

GABRIEL KATONA\*  
ANGEL PÉREZ MOLINA\*\*  
MOISÉS VARELA C.\*\*  
FRANCISCO NAVARRO\*\*\*

**OSTEOGENESIS  
IMPERFECTA  
PRESENTACION  
DE TRES CASOS  
DE UNA MISMA  
FAMILIA.**

LA OSTEOGÉNESIS imperfecta es una enfermedad hereditaria, monogénica, pleitrópica, no ligada al sexo, de gran penetración, con manifestaciones variables desde la simple osteoporosis, hasta la triada que comprende fragilidad ósea, escleróticas azules y sordera. Cuando aparece por primera vez en un árbol genealógico, siempre es debido a mutación.

HECHOS HISTÓRICOS

Eckman en 1788, fue el primero que describió con precisión esta enfermedad desde el punto de vista clínico y genético.

Axman fue el primero que describió las escleróticas azules y la laxitud de los ligamentos.

Vrolick fue quien describió la forma fetal de la Osteogénesis Imperfecta.

Laaser describió detalladamente el cuadro anatomopatológico de la enfermedad de Eckman-Lobstein o sea el tipo adulto de la Osteogénesis imperfecta.

---

\* Médico Adjunto del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología de México.

\*\* Médico Residente del Instituto Nacional de Cardiología de México.

\*\*\* Ex-médico interno y residente del Instituto Nacional de Cardiología de México. (Barcelona-España).

## CONSIDERACIONES GENERALES

Entre las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, se incluyen principalmente: La Osteogénesis Imperfecta, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehler Danlos, el síndrome de Hurler y el Pseudoxantoma elástico. Estos padecimientos pueden tener manifestaciones predominantes en cualquier sitio del organismo donde existe tejido conjuntivo.

Hay dos argumentos para explicar las alteraciones del tejido conjuntivo que dan estos síndromes complejos. Una de ellas, es la acción que tiene un gene mutante simple sobre el control de algunos procesos bioquímicos básicos; y del otro es que genes separados, producen manifestaciones individuales importantes en un síndrome dado. El argumento del mecanismo de un gene simple, se apoya en la posibilidad de relacionar todas las manifestaciones de estos síndromes multifacéticos a un defecto fundamental simple, el cual, probablemente tenga que ver con la maduración de la colágena.

Las enfermedades del tejido conjuntivo, aunque pueden ser transmitidas a los descendientes, pueden no haber sido hereditarias; sino más bien producidas por mutación. En este último caso, la anormalidad ocurre primero en el producto germinal de uno u otro de los padres, y por lo tanto, se vuelve filosófico saber si el individuo afectado tuvo el rasgo hereditario, o bien se afectó al principio de la concepción. Los factores responsables de la mutación en estas enfermedades son desconocidos hasta el momento actual.

Por otro lado, los saltos de generación descritos en la literatura, parecen ser aparentes, ya que la osteogénesis imperfecta, puede manifestarse exclusivamente desde el punto de vista radiológico con osteoporosis, en ausencia de fragilidad ósea, escleróticas azules, sordera, etc.

La osteogénesis imperfecta, ocupa uno de los primeros lugares de incidencia en relación con las otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. La enfermedad se hereda como un carácter dominante. No hay distribución racial peculiar de estos casos.

## TEORÍAS PATOGÉNICAS.

Se cree que la alteración se debe a un defecto mesenquimatoso generalizado. El defecto fundamental, puede estar o bien en la maduración de la colágena, o más allá de la fibra reticular como una alteración de la actividad osteoblástica.

Durante el proceso de maduración de los osteoblastos, se ha concluído que producen matriz orgánica fibrosa del hueso; producen mucopolisacáridos y fosfatasa. Desde el punto de vista teórico se puede invocar la causa de la Osteogénesis Imperfecta como una deficiencia funcional del osteoblasto. Este sería un defecto cualitativo, ya que el número de osteoblastos en la enfermedad de Eckman-Lobstein, es normal.

Se cree que el defecto reside en alguna función genética del osteoblasto, ya que sus manifestaciones se podrían encontrar a nivel de las mitocondrias, del aparato de Golgi, o bien ser debidas a alteraciones de los ácidos nucléicos en el citoplasma. El defecto funcional podría estar ligado a las generaciones celulares siguientes: osteoblástica, odontoblástica y fibroblástica de escleróticas unidas todas ellas por vínculos filo y ontogenéticos. El defecto básico en este caso una hipoplasia de la matriz ósea orgánica. Esta teoría no está comprobada.

#### CONSIDERACIONES HISTOPATOLÓGICAS.

Stilling fué el primero en 1899, en establecer las bases histológicas de la enfermedad de Vrolick como sigue: adelgazamiento de la capa cortical del hueso; adelgazamiento oseo-trabecular de la esponjosa y probable estrechez del cartílago. Desde entonces prácticamente todos los autores que han estudiado este tema, están de acuerdo en los dos primeros puntos. El defecto de osificación periosteal comprende: periostio engrosado con escasos osteoblastos. El defecto de la osificación endocondral se describe como cartílago normal en todos sus aspectos, y solamente la trabécula ósea aparece a cierta distancia de la trabécula cartilaginosa.

En los huesos de estos enfermos, se ha encontrado en lugar del osteoide, un material basófilo, el cual reacciona en forma positiva con el ácido periódico de Schiff. Las metafisis muestran cartílago osificado, que tiende a fracturarse y fragmentarse. En la piel se ha encontrado ausencia de fibras colágenas adultas, substituídas por fibras argirófilas. En los ojos se ha encontrado disminución en el grosor de las escleróticas, lo cual permite que se transparente el color obscuro de la coroides, dándole así una coloración azul.

## PRESENTACIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS.

En nuestro departamento hemos tenido la oportunidad de observar tres casos en una familia, en donde el padre y los dos hijos presentan las alteraciones características de la osteogénesis imperfecta.

A. M. V. S., sexo femenino; de 7 años de edad. Con antecedentes de madre que padece artritis reumatoide; su padre padece de tuberculosis pulmonar y tiene osteogénesis imperfecta. Su bisabuelo paterno probablemente padeció osteogénesis imperfecta pues tenía escleróticas azules. Antecedentes personales de: sarampión, tosferina y amibiasis intestinal actualmente en tratamiento.

Refiere la madre, que al empezar a caminar la niña, cuando tenía un año de edad, presentó por primera vez una fractura en la pierna derecha al caerse levemente al suelo; no recuerda en que hueso fué dicha fractura pero dice haber estado enyesada durante cuarenta días. Posteriormente con otros pequeños traumatismos presentó nuevas fracturas; una de ellas en clavícula izquierda, otra en el codo izquierdo; que también fueron enyesadas durante un mes cada una. A la edad de tres años, presentó nuevamente otra fractura en el tercio inferior de la pierna izquierda.

A primera vista, el olor azul intenso y uniforme de las escleróticas llama la atención (fig. 1). En la región precordial, no se observa el latido apexiano. Los ruidos cardíacos, son rítmicos, con frecuencia de 86 por minuto, se escuchan discretamente apagados de intensidad. Sin fenómenos agregados. No hay alteraciones en el pulso radial y pedio. Campos pulmonares limpios. El hígado y el bazo no son palpables; no hay datos patológicos en miembros inferiores. Exámenes de laboratorio y gabinete, química sanguínea, examen general de orina y hemocitológico, fueron normales. El estudio radiológico informa: En las radiografías de la pélvis y de los miembros inferiores, se observa una ligera curvatura del fémur de concavidad interna (fig. 2). No existen datos que señalen la presencia de callo fracturario en tercio inferior de tibia y peroné. En la radiografía del cráneo, se observa un aumento del diámetro transversal, con cierre prematuro de las suturas craneales, adelgazamiento del diploe, de la tabla interna, en especial en la parietal en su parte anterior y media. (fig. 3). Hay datos sugestivos de hipertensión intracraneana por cierre prematuro de las suturas craneales. El audiograma es reportado como normal, además se informa que la colocación de la membrana del tímpano es normal.

E. V. S. Sexo masculino. Edad 3 años. Con antecedentes de madre que padece Artritis Reumatoide y su padre padece tuberculosis pulmonar y tiene osteogénesis imperfecta; una hermana con osteogénesis imperfecta y su bisabuelo paterno probablemente padeció también de osteogénesis imperfecta. Antecedentes personales: únicamente sarampión.

A decir de su madre, desde que el niño nació, le ha notado las escleróticas azules, que persisten hasta el momento actual. Cuando contaba con un año de edad, al empezar a caminar, con una leve caída se produjo una fractura en el tercio medio del brazo izquierdo; a los dos años de edad se produjo nuevamente una fractura en la clavícula izquierda. Con pequeños traumatismos, a los dos años y medio de edad, volvió a producirse nuevas fracturas, una en fémur derecho y otra en codo derecho, habiendo necesidad de ser enyesado durante un mes por cada fractura. La madre informa que todas estas fracturas han evolucionado satisfactoriamente y que no han dejado deformidades.

A la exploración física: El cráneo se nota aumentado de volumen, sobre todo en su diámetro transversal, con discreta desproporción cefalo-facial. Las escleróticas son de color azul intenso y uniforme (fig. 4). Area cardíaca dentro de límites normales; los ruidos cardíacos son rítmicos con frecuencia de 92 por minuto. No se encuentran otros datos patológicos en aparato cardiovascular. Los campos pulmonares están limpios. El hígado y el bazo no se palpan. En las extremidades tanto superiores como inferiores no se encuentran datos patológicos.

Los exámenes de laboratorio, que incluyen: química sanguínea, examen general de orina, biometría hemática, fueron normales.

El estudio radiológico no mostró datos de importancia, ya que todo fue reportado como normal.

E. V. F., sexo masculino. Edad 27 años. Con antecedentes de abuelo materno que presentaba las escleróticas azules y que probablemente tenía osteogénesis imperfecta. Sus dos hijos padecen de osteogénesis imperfecta.

A los siete años de edad, al caer de una escalera, se produjo una fractura en la pierna derecha; esta fue poco dolorosa, siendo enyesado durante cuarenta días aproximadamente. Curó con acortamiento del miembro inferior derecho, practicándosele posteriormente una intervención ortopédica, con lo que desapareció el defecto. A los doce años de edad, con una simple caída al suelo se presentó una nueva fractura en el codo derecho, también esta fractura fue poco dolorosa. Medio año más tarde, al levantar un niño en brazos se produce otra fractura en

la muñeca izquierda. Esta fractura fue casi indolora, A los catorce años de edad se fracturó el codo izquierdo. Por este tiempo recibe un golpe en la cara de poca intensidad, con lo que le saltaron dos molares. Desde esa fecha no se han vuelto a producir nuevas fracturas.

Desde hace cuatro años ha padecido cuadros febriles de repetición con tos y expectoración hemoptoica, siendo diagnosticado de tuberculosis pulmonar.

A la exploración física llama la atención la intensa coloración azul de ambas escleróticas. Area cardíaca dentro de límites normales. Los ruidos cardíacos son rítmicos, con frecuencia de 80 por minuto; el segundo ruido pulmonar se encuentra desdoblado. Tensión arterial 130/90. En las bases de ambos hemitórax, se auscultan estertores crepitantes. El hígado y el bazo no son palpables. Los movimientos de extensión y de flexión de ambos miembros superiores, se encuentran acortados. En la pierna derecha existe una eminencia ósea a nivel de la unión del tercio inferior con los dos tercios superiores de la tibia. Los exámenes de laboratorio y de gabinete, la química sanguínea, el examen general de orina y la biometría hemática, fueron reportados como normales. El electrocardiograma muestra probable crecimiento de ventrículo izquierdo. A los Rayos X: la radiografía de tórax muestra una hipoplasia de la primera costilla derecha; la iluminación de los campos pulmonares es normal. En las radiografías de la pelvis, cráneo y huesos largos la mineralización es normal. No hay anomalía en las superficies articulares. Se nota la presencia de desprendimiento del olecranon en ambos codos, (figs. 5 y 6); debido probablemente a un traumatismo antiguo. En las radiografías de la pierna derecha se observa discreta callosidad en un tercio medio y líneas transversales opacas.

#### DISCUSIÓN.

Según la descripción clásica de Mc Kusick, se distinguen dos tipos de variedad en la Osteogénesis Imperfecta:

A) La osteogénesis imperfecta congénita o enfermedad de Vrolick, que se manifiesta, ya en la vida intrauterina, o en los primeros años de la vida, representando la máxima gravedad.

B) La osteogénesis imperfecta tardía o enfermedad de Loebstein, en la cual las manifestaciones son ligeras y la evolución es benigna. Entre estas dos formas extremas, puede haber distintos grados de severidad. En el sistema esquelético, las extremidades pueden ser arquea-

das, persistiendo así, si el enfermo sobrevive. Radiológicamente el área occipital del cráneo, puede presentar la forma de mosaico, por la presencia de numerosos huesos Wormianos. En la osteogénesis imperfecta, cualquier traumatismo trivial puede producir fractura. En general dichas fracturas se acompañan de poco dolor, debido esto a un trauma mínimo de los tejidos blandos. Puede haber deformidades bicóncavas de las vértebras, debido a la presión del núcleo pulposo sobre el hueso frágil anormal del cuerpo vertebral. Los adultos pueden tener piernas cortas que se deben al arqueamiento y fracturas de las diáfisis de huesos largos y a la interferencia con el crecimiento debido a las fracturas múltiples epifisarias. Como en el caso del famoso pintor francés Toulouse-Lautrec.

Las escleróticas azules, son patognómicas de este síndrome y es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad. Frecuentemente esta enfermedad se acompaña de opacidad congénita en la periferia de la córnea, hipermetropía, queratoconus, megalocornia y maculocórnea.

Frecuentemente la cara es triangular, con abombamiento craneal y desproporción craneo-facial. Los dientes son susceptibles a caries y se rompen con mucha facilidad; la dentina es azul. Las articulaciones son excesivamente móviles, debido a la presencia de tendones débiles elásticos y a la mala adaptación de las superficies óseas articulares.

La piel es delgada y translúcida. Puede haber hemorragias subcutáneas después de traumatismos leves y las pruebas de fragilidad capilar pueden ser positivas.

Este síndrome puede acompañarse de sordera. Se ha descrito coloración azul en la membrana del tímpano, semejante al color azul de las escleróticas.

Se han descrito cuatro tipos de alteraciones neurológicas: hidrocefalia interna, manifestaciones cerebrales bilaterales progresivas, alteración en la función de los nervios craneales y lesiones medulares a nivel del foramen magnum.

No hay cambios químicos patognómicos en la sangre de estos pacientes. Sin embargo, la fosfatasa alcalina puede estar aumentada como resultado de las fracturas múltiples que se producen.

## COMENTARIOS.

La repetición de las fracturas, tanto en el padre, como en los dos hijos, (una de siete años de edad, y otro de tres), consecuencias de un trauma mínimo, prácticamente indoloras; la presencia de escleróticas azules, que también se supo estaban presentes en el bisabuelo paterno, concuerdan con las características descritas por Mc Kusick, como típicas de osteogénesis imperfecta.

En la osteogénesis imperfecta, es difícil, evaluar las fracturas desde el punto de vista radiográfico, ya que estas pueden ser microtrabeculares. Sin embargo a veces pueden identificarse por una desorganización de la trabécula o bien por la presencia de líneas trasversales opacas y finalmente pueden presentarse con manchas opacas situadas en las capas esponjosas.

Por otro lado, el otro tipo de fracturas que pueden observarse en la osteogénesis imperfecta no difiere radiológicamente de las fracturas ordinarias en individuos de huesos sanos. A menudo el callo es exuberante y consolida rápidamente. Muchas deformidades esqueléticas son secundarias a este tipo de fracturas, las cuales pueden producir acortamiento de extremidades, cosa que no observamos en nuestros casos.

Aunque se ha mencionado en la literatura la benignidad con que evolucionan estas fracturas, en ciertos casos pueden producir un callo hiperplástico, que en ocasiones ha llegado a presentar problemas de diagnóstico diferencial con el osteosarcoma. En los casos presentados, se recalca que a pesar de haberse producido varias fracturas, en las radiografías no existe callo fracturario aparente (fig. 7). También debe hacerse notar, la ausencia de dolor al producirse dichas fracturas, que quizá se explique por un traumatismo mínimo en los tejidos blandos.

Parece ser, que el aparente salto de generación observado en el árbol genealógico (fig. 8), en el padre del caso tres, se hubiese debido a que las fracturas pasaran desapercibidas por tratarse de fracturas tipo microtrabeculares o nada más que de osteoporosis, las cuales como se ha mencionado, eluden una investigación adecuada por ser de difícil evaluación radiológica.

En lo que respecta a las alteraciones cardiovasculares que describen algunos autores, en estas enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo en nuestros enfermos, con un examen minucioso de dicho aparato, fueron descartadas.



Fig. 1



Fig. 2

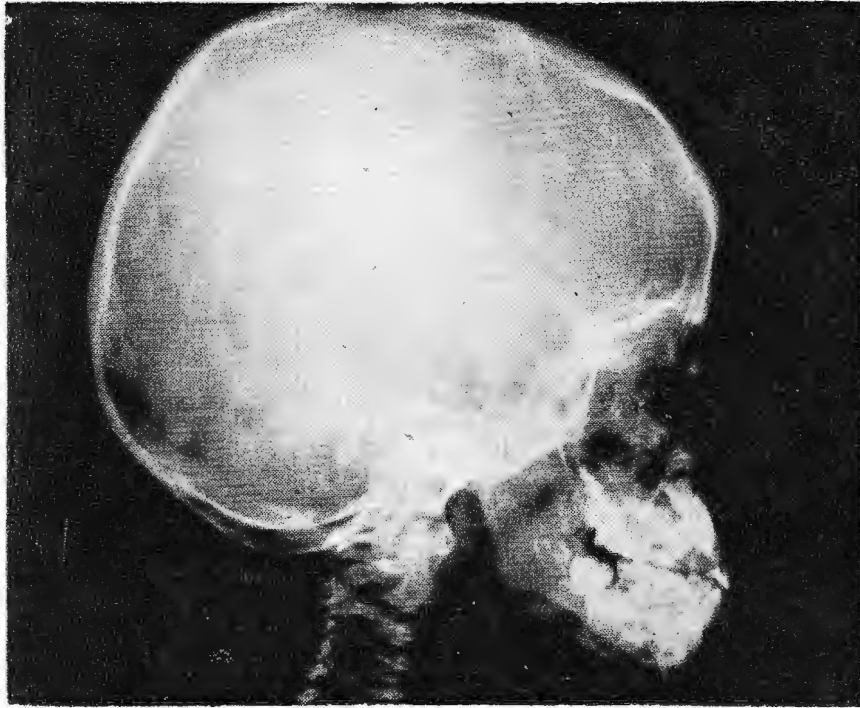


Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

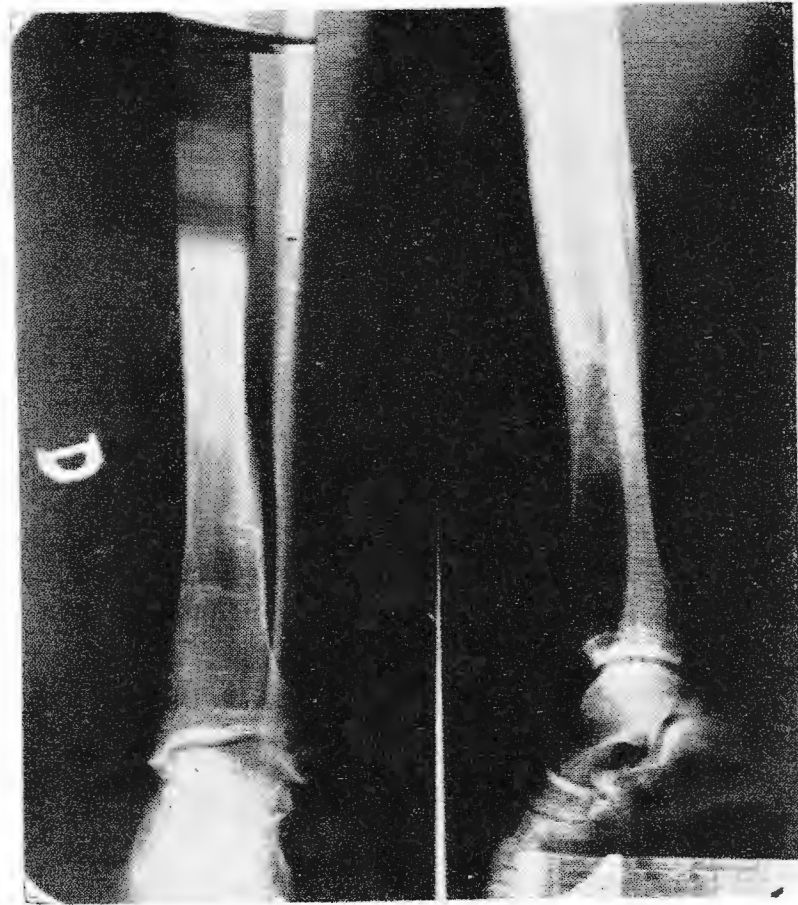


Fig. 7

ARBOL GENEALOGICO

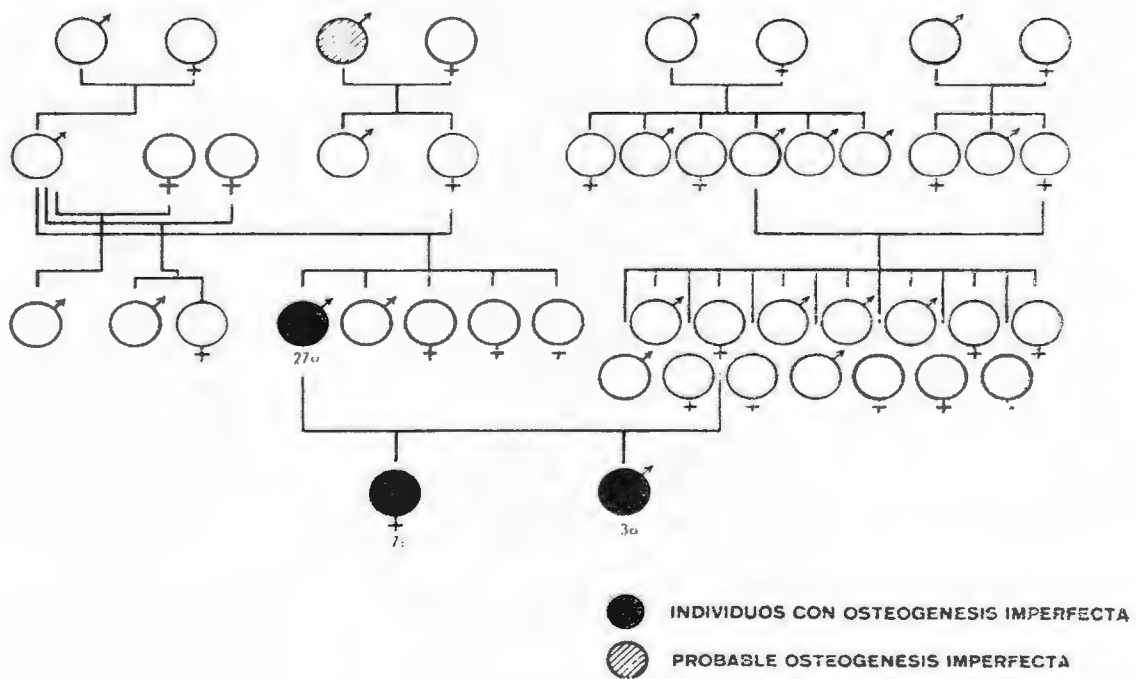


Fig. 8

CUADRO I

ESCLERÓTICAS AZULES  
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

	OSTEOGENESIS IMPERFECTA	ESCLEROMALACIA	ESTAFILOMA
Sexo	ambos sexos	mujeres	ambos sexos (+ mujeres)
Edad de aparición	desde la infancia	más de 50 años (prom.)	más de 50 años (prom.)
Antecedentes familiares	hereditaria	—	—
Padecimiento acompañante	fragilidad ósea con fracturas múltiples	artritis reumatoide. Generalmente con nódulos subcutáneos	glaucoma o artritis reumatoide.
Historia ocular	asintomática	historia de episcleritis. Síntomas y signos inflamatorios.	Inflamación o traumatismo
Distribución	binocular	binocular o monocular	puede ser binocular
Coloración	azul uniforme	azul no uniforme con zonas más oscuras	focal o diseminado
Extensión	afecta toda la esclerótica visible	variable: focal o confluyente	variable (focal)
Lesión ósea acompañante	osteomalacia en algunos casos	osteoporosis (50% de los casos por artritis reumatoide)	osteoporosis por la artritis reumatoide
Inflamación ocular	sin fenómenos inflamatorios	fenómenos inflamatorios periódicos	puede acompañarse de fenómenos inflamatorios.

Existen otras enfermedades que cursan con escleróticas azules, por lo tanto, en la página anterior presentamos un cuadro que nos muestra el diagnóstico diferencial entre ellas y la osteogénesis imperfecta. (cuadro I).

#### RESUMEN.

Se presentaron 3 casos de osteogénesis imperfecta: padre y dos hijos.

Se expusieron las teorías sobre la etiopatogenia de la enfermedad y el papel del factor hereditario en este proceso.

Se analizó el cuadro clínico típico y el de los casos presentados.

#### REFERENCIAS

1. Eckman, O. J.: *Disertatio medica Descriutinem et caus aliquot oseomalaciae systems.* Upsala 1788.
2. Caniggia A., Stuart C., Guideri R.: *Fragilitas Ossium Hereditaria Tarda.* Acta Med. Scand. Supp.: 337/341, 1958.
3. Follis, H. H.: *Osteogénesis imperfecta congénita: A connective Tissue Diathesis.* J. Pediat. 41: 713, 1952.
4. V. A. Mc Kusick: *Hereditary Disorders of Connective Tissue V. Osteogenesis Imperfecta.* J. of Chronic Diseases. 3: 180, 1956.
5. V. M. Mc Kusick: *Hereditary Disorders of Connective Tissue I The Clinical Behavior of Hereditary syndromes.* J. of Chronic Diseases 2: 491, 1955.
6. Anderson B., and Margolis, G.: *Scleromalacia. Clinical and Pathologic Study of a Case Consideration of differential diagnosis, Relationship of Collagen Disease, and Effect of ACTH and Cortisone therapy.* Am. J. Ophtalmology 35: 917, 1952.