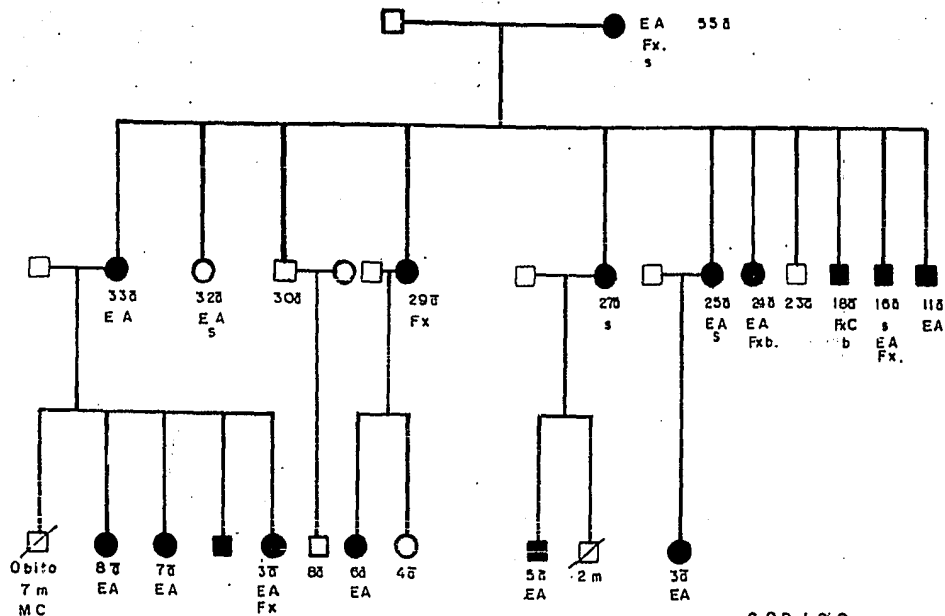
Con frecuencia es necesario recurrir a largas abrazaderas protec toras de la pierna y muletas. El tipo infantil moderadamente grave, - se indica osteotomias segmentaria m3ltiples de los huesos largo y la fijaci3n de barras met3licas intramedulares con el prop3sito de corre gir las graves deformidades oseas y proporcionar un soporte interno - para prevenir las nuevas fracturas y la recidiva de la enfermedad. El tratamiento de la X:foescoliosis tiene que ser retrazado hasta el fin de la zdolescencia, cuando las estructuras esquel3ticas sean m3s ro-- bustas (20, 28).

En el post-operatorio inmediato y mediato, se tratar3 de evitar- la inmovilizaci3n prolongada puesto que a3ade un problema de atrofia- por inactividad (osteoporosis por inactividad) a la debilidad osea ya existente (27, 28).

Finalmente, la radioterapia en peque3as dosis ha aliviado la for maci3n hiperpl3sica del callo oseo (27).

FAMILIOGRAMA: Familia G.A.





CODIGO .



HOMBRE .
MUJER



ESCLEROTICAS AZULES
FRACTURAS
SORDERA.



C O N C L U S I O N

La Osteogénesis Imperfecta es un padecimiento sistémico de transmisión genética cuyas manifestaciones clínicas pueden variar desde leves que no afectan en gran medida la vida de las personas que la padecen; o por el contrario ser completamente incapacitante o incluso fatal. Su diagnóstico es eminentemente clínico, y no requiere de procedimientos sofisticados, por lo cual debe ser identificada desde el primer nivel de atención médica. Su tratamiento corresponde a rehabilitación y ortopedia, pero no podemos olvidar que conyeva una repercusión familiar, que como se observa en la familia motivo del presente estudio es causa de disfunción moderada de la misma y puede llegar incluso a modificar las funciones de la familia, las cuales se orientan al cuidado y afecto, de lo cual se deriva una sobreprotección a los hijos y una comunicación deficiente entre los conyuges.

Aunque se encontró un coeficiente intelectual inferior al término medio en uno de los elementos, no podemos considerar que sea parte del padecimiento, sino más bien como un hallazgo sin descartar que en realidad sea el reflejo de la disfunción familiar que presentan.

B I B L I O G R A F I A

1. Wynne DR. Clinical and Genetic Patterns in Osteogenesis Imperfecta
Clin Orthop Res. 1981,(159), 26-35.
2. Ulrich HW. Osteogenesis Imperfecta. Historical Background. Clin -
Orthop Res. 1981,(159), 6-8.
3. Silience D. Osteogenesis Imperfecta. An Expanding Panorama of Va-
riants. Clin Orthop Res. 1981,(159), 11-13.
4. Herbert AJ. Genetic Counseling in Osteogenesis Imperfecta. Clin -
Orthop Res. 1981,(159), 36-40.
5. Bullough PG. The Morbid Anatomy of the Skeleton in Osteogenesis -
Imperfecta. Clin Orthop Res. 1981, (159), 42-57.
6. La Vonne H. Fragile Bones and Fragile Ears. Clin Orthop Res. 1981
(159), 58-62.
7. Brown DM. Biochemical Abnormalities in Osteogenesis Imperfecta. -
Clin Orthop Res. 1981,(159), 75-78.
8. Albright A. Magnagement Over View of Osteogenesis Imperfecta. Clin
Orthop Res. 1981,(159), 80-87.
9. Albright A. Systemic Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Clin -
Orthop Res. 1981,(159), 88-98.
10. Eyre DR. Concepts in Collagen Biochemistry: Evidence that colla-
ge. Nonpathies Underline Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop
Res. 1981,(159), 26-35.

11. Werner P. Nursing Care of an Osteogenesis Imperfecta Infant and - Child. Clin Orthop Res. 1981,(159), 108-110.
12. Bleck EE. Nonoperative Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Ortho- tic and Mobility Management. 1981,(159), 111-121.
13. Libman HR. Anesthetic Considerations for the Patient with Osteoge- nesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 123-125.
14. Shea JJ. Finding and Long - Term Surgical Results in the Hearing - Loss of Osteogenesis Imperfecta. Arch Otolaryngol. 1982,(108), 467-470.
15. Shapiro JR. Hearing and Middle Ear Functio in Osteogenesis Imper- -fecta. JAMA. 1982, 267(15), 2120-2126.
16. Stefan LL. The Dentition in Osteogenesis Imperfecta Syndromes. Clin Orthop Res. 1981,(159), 64-72.
17. Rodriguez PR. Internal Fixation of the Femur in Patients with Osteo- genesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 126-133.
18. Niemann WK. Surgical Treatment of the Tibia in Osteogenesis Imper- -fecta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 134-140.
19. Root L. Upper Limb Surgery in Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 141-145.
20. Benson RD. Spine and Surgical Treatment in Osteogenesis Imperfec- -ta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 147-152.
21. Millar AE. Observation on the Surgical Management of Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1981,(159), 154-156.
22. Bailey WT. Evclution of the Concept of an Extensible Nail Accomo- dating to Normal Longitudinal Bone Growth. Clin Orthop Res. -- 1981,(159), 157-169.
23. Nelson VM. Síndromes Morfológicos. En Nelson VM. Tratado de Pedia- tría. México: Salvat, 1980:1770.
24. Nelson VM. Osteogenesis Imperfecta. En Nelson VM. Tratado de Pe- -diatría. México: Salvat, 1980: 1548-1550.

25. Padilla de Alba PJ. Patología de la Esclerótica. En Padilla de Alba PJ. Oftalmología Fundamental. México: Méndez Cervantes, 1981: 190.
26. Bilert RE. Ortopedia. En Kempe HC, Silver HK, O'Brien D. Diagnóstico y tratamientos pediátricos. México: Manual Moderno, 1981: 524.
27. Salter RB. Osteogenesis Imperfecta. En Salter RB. Trastornos y Lesiones del Sistema Musculosquelético. México: Salvat, 1980: --- 130-131.
28. Farreras VP, Rozman C. Osteogenesis Imperfecta. En Farreras VP, - Rozman C. Medicina Interna. México: Marín, 1978: 1045-1046.
29. Thompson JS, Thompson MW. Patrones de Transmisión de los Genes - y Caracteres. En Thompson JS. Genética Médica, Barcelona: Salvat, 1981: 80.
30. Paterson CR, Mc Allion S, Miller R. Osteogenesis Imperfecta with dominant inheritance and Normal Sclerae. J Bone Joint Surg. - 1983, 65-B (1), 35-38.
31. Chi Ch, Green MD. Ocular Findings in Osteogenesis Imperfecta Con genita. Arch Ophthal. 1982, (100), 1459-1463.
32. Jones PD, Cummings C. Collagen Defect of Bone in Osteogenesis -- Imperfecta (Type I). Clin orthop Res. 1984, (183), 208-213.
33. Peter H, Byers J. Abnormal 2-Chain in Type I Collagen from a - Patient with a form of Osteogenesis Imperfecta. J Clin In--- vest. 1983, 71, 689-697.
34. Yong HK, Dean GM. Scoliosis Associated with Osteogenesis Imperfecta. J. Bone Joint Surg. 1982, 64 B, (1), 36-43.
35. Ziv I, Rang H. Paraplegia in Osteogenesis Imperfecta. J Bone -- Joint Surg. 65 B, (2), 184-185.
36. Norimatsu H, Mayuzumi T. The Development of the Spinal Deformities in Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1982, (162),

20-25.

37. Frank E, Berger T. Basilar Impression and Platybasia in Osteogenesis Imperfecta Tarda. Surg Neurol. 1982, 17(2), 116-119.
38. Bullough FG, Falvo EA. Clinical and Laboratory Investigations in - Osteogenesis Imperfecta. Proceedings and reports of Councils -- and Associations. J Clin Invest. 1974, 56B (1), 203-204.
39. Harry D, Mueller R. Isoenzymes of Alkaline Phosphatase in Infantile Hypophosphatasia. J Lab Clin Med. 1983, 102 (1), 24-29.
40. Shapiro JE, Phillips JA. Prenatal Diagnosis of Lethal Perinatal - Osteogenesis Imperfecta (OI Type II). J Pediat. 1982, 100 (1), 127-133.
41. Aylsworth AS, Seeds JW. Prenatal Diagnosis of Asevere Deforming - Type of Osteogenesis Imperfecta. Am J Med Genetics. 1984, 19, 707-714.
42. Frank A. Antenatal Sonographic Findings of Osteogenesis Imperfecta Am Obstet. Gynecol. 1982, 143 (2), 228-230.
43. Spranger J, Cremin E. Osteogenesis Imperfecta Congenita. Features and Prognosis of a Heterogenous Condition. Ped Rad. 1982, 12, 21-27.
44. Nishi Y, Hyodo S. Effect of Porcine Calcitonin therapy on Vitamine D Metabolism and Clinical Response in a Patient with Osteogenesis Imperfecta. Act Ped Scand. 1983, 72, 149-152.
45. Gitelis S, Whiffen J. The Treatment of Severa Scoliosis in Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop Res. 1983, (175), 56-59.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA