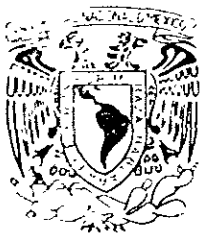


11222

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA

OSTEOGENESIS IMPERFECTA
ESTUDIO CLINICO Y RADIOLOGICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA FISICA Y REHABILITACION

P R E S E N T A :

DRA. GABRIELA MA. DE ^{cu}L. ROMERO QUEZADA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN México, D F.

258816

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

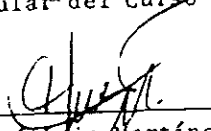
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

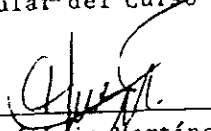
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SISTEMA NACIONAL PARA EL DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA
CENTRO DE REHABILITACION ZAPATA

OSTEOGENESIS IMPERFECTA:


ESTUDIO CLINICO Y RADIOLOGICO



Dra. Sadot de la Cruz V.
Titular del Curso



Dr. José Luis Martínez H.
Asesor de la tesis.
Coordinador Técnico de
Enseñanza e Investigación.



Dra. Griselda del Valle C.
Directora del Centro de
Rehabilitación Zapata

INDICE

	Página
I. MARCO TEORICO	1
a) Definición	1
b) Historia	2
c) Clasificación general	3
d) Cuadro clínico y radiológico	9
e) Colágena y genes	10
f) Diagnóstico Diferencial	11
g) Complicaciones	11
h) Pronóstico	12
i) Problemas médicos	13
j) Consejo Genético	14
k) Tratamiento	16
II. MATERIAL Y METODO	18
a) Objetivo	
b) Tipo de estudio	
c) Procedimiento	
III. RESULTADOS	27
IV. DISCUSION	35
V. CONCLUSIONES	36
VI. TABLAS Y GRAFICAS	42
VII. FIGURAS	47
VIII. BIBLIOGRAFIA	

DEDICATORIA

A MIS PADRES: Con todo mi amor, por su ejemplo, comprensión y cariño siempre brindados.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Consuelo Cantú, por la asesoría y revisión de este trabajo.

Al Dr. José Luis Martínez, por la revisión y orientación de este trabajo de tesis.

A la Dra. Griselda Del Valle, por su apoyo y orientación.

A la Lic. Patricia Muñoz Ledo, por su participación en la revisión metodológica del estudio.

El presente trabajo se realizó en el Centro de Rehabilitación Zapata del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) bajo la dirección del Dr. José Luis Martínez Hernández.

I. MARCO TEORICO

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

a) Definición

La Osteogénesis Imperfecta (O.I.) es un grupo heterogéneo - de desórdenes hereditarios del tejido conectivo, caracterizado por osteopenia (disminución de la masa ósea) asociado con fragi- lidad ósea (13,19)

b) Historia

Las primeras descripciones de la enfermedad se hicieron en el siglo XVIII por Claus Jacob Ekman defendiendo su tesis doctoral en pacientes con O.I. Posteriormente Nils Ekroth estudió en 4 generaciones la "Osteomalacia Congénita", ambas descripciones no mencionan el color anormal de las escleras. Fue hasta - 1831 que Axmann⁽⁵⁾ reconoció algunas manifestaciones esqueléticas y no esqueléticas de la O.I. como son las escleras azules y la laxitud ligamentaria.

En 1833 Lobstein descubrió que en varios miembros de una - familia existe susceptibilidad a las fracturas denominándola co mo "Osteosatirosis"⁽¹³⁾. El término Osteogénesis imperfecta -- fue usado por Vrolik en 1849 refiriéndose a un padecimiento he- reditario con predisposición a las fracturas y deformidades es- queléticas.⁽¹¹⁾

Adair Dighton⁽¹⁾ en 1912 descubrió la hipoacusia asociada con huesos frágiles y escleras azules. Bauer en sus investigaciones realizadas publicó en 1924⁽⁶⁾ que los cambios óseos -- eran causados por una función osteoblástica alterada dando por resultado una estructura ósea irregular e inmadura, combinada con una matriz ósea deficiente sobre la base de una colágena - anormal. Posteriormente en 1940 él mismo, propuso un desorden mesenquimatoso y generalizado como causa de O.I. En general se ha descrito una incidencia de uno en 40 000 recién nacidos⁽²⁶⁾, sin distribución racial manifiesta y algo más frecuente en la - mujer.

c) Clasificación general

Debido a la heterogenicidad genética en la O.I se han pro puesto diversas clasificaciones. Looser en 1949 dividió a este padecimiento en 2 grupos: (14,13,26).

- 1.- O.I. Tarda: Autosómica dominante a su vez se divide en - forma grave y leve.
- 2.- O.I. Congénita: es en general una forma grave y letal.

Recientemente Sillence y colaboradores relacionaron hallazgos clínicos y radiológicos de pacientes con O.I. y los agrupa ron en 4 grupos: Tabla 1.

Esta clasificación fue aceptada en el 7° Congreso Interna cional de Genética humana y actualmente se utiliza, 1988⁽¹⁹⁾.

T A B L A 1

CLASIFICACION DE SILLENCE Y COLABORADORES⁽¹⁹⁾

Tipo	Características	Herencia
I	Fragilidad ósea (variable desde ninguna o moderada) escleras azules (toda la vida) Disminución auditiva presenil o historia familiar	A D
II	Letal perinatal. Extrema fragilidad ósea, muerte en el parto o período neonatal, costillas arrosariadas	AD o AR
III	Fragilidad ósea moderadamente grave, escleras normales (azules en la infancia). Deformidad grave de huesos largos y columna vertebral generalmente no letal en el R.N. Variables clínicas y fenotipos radiológicos.	AR
IV	Fragilidad ósea, con escleras normales (azules en la infancia) deformidad grave de huesos largos y de la columna vertebral.	AD

AD: Autosómica Dominante

AR: Autosómica Recesiva.

d) Cuadro clínico y radiológico.

Osteogénesis Imperfecta Tipo I.

Su patrón de herencia es autosómico dominante y se caracteriza por osteopórosis que conduce a fragilidad ósea anormal, escleras azules por toda la vida, hipoacusia conductiva presenil. Otras características incluyen hipermovilidad articular, deformaciones esqueléticas y una alta frecuencia de arco senil prematuro. Se le ha llamado Síndrome de Hoeve's y Trias Fragilitis Ossium.

Tiene una incidencia de 1 : 30 000 afectados aproximadamente⁽¹⁶⁾.

- Se subclasifica en tipo:
- A Forma más frecuente en la cual -- los dientes son normales.
 - B Con la presencia de Dentinogénesis Imperfecta, en este tipo de -- fracturas son más frecuentes y -- por lo tanto se afecta más la talla.

Cabe mencionar que la Dentinogénesis Imperfecta, afecta -- más la capa de dentina de los dientes y se observa constriction y obliteración del espacio pulpar, clínicamente los dientes tienen un color azul grisáceo o café, y son mucho menos -- resistentes al uso normal, se afectan más los dientes temporales que los permanentes. Los incisivos inferiores, los primeros en hacer erupción son afectados de manera más grave⁽²⁶⁾.

Los términos de Dentina Opalescente hereditaria, hipoplasia hereditaria de la dentina se han utilizado cuando se afecta un solo diente.

Las fracturas pueden estar presentes al nacimiento en el 10% de los casos o comenzar en la infancia o la niñez, disminuyendo la frecuencia en la pubertad.

En la O.I. Tipo I la deformidad ósea no es tan grave como en el tipo III ó IV la talla y el peso al nacer son normales, la talla baja es de inicio postnatal variando entre la 3a y la 5a. percentila.

Las alteraciones auditivas pueden ser de tipo conductivo sensorial o mixto, se ha observado que la hipoacusia aumenta con la edad y que es más frecuente la de tipo conductivo en pacientes jóvenes⁽¹⁹⁾.

Se ha descrito de manera ocasional⁽¹⁹⁾ alteraciones cardiovasculares, siendo las más frecuentes prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica, regurgitación aórtica y mitral las cuales son en la mayoría de los casos asintomáticos.

Como hallazgos radiológicos destacan la osteopórosis generalizada, corticales delgadas, evidencia de fracturas previas y formación de callo óseo normal o exuberante. Sin embargo, estos datos no son específicos ya que se describen en otros tipos de O.I.

Por los estudios moleculares se han descrito un aumento en

la colágena tipo III⁽¹⁵⁾,

Osteogénesis Imperfecta Tipo II

Tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, es desde el punto de vista clínico y bioquímico heterogéneo, y está caracterizado por fragilidad ósea extrema que conduce a la -- muerte intrauterina o en la infancia temprana. Estos pacien-- tes tienen talla baja así como peso bajo al nacimiento, poca osificación del cráneo, huesos wornianos a la palpación, la -- apariencia facial es típica, la cara es triangular con hiper-- telorismo, desproporción cráneo-cara, micrognatía, nariz pe-- queña, las escleras son azules toda la vida.

Los miembros inferiores son cortos y las caderas se en-- cuentran en abducción y rotación externa, curvados y defor-- mes.

Se han subclasificado en 3 tipos según los hallazgos ra-- diológicos:⁽⁹⁾

- A: Costillas arrosariadas, huesos largos anchos son cortos y deformes. Muerte perinatal frecuente, Hidropsis Fetalis.
- B: Costillas con rosario incompleto huesos largos anchos, cor-- tos y deformes.
Costillas con pocas o ninguna fractura.
Muerte perinatal variable pueden sobrevivir varios años.
- C: Costillas adelgazadas y huesos largos con diáfisis delga-

das con múltiples fracturas, bajo peso al nacer, muerte perinatal o durante el parto.

En todos los subtipos los huesos de la cara y cráneo están pobremente osificados. Por estudios moleculares se ha descrito una disminución en la colágena tipo I en relación al tipo III y se detectó una delección de aproximadamente 500 pares de bases en el gen proalfa (1)1 (23).

Osteogénesis Imperfecta Tipo III o Deformante Progresiva.

Su patrón de herencia es autosómico o recesivo. La deformidad ósea es grave y lleva múltiples fracturas, es progresiva y grave sobre todo en cráneo, columna vertebral y huesos largos.

Al nacimiento se presentan fracturas y talla baja en la mitad de los casos y todos tienen numerosas fracturas en los primeros años de vida, los sitios más comunes son las costillas y los huesos largos.

Se ha descrito una xifoescoliosis en la infancia, grave y está presente en la mayoría de los sobrevivientes púberes. Las escleras aunque discretamente azules al nacimiento, se aprecian normales con la edad, la dentinogénesis imperfecta se presenta usualmente.

Radiológicamente además de la osteopenia importante, el

cráneo está bien osificado, las suturas y fontanelas son amplias y con múltiples huesos wormianos. Las costillas muestran numerosas fracturas, pero no están arrosariadas, los huesos largos pueden verse en forma de acordeón pero generalmente existe deformidad en angulación por las múltiples fracturas^(11,20).

Por estudios a nivel molecular se ha demostrado que la colágena tipo I está formada por 3 cadenas alfa α (1) I.⁽¹⁶⁾

Osteogénesis Imperfecta tipo IV

Su patrón de herencia es autosómico dominante con la presencia de osteopenia y fragilidad ósea variable, las escleras son normales o azuladas al nacimiento pero generalmente son normales en la vida adulta.

En la cuarta parte de los pacientes se presentan fracturas en el período neonatal con marcada disminución en la pubertad y vida adulta, estas fracturas consolidan normalmente como en el tipo I.

Existen varias diferencias con el tipo I de O.I. Por ejemplo en el tipo IV no existe tendencia a la epistaxis o contusiones, las escleras al nacimiento son azuladas y posteriormente normales. Se menciona que la frecuencia de la hipoacusia es menor que el tipo I. No se ha encontrado evidencia de que el tipo IV tenga más fragilidad ósea que el tipo I.

En la O.I tipo IV se desarrollan deformidades en los -

huesos largos y ocasionalmente en columna vertebral y es frecuente la talla baja postnatal.

En algunos casos graves el fenotipo se superpone al tipo III de 0.1 y es difícil diagnosticarlo clínica y radiológicamente, se ha subdividido en 2:

A: Dientes normales

B: Con Dentinogénesis Imperfecta

Radiológicamente se han encontrado grados variables de osteopenia, corticales adelgazadas, deformidades variables en huesos largos como arqueamiento o angulación comúnmente observados^(11,20). La consolidación de las fracturas es normal. Los huesos wormianos están presentes y son abundantes en la mayoría de los casos.

Por estudios moleculares se ha descrito un defecto a nivel de cadena pro- alfa (2).⁽²⁵⁾.

c) Colágena y Genes

Con base en estudios histológicos y bioquímicos de casos de Osteogénesis imperfecta, se ha podido percibir que existen alteraciones cuanti y cualitativas en la formación de colágena; como responsables del síndrome en cuestión. La colágena es una proteína rica en glicina y su estructura semeja un triple hélix enrollado de cadena de polipéptidos, en el cuerpo humano se encuentran 4 tipos, pero el tipo I comprende el 90%

de la colágena corporal y se encuentra en hueso, piel, tendones y otros tejidos conectivos⁽¹⁷⁾.

La colágena tipo I es heteromérica y consiste en 2 cadenas a 1 (1) y una a 2 (1). La síntesis de colágena es extraordinariamente compleja y es fácil apreciar que muchos errores pueden aparecer en diversos puntos de este proceso.⁽¹³⁾

Hay dos principales vías para determinar la naturaleza exacta del defecto, causando un tipo particular de O.I. : primero la ejecución directa de un análisis bioquímico de colágena en individuos afectados y segundo el uso de técnicas genéticas para identificar el gene responsable de la anomalía y eventualmente determinar la naturaleza de la misma.

Sykes en estudios de movilidad electroforética de la colágena digestiva de la piel, muestran que el cociente del tipo I colágena a tipo III está reducido en la Osteogénesis Imperfecta⁽²⁴⁾.

Las mutaciones de los genes de colágena pueden ser 2 tipos: incluidos y excluidos, pueden presentarse aislados y en algunos casos ambos tipos de mutación⁽²⁷⁾. La mutación incluida se cree que es la responsable de ciertas variantes perinatales de O.I.⁽¹³⁾.

f) Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico en todos los períodos de la vida de la --

de la O.I. deberá estar basado en las características clínicas y radiológicas y sobre todo en la realización detallada del interrogatorio^(26,17). Smith⁽²³⁾ refiere que el diagnóstico diferencial varía según la edad, y los auxiliares diagnósticos son diferentes en cada entidad. Por ejemplo:

Infancia	: Síndrome del niño maltratado, Sífilis congénita, Enfermedad de Caffey's. Picnodisostosis, Osteopetrosis.
Niñez	: Osteoporosis Idiopática Juvenil, Displasia fibrosa.
Adulta	: Osteoporosis Postmenopáusica.

g) Complicaciones

Se reportan como las más frecuentes: Platibasia, osteosarcoma^(9,20,13) alteraciones cardiorrespiratorias por fracturas costales y otras muy raras como la lesión medular⁽²⁸⁾.

h) Pronóstico

La historia natural de la O.I. depende del tipo de enfermedad, la sobrevida varía desde la muerte durante el parto a longevidad normal, aproximadamente 5a a 7a década de la vida.⁽²³⁾

En casos graves ocurre muerte intrauterina debida a falta de integridad esquelética suficiente para proteger órganos vi-

tales; en casos moderados o leves pueden tener una excelente oportunidad de ambulación o en casos severos utilizar silla de ruedas. La principal causa de muerte en estos casos es debida a enfermedad cardiopulmonar.⁽¹⁰⁾

Los padres de los niños con O.I. tienen temor de conocer la sobrevida, las necesidades futuras y el pronóstico para la independencia en su vida. Sin embargo se tiene la obligación de informar detalladamente el pronóstico según el tipo de enfermedad.^(17,13)

i) Problemas médicos.

En relación a las alteraciones mencionadas, los niños con Osteogénesis Imperfecta cursan con episodios frecuentes de infecciones de vías respiratorias⁽²³⁾; por otra parte en etapa de crecimiento aumenta notablemente la gravedad de las deformaciones vertebrales pudiendo afectar el sistema cardiorrespiratorio. En los pacientes que presentan dentinogénesis imperfecta, las extracciones dentales por fragilidad ósea pueden complicarse con fractura de mandíbula o de alveolos o luxación de mandíbula.^(10,23)

La hipoacusia conductiva se ha relacionado con O.I.⁽¹⁰⁾ independientemente de presentar escleras azules o normales; el tipo conductivo es el más frecuente⁽²³⁾, pero también se ha encontrado el sensorineural, recomendando un examen periódico

para su detección oportuna.

j) Consejo Genético

El consejo genético en familias de niños con O.I. es un aspecto esencial e idealmente se da información a la familia sobre la perspectiva en embarazos futuros y el pronóstico de niños afectados.

El consejo genético en algunos casos es extraordinariamente difícil por la alta incidencia de casos esporádicos y la falta de pruebas de laboratorio para identificar el índice del caso, así como la falta de pruebas de diagnóstico prenatal confiables y la falta de técnicas diagnósticas para detectar portadoras.

La nomenclatura y clasificación de Sillence son usados frecuentemente por los clínicos, ya que incluye entre otras cosas las características fenotípicas.

La forma de herencia recesiva de la O.I. no tiene historia familiar y son usualmente descritas como mutaciones nuevas, pero ciertamente presentan problemas en el consejo prenatal.

En general los tipos I y IV son dominantes y relativamente presentan poca dificultad en el consejo y riesgo de recurrencia.

El tipo III de la clasificación de Silience es autosómico recesivo, está acompañado de deformidades severas y no es letal en el recién nacido, pero es un problema en el diagnóstico y consejo familiar. Se recomienda en caso necesario el examen radiológico y por ultrasonido del feto, si se diagnostica que el feto está afectado se propone a los padres la terminación del embarazo.

Por la alta incidencia de casos esporádicos, o mutaciones de novo muchas veces no se puede tipificar adecuadamente la O.I. al nacimiento proponiéndose un seguimiento genético.

Es importante mencionar que los jóvenes con O.I. al llegar a la pubertad se deben aconsejar acerca del riesgo de embarazo siendo imperativa la información sobre la sexualidad y los anticonceptivos. (13, 23)

k) Tratamiento

Constantemente se ha investigado desde su descubrimiento el tipo de tratamiento en la Osteogénesis Imperfecta, pero el desconocimiento de la etiología es una limitante muy importante.

Se ha intentado mejorar las condiciones óseas mediante tratamiento medicamentoso sistémico (Vitamina D, Fluoride, Calcitonina, hormonas gonadales) sin obtener buenos resultados^(2,17,3).

El tratamiento de tipo rehabilitatorio debe incluir medi-

das para evitar que se establezca el círculo vicioso: osteoporosis por desuso — fractura — inmovilización; éste deberá incluir movilizaciones, ejercicio, férulas y órtesis, siendo diferentes para cada caso y para cada tipo de O.I. Algunas veces las deformidades son tan importantes, que el tratamiento quirúrgico es imperativo, teniendo que realizar osteotomías para alineación o para reducción de las fracturas, instrumentación de columna vertebral, entre las más comunes.

Como ya se mencionó anteriormente la valoración audiológica, deberá ser anual para detectar alteraciones en la audición y así otorgar un tratamiento oportuno.

Como ya nos hemos podido percatar el manejo en este tipo de pacientes, requiere ser multidisciplinario incluyendo las valoraciones genética, audiológica, rehabilitatoria, odontológica y ortopédica entre otras.

Se ha mencionado por numerosos autores (9,19), que el pronóstico y tratamiento de estos pacientes depende principalmente del tipo de O.I. diagnosticada, así como la oportunidad del mismo, repercutiendo sobre todo en el curso de la enfermedad.

II.- MATERIAL Y METODO

a) Objetivo

Caracterizar desde el punto de vista clínico y radiológico a los pacientes con Osteogénesis Imperfecta y en base a las diferencias establecidas, clasificarlos en los 4 tipos de dicha entidad.

b) Tipo de Estudio

Estudio de Corte Epidemiológico en su modalidad de perfil de demanda, transversal.

c) Procedimiento

Se evaluó clínica y radiológicamente a 8 de los 9 pacientes con el diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta, provenientes de la consulta externa del Centro de Rehabilitación Zapata del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (D.I.F.) que asistieron durante el período 1980-1990, población total vigente hasta la fecha.

El estudio clínico incluyó: historia clínica y exploración física completa del paciente.

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

A todos los pacientes se les realizó valoración genética, audiológica y odontológica.

III.- RESULTADOS

Durante el período comprendido de Mayo de 1980 a Diciembre de 1990, se registraron 9 casos de O.I., uno de los cuales estaba clasificado y el resto no; se tipificaron de acuerdo a la clasificación de Sillence, obteniéndose los siguientes resultados:

TIPOS DE O.I.	No. DE CASOS
IA	1
III	4
IV A	1
No clasificados	2
	<hr/>
TOTAL	8

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO 1

Paciente femenina de 12 años de edad, fue subclasificada en tipo IA por presentar dientes normales, escleras azules durante toda la vida, audición normal, presentando desde el nacimiento hasta la fecha 20 fracturas sobre todo en extremidades pélvicas las cuales muestran una deformidad evidente; la última fractura se presentó a los 11 años de edad.

El caso corresponde a una mutación de novo, con un promedio de edad paterna al nacimiento de 36 años. Se refirió un retraso en el desarrollo psicomotor sobre todo en el área de -

motor grueso.

A la exploración física presenta talla y peso por debajo de la percentila 3, deformidad en tórax (excavatum) en columna vertebral (rotoescoliosis) con importante deformidad y disminución de la fuerza muscular en extremidades pélvicas.

Se le realizó estudio radiológico y los resultados se resumen en la tabla (II).

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO II

No se encontró ningún caso.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO III

De los 4 pacientes, 3 correspondieron al sexo femenino y uno al sexo masculino; presentan una edad promedio 8.5 años (rango 5-14 años).

Todos presentaron escleras discretamente azules en la actualidad, coloración que con la edad se ha ido normalizando. La dentinogénesis imperfecta se presentó en 3 casos y uno con coloración normal de los dientes, todos los casos bajo control odontológico.

Al examen audiológico en el 50% de los casos la audición fue normal y el resto presentó hipoacusia de tipo conductivo.

La primera fractura en los 4 casos se presentó antes de los 14 meses de edad, en un caso al nacimiento, el promedio de fracturas fue de 22.7 (rango 7-59) con predominio de presentación en extremidades pélvicas. El rango de presentación de última fractura varía entre los 5 y 14 años de edad.

En una paciente se encontró antecedente de O.I. en un hermano mayor finado a los 4 años de edad probablemente correspondía a un tipo III de O.I.; el resto de los casos corresponden a mutaciones de novo, con promedio de edad de los padres al nacimiento de 22.7 años (rango 16-30 años), se refiere un retraso en el desarrollo psicomotor sobre todo en el área de motor grueso.

Clínicamente en todos los casos la talla y peso se encontraron por debajo de la percentila 3.

Las deformidades más importantes se detectaron en tórax, columna vertebral y huesos largos. Todos los casos presentaron "pectum carinatum" corto; la mitad de los casos presentaba desviación lateral y anteroposterior importante de la columna vertebral. En los pacientes menores a los 6 años (50% de los casos) no se encontraron desviaciones de la columna vertebral, sin embargo las deformidades de los cuerpos vertebrales en los estudios radiográficos eran importantes.

Por lo que respecta a las extremidades existe disminución

de la fuerza muscular y deformidad importante de extremidades -
pélvicas (cortos e incurvados) y en un 75% de los casos "genu -
valgo" (un caso no se pudo valorar por presencia de yeso tipo
Callot).

Los hallazgos radiológicos se resumen en la tabla (II).

OSTEOGENESIS IMPERFECTA TIPO IV

Paciente masculino de 17 años de edad, se subclasificó -
en tipo IV A por presentar dientes normales, el color de las
escleras ha sido normal desde el nacimiento.

En el examen radiológico se reporta hipoacusia conducti-
va media y en el izquierdo una hipoacusia superficial conducti-
va.

Este paciente es uno de los 2 que menor número de fractu-
ras ha presentado en total 7 todas en ambos fémures, siendo -
la primera de ellas a la edad de 18 meses y la última a los 15
años.

Corresponde a una mutación de novo con promedio de edad
paterna al nacimiento de 26 años, y refiere un desarrollo, --
psicomotor normal, es el único paciente que deambula actual--
mente.

Clínicamente presenta talla baja así como peso por deba-
jo de la percentila 3; los fémures son los más deformados, --

aunque se encontró una exostosis radiocubital superior correspondiendo probablemente a un callo óseo. La fuerza muscular - en general se encuentra discretamente disminuida en miembros - inferiores, es normal en extremidades torácicas.

CASOS DE O.I. NO CLASIFICADOS

CASO 1.- Paciente del sexo femenino de 12 años de edad, presenta color normal de las escleras desde el nacimiento y denticogénesis imperfecta la cual se encuentra bajo control odontológico.

El estudio audiométrico fue normal en ambos oídos.

Presenta al nacimiento fracturas en ambos fémures, los sitios de fracturas además de los anteriores han sido los húmeros en total 27 el mecanismo de lesión se refiere que ha sido la movilización brusca, la última fractura la presentó durante el período de realización del estudio.

No existe antecedente en ninguno de los padres correspondiendo a una mutación de novo, con edad promedio de los padres al nacimiento de 24 años.

Se refiere retraso en el desarrollo psicomotor importante sobre todo en el área de motor grueso.

Al examen físico presenta talla y peso por debajo de la -

percentila 3, deformidades importantes en huesos largos, tórax y columna vertebral, en los 2 últimos "pectum carinatum" y desviación lateral de la columna lumbar.

La deformidad en los huesos largos es muy severa presentando huesos cortos e incurvados.

Es importante mencionar que no se contó con un estudio radiológico completo, ya que la madre se negó a la toma de radiografías y fotos médicas y sólo se contaba con estudios previos de extremidades torácicas y pélvicas, así como de tórax. Es la única paciente que demuestra alteraciones en los pares craneales (III Estrabismo de ojo derecho). Los resultados del estudio radiológico se muestran en la tabla (II).

CASO 2.- Paciente femenina de 18 años de edad, que presenta escleras azules desde el nacimiento hasta la actualidad y dentición imperfecta desde la primera dentición, el estudio audiométrico reporta una hipoacusia conductiva leve bilateral.

Se refiere fracturas de cráneo al nacimiento, en total ha presentado 9 fracturas, con mayor frecuencia en huesos largos pero también en cráneo, la última fractura la presentó a la edad de 14 años.

Este caso corresponde a una mutación de novo, con edad paterna promedio al nacimiento de 24 años; y al interrogatorio refieren un retraso en el desarrollo psicomotor más importante

en área de motor grueso, como en la mayoría de los otros casos.

Actualmente presenta talla y peso muy por debajo de la -- percentila 3, las extremidades torácicas son cortas presentando actualmente fractura de húmero derecho no consolidada con de formidad en incurvación.

Las extremidades pélvicas muestran deformidad severa sobre todo en ambos fémures, los cuales son cortos y bulbosos, - tibia y peroné son cortos con deformidad en incurvación. Pre-- senta "pectum carinatum" y rotoescoliosis dorsal derecha, lum bar izquierda estructurada. Es la única paciente que presenta hernia umbilical.

Los resultados de estudios radiológicos se resumen en la tabla (II).

Aspectos generales.

En forma general encontramos datos que sobresalen de manera importante y son:

- a) En ningún paciente se encontraron complicaciones neurológicas ni cardiorrespiratorias, a pesar de que en algunos casos presentaban deformaciones graves de columna vertebral y tórax.
- b) La primera fractura en todos los casos se presentó al nacimiento o durante los primeros 14 meses de vida, siendo el sitio más común y presente en todos los casos el fémur representando el 67% de todas las fracturas.
- c) Sólo un paciente deambula en la actualidad sin ayuda de ningún aparato ortésico, correspondiendo al tipo IV; existe otro caso de una paciente de tipo III que actualmente se encuentra fracturada, motivo por el cual no camina, pero cuando no lo está deambula sin ayuda ortésica.
- d) El resto de los casos han dejado de caminar en promedio a la edad de 5 años, algunos casos nunca lo hicieron.
- e) En ningún caso se encontró antecedente de fractura o deformidad clínica y radiológica en manos y pies.

IV. DISCUSION

La Osteogénesis Imperfecta está contemplada por la clasificación Internacional de los Transtornos Constitucionales del hueso, dentro de las Osteocondrodisplasias. Por ser el Centro de Rehabilitación Zapata del Sistema Nacional D.I.F. un sitio de concentración de pacientes con estos tipos de patologías, motivó el estudio clínico y radiológico en los pacientes con dicho diagnóstico, para clasificarlos en base a los hallazgos descritos por Sillence y cols. (19).

En cuanto al tipo I de O.I. en oposición a lo descrito en la literatura^(19,11) como el tipo más frecuente, en este estudio ocupó el 3er. lugar de presentación con una frecuencia de 12.5% incluyendo el grupo de los no clasificados. Esto pudiera deberse a que esta paciente presenta una gran deformidad de extremidades pélvicas por el número considerable de fracturas presentadas desde el nacimiento, motivo por el cual no fue posible que ingresara a una escuela regular, ya que como consecuencia no deambuló después de los 4 años, y dado que el centro cuenta además de la atención médica con una escuela con características arquitectónicas adecuadas para éste y otros tipos de pacientes, ella formó parte del estudio.

Sin embargo este único caso de subclasificó en el tipo más frecuente del tipo I por presentar dientes normales y las características físicas y radiológicas descritas por Sillence.

La edad de los padres al nacimiento de la paciente, en este caso considerada como mutación de novo fue de 36 años y de acuerdo a lo descrito por otros autores⁽⁴⁾ al parecer existió influencia de la edad paterna.

En relación al tipo II de O.I., debido a que el centro de rehabilitación no forma parte de una unidad hospitalaria y que se capta secuelas y no padecimientos agudos, es muy factible que éstas hayan sido las razones, por las cuales no se encontraron casos de O.I. tipo II; ya que esta forma es letal provocando la muerte intrauterina o en la infancia temprana (hasta 4 semanas)⁽¹⁹⁾.

Por lo que respecta al tipo III de O.I. en este estudio fue el tipo más frecuente, ocupando el 50% de los casos incluyendo los no clasificados, esta situación puede tener la siguiente explicación:

Todos los pacientes presentan una deformidad importante en columna vertebral y extremidades pélvicas; todos son niños que no lograron la deambulacion y que si lo hicieron fue por muy poco tiempo (excepto en un caso); además el coeficiente intelectual en esta patología no se afecta^(19,23,9) y por lo tanto su desempeño escolar no se encuentra dañado, luego entonces estos niños a pesar de sus deficiencias físicas necesitan recibir educación normal.

Existen en México muy pocos lugares que además de poder otorgar educación tanto normal como especial cuenten con asesoría médica y psicológica como es el caso del Centro de Rehabilitación Zapata, motivo por el cual posiblemente se concentró este tipo de pacientes.

En un solo caso se encontró antecedente de O.I., en un hermano de la paciente propósito y probablemente correspondió a un tipo III de O.I.; el resto de los casos fueron mutaciones de novo, describiéndose una herencia autosómica recesiva para este tipo^(19,23).

Como hallazgos importantes en la exploración física, se encontró en la mitad de los casos, una gran deformidad de la columna vertebral, debido principalmente a la gran disminución de la densidad ósea, alterando las fuerzas de compresión y distracción que actúan sobre los cuerpos vertebrales en crecimiento acompañándose secundariamente de cambios estructurales de la caja torácica, como la describen Tadjan⁽²⁶⁾ y otros autores^(19,17). A causa de la rotación y cambios de traslación en las vértebras dorsales, las costillas del lado convexo se desplazan hacia atrás, y en el lado cóncavo hacia adelante, lo que produce prominencia de la parte anterior del tórax y del pecho. El esternón además entra en rotación sobre un eje vertical, como respuesta al cambio de posición de las costillas, pudiéndose manifestar clínicamente como "péctum carinatum". Estas alteraciones incrementan progresivamente con la edad^(14,10).

Cabe mencionar que el "pectum carinatum" se presentó en todos los pacientes, en grado menor en los pacientes preescolares, aún en ausencia de escoliosis y en grado mayor en los niños de 10 y 14 años con escoliosis clínica y radiológica. En todos los casos se presentaron alteraciones radiológicas (platispondilia, vértebras en "Reloj de arena") en todos los cuerpos vertebrales.

Las deformidades en los huesos largos son similares a lo descrito por otros autores⁽²³⁾ y como lo observa y describe Falvio⁽¹²⁾ las fracturas de las extremidades pélvicas fueron más frecuentes que la de las extremidades torácicas, y especialmente en el fémur en relación con tibia y peroné, el cual clínica y radiológicamente mostró mayor deformación.

Un hallazgo clínico importante encontrado en 3 de los 4 casos (en uno no fue posible valorarlo por la presencia de yeso tipo (Callot) fue el genu valgo, el cual no se encontró descrito en la bibliografía consultada.

El tipo IV de O.I. representó el 12.5% de los casos, el cual se subclasificó como IV A, presentando clínica y radiológicamente características similares a lo descrito por Sillence.

Es el único paciente que realiza la marcha probablemente porque es el que menor número de fracturas ha presentado, limitándose a ambos fémures.

Desde el punto de vista genético corresponde a una mutación de novo con herencia autosómica dominante.

Clínica y radiológicamente las deformidades se limitan a ambos fémures, es el paciente que presenta menor grado de osteoporosis, y, tal como lo describe Sillence, los huesos worianos son un hallazgo relevante.^(16,9).

CASOS NO CLASIFICADOS

Caso 1.

Este caso inicialmente se pensó, que podría tratarse de un tipo III de O.I. por la deformidad importante en huesos largos, principalmente en extremidades pélvicas, pero la presencia de escleras normales desde el nacimiento y la poca afectación a la columna vertebral, nos hace dudar de la clasificación.

Aunado a lo anterior, la madre se negó rotundamente a que se tomaran placas radiológicas a la paciente, y sólo contamos con radiografías anteriores de su niñez. Probablemente si la madre accediera a que se realizara una valoración radiológica actual podríamos orientarnos hacia un tipo.

Caso 2.

Inicialmente debido a la gravedad del cuadro clínico y radiológico fue considerada como un tipo II de O.I., sin embargo actualmente cursa el final de la segunda década de la vida, lo que descarta su clasificación inicial, ya que a pesar de la larga estancia que ha tenido en el centro, no se ha podido valorar adecuadamente, no estableciéndose un tipo definitivo.

Podría tratarse quizá de un tipo II que sobrevivió y debido a que desconocemos la evolución de dicho tipo, no podemos establecer comparación.

Aspectos Generales.

Respecto a los datos sobresalientes, se encontró talla baja (por debajo de la percentila 3) en todos los casos, como lo describen algunos autores⁽²⁸⁾ refiriendo como causa probable la disminución de la producción de matriz por células del tejido conectivo, aunque Bullogh⁽⁸⁾ demostró la contribución de la placa de crecimiento en el acortamiento de las extremidades, describiendo en la epífisis desorganización en el cartílago con respecto a la polarización y dirección de las células en maduración, además de disrupción en la fisis secundaria o traumatismo de fuerzas laterales compresivas.

La fascies triangular descrita en la inspección, fue encontrada en todos los casos, aunque no es específica de este padecimiento, se refiere más frecuente en el tipo III⁽¹⁹⁾. La protusión temporal y frontal contribuye, además del ablandamiento de los huesos craneofaciales.

El retraso en el desarrollo psicomotor referido en el 87.5% de los casos principalmente en el área de motor grueso, probablemente sea debido a la elevada frecuencia de fracturas las cuales producen largos períodos de inmovilización estableciéndose en varias ocasiones el círculo vicioso: osteoporosis por desuso -- fractura -- inmovilización; acompañándose además del resto de alteraciones secundarias como la atrofia y disminución de la fuerza muscular.

Como lo refieren varios autores^(19,13) en los casos en los que se demostró hipoacusia, fue de tipo conductivo, encontrándose en todos los casos, se menciona como secundaria a las alteraciones en el macizo facial y cráneo.

V. CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con el diagnóstico confirmado de O.I. deben evaluarse desde varios puntos de vista, incluyendo inicialmente el examen genético, rehabilitatorio, odontológico y audiológico.
- 2) Para establecer un tipo exacto de O.I. deben realizarse -- una historia clínica completa que incluya árbol genealógico y además valoración radiológica de cráneo, columna vertebral y huesos largos.
- 3) Cuando no existe duda respecto a la clasificación de un paciente podemos permitirnos realizar un asesoramiento genético, y quizá conociendo la evolución de las deformidades se podrá ofrecer más ayuda desde el punto de vista rehabilitatorio.
- 4) En los casos en los que existe duda de la clasificación -- serán los métodos bioquímicos y estudio de colágena los -- que establezcan el tipo de Osteogénesis Imperfecta.
- 5) De los 8 casos examinados, en 6 se estableció un tipo específico y en 2 casos restantes se sugirió la realización de estudios de colágena y bioquímicos que pudieran orientarnos hacia un tipo, aunque se refiere que en algunos casos no ha sido posible establecerlo.

TABLA II
HALLAZGOS RADIOLOGICOS

TIPO DE HALLAZGO	TIPO DE O.I.			NO CLASIFICADOS	
	I	III	IV	1	2
Osteoporosis	++	+++	+	+++	+++
H. Wormianos	+	+	++		++
Platispondilia	++	+++	A		+++
V. Relog arena	++	+++	-		+++
Costillas rectific.	++	+++	+		+++
Escoliosis	P	50% P 50% A	A		P
Húmeros cortos con deform. sable	+	NI	NI	+++	+++
Fémures cortos con deform. sable	++	+++	+	+++	+++
Ensanchamiento metáfisis	P	P	A	P	P
Adelgazamiento diáfisis	P	P	A	P	P

Osteoporosis : Leve (+), moderada (++) , severa (+++).

Huesos wormianos : Escasos (+), abundantes (++) .

Platispondilia : Leve (+), moderada (++) , severa (+++).

Vértabras en reloj de arena: Leve (+), moderado (++) , severo (+++).

Costillas rectificadas: Leve (+), moderada (++) , severa (+++).

Escoliosis: Presente (P), ausente (A)

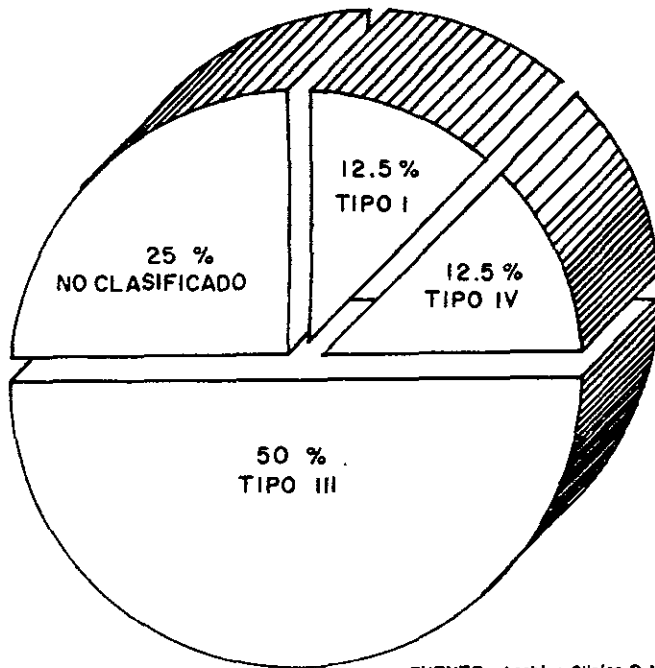
Húmeros y fémures cortos con deformidad en sable: leve (+), moderado (++) severo(+++)

Ensanchamiento de metáfisis: Presente (P), ausente (A)

Adelgazamiento de diáfisis: Presente (P), ausente (A)

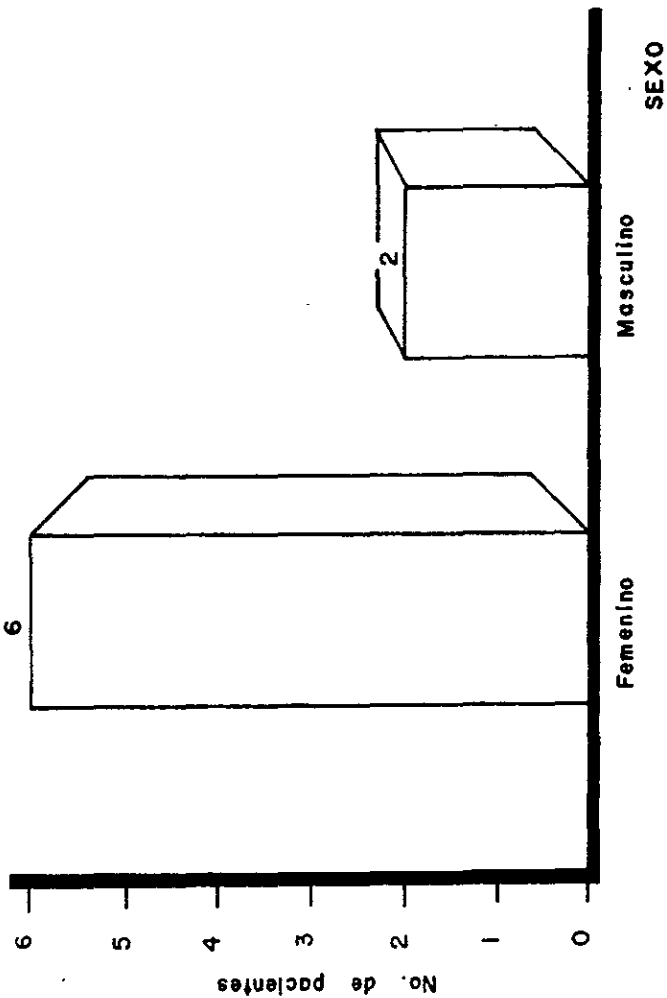
GRAFICAS DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIA

I.- DISTRIBUCION POR TIPO DE O.I.



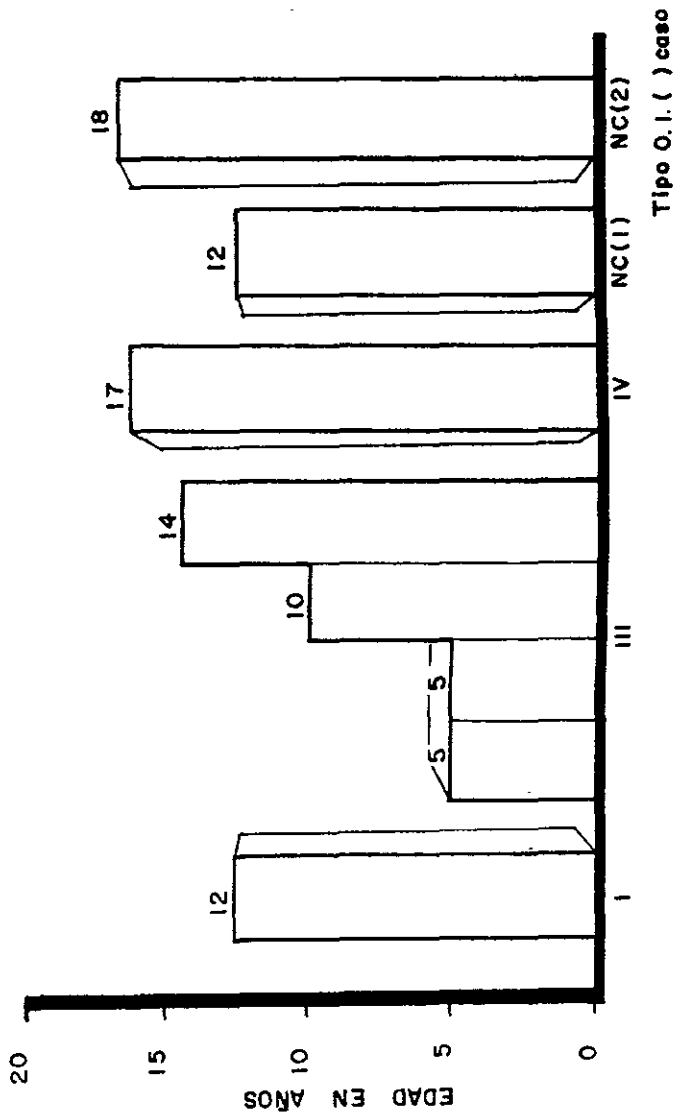
FUENTE: Archivo Clínico D. I. F.
Centro de Rehabilitación Zapato. *

2.- DISTRIBUCION POR SEXO



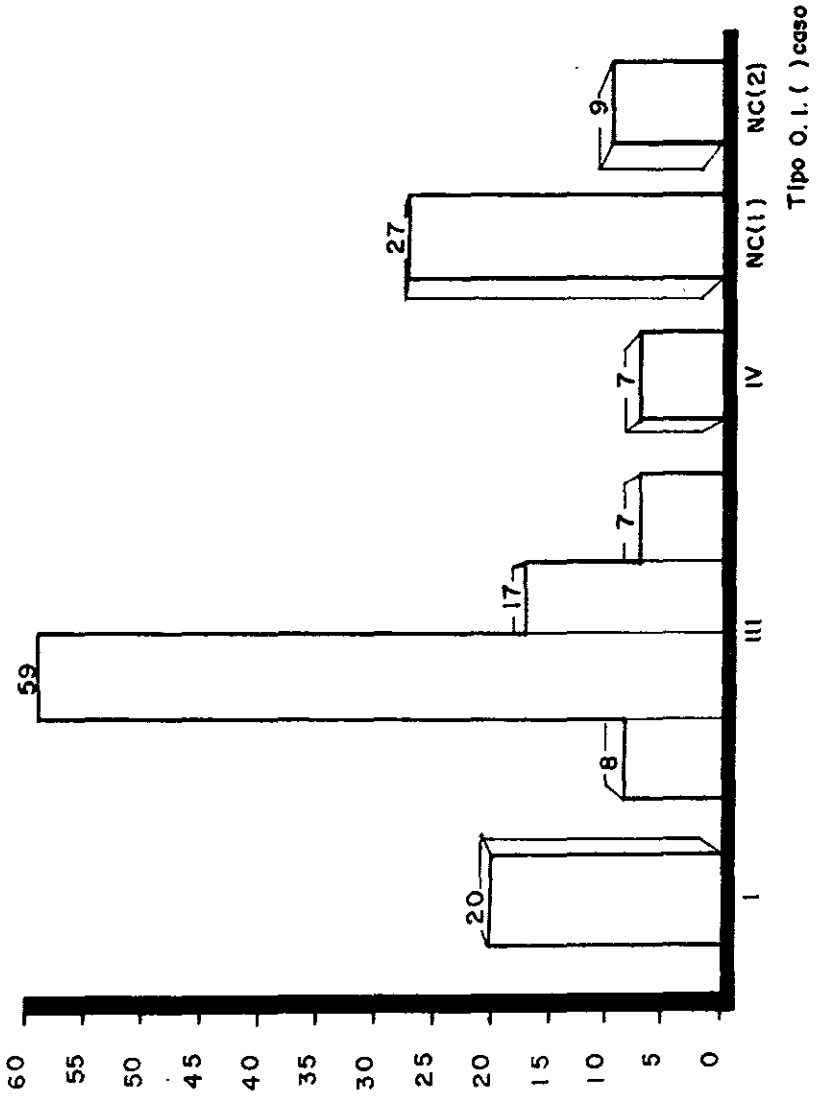
FUENTE: *

3.- EDAD POR TIPOS



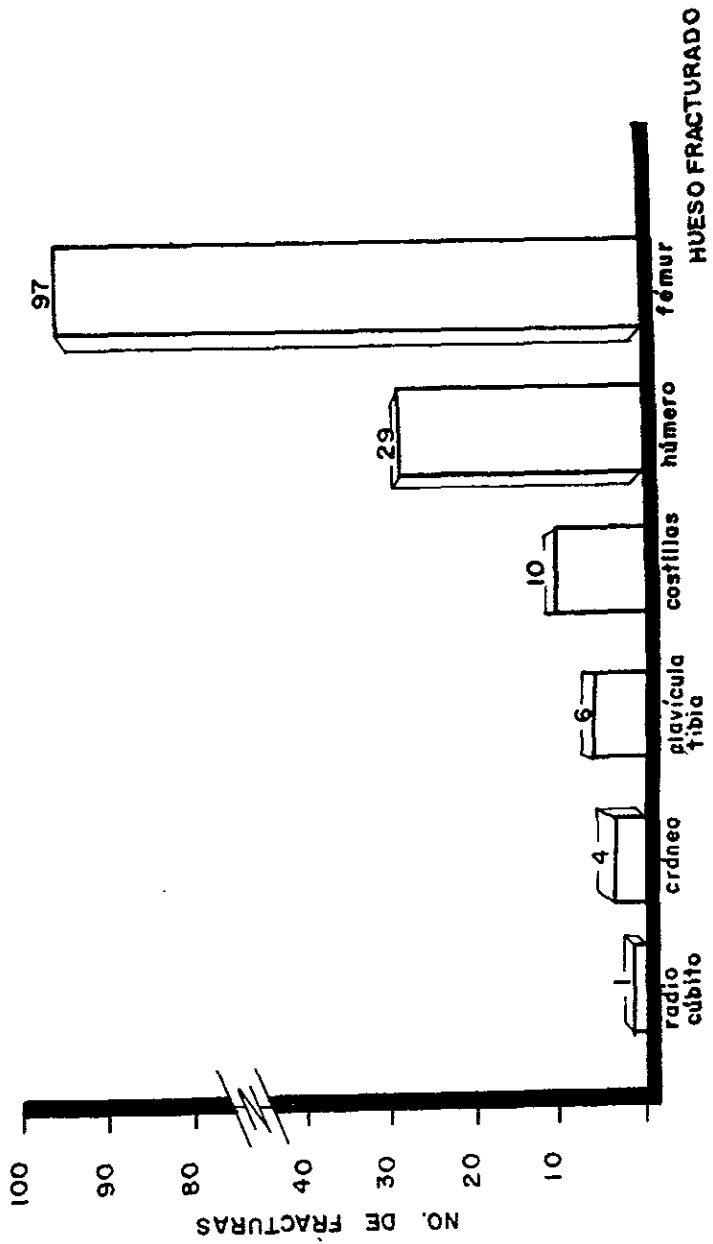
FUENTE: *

4. — FRACTURAS POR TIPOS



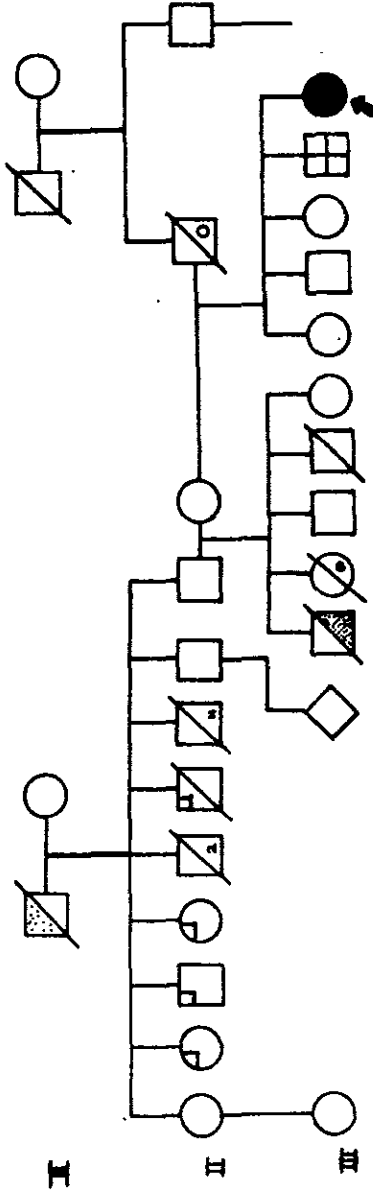
FUENTE: *

5.- HUESOS FRACTURADOS



FUNTE: *

O.I. TIPO IA
 FIG. I ARBOL GENEALOGICO
 MUTACION DE NOVO

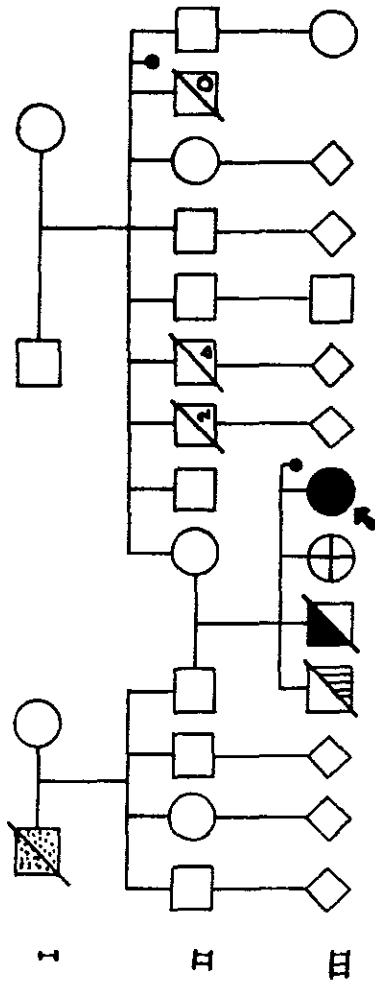


CASO No. 1

- | | | | | | |
|--|--------------|--|------------------|--|-----------------------|
| | CAUSA DESC. | | CAUSA DESC. | | CAUSA DESC. 2 m |
| | CA. GASTRICO | | B. N. M. II m | | HIPOACUSIA SEC OTITIS |
| | CAUSA DESC. | | PROB. B.N.M.-R.M | | C. CONVULSIVO |

O.I. TIPO III

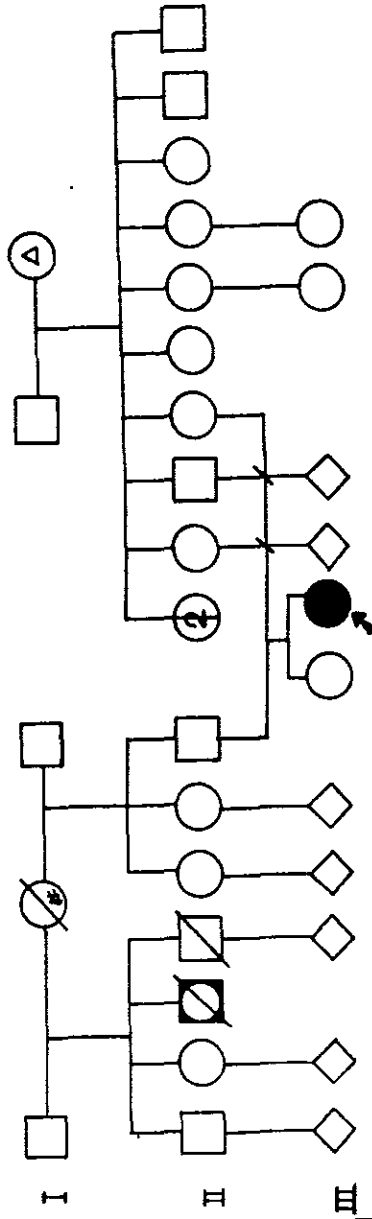
FIG. No. 2



CASO No. 1

- | | | | |
|--|----------------------------|--|---------------------|
| | COMPLICACIONES D. MELLITUS | | NAC. PREMATURO |
| | BRONCONEUMONIA 2ª | | O.I. PROB. TIPO III |
| | HOMICIDIO 23ª | | P.C.A. |
| | HOMICIDIO 21ª | | |

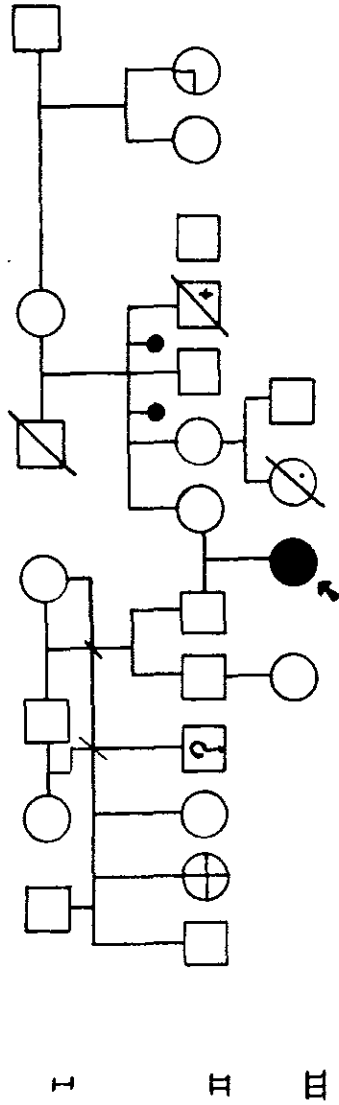
O. I. TIPO III.
 FIG. 3 MUTACION DE NOVO








CASO No. 2

-  ASESINADA
-  ARMA DE FUEGO 50g
-  INFERTILIDAD
-  D. MELLITUS II
-  PROB. NEUMONIA

Q. I. TIPO III
FIG. 4 MUTACION DE NOVO

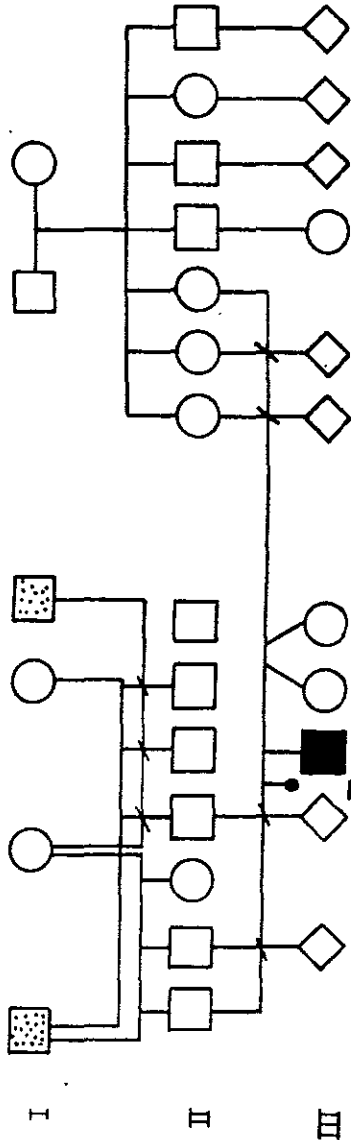


CASO No. 3

-  PROB. ANENCEFALIA
-  ESTRABISMO
-  C. CONVULSIVAS
-  BRONCONEUMONIA (B. N. M)
-  CIRROSIS HEPATICA

O. I. TIPO III.

FIG. 5 MUTACION DE NOVO

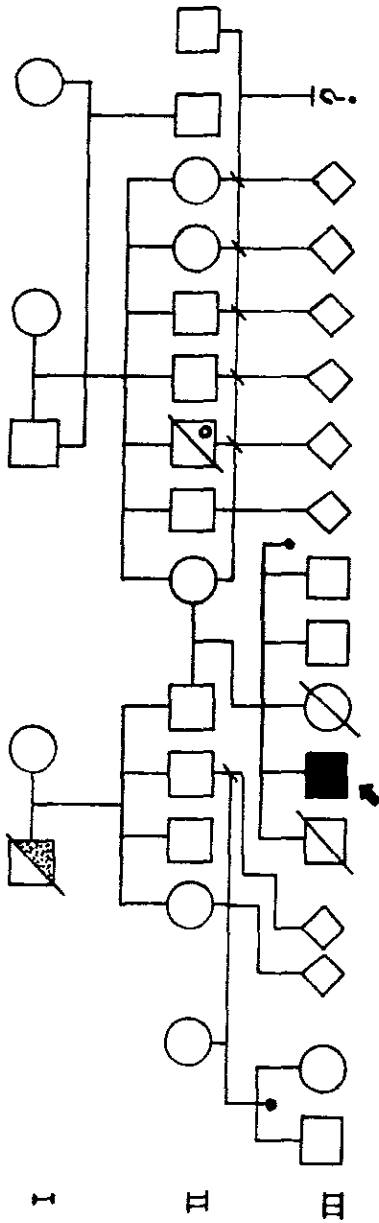


CASO No. 4

DIABETES D. MELLITUS

O.I. TIPO IVA

FIG. 6 MUTACION DE NOVO



COMPLICACION D MELLITUS 760



NEUMONIA 3m

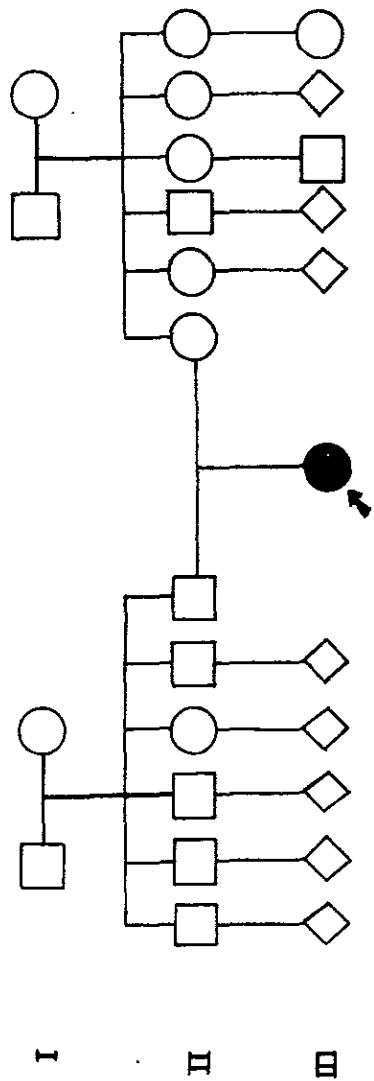


COMPLICACIONES CIRUGIA OIDO 400



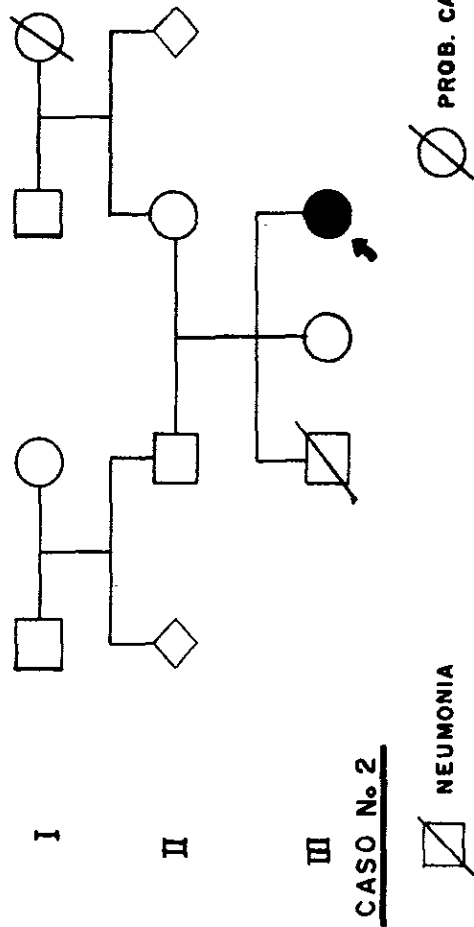
PARTO (CIRCULAR CORDON)

FIG.7 NO CLASIFICADOS
MUTACION DE NOVO.



CASO No 1

**FIG. 8 NO CLASIFICADOS
MUTACION DE NOVO .**



BIBLIOGRAFIA

- 1). Adair-Dighton, C.A: Four generations of blue sclerotics.
J. Ophtalmol. 10:188, 1912.
- 2). Albright, J.A: Manegement Overview of Osteogenesis Imperfecta. Clin. Orthop and Related Research 159. 80-87, 1981.
- 3). Albright, J. A: Systemic treatment of Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop and Related Research 159. 88-98, 1981.
- 4). Andrew, D. Carothers, Susan J. Mcallion and Colin R: Risk of dominant mutation in older fathers: Evidence from osteogenesis imperfecta. Journal of Medical Genetics. 23; 227-30, 1986.
- 5). Axmann, E.: Merkwurdige Fragilitat der Knochen ohne dyskrasischeals Kran Khafte Eigenthumlichkeit dreier geschwister. Ann. Ges. Heilk Jahrg. 4, 1+1: 58,1931.
- 6). Bauer, K.H: Ueber Osteogenesis Imperfecta. Dtsch. Zschv. Chir. 154:166, 1920.
- 7). Bleck, E.E.: Nonoperative treatment of Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop and Related Research. 159:112-22 1981.
- 8). Bullough, D.A. Dandson D.D: the morbiel anatomy of the skeleton in Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop 159:42, 1981.
- 9). Cantú C. Osteogenesis Imperfecta. Tesis Recepcional INP-UNAM. México D.F. 1989.

- 10). Chirino B. Emma. Documento mecanografiado. Centro de Rehabilitación Zapata D.I.F. México, D. F., 1988.
- 11). Emery, E,H and Raimoin, L.D. Principles and practice of medical genetics. New York, Churchill. Livigstone, 1983.
- 12). Falvio, K.A. Root, L and Bullough, D.A. Osteogenesis Imperfecta: Clinical evaluation and manegement
J. Bone Joint Surg. 56 A : 783, 1974.
- 13). Gertner, J.M. Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop of -
North Am. 21(1) 159-61, 1990.
- 14). Losser, E.: Zur Kenntnis der Osteogenesis Imperfecta congenita und tarda. Mitt Grenzbiet. Med. Chir. 15:161, 1949.
- 15). Muller, P.K. Raisch, K.: Presence of tipe III collagen in bone from a patient with Osteogenesis Imperfecta
Eur. J. Pediatrics 125-129, 1977.
- 16). Nichols, A.C. Pope, F.M.: Biochemical heterogenetig of Osteogenesis Imperfecta. New variant. Lancet I; 1193, 1979.
- 17). Root, L: the treatment of Osteogenesis Imperfecta.
Clin. Orthop of North Am. 15(4) 775-90, 1984.
- 18). Rowe, D.W. Shapirro, J.R. Poirier, M. et al: Diminished type I collagen synthesis and reduced alpha 1(1) collagen dominantly inhered (tipe I) Osteogenesis Imperfecta.
J. Clin Invest 76: 604-11, 1985.
- 19). . Sillence, D.O: third International conference on Osteogenesis Imperfecta: Osteogenesis Imperfecta Nosology and genetics. Annals of the New York Academi of Sciences. 543. 1-15.

- 20). Sillence, D.O: Osteogenesis Imperfecta. An expanding panorama of variants. Clin Orthop. 159: 11-25, 1981.
- 21). Sillence, D.O. Sean A. and Danks D.M. (1979) J. Med Genet. 16, 101-116.
- 22). Smith, R: the molecular genetics of collagen disorders. Clin Sci 71: 129-35, 1986.
- 23). Stoltz, M.R., Shelby L. June, G.M: Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop. 242: 120-36, 1969.
- 24). Sykes B, Francis M.J, Smith R: Altered relation of two collagen types in Osteogenesis Imperfecta N Engl J. Med 296: 1200-3, 1977.
- 25). Sykes B., Ogilvie D, Wordsworth P. Osteogenesis Imperfecta is linked to both type collagen structural genes. Lancet; II, 69-72, 1986.
- 26). Tachdjian, M. Ortopedia Pediátrica. Primera edición México D.F. Nueva Editorial Interamericana. 1987
- 27). Williams, C.J. Pnokop, D.J. Synthesis and processing of type I procollagen containing shortened pro-alfa 1 (I) chains by fibroblast from a patient with Osteogenesis Imperfecta. J. Biolo Chem. 260: 2315-20, 1983.
- 28). Ziv L, Rang M, Hoffman H.J. Paraplejia in Osteogenesis Imperfecta. A case report J. Bone Joint Surg 65: 184-5, 1983.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA