

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

SÍNDROME DE BRUCK

*Reporte de un caso en el
Instituto Nacional de Pediatría y revisión de la
literatura*

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA:**

DRA. ELDA YARA LAGOS CÓRDOVA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. ROSALÍA GARZA ELIZONDO
DRA. ARIADNA ESTELA GONZÁLEZ DEL ANGEL**

MÉXICO, DF. JULIO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Señor te doy las gracias por la vida, la fe y la esperanza, gracias por ser mi aliado incondicional, por llevarme entre tus manos en mis tropiezos y dirigir mis pasos en los caminos peligrosos, gracias por la oportunidad de ser tu instrumento, por que quien no vive para servir, no sirve para vivir...

Papá y mamá, no encuentro la manera de expresarles todo el amor y lo agradecida que estoy con ustedes, gracias por confiar siempre en mi, gracias por enseñarme que nunca debo darme por vencida y que la fe mueve montañas.

A mis hermanos, la motivación por salir adelante y ser un ejemplo, siempre ha sido por ustedes, por demostrarles que cuando se ama lo que se quiere, el universo conspira para que sea una realidad.

A mi esposo, mejor amigo y el mejor compañero de vida, siempre parte de mis logros, por ser el motor que me impulsa a seguir y seguir a pesar de las adversidades, a la mejor compañera de guardias por 9 meses, incansable, impaciente y motivante, eres todo mí ser, Carlos y Ximena simple y eternamente los amo...

A todos aquellos que la vida puso en mi camino y que fueron granitos de este castillo de arena, Sra. Xochitl Jiménez, Ricky, Antonio y Cristina, amigos: Gaby García, Gaby Herrera, Gaby Tavera, Benjamin Cantoral, Adriana Leonor, Paulina Andrade, Ricardo Ávalos y demás compañeros, eternamente amigos.

Gracias a mis tutores de tesis Dra. Rosalía Garza, Dra. Ariadna González, a mi amiga del mismo proyecto Dra. Irais Sánchez y a la Dra. Bernardette Estandía por su apoyo valioso en la realización de este proyecto.

Gracias Instituto Nacional de Pediatría por ser parte de mi vida para siempre.

A todos aquellos hijos que adopte durante mi vida en el instituto, los niños, que con su lucha, sus juegos y su vida, fueron parte esencial de mi enseñanza, siendo el mejor libro para el aprendizaje y la mejor razón para aprender...gracias.

Dra. Elda Yara Lagos Córdova
Pediatra INP

SÍNDROME DE BRUCK

Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Pediatría y revisión de la literatura.

DR GUILLERMO SÓLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR JOSÉ REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO

DRA ROSALÍA GARZA ELIZONDO
TUTOR DE TESIS

DRA. ARIADNA ESTELA GONZÁLEZ DEL ANGEL
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Introducción.....	4
Justificación.....	4
Marco Teórico.....	5
Reporte de caso.....	16
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

INTRODUCCIÓN.

A la asociación de datos clínicos de artrogriposis congénita y osteogénesis imperfecta se le denomina *Síndrome de Bruck*.

Descrito en 1897 por Alfred Bruck, al encontrar características clínicas, radiográficas y de laboratorio en un paciente con presencia de contracturas articulares desde el nacimiento y múltiples fracturas en el periodo postnatal. Se hace la definición de este síndrome del cual se cuenta con escasa bibliografía indizada, en su gran mayoría, reportes de casos y en las cuales no se hace mención del abordaje para los niños que presentan osteogénesis imperfecta y/o artrogriposis múltiple congénita, lo cual nos lleva a realizar sesgos en el diagnóstico de Síndrome de Bruck.

El manejo actual hace mayor referencia al tratamiento de las secuelas de las fracturas y la consecuente inmovilización, se menciona manejo médico con bifosfonatos intravenosos, muy comúnmente utilizado en la osteogénesis imperfecta, presentando reacciones secundarias como fiebre y nefrocalcinosis. Algunos reportes hacen referencia al manejo quirúrgico de tendones y músculos con resultados limitados.

El pronóstico es desfavorable, las secuelas secundarias a las contracturas y fracturas limitan de manera muy importante el desarrollo y crecimiento de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN.

El Síndrome de Bruck (OMIM 259450) es un desorden monogénico extremadamente raro. Se cuenta con escasa bibliografía indizada, se han reportado en la literatura 26 casos hasta el 2008, de estos, dos son reportes en América (Estados Unidos y Argentina). No se tiene antecedente de Síndrome de Bruck en México en las revistas indizadas.

Debido a que la información es escasa, es de importancia la difusión generalizada de la descripción clínica, de laboratorio y radiográficos para identificar pacientes sospechosos de Síndrome de Bruck, desde antes del nacimiento o en los primeros meses de vida, asimismo, institucionalizar un protocolo de estudio y de diagnóstico oportuno. Una vez identificados los pacientes con Síndrome de Bruck se debe considerar una línea de investigación para uso de medicamentos sustitutivos y evitar deformidades severas.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La entidad caracterizada por presencia de artrogriposis múltiple congénita (AMC) seguida por fracturas de huesos largos, con persistencia de huesos wormianos, estos últimos considerados como datos frecuentes de la osteogénesis imperfecta (OI) y con exámenes del metabolismo como fósforo y calcio normales fue descrita desde 1897, por una revista alemana proponiendo denominar a este trastorno como Síndrome de Bruck (SB) debido al informe presentado por Alfred Bruck¹

En la literatura se han publicado pocos casos debido a que es una patología rara.

En 1989, Denis Viljoen et al ¹ describe 5 niños de tres familias con contracturas simétricas de rodillas, tobillos y pies, presencia de huesos wormianos y fracturas secundarias a traumatismos mínimos, con dentinogénesis y escleras normales. El primer caso fue diagnosticado como osteogénesis tipo III, el segundo caso como artrogriposis atípica no cumpliendo en su totalidad las características clínicas y radiológicas, sin embargo después fueron comparados con el trabajo de Bruck siendo determinadas como SB. En la familia 3 se describe a tres niños afectados y a pesar de que no existía el antecedente de consanguinidad se sugirió que la condición tenía una herencia autosómica recesiva; sin embargo, no se descartaba la posibilidad de que pudiera ser el resultado de una mutación de novo.

Breslau-Siderius et al ² en 1998 describen una familia con antecedentes de consanguinidad, con presencia de SB en tres hijos de 12, 7 y 2 años de edad respectivamente, de los cuales hace referencia a la imposibilidad de la deambulación por la presencia de importantes contracturas articulares desde el nacimiento y la presencia de fracturas múltiples. Dentro de la exploración menciona neurodesarrollo, audición, dentición y escleras normales; Siendo un dato importante en los tres hermanos la presencia de xifosis torácica, escoliosis a la izquierda, extremidades inferiores con importante abducción, formación de foseta poplítea y pterigión.

Leroy J. et al ³ en 1998 hacen la presentación de tres casos y su curso natural en Bélgica. El primer caso es una paciente nacido en 1995 sin antecedentes perinatales de importancia, con presencia de artrogriposis al nacimiento y sospecha de abuso infantil por presencia de fracturas. A los 23 días de vida presentaba fracturas de ambas clavículas, presencia de callo óseo en la onceava

costilla derecha. Se maneja inicialmente como OI de tipo desconocido de acuerdo a lo cual se brindó tratamiento y rehabilitación; sin embargo, a los 16 meses fue estudiado por el departamento de Genética sin demostrarse mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2.

El segundo caso es el primer hijo de una pareja, descendientes de africanos, con presencia de contracturas articulares al nacimiento de predominio en rodilla y con presencia de pterigión moderado, camptodactilia en todos los dedos. El cuál presenta posteriormente, deformación de pie en equino varo y una moderada escoliosis dorso-lumbar, la sospecha de fracturas fue confirmada.

El tercer caso se recibe en 1983, sin antecedente de consanguinidad, de inicio diagnosticado como AMC, posteriormente con la presencia de fracturas, se determina una posible OI. A los 18 meses se le realizaron múltiples cirugías para corregir los defectos ocasionados por las contracturas y se manejó con terapia física. A la edad de 14 años 4 meses se realiza investigación de los genes COL1A1 y COL1 A2 por RT-PCR de fibroblastos cultivados, no confirmando una mutación, por lo que se estableció el diagnóstico de SB.

MC Pherson and Clemens ⁴ describen en 1997 un paciente con fracturas desde el nacimiento, inicialmente diagnosticado como OI el cuál presenta durante su vida múltiples fracturas integrándose el diagnóstico de SB a los 19 años. Se destaca una talla muy baja a expensas de una xifo escoliosis severa que inclusive le condicionaba trastornos en la función pulmonar, por lo que los autores destacan la importancia del diagnóstico temprano con la finalidad de evitar gran discapacidad.

Blacksin et al ⁵ en 1998 describe un niño de Egipto, con antecedente de consanguinidad, con SB el cual fue visto a los 16 meses con fractura de fémur. Se refiere durante el nacimiento apoyo con fórceps, debido a complicaciones durante el nacimiento, así como la presencia de contracturas de las extremidades y pterigión antecubital bilateral. Se hace una descripción de dismorfías faciales al nacimiento, braquicefalia y presencia de huesos wormianos múltiples. La audición, dentinogénesis, escleras y neurodesarrollo eran normales. Se observa una escoliosis torácica debido a fracturas por compresión en T5 y T7. Como hallazgo coincidental en este paciente, se refiere un arco posterior incompleto en C2.

Brady and Patton ⁶ en 1998 hacen referencia a dos hermanos de 7 y 1 año al momento del diagnóstico, con antecedente de consanguinidad, los cuales presentaron al nacimiento artrogriposis múltiple congénita, recibiendo tratamiento inicial con fisioterapia, con presencia posterior de fracturas de huesos largos predominantemente fémur. En este reporte de caso se hace referencia acerca de

la complejidad de OI y AMC, destacando la prevención de fracturas y la importancia de la fisioterapia para manejo de las deformidades.

Mokete L. Robertson A. Viljoen D et al ⁷ 2004 describen 3 casos en Sudáfrica, de familias no relacionadas y en diferentes momentos (2000,1992 y 1971) con antecedente de consanguinidad y cuadro clínico radiológico de SB siendo las características principales múltiples contracturas al nacimiento y presencia de fracturas a partir de los 2 meses de edad con traumas mínimos. De inicio los 3 casos se diagnosticaron como OI. En todos los pacientes se menciona talla baja y xifoesciosis importantes, ambas escleras, audición, dentinogénesis y

neurodesarrollo normal. De estos pacientes, el último caso, a la edad de 31 años presentaba talla y peso bajo.

En 2005 Datta V. et al ⁸ reportan un producto recién nacido pretérmino de 34 semanas de gestación con peso bajo al nacimiento, deformidades, contracturas óseas así como presencia de huesos wormianos siendo inicial el diagnóstico de AMC, se corroboró con estudio radiológico la presencia de fracturas múltiples, involucrando ambos húmeros, ambas tibias, fémur derecho y múltiples fracturas antiguas en costillas con la formación de callo óseo. No había presencia de huesos wormianos, la paciente tenía escleras blancas. No había antecedentes familiares de casos previos.

Berg ⁹ en 2005 describe un reporte de caso de SB con diagnóstico prenatal, con antecedente de endogamia y diagnosticado por ultrasonido obstétrico a las 22 semanas de gestación, observándose ambas extremidades cortas, incurvadas, obteniendo un producto pretérmino de 520 grs., no viable, el diagnóstico molecular no se logró realizar por falta de consentimiento de los padres, sin embargo llama la atención en este reporte de caso la posibilidad del diagnóstico prenatal a través del ultrasonido obstétrico, lo que puede ser de gran utilidad para el diagnóstico temprano de SB.

En el 2007 Cuillier et al ¹⁰ hacen una descripción prenatal de SB en Francia en una madre de 38 años de edad con 32 semanas de gestación, con edad materna avanzada, describiéndose con el ultrasonido obstétrico, alteraciones con respecto al tamaño y morfología del fémur, se obtiene vía cesárea por presentación pélvica, un producto de 2,900Kg. Se diagnostica fractura de fémur, la cual fue manejada por el servicio de ortopedia.

Sharma and Anand ¹¹ en 1964 reportan en la India un paciente sexo femenino con pie equino varo derecho, hipoplasia muscular y deformidad angular del fémur, en este reporte se hace descripción de escleras azules y múltiples fracturas, el paciente curso con parálisis del 7mo par. La dentinogénesis, audición y el neurodesarrollo eran normales.

Ha-Vinh et al ¹² presenta un reporte de caso en el 2004, con antecedente de consanguinidad, peso y talla adecuada al nacimiento, presencia de pterigión en rodillas, codos, pie equino varo y limitación de la flexión de los miembros, presentando desde los tres primeros meses dos fracturas, en brazo derecho y

brazo izquierdo sin trauma aparente. Se hace el diagnóstico de OI por la osteopenia y la presencia de fracturas, iniciando manejo con pamidronato intravenoso. La corrección quirúrgica del pie equino varo congénito se realizó a los 11 meses; A los 25 meses se observa mejoría con respecto a la talla ubicándose en el percentil 25 y ausencia de fracturas durante 7 meses.

Duro Friedl et al ¹³ en el 2008 hacen referencia a un paciente de sexo masculino que presentaba incurvamiento y acortamiento de las extremidades inferiores y en menor grado las superiores, con movilidad activa y pasiva reducida, incurvación de ambos fémures y tibias, luxación de rodillas y pie en

equino varo congénito irreductible. La articulación de la muñeca presentaba contracturas con desviación cubital de los dedos. Ocurriendo durante sus primeros días de vida fracturas de ambos fémures, con desplazamiento de los extremos que requirieron inmovilización. La tomografía demostró presencia de osteoporosis moderada generalizada y difusa así como el cráneo con múltiples huesos wormianos.

Hasta el 2008 se han reportado 26 casos de SB, de estos, dos casos han sido prenatales y dos casos en América (Estados Unidos y Argentina). No hay reporte de casos en México.

En las tablas 1 al 4 se resume los datos clínicos y radiológicos de los casos descritos con Síndrome de Bruck desde la primera descripción del síndrome por Alfred Bruck en 1987 hasta el reporte del presente caso del Instituto Nacional de Pediatría en 2009

Ver anexo 1

DEFINICIÓN

El SB es un desorden fenotípico de carácter autosómico recesivo en el cual ocurre una combinación de cambios esqueléticos similares a los observados en osteogénesis imperfecta y contracturas articulares congénitas de predominio en articulaciones mayores.

CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS

- Contracturas congénitas múltiples
- Pterigión de región antecubital y poplítea.
- Esclerótica blanca
- Audición normal
- Visión normal
- Neurodesarrollo normal
- Xifoescoliosis
- Deformidad severa de las extremidades
- Osteoporosis leve
- Talla baja
- Fracturas

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta del SB a nivel mundial es difícil de especificar, debido a que es una patología relativamente desconocida para el clínico, en la gran mayoría de literatura indizada, predominan los reportes de caso, además de que sus manifestaciones pueden confundirse con dos enfermedades como son: la osteogénesis imperfecta y la artrogriposis múltiple congénita, lo que puede condicionar un subdiagnóstico de SB. Este desconocimiento de la casuística del SB hace evidente la falta de abordaje diagnóstico y terapéutico, así como su detección de manera prenatal.

Se ha documentado herencia autosómica recesiva en algunos reportes de caso y presencia de consanguinidad.

No se ha encontrado predisposición por algún sexo. Con respecto al origen étnico, el país que más reportes ha presentado es Sudáfrica, con antecedentes importantes de endogamia y consanguinidad.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de OI son causados por mutaciones en uno de los dos genes; *COL1A1* y *COL1A2* los cuales codifican para la molécula de Pro colágena 1⁶. El trabajo de Brenner et al¹² demostró, en microscopía electrónica, la presencia de osteoblastos con mitocondrias anormales, retículos endoplásmicos dilatados y una disminución del diámetro de las fibras de colágena, junto con un bajo contenido mineral y cambios en el colágeno tipo 1.

Estudios moleculares posteriores, determinaron que el defecto específico para el Síndrome de Bruck es una deficiencia de la lisilhidroxilasa hueso-específica, lo que llevaría a una alteración en el ensamblaje del colágeno óseo, debido a una subhidroxilación en los residuos de lisina del colágeno tipo I del hueso.¹⁹

Esta anomalía cualitativa del colágeno explicaría que el fenotipo se semeje a OI aunque no tenga la misma base molecular. Si bien las muestras hemáticas son necesarias para el diagnóstico molecular del SB, estos resultados no inciden en la conducta diagnóstica y terapéutica del paciente, ya que actualmente sigue siendo clínico el diagnóstico.¹¹

Se definen dos tipos de SB¹⁴

Tipo I: incluye casos que resultan de las mutaciones en el gen de la lisilhidroxilasa, ubicado en el cromosoma 17p12.

Tipo II: son los casos que Van der Slot et al¹⁶ proponen como debidos a mutación del gen *PLOD 2* localizado en 3q23-q24.

Por lo que ahora se sabe que el SB tiene una etiología monogénica. El tipo de herencia es autosómico recesiva, por lo que ambos padres de un paciente son heterocigotos, clínicamente sanos.

CUADRO CLÍNICO

Desde el periodo prenatal con apoyo del ultrasonido obstétrico pueden ser determinadas alteraciones morfológicas en huesos largos, se hace referencia en la literatura indizada dos reportes de diagnóstico prenatal⁷. Las contracturas son consideradas una anomalía primaria y no son consideradas como una complicación de las fracturas o resultado de la inmovilización.

En el cuadro clínico de SB son frecuentes las fracturas de huesos largos y contracturas congénitas de articulaciones (generalmente bilateral y simétricas en

articulaciones grandes y pequeñas) con pterigión en rodillas y codos, pie equino varo, xifoesciosis y talla baja debido a las deformidades progresivas. Ocasionalmente la presencia de pterigión puede estar presente si las contracturas son antiguas. La presencia de pterigión apoya la teoría de falta de movimiento de las articulaciones afectadas durante la embriogénesis, a partir

de la 7ª semana de gestación. Los tobillos son los sitios más frecuentes de contractura, seguidos, en orden de frecuencia, por rodillas y codos.⁷

Cuando las contracturas son congénitas y están asociadas a pterigión, las fracturas generalmente son postnatales, como ya se mencionó, las contracturas deben ser consideradas como una anomalía primaria y no necesariamente secundaria a las fracturas o resultado de la inmovilización.

La OI puede manifestar contracturas asimétricas de articulaciones después de las fracturas, pero en el SB las contracturas se presentan antes de las fracturas.⁷

La dentinogénesis imperfecta sólo ha sido descrita por Brenner et al ¹⁴

Todos los pacientes tienen inteligencia normal, con visión y audición normales ⁴

Las manos pueden llegar a presentar osteopenia pero están libres de cambios osteodisplásicos. Aunque niños con otras formas de artrogriposis, pueden desarrollar osteoporosis y debido a la inmovilización y pueden sufrir fracturas patológicas, es más frecuente en SB y se relaciona con deformidad progresiva.

Se presenta talla baja en la mayoría de los pacientes (percentil < 3) además de edad ósea retrasada pero este no es un hallazgo frecuente.³

Los huesos wormianos aparecen en un 40% de los casos, aunque los huesos wormianos y la xifoescoliosis son típicos de la osteogénesis imperfecta particularmente tipo III y IV.

Las escleras en SB generalmente son blancas, aunque las escleras azules puede ser un hallazgo no tan frecuente, dado que solo se ha hecho referencia a ello en el trabajo realizado por Sharma ¹¹.

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

LABORATORIO

En el estudio del paciente con SB es importante determinar aquellos hallazgos de laboratorio que nos miden reabsorción y formación ósea, dada la

presencia de fracturas múltiples y artrogriposis congénita. Esto debido a disminución de la masa ósea y el deterioro en la microarquitectura esquelética, que caracterizan la osteoporosis, se relacionan con anomalías del recambio óseo. La evaluación de este último, por lo tanto, permite un manejo más racional de la enfermedad.

Distintos métodos han sido desarrollados no obstante, en clínica se emplean más frecuentemente los así llamados "marcadores bioquímicos", debido a su carácter no invasivo, bajo costo, disponibilidad y rapidez.

Es escasa la información de distintos marcadores bioquímicos en las revistas de reportes de caso indizadas, en el trabajo de Leroy ³ se hace referencia a la patogénesis enigmática del SB, no encontrándose algún marcador bioquímico como determinante de la enfermedad.

Andiran ¹⁷ realiza un estudio en el cual administra pamidronato a una paciente con SB, haciendo referencia a la disminución de fosfatasa alcalina de la paciente, así como aumento de su densidad ósea después de 6 meses de tratamiento intravenoso.

Blacksin ⁵ reporta un paciente con pruebas de funcionamiento tiroideo y paratiroides normales. Sólo refiere elevación de la fosfatasa alcalina.

El trabajo de Duro ¹³ reporta pruebas de función tiroidea, fosfatasa alcalina, fósforo, calcio sérico y urinario normal.

El resto de los autores de los reportes de caso no mencionan estudios bioquímicos determinantes en el SB.

Marcadores de formación ósea:

Todos estos exámenes se efectúan en sangre.

La fosfatasa alcalina es una enzima liberada desde la membrana del osteoblasto y también de células de otros órganos, como hígado, placenta y riñón. La función de la isoenzima ósea no es conocida. En ausencia de enfermedad hepática, el incremento de las fosfatasas alcalinas totales en plasma, obedece a actividad osteoblástica aumentada. Lo más frecuente entonces, no es osteoporosis, sino metástasis óseas, osteomalacia o enfermedad de Paget.

La osteocalcina (OC) es la proteína no colágena más abundante en el hueso. Es secretada por los osteoblastos e incorporada a la matriz no celular del hueso, con una función no completamente clara. Sólo una pequeña fracción sale a la circulación sanguínea y puede ser medida por radioinmunoensayo. Tiene una vida

media corta y se elimina por el riñón. La OC se correlaciona con estados de aumento de la remodelación ósea (hiperparatiroidismo e hipertiroidismo, enfermedad de Paget, acromegalia) o disminución de ella (hipoparatiroidismo, hipotiroidismo e hiperglucocorticoidismo).

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo son exámenes no invasivos, de bajo costo relativo, que pueden repetirse en un mismo paciente. Cuando son desarrollados, aplicados e interpretados correctamente, resultan útiles en la evaluación del metabolismo óseo, de la progresión de la pérdida ósea y de la eficacia terapéutica. Sin embargo, debe recordarse que algunos de estos marcadores no tienen especificidad tisular, pudiendo ser influenciados por procesos extraesqueléticos, tales como patología hepatobiliar o renal. Tampoco tienen especificidad respecto a determinadas enfermedades óseas; más bien reflejan cambios globales del metabolismo esquelético, en forma independiente de la causa subyacente y por tanto no pueden ser utilizados para establecer un diagnóstico de osteoporosis.

En la actualidad, la indicación más difundida para su empleo la constituye el control de la eficacia terapéutica. La mayoría de las terapias para la osteoporosis son fármacos antirresortivos, cuyos potenciales cambios en la masa ósea no pueden ser evaluados por densitometría ósea antes del año de tratamiento. Sin embargo, los cambios en el nivel de los marcadores pueden ser apreciados a los 3 meses de tratamiento, al observarse una caída respecto al valor basal mayor que la variabilidad propia de cada marcador, lo que indica una respuesta terapéutica favorable.¹⁴

GABINETE

- Es un apoyo valioso el ultrasonido obstétrico a partir de la semana 32 de gestación en el SB, debido a la presencia de deformaciones en huesos largos.⁷
- Inmediato al nacimiento es evidente la presencia de deformaciones en las extremidades, en las radiografías se observa osteopenia y huesos tubulares incurvados.
- En el período postnatal con apoyo de rayos X se pueden documentar fracturas múltiples.
- Presencia de escoliosis en todos los pacientes con SB.¹⁰

- Huesos wormianos están presentes en el 40%.

TRATAMIENTO

Los Bifosfonatos intravenosos cíclicos, usados en la OI pueden llegar a ser de ayuda, junto con el manejo multidisciplinario que incluye ortopedia, rehabilitación y genética.¹²

Los Bifosfonatos se dividen para su estudio en generaciones:

- Primera generación: etidronato y el clodronato.
- Segunda generación: alendronato, pamidronato y tiludronato que no contiene grupo amino pero está clasificado de segunda generación.
- Tercera generación: risendronato.

Tienen diferentes efectos en remodelación ósea en diferentes sitios esqueléticos. Reducen la frecuencia de activación de unidades de remodelación ósea, que conduciría a un modesto incremento en la masa ósea durante la terapia inicial en los primeros 2 años, para después alcanzar una meseta; también reduce la profundidad de la laguna resorptiva que protegerá contra la perforación trabecular.

De estos, el más usado, debido a que se administra vía intravenosa y una sola aplicación con mejoría de la masa ósea, es el ácido zoledrónico, esto debido a que se mejora la osteoporosis, por lo que es usado en la actualidad en el manejo de las mujeres postmenopáusicas.

El ácido zoledrónico actúa inhibiendo la formación y migración de las células que descalcifican el hueso, llamadas osteoclastos y favorecen la actividad de las células formadoras de hueso, llamadas osteoblastos, que calcifican el tejido óseo y mejoran su resistencia y fuerza.¹⁸

En el estudio de Andiran et al ¹⁷ se presenta los resultados de tratamiento con pamidronato cíclico para fragilidad ósea en SB, este es el único paciente con en el que se hace referencia en la bibliografía indizada acerca de tratamiento con pamidronato. En el estudio se refiere a un paciente de 6 meses de edad con historia de múltiples fracturas al nacimiento y dos más a los 3 meses de vida, que recibió manejo con pamidronato a dosis de 0.5mg/kg/día por 3 días, cada 2 meses durante dos años, sin referirse presencia de fracturas durante el tratamiento, así como mejoría de la densitometría ósea. Posterior al tratamiento se continuó con calcitonina, con presencia de 2 fracturas a los seis meses así como dolor óseo. No

se obtuvo mayor información dado que la familia se mudó a otra ciudad y no se dio seguimiento al paciente.

Se ha manejado incluso tratamiento quirúrgico a través de cirugía de tendones y músculos, sin embargo es un área poco estudiada y la literatura es muy pobre en pacientes con SB.

PRONÓSTICO

El pronóstico en Síndrome de Bruck es muy pobre, el componente de contractura articulares y la presencia de múltiples fracturas resulta en un rápido deterioro clínico y presencia de discapacidad. La intervención quirúrgica parece ser benéfica con la liberación de tendones en las contracturas de extremidades primordialmente manos y pies. La capacidad de caminar es restringida y retrasada por la combinación de contracturas, fracturas y disminución de la función del músculo.⁷

Tras el nacimiento de un niño con datos clínicos de OI y AMC se debe realizar un abordaje integral encaminado a diagnosticar y adoptar medidas para prevenir fracturas, dolor, deformidades, contracturas secundarias y mejorar así su calidad de vida.¹³

En el Síndrome de Bruck es posible realizar diagnóstico prenatal, lo que nos lleva a realizar diagnóstico temprano y prevenir la severidad de las deformaciones.

REPORTE DE CASO

Presentamos a paciente del sexo femenino referida al departamento de Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría (INP) al año y 6 meses de edad originaria de México DF, producto de la gesta 1 con embarazo normo evolutivo obtenido vía Cesárea a las 36 semanas de gestación por presentación pélvica, con valoración de Apgar de 7 al minuto y 8 a los 5 minutos, requiriendo maniobras avanzadas de reanimación e intubación orotraqueal por 3 días y manejo en cuidados intensivos neonatales, presentó un peso de 2,170 Kg. al nacimiento y la talla no se determina debido a la presencia de 5 fracturas en ambos húmeros, clavículas y fémur derecho, requiriendo manejo conservador. Al mes de vida presenta nueva fractura de húmero derecho.

Es referida al Instituto Nacional de Pediatría para abordaje diagnóstico y terapéutico.

Somatometría:

peso 9.3 Kg.	percentil (3)
talla 78 cm.	percentil (25)
perímetro cefálico 44.5 cm.	percentil (3)

Exploración Física:

Plagiocefalia, frente regular, epicanto, telecanto, hemangioma plano en frente, mejilla y nariz, puente nasal ancho deprimido, filtrum corto, implantación baja de pabellones auriculares, pabellón auricular derecho sin formación de hélix, boca con comisuras hacia abajo, paladar ojival, úvula pequeña pero central, cuello corto. Tórax ancho, con presencia de teletelia, pezones hipoplásicos, región inferior de tórax prominente ruidos cardiacos rítmicos, hernia umbilical de 1cm. Pterigión en región axilar derecha. Genitales fenotípicamente femeninos, con labios mayores que no cubren labios menores por abducción forzada de extremidades inferiores, ausencia de pliegues de flexión en región inguinal, se observan labios menores y clítoris, Tanner 1. Extremidades superiores con sindactilia cutánea, camptodactilia en dedos de la mano, con deformidad, con flexión forzada, tono disminuído y fuerza muscular disminuída. 1/5. Hipotróficas e hipotónicas. Flexión forzada de manos, pies y rodillas. Manos con aducción. Abducción forzada de cadera. Hemicuerpo izquierdo con mayor flacidez, pies en equino y aducto bilateral. Neurodesarrollo adecuado. (Fig. 1, 2, 3)



Fig. 1.- Paciente con contracturas articulares múltiples que le condicionan abducción de extremidades inferiores y pie equino varo congénito bilateral.



Fig. 2.- La articulación de la muñeca presenta contracturas con desviación cubital de los dedos los cuales se encuentra adelgazados hacia la región distal.



Fig. 3.- La abducción completa condiciona pérdida de los pliegues de flexión en la región inguinal y ausencia de los labios mayores.



Fig. 4.- La radiografía de cráneo muestra huesos wormianos .



Fig. 5.- Adelgazamiento de huesos largos



Fig. 6.- Desplazamiento acetabular con abducción forzada



Fig. 7.- Pie equino varo

Estudios de gabinete

- La radiografía de cráneo muestra presencia de huesos wormianos.(Fig. 4)
- La radiografía de ambas extremidades con adelgazamiento de los huesos tubulares. (Fig. 5) (Fig. 6) pie equino varo aducto bilateral(Fig. 7)

- Tomografía de cráneo: con datos de atrofia cerebral generalizada sin hidrocefalia, con cierre temprano de sutura parieto-occipital derecha y compresión de parénquima cerebral adyacente.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dentro del abordaje de nuestro paciente se realizaron los siguientes estudios de laboratorio; biometría hemática completa, electrolitos séricos que incluye sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, osteocalcina, determinación de parathormona, fosfatasa alcalina e IGF's

Biometría hemática

	resultado	rango de referencia
Hemoglobina	12.4gr/dl	12-15gr/dl
Hematocrito	37.3%	37-39%
Leucocitos	9,600mil/mm ³	5,000-14,000mil/mm ³
Neutrófilos	83.7%	42-45%
Linfocitos	10.9%	47-49%
Plaquetas	541mil/mm ³	250,000-400,000mil/mm ³

Química sanguínea.

Sodio	134meq/l	135-145meq/l
Potasio	9.2meq/l	3.5-4-5meq/l
Cloro	105meq/l	94-160meq/l
Calcio	10.8meq/l	8-11mg/dl
Fósforo	7.3meq/l	3.8-6.2mg/dl
Magnesio	2.8meq/l	1.5-2 meq/l
Creatinina	0.13meq/l	0.3-0.6mg/dl
Fosfatasa alcalina	285UI	100-300UI/l
Osteocalcina	21.1ng/ml	3.1-17.3 ng/ml
IGF1	36.5ng/ml	17-248ng/ml
Parathormona	762pg/ml	10-70pg/ml

Recolección urinaria	Volumén	Creatinina urinaria	Calcio urinario
240min	45ml	27.5meq/l	<2

Consideramos realizar determinación de marcadores de reabsorción ósea, a excepción de hidroxiprolina, todos realizados en suero y orina además de la determinación de calcio en orina de 24 horas, para determinar relación calcio/creatinina, la cual se reporta elevada (1.57) esta determinación se realizó previo al inicio de tratamiento con ácido zolendrónico, posteriormente después

de 10 meses de tratamiento con una sola administración de ácido zolendróico la relación calcio/creatinina disminuyó a 0.009.

Se realizó análisis molecular de DNA en el Hospital L'enfence de Lausanne, Chemin de Montetan, Suiza con el siguiente resultado:

Análisis molecular del gen PLOD2:

La región codificante completa y las uniones intron-exón del gen PLOD2 fueron amplificadas por PCR y analizadas por secuenciación fluorescente directa de manera bidireccional; sin encontrar mutación en el gen PLOD2.

DISCUSIÓN

Al hacer una descripción del paciente en el Instituto Nacional de Pediatría se considero el diagnóstico por contar con los siguientes datos clínicos: talla baja, contracturas congénitas múltiples, escleróticas blancas, visión normal, neurodesarrollo normal, deformidad severa de las articulaciones, osteoporosis leve y fracturas, por lo que cumple con criterios diagnósticos clínicos para síndrome de Bruck.

Es importante hacer mención acerca de los diferentes reportes de caso que se han descrito desde Alfred Bruck, el diagnóstico inicial siempre fue orientado hacia OI o AMC, sin cumplir completamente las características clínicas que se requerían en cada enfermedad e inclusive el estudio molecular descartaba el diagnóstico inicial, esto ha sido siempre una limitante para SB, el bajo índice de sospecha diagnóstica.

Este reporte de caso se considera el numero 27 a nivel internacional, 3ero del continente Americano y primer caso descrito en México, hacemos una descripción de los diferentes reportes realizados anteriormente, autores, país y año, dentro de los hallazgos clínicos descritos se hace referencia a múltiples fracturas desde el nacimiento en todos los pacientes, a excepción del trabajo realizado por Blacksin⁵

en 1998 en el cual no hace evidencia a la presencia de fracturas en el paciente descrito.

El resto de los reportes refieren presencia de pterigión antecubital, flexión, abducción y rotación lateral de extremidades inferiores, pie equino varo bilateral en la mayoría de los repotes de caso; todos los pacientes presentaba talla baja y sólo Viljoen¹ hace referencia a edad ósea retrasada.

El neurodesarrollo es normal en todos los reportes descritos, Manchada (1960) y Sharma¹¹ (1964), hacen mención de la presencia de escleras azules en dos

de sus pacientes. El resto de los reportes mencionan presencia de escleróticas blancas.

La dentinogénesis en su mayoría es normal, se desconoce lo que Bruck 1897, Mckenzie 1959 y Sharma ¹¹ en 1964 encontraron ya que no se mencionan estos datos en sus descripciones. A excepción del reporte de Brenner ¹⁴ en 1993 donde se menciona dentinogénesis imperfecta.

Dentro de los hallazgos mencionados se encontraron: deformaciones craneales como escafocefalia (Manchada 1960), asimetría de cráneo (Brady ⁶ 1997), braquicefalia (Leroy ³ 1998) y en nuestro caso observamos plagiocefalia.

Sharma ¹¹ en 1964 menciona parálisis facial, mientras que Brenner ¹⁴ en 1993 refiere una fisura en paladar blando y en nuestro caso observamos como hallazgos adicionales sindactilia cutánea y teletelia.

El gen en el que se han detectado un mayor número de casos con mutación es PLOD2, pero existen otros genes condicionantes de SB como PLOD1, y PLOD3. Las mutaciones en PLOD2 condicionan una deficiencia de una telopéptido lisil hidroxilasa, hueso- específica lo que lleva a una alteración en el ensamblaje del colágeno óseo debido a una sub hidroxilación en los residuos de lisina del colágeno tipo 1 del hueso¹⁴. El estudio molecular de nuestro reporte de caso se realizó en el gen PLOD2, en el cual no se analizó la región promotora ni los intrones, en donde de manera menos frecuente se puede localizar la mutación condicionante del padecimiento además existen otros genes asociados al desarrollo de Bruck por lo que el estudio molecular del gen PLOD2 en el que no se identificó la mutación, no descarta el diagnóstico

Leroy ³ en 1998 hace referencia de estudios moleculares para determinación del SB, se menciona no haber presencia de alteraciones cualitativas y cuantitativas del colágeno I y II. El resto de los reportes de caso no hace referencia al diagnóstico molecular.

Dentro de las opciones de tratamiento se ha hecho más referencia al uso de bifosfonatos como el ácido zoledrónico para mejoría de la masa ósea, aunque no se hace referencia en los reportes del manejo médico que se le otorgó a los

pacientes salvo el trabajo realizado por Andiran ¹⁷ en el que se empleo pamidronato intravenoso con mejoría de la masa ósea del paciente. Sólo se menciona en lo demás trabajos, rehabilitación para mejoría de la movilización.

En nuestro paciente desde el inicio fue considerado el diagnóstico de osteogénesis imperfecta de acuerdo a la clínica, sin embargo también presenta artrogriposis en articulaciones mayores, por lo que se integro el diagnóstico de Síndrome de Bruck y ha presentado adecuada respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

- El SB es un desorden genético monogénico que usualmente tiene un mal pronóstico para la función.
- No existe un conocimiento generalizado de su incidencia debido a los pocos casos mundiales reportados, probablemente esto se deba a que existe un subdiagnóstico de la enfermedad o bien que debido a que sus manifestaciones clínicas se observan también en OI y AMC, pudiera ser que los pacientes sean diagnosticados erróneamente como alguna de estas enfermedades
- No hay reportes previos en el INP.

Actualmente se elabora un protocolo para abordaje diagnóstico de artrogriposis múltiple congénita y osteogénesis imperfecta como entidades aisladas para descartar SB y mejorar la calidad de vida de nuestros niños

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Viljoen D, Versfeld G, Beighton P. Osteogenesis Imperfecta with congenital joint contractures (Bruck Syndrome). *Clin Genet* 1989; 36:122-126.
- 2.- Breslau-Siderius EJ, Engerbert RHH, Pals G, et al. Bruck Syndrome: A Rare Combination Of Bone Fragility and Multiple Congenital Joint Contractures Part B. *J Pediatr Orthop* 1998; 7:35-38
- 3.- Leroy J, Nuytinck L, Paepe AD. et al. Bruck syndrome: neonatal presentation and natural course in three patients. *Pediatr Radiol* 1998; 28:781-789.
- 4.- Mc Pherson E, Clemens M: Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): Review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 1997; 70:28-31.
- 5.- Blacksin MF, Pletcher BA, David M. Osteogenesis imperfecta with joint contractures: Bruck Syndrome. *Pediatr Radiol* 1998; 28:117-119.
- 6.- Brady AF, Patton MA. Osteogenesis imperfecta with arthrogryposis multiplex congenital (Bruck Syndrome)-evidence for possible autosomal recessive inheritance. *Clin dismorph* 1997;6; 329-336.
- 7.- Mokete L, Robertson A, Viljoen D. Bruck Syndrome: congenital joint contractures with bone fragility. *J Orthop Sci* 2005;10:641-646
- 8.- Datta V, Sinha A, Saili A. et al. Bruck Syndrome *Indian J Pediatr* 2005; 72:441-442.
- 9.- Berg C, Geipel A. Noack F. et al Prenatal diagnosis of Bruck Syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25:535-538.
- 10.- Cuillier F, Alessandri J.L, Lamaire P, et al. Bruck Syndrome: second Antenatal diagnosis *Fetal Diagn Ther* 2007; 22:23-28.
- 11.- Sharma NL, Anand JS: Osteogenesis imperfecta with arthrogryposis multiplex congenital. *Indian Med J* 1964; 53:124-126.
- 12.- Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank R et al. Phenotypic and molecular characterization of Bruck Syndrome (osteogenesis imperfecta with contractures of the large joints) caused by a recessive mutation in PLOD2. *Am J Med Genet* 2004; 131A:115-120.
- 13.- Duro F, Ferrari L, Desalvo LN, et al. Síndrome de Bruck: osteogenesis imperfecta con contracturas articulares congénitas. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69:89-102.
- 14.- Brenner RE, Vetter U. Stoss H, et al. Defective collagen fibril formation and mineralization in osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures (Bruck syndrome). *Eur J Pediatr* 1993; 152:505-508.
- 15.- Calvo MS, Eyve DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17: 333-368.
- 16.- Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AFJ, Wijimenga C, Pruijs HE, Sillence DO. et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 40967-40972.

17. - Andiran N, Alifasifoglu A, Alanay Y et al. Cyclic palmidronate treatment in Bruck syndrome: Proposal of a new modality of treatment Japan Pediatric Society 2008 :836-838.

18. - Dennis B, Pierre P, Delmas D. Once yearly zoledrónico acid for treatment postmenopausal osteoporosis. NEJM 2007; 356:1809-1822.

19.- Bank RA, Robins SP Wijmenga C, et al. Defective collagen crosslinking in bone, but not in ligament or cartilage in Bruck syndrome: indications for a bone-specific telopeptide lysyl hydroxylase on chromosome 17. Proc Nat Acad Sci 1999;96:1054-1058.

Tabla 1. Características clínicas del reporte de caso del INP y reportes previos de pacientes con osteogénesis imperfecta y artrogriposis múltiple congénita.

	Bruck (1897)	Mackenzie (1959)	Manchada (1960)	Sharma and Anand (1964)	Viljoen et al (1989)	
Número de casos	1	1	1	1	1	2
Origen	Alemania	?	?	India	Sudáfrica	Sudáfrica
Sexo	M	?	M	F	F	M
Manifestaciones articulares	anquilosis articular	AMC	pie equino varo bilateral pterigi6n de rodilla derecha, flexi6n del carpo y dedos.	pie equino varo derecho, pie equino valgo izquierdo, hipoplasia muscular, deformidad angular del f6mur.	pie equino varo bilateral, rodilla y codo	pie equino varo bilateral, rodilla y codo
Manifestaciones musculares secundarias	atrofia muscular	asociado con OI			xifoescoliosis , extremidades inferiores con flexi6n, abducci6n y rotaci6n lateral, fosa popl6tea	xifoescoliosis, fosa popl6tea pterigi6n antecubital.
Escleras	?	?	azules	azules	blancas	blancas
Dientes	?	?	normal	?	normal	normal
Fracturas	?	m6ltiples	m6ltiples	m6ltiples	m6ltiples	m6ltiples
Huesos wormianos	?	?	?	?	si	?
Audici6n	?	?	?	?	?	?
Otros hallazgos	?	?	escafocefalia	par6lisis facial derecha.	?	?

? Se ignora
 AMC artrogriposis m6ltiple cong6nita

				Brenner et al (1993)	Mc Pherson and Clemens(1997)	Brady and Patton (1997)	
Número de casos	3	4	5	1	1	1	2
Origen	?	?	?	Alemania	Estados Unidos	Pakistán	Pakistán
Sexo	M	M	F	M	M	M	F
Manifestaciones articulares	pie equino varo bilateral, rodillas y codos	pie equino varo bilateral, rodillas y codos	pie equino varo bilateral, rodillas y codos	pie equino varo bilateral, rodillas y codos	pie equino varo bilateral, rodillas, codos aducción de pulgares ,torticolis	pie equino varo bilateral, rodilla y codo	contracturas de codo.
Manifestaciones musculares secundarias	extremidades inferiores con flexión, abducción y rotación lateral. xifoescoliosis, pterigión antecubital y fosa poplítea	extremidades inferiores con flexión, abducción y rotación lateral, xifoescoliosis	extremidades inferiores con flexión, abducción y rotación lateral. xifoescoliosis	escoliosis	hipoplasia muscular, deformidad de miembros inferiores, xifoescoliosis, pterigión en rodillas.	xifoescoliosis, fosa poplítea, pterigión derecho antecubital.	contracturas de pequeñas articulaciones.
Escleras	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas
Dientes	normal	normal	normal	dentinogénesis imperfecta	normal	normal	normal
Fracturas	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples
Huesos wormianos	si	si	si	si	si	si	si
Audición	?	?	?	?	normal	normal	normal
Otros hallazgos	?	?	?	hendidura en paladar blando.	?	asimetría de cráneo, dismorfías menores.	?

	Leroy et al(1998)			Blacksin et al (1998)	Breslau-Siderius (1998)		
Numero de casos	1	2	3	1	1	2	3
Origen	Bélgica	Bélgica	Bélgica	Egipto	Irak	Irak	Irak
Sexo	M	M	F	M	M	F	F
Manifestaciones articulares	flexión bilateral y anquilosis de codos, flexión parcial de rodillas y pie equino varo bilateral.	contracturas de codos y pterigiión bilateral moderado, presencia de pie equino varo bilateral	flexión bilateral de codos y extremidades inferiores.	contracturas múltiples	contracturas múltiples	extremidades inferiores en flexión abducción y rotación externa, contracción severa de codos, rodillas y tobillos.	contracturas de extremidades inferiores y flexión de rodilla derecha.
Manifestaciones agregadas	no	xifoescoliosis dorso-lumbar	extensión anormal de articulación metacarpofálangicas y desviación de todos los dedos.	xifoescoliosis	xifoescoliosis torácica, escoliosis convexa izquierda	escoliosis y xifosis torácica	No
Escleras	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas
Dientes	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Fracturas	múltiples	múltiples	múltiples	no	múltiples	múltiples	múltiples
Huesos wormianos	si	si	si	si	si	si	si
Audición	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Otros hallazgos	braquicefalia	camptodactilia	?	?	?	?	?

	Mokete et al (2004)		Datta Vikram (2005)	Cuillier (2007)		Duro Friedl(2008)	INP(2009)
Número de casos	1	2	3	1	1	1	1
Origen	Sudáfrica	Sudáfrica	Sudáfrica	India	Francia	Argentina	México
Sexo	M	F	F	M	F	M	F
Manifestaciones articulares	contracturas severas con pterigión moderada en rodillas y pies.	deformidad angular de humero derecho,	contracturas de rodillas, bilateral, dorsiflexión de ambos pies.	AMC, pie equino varo	AMC	incurvamiento y acortamiento de extremidades inferiores, luxación de rodillas ,pie equino varo irreductible	AMC, pie equino varo bilateral ,flexión forzada de mano sobre antebrazo
Manifestaciones agregadas	no	xifoescoliosis de columna toracolumbar	xifoescoliosis severa	pterigión bilateral en rodillas	no	disminución de pliegues palmares y plantares	abducción forzada, los labios mayores no cubren a los menores.
Escleras	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas	blancas
Dientes	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Fracturas	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples	múltiples
Huesos wormianos	si	si	si	si	si	si	si
Audición	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Otros hallazgos	?	?	?	?	?	?	teletelia, sindactilia cutánea, plaquiocefalia