

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LIX

15 DE OCTUBRE DE 1955

NUMERO 1

REVISIONES DE CONJUNTO

LA OSTEOPSATIROSIS

J. MATEAS REAL.

Clinica Quirúrgica del Profesor VARA LÓPEZ.
Facultad de Medicina de Madrid.

En el año 1825, LOBSTEIN describió una afección caracterizada por una gran facilidad para las fracturas, que aparecía después del nacimiento, y que bautizó con el nombre de osteopsatirosis idiopática.

En 1849, VROLIK da el nombre de osteogénesis imperfecta a aquellos casos de fracturas múltiples ocurridas en la vida intrauterina. Posteriormente, en 1905, PORAK y DURANTE le dieron el nombre de displasia periostal a esta última afección.

A partir de entonces se conocen dos formas de osteogénesis imperfecta: la intrauterina o enfermedad de Vrolik para los alemanes, o displasia periostal de Durante para los franceses, y la osteogénesis imperfecta tardía o enfermedad de Lobstein.

Durante mucho tiempo estas dos formas fueron consideradas como dos entidades clínicas diferentes, siendo LOOSER el primero que sostuvo un criterio unicista que hoy ha sido ya aceptado por la mayoría de los autores.

Sin embargo, DEBRÉ cree que en el estado actual del conocimiento patológico de la enfermedad es muy difícil decidir si la enfermedad tardía es una forma más ligera o benigna de la osteogénesis imperfecta o si es una fenocopia de ésta, determinadas genéticamente. MARAÑÓN cree que es la misma enfermedad, que unas veces aparece tardíamente y otras se pone de manifiesto en la vida intrauterina.

Nosotros hemos observado los casos cuyas historias resumidas exponemos a continuación:

Caso núm. 1. S. F., de seis años de edad, natural de la provincia de Zamora. Nació en parto normal, siendo el quinto de los hermanos. En el momento del nacimiento es un niño de aspecto normal, sin presentar ninguna deformidad. Siguió lactancia materna y a las cinco semanas empieza su padecimiento: al envolverlo en los pañales nota la madre un chasquido, observando poste-

riamente un abultamiento en el tercio superior del muslo izquierdo; siete meses más tarde se produce una nueva fractura en el muslo derecho al hacer una extensión brusca con la pierna. Las fracturas posteriores han sido las siguientes: cinco veces más, el tercio superior del muslo izquierdo; el antebrazo izquierdo, a los cuatro años; a los cinco años, el antebrazo derecho, y poco después nuevamente el fémur derecho. Todas estas fracturas le producían dolor, llorando el niño tres o cuatro días, y consolidaban casi sin inmovilización en un par de semanas. Por espacio de unos días, dice la madre que tenía fiebre cuando se producía una fractura. En estos últimos dos años se le han ido deformando paulatinamente las piernas, sin que al parecer tuviese fracturas o al menos sin que se quejase de dolor como cuando se producían en otras partes.

En la anamnesis subjetiva no hay otros padecimientos, y en cuanto a la familiar es interesante que el padre tiene unas escleróticas manifestamente azules, pero no ha tenido fracturas. La madre está sana; ha tenido cinco embarazos con parto normal en todos ellos. El mayor de los hermanos (caso siguiente) padece la misma afección, pero los demás están normales, aunque dos de ellos tienen las escleróticas azules. Los padres no son parientes, aunque el pueblo tiene doscientos vecinos, y los ascendentes de ambos son de la misma localidad. Por el interrogatorio no se puede determinar la existencia de fracturas en ambas ramas familiares.

En la exploración de este niño nos encontramos lo siguiente: Regular estado de nutrición con buena coloración de piel y mucosas. Cráneo braquicéfalo, con aumento marcado del diámetro bitemporal; fontanelas no depresibles. Ojos con escleras azules y acusada miopía. El cuello es corto, como enclavado en el tórax. Este tiene forma de quilla con apéndice xifoides prominente y hundimiento de las últimas costillas del lado derecho. En el abdomen no se encuentra ninguna anormalidad. En las extremidades superiores se observa el antebrazo derecho con una angulación hacia adentro de unos 90 grados a nivel de la unión del tercio superior con el tercio medio. El antebrazo izquierdo presenta una angulación análoga a un nivel algo más bajo. Los movimientos de flexión y extensión son de amplitud normal, estando muy reducidas la pronación y supinación. En las extremidades inferiores se encuentra angulación hacia adentro y adelante con vértice en el tercio superior de fémur. En ambas piernas hay deformidad en vaina de sable, más marcada en la izquierda. Existe una cifosis con disminución de la movilidad de la columna (fig. 1).

La exploración neurológica nos da una absoluta normalidad de los reflejos y de la sensibilidad.

Exploración hematológica.—Hematies, 4.490.000. Leucocitos, 16.400. Metamielocitos, 1. Bastonados, 3. Segmentados, 33. Monocitos, 3. Linfocitos, 57. Eosinófilos, 3. Hemoglobina, 80 por 100. Plaquetas, 230.000. Tiempo de

generalmente se ocasionaba al andar por terreno desigual. Casi siempre ha observado equimosis.

Exploración.—Individuo de talla pequeña, 128 centímetros, y 38 kilos de peso. Cráneo y cara pequeños, con prominencia supraauricular manifiesta. Escleras azules y pupilas isocóricas en midriasis.



Fig. 1.

hemorragia, 2,50. Tiempo de coagulación, 6,32. Ca, 9,21 miligramos por 100. P, 2,94 mg. Fosfatasa alcalina, 0,15 unidades de Bodansky.

Exploración auditiva, normal.

El examen radiográfico está representado en las figuras 2, 3 y 4.

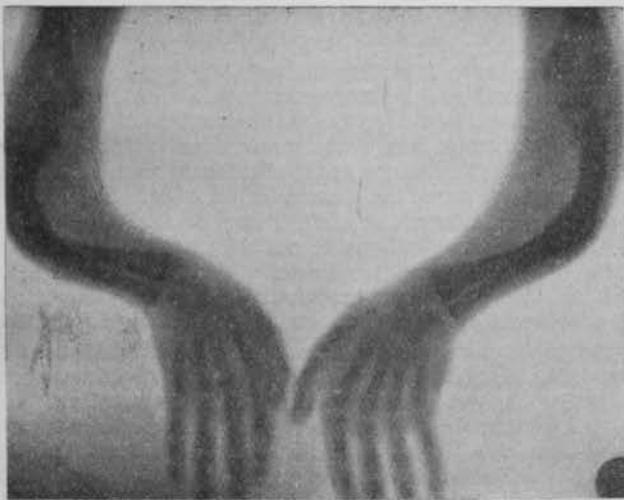


Fig. 2.

Caso núm. 2. P. F., de dieciocho años (hermano del anterior). La primera fractura la tiene a los dos años de edad, fracturándose el fémur izquierdo cuando iba corriendo por la calle; dos años después se fractura el otro fémur y la tibia. A los ocho años se vuelve a fracturar la pierna derecha en el tercio inferior. Posteriormente se fractura el codo derecho y nuevamente el fémur del mismo lado. En todas estas fracturas tuvo dolor, aunque no demasiado intenso. Nos cuenta que en algunas ocasiones ha tenido dolor, precediendo durante dos o tres días a la producción de la fractura, que ge-

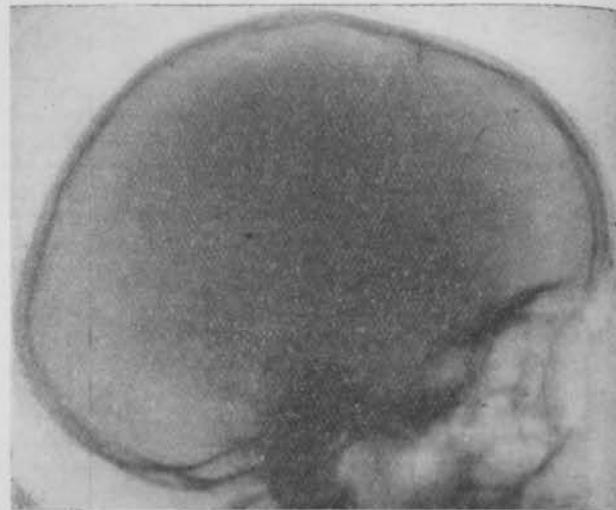


Fig. 3.



Fig. 4.

Ausencia de vello en axilas, pecho y espalda. Tórax en campana.

Las deformidades de las extremidades inferiores son marcadas, como se puede observar por las radiografías (figs. 5, 6 y 7). El resto de la exploración sómática la exponemos más adelante.

Hematies, 4.200.000. Hemoglobina, 60 por 100. Leucocitos, 4.800. Metamielocitos, 2. Bastonados, 4. Segmentados, 70. Monocitos, 1. Linfocitos, 23. Eosinófilos, 0. Plaquetas, 240.000. Tiempo de hemorragia, 1,30. Tiempo de coagulación, 7,10. Las reacciones de Wassermann

y complementarias son negativas. Glucosa en sangre, 1,22. Urea, 0,38. Calcio, 12,91 mg. por 100. P, 2,82 miligramos por 100. Fosfatasa alcalina del plasma, 0,35 unidades Bodansky.

En el fémur izquierdo se le hizo una osteotomía al objeto de corregir la deformidad, que sólo se consiguió en parte (figs. 8, 9, 10 y 11).

En la exploración se encuentra una niña normososa.



Fig. 5.

Caso núm. 3.—M. P., niña de siete años de edad, de la provincia de Córdoba. Nace en parto normal y sigue lactancia materna criándose bien. A la edad de tres años, caminando por un lugar llano, tuvo un vivo dolor en el muslo izquierdo que la impidió seguir andando, notando su madre que se le había deformado el muslo; fué escayolada en un centro quirúrgico durante dos meses. Un año después, en condiciones análogas a las anteriores, es decir, sin trauma, notó dolor en el muslo derecho con deformación en el tercio superior de éste.

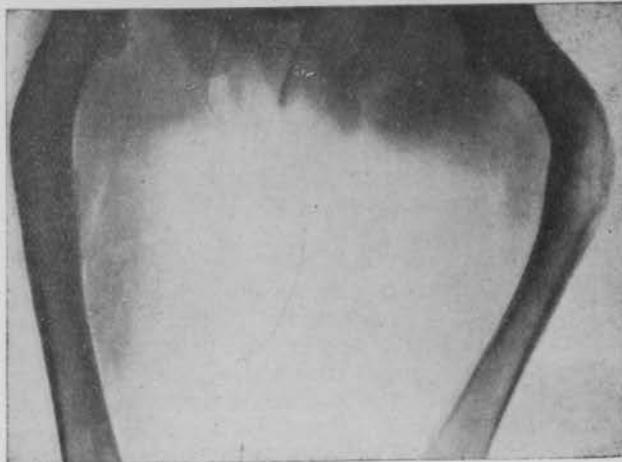


Fig. 7.



Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 6.

mática, delgada y con palidez de piel y mucosas. Tiene vello abundante a todo lo largo del raquis, siendo muy abundante a nivel de región lumbar.



Fig. 10.

Cráneo braquicéfalo; la línea de implantación del pelo en la frente no es muy delimitada. Escleróticas azules y córnea muy oscura. Los dientes son translúcidos y pequeños.

Se observa un tórax en campana, más manifiesto en el lado derecho. Los miembros superiores no presentan

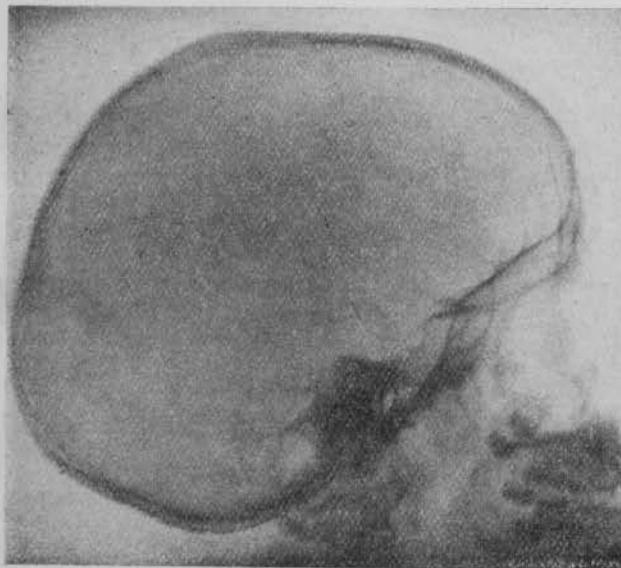


Fig. 11.

anormalidad morfológica; se observa abundancia de vello, especialmente en los codos. En las extremidades inferiores se observa en la izquierda una deformidad en varo muy acentuada, en ángulo casi agudo, y en la derecha también deformidad en varo, pero mucho más discreta. El hemograma es normal: Hematies, 3.640.000.

Hemoglobina, 65 por 100. Leucocitos, 11.000. Bastones, 1 $\frac{1}{2}$. Segmentados, 51. Linfocitos, 45. Eosinófilos, 3. Calcio en sangre, 10,3 mg. por 100. P, 5,3 mg. por 100. Fosfatasa alcalina, 9,8 unidades Bondanski.

Edad mental, de seis años y un mes en la escala de Termann.

Exploración auditiva, nada anormal.

Exploración visual, normal.

Un hermano de la madre padece una oligofrenia; los padres son primos hermanos y no tienen escleróticas azules. Han sido cinco hermanos, de los cuales los dos mayores viven sanos; otro tiene una idiocia mongoloide con mancha azul sacra; el cuarto tiene un desarrollo muy retrasado. No hay antecedente de fracturas en ambas ramas, paterna y materna.

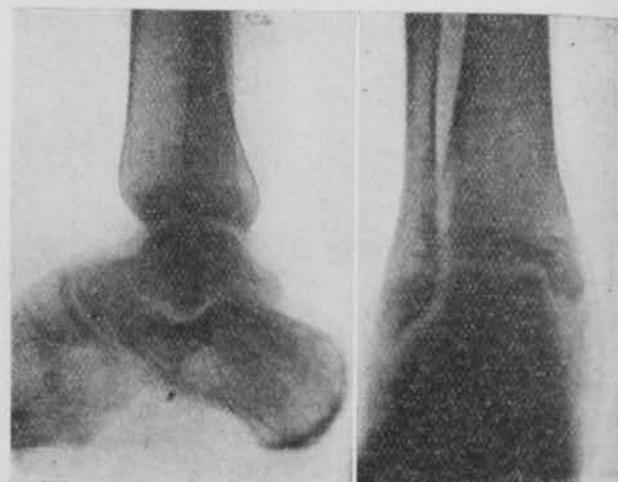


Fig. 12.



Fig. 13.

Caso núm. 4. L. E., hombre de veinte años, de la provincia de Logroño. Recuerda que a los nueve años tuvo "distensión" en la rodilla izquierda. A los once años sufrió una fractura de olecranon izquierdo. Un año después tuvo otra fractura del olecranon derecho, que fué operada, y que poco tiempo después se volvió a fracturar, siendo intervenido nuevamente. Distensión de la rodilla derecha a los dieciocho años. Hace unos meses dió una pisada en falso, torciéndose el pie izquierdo e hinchándose el tobillo, y acusando fuerte dolor; fué escayolado, quedando bien. Todas sus lesiones dice que han sido por golpes sin importancia o torcidas duras (figs. 12, 13 y 14).

En la exploración se encuentran las escleróticas azules y cataratas en ambos ojos. En el aparato auditivo se encuentra una sordera bilateral.

Somáticamente no se observan anormalidades en el tronco ni en las extremidades.

El hemograma da los datos siguientes: Hematies, 5.600.000. Hemoglobina, 85 por 100. Leucocitos, 11.600. Bastonados, 2. Segmentados, 64. Linfocitos, 31. Monoцитos, 3. Eosinófilos, 0.

Calcio en sangre, 10,7 mg. por 100. P, 3,5 mg. por 100.

En el análisis de los antecedentes familiares nos encontramos con los datos siguientes: Por línea paterna, desde sus bisabuelos, no se encuentra ninguna enfermedad que pueda tener relación con su padecimiento (todos han sido personas robustas).

Por línea materna, su bisabuelo contrajo matrimonio a edad avanzada con mujer joven, de cuyo matrimonio hubo seis hijos, siendo alguno de ellos (el abuelo del paciente) de constitución "raquitica". Su abuela materna murió a los cincuenta y siete años de afección respiratoria. Un tío se rompió una pierna siendo niño. La madre del paciente tuvo, siendo niña, fracturas en ambas piernas, por encima de los tobillos, y fractura del codo; ha padecido siempre fuerte miopía y tuvo cataratas. Las escleróticas son azules.



Fig. 14.

La osteopetrosis es enfermedad no muy frecuente que afecta a todas las razas y a todos los países, y para darnos idea de su frecuencia recordaremos que SEDLACEK, investigando en 27.281 parturientas, ha encontrado sólo tres casos de osteopetrosis, y que SOWER en los últimos once años no ha encontrado más que nueve casos entre todos los niños admitidos en el Hospital Infantil de Washington.

Por lo que respecta al sexo, hay disparidad de criterio entre los autores que se han ocupado de este problema. Limitándonos sólo a las últimas publicaciones, diremos que mientras FULCONIS encuentra más afectación en las hembras, EFREIM, en sus investigaciones genéticas, pudo comprobar que el factor herencia no está ligado al sexo, no habiendo encontrado tampoco MARQUEZY predominio femenino.

Ha llamado siempre la atención el carácter constitucional y hereditario de esta afección, que tiene la particularidad de afectar a todo un sistema. BAUER piensa que esta particularidad no basta para admitir un carácter hereditario constitucional, puesto que las lesiones exógenas pueden ocasionar disturbios electivos en estos sistemas, aunque la trascendencia de estos factores exógenos siempre es menor que la de los internos.

Pero es a partir de EDDOWES cuando adquiere importancia la tesis de que esta enfermedad se debe a una hipoplasia del mesénquima. En esta afección el trastorno no se limita sólo al tejido óseo, sino que afecta a los demás tejidos mesenquimatosos con correlaciones filogenéticas y ontogénicas. O sea, que preservándose las demás hojas blastodérmicas están interesados solamente los tejidos derivados del mesénquima, y entre ellos de una manera especial los más modernos. Existe, por lo tanto, una electividad filogenética en el sentido de BAUER.

El hecho de que las escleróticas estén afectadas en la enfermedad lo interpreta BLENCKE adhiriéndose a esta idea, pensando que las escleras tienen idéntica función que el hueso, ya que en realidad constituyen el esqueleto del ojo, estando incluso reforzadas por anillos osificados en algunas especies animales, según ha estudiado ROCHON-DUVIGNEAUD.

Apoyan también esta idea del origen endógeno la asociación de la enfermedad con algunas anomalías hereditarias como sindactilia, labio leporino, etcétera.

Para la mayoría de los autores se trata de una transmisión de carácter dominante, transmisión que no está ligada al sexo, según ha demostrado EFREIM investigando detalladamente en dos familias. Es demostrativo en este sentido el hecho de que BELL no haya encontrado entre los ascendientes de estos enfermos más matrimonios consanguíneos que en el resto de la población, lo que elimina la hipótesis de que se tratara de un carácter recesivo. Sin embargo, recientemente LIEVRE insiste en que los matrimonios consanguíneos representan un peligro constante; en uno de nuestros casos los padres son primos hermanos.

La aparición de la enfermedad se considera debida a la mutación patológica de un gen (BAUER), recogiendo la mayoría de los autores la transmisión directa en la mitad de los hijos, y siendo excepcional el salto total en una generación (BARCELÓ). HILLS y MCLANAHAN, investigando en una familia de 51 miembros en cinco generaciones, encontraron 27 enfermos de osteopetrosis, y análogos son los datos facilitados por CARRERE y DELANOY investigando en cinco familias. BURCH y SOLEMAN han analizado el árbol genealógico de un caso suyo a través de cinco generaciones con datos parecidos.

Existen, como es lógico, casos sin ningún antecedente hereditario (PIULACH) que serían explicados como el comienzo de la afección en una familia.

JANSEN pretendió dar una teoría patogenética demasiado simplista para ser aceptada: pensaba este autor que existiría una estrechez del amnios en virtud de la cual la sangre sería rechazada en gran parte a la placenta, quedando por lo tanto un riego deficitario. Más recientemente, HUC cree que la facilidad para las fracturas se debería a una anomalía de la irrigación ósea y pretende establecer cierta relación entre la entrada de la arteria nutricia y la localización de las fracturas.

No han faltado autores que, siguiendo a CZERNY, han pensado que el origen del trastorno estaría en la existencia de una avitaminosis. Sin embargo, los trabajos de LIU son altamente demostrativos; este autor encuentra avitaminosis D con frecuencia por razón del medio donde trabaja, pero llega a la conclusión de que la osteopetrosis es una entidad totalmente independiente y por ello el tratamiento con esta vitamina sólo mejora la absorción del Ca y P cuando existe esta asociación, pero nunca en los casos puros.

No obstante, es interesante saber que PENNEY y BALFOUR han comunicado que la vitamina C es necesaria para la integridad de la sustancia fundamental de los tejidos, y más interesantes aún los hallazgos experimentales de KODICEK, que ha encontrado que la deficiencia en el aporte de esta vitamina en los cobayos ocasiona una disminución o falta de fosfatasas en las heridas. También en el terreno experimental CASUCIO ha visto que la carencia en el factor E ocasionaba un retardo considerable en la osteogénesis del callo.

Se atribuyó gran importancia al alcoholismo, saturnismo, etc., pero la realidad es que estas intoxicaciones crónicas no se consideran actualmente que tengan ninguna influencia patogénica.

También ha sido invocada la sífilis, siendo debatida su importancia hasta el punto de que MASSELOT y ARRIGHI creen que las fronteras entre la osteogénesis imperfecta y la heredosífilis son muy imprecisas; para ellos existe un síndrome con alteraciones esqueléticas que comienza en la primera infancia, y en el origen del cual, entre otros factores, puede ser invocada la lúes, de tal modo que ocasionaría efectos múltiples que pueden ser modelados por alteraciones glandulares; ellos comunican un caso con tibias de aspecto netamente sifilitico y tórax raquíctico en el cual no hay antecedentes familiares y el Wassermann es negativo.

Sin embargo, la opinión general es que cuando se encuentran reacciones serológicas positivas se trata de mera coincidencia.

La intervención de las glándulas de secreción interna en muchas funciones orgánicas ha sido motivo para que en esta enfermedad de origen oscuro se haya pensado en una alteración endocrina como causa de la afección, aun cuando no exista unanimidad en determinar qué tipo de alteración es la determinante.

Por la acción tan manifiesta que tiene la hormona tiroidea sobre el desarrollo óseo, se ha pensado por muchos autores en una alteración del tiroides como factor etiopatogénico en esta enfermedad, y en este sentido son numerosas las aportaciones que pretenden relacionar la osteogénesis imperfecta con una disfunción tiroidea. Ahora bien, pronto resalta el hecho de que en tanto para unos autores existiría una hiperfunción, para otros sería una hipoplasia la responsable. Es evidente, pues, que aunque el tiroides interviene de una manera indudable en el desarrollo óseo, y buena muestra de ello son las osteosis tiroideas osteoporóticas, tan bien estudiadas por ASKANAZY y RUTISHAUSER entre otros, las aportaciones no son concluyentes ni en el terreno clínico ni en el anatomopatológico.

ALBEUX-DERIBREUX insisten en el papel agravante que sobre las osteoporosis tienen los extractos tiroideos y en la posibilidad de producir experimentalmente fragilidad ósea mediante la administración prolongada de extractos del tiroides. Publican un caso aparecido en una mujer adulta y en la cual existía una hipertireosis que consideran como factor importante en la constelación etiológica de ese caso, que por lo demás tenía un factor hereditario evidente.

Por otra parte, como en el hipotiroidismo existen lesiones óseas con diáfisis muy delgadas y retrases de la osificación, han sido varios los casos publicados de osteopsatirosis en los cuales se pensó existía una hipofunción tiroidea (GUTZEIT).

Sin embargo, la determinación del metabolismo basal como índice tiroideo no arroja ninguna luz,

pues en este punto las discordancias son manifiestas entre los autores que se han ocupado del problema.

El papel de las glándulas paratiroides en el metabolismo del Ca y P es evidente, y de aquí que se pensase también en una alteración de estas glándulas en la osteopsatirosis. El efecto más notable de la hormona paratiroidea, como dice SAMSON WRIGHT, es el que ejerce sobre la calcemia, pero el sitio primario en que obra y su modo exacto de acción son todavía oscuros. La inyección de parathormona aumenta la eliminación de fosfatos por la orina, y esto es debido, según COHN y AUB, a que disminuye la reabsorción de fosfatos a nivel del tubo renal (hiperfosfaturia), con lo cual la concentración en el suero desciende; ahora bien, por la recíproca relación del Ca/P, este descenso conduce a un aumento de la calcemia como consecuencia de la liberación de Ca por los huesos y en resumidas cuentas se origina una rarefacción ósea. Según ALBRIGHT, la parathormona actúa sobre el fosfato del suero haciéndole más fácilmente eliminable por el riñón. Para algunos la hormona de las paratiroides tendría una acción directa sobre el hueso, es decir, estimularía directamente los osteoclastos, en tanto que para otros alteraría la solubilidad del ión Ca, permitiendo de esta forma la liberación del Ca óseo. TWEEDY y CAMPBELL, manejando el P radiactivo, ven que la hormona de las paratiroides aumenta la excreción urinaria de éste, pero que no provoca la retención en los huesos. Estos mismos autores observan que en los perros a los que se administra parathormona y en los cuales previamente se ha practicado una ligadura ureteral, no se modifican los valores del calcio.

Según HELFET, existen en los enfermos de osteopsatirosis unas cifras de P en sangre aumentadas en tanto que el Ca sería normal, lo cual trae como consecuencia una alteración del equilibrio Ca/P, que estimularía las paratiroides provocando una hiperactividad de esta glándula para movilizar el Ca de los huesos, formándose entonces fosfato cálcico que se eliminaría restableciéndose el equilibrio.

Sin embargo, y aun cuando como dice MARAÑÓN la calcemia es una expresión parcial del metabolismo cálcico, y que representa el paso muchas veces fugaz del Ca absorbido o del movilizado, lo cierto es que casi todos los autores coinciden que en la enfermedad que estudiamos las cifras sanguíneas de los iones Ca y P son normales sensiblemente y que de ellas pocas deducciones patogénicas pueden obtenerse.

En cuanto al papel del timo en la constelación etiológica de la osteopsatirosis, no tenemos tampoco hechos concretos y completamente demostrativos. Algunos han pensado en una insuficiencia tímica por el hecho de que la timectomía ocasiona una acidosis con la consiguiente alteración de la calcificación. BIRCHER comunica haber observado en niños, a los cuales se les hizo una timectomía parcial por tener fenómenos de compresión, que se producían retardos de la calcificación del sistema óseo, y RIDDLE encuentra en aves a las que había extirpado el timo trastornos en la formación de la cáscara de sus huevos.

BICKEL y GHORMLEY han pensado en que la causa de la osteogénesis imperfecta radicaría en una hipofunción tímica y recomiendan calurosamente el tratamiento con extractos de esta glándula. Sin embargo, el papel endocrino del timo es tan oscuro que es un poco aventurado pretender encontrar ba-

ses donde apoyar su relación con la osteopsatirosis.

En la hiperfunción del cortex suprarrenal se produce un adelgazamiento de los huesos con osteoprosis, que en parte es debido a una movilización excesiva de las sales de cal, pero que indudablemente obedece en gran parte a la alteración de la matriz proteica. Estas alteraciones han sido puestas de manifiesto por HENCH en sus investigaciones y se han observado por la administración de cortisona, que ocasiona una eliminación de Ca y P por encima de lo normal, y que explica la decalcificación, al mismo tiempo que se encuentra un balance nitrogenado negativo y es de suponer un defecto en la formación de la matriz proteica de los huesos.

Para ALBRIGHT, la actuación del factor antianabólico del cortex o factor "S" (sugar hormone) inhibe la función de los osteoblastos y sería precaria la producción de la matriz ósea, puesto que se paraliza la síntesis albuminoidea de ésta, siendo insuficiente el depósito fosfocalcico o anormal cualitativamente.

A la vista de estos datos cabe pensar que una hiperfunción cortical puede ser la causa de la osteoprosis, pero realmente es muy confusa la relación y no existen publicaciones que abonen en este sentido.

En estos últimos años se han ido conociendo diversas acciones de los estrógenos sumamente interesantes desde el punto de vista óseo. Se observó la hipercalcemia provocada por los estrógenos. La resistencia a las fracturas en ratones era mayor cuando éstas eran tratadas con estrógenos (GARDNER). Según ha puesto de manifiesto ALBRIGHT, los estrógenos tendrían una acción electiva estimulando la acción de los osteoblastos y permitiendo por tanto la fijación cálcica sobre la trama proteica. El ha demostrado que se podía mantener la retención de calcio mediante la administración de estrógenos.

GARDNER y PFEIFFER piensan que los estrógenos intervienen en el sistema de la matriz ósea y es posible que, como mantiene ALBRIGHT, la acción primaria sea la anabólica, con lo cual el depósito de calcio y fosfato se hace factible.

ALBEAUX publica un caso de fragilidad ósea aparecido después de la castración y que mejoró extraordinariamente con la administración de estrógenos.

Realmente, como dice POLONOVSKI, los estrógenos activan la osificación, diferenciándose en esto de la hipófisis, que acelera la total osteogénesis. CAMUS, a la vista de estas concepciones, cree que los estrógenos son fundamentales para mantener una reserva de calcio en el sistema esquelético.

Para RECHTMAN, los estrógenos tienen un efecto mayor en la retención de calcio que los andrógenos, que intervendrían más en la retención de nitrógeno, y parece que ambas hormonas se complementan mutuamente.

WRIGHT y cols. tratan un caso con estrógenos y andrógenos y consiguen un marcado adelanto de la edad ósea en todos los centros de osificación y sin producir un precoz cierre de la epífisis.

Como la hipófisis es hoy día considerada como el órgano de mayor jerarquía dentro del sistema endocrino, tiene interés determinar la influencia que esta glándula pueda tener en la aparición de esta enfermedad. Ahora bien, hemos de entender que hablamos del sistema diencéfalohipofisario como unidad y no tan sólo de la glándula aislada, pues su conexión con los centros hipotalámicos es íntima. CAHANA, analizando varios casos de osteogénesis

imperfecta, encontró, después de un concienzudo estudio endocrinológico, trastornos pluriglandulares que, aunque atenuados, le hacen pensar en una etiología diencéfalohipofisaria. En uno de estos casos pudieron hacer un análisis histopatológico, viendo que lesiones inflamatorias del encéfalo se extendían hasta alcanzar la zona infundibulo tuberiana. Y ellos aducen la tesis de que el hecho de ocurrir la fragilidad ósea durante la época de la niñez, cesando espontáneamente en la pubertad, hay que interpretarlo en el sentido de que una disfunción de la pituitaria interviene de una manera electiva en esta afección, coincidiendo con KAPLAN, que ya sugirió esta idea.

Es indudable que la hipófisis interviene por sus hormonas en el metabolismo del hueso, y así se observa después de la hipofisección experimental una barrera cálcica o membrana cerrada que paraliza la normal actividad de la línea epifisaria. Como ponen de manifiesto SAINTON y SIMONET, la hipofisección reduce el cartílago de conjunción por el desequilibrio que se produce entre la osteogénesis y la condrogénesis por la falta de la hormona somatotropa. Esta hormona hipofisaria tiene una estimulación específica de la osteogénesis, pero a esta acción se une la que tiene sobre el metabolismo protídico la corticotropa y la que tiene la tireotropa. Como decíamos anteriormente, la hipófisis activa la osteogénesis distinguiéndose de los estrógenos porque éstos activan la osificación. Ahora bien, JORDÁ SERRA, en un trabajo experimental, encuentra que los estrógenos tienen un efecto hiperosificante y sugiere que esto se debería a un mecanismo indirecto a través de la prehipófisis, dejando al osteoblasto con mayor vivacidad, ya que al ser frenada disminuye la potencia catabólica que de ella emana.

Indudablemente el equilibrio entre las hormonas somatotropa y gonadotropas, junto con las demás hormonas hipofisarias, presidirían el desarrollo armónico del esqueleto, de tal modo que la ruptura de este equilibrio en determinada dirección podría explicar la producción de esta osteogénesis imperfecta en el sentir de CAHANA. Uno de los casos de estos autores lo interpretan como hipofunción de la hormona somatotropa junto con las de las gónadas y suprarrenales, explicándose así el infantilismo del paciente.

Más recientemente, LUTTEROTTI realiza un acabado estudio del metabolismo cálcico en un enfermo y encuentra una acidosis compensada que él explica por un disturbio en los mecanismos reguladores diencéfalohipofisarios.

Sin embargo, WECKERS cree que este problema no está lo suficientemente esclarecido y que será necesario determinar más concretamente la influencia que puedan tener las proteínas en el metabolismo del Ca y las acciones endocrinas en la formación de materia proteica.

DRAISWAMI, inyectando insulina en embriones de pollo, ha conseguido obtener anomalías esqueléticas; estas anormalidades han sido muy variadas, pero asemejan espina bifida, escoliosis, luxaciones congénitas, acondroplasia, osteogénesis imperfecta, etcétera. Lo curioso del caso es que algunas de estas anomalías se han seguido viendo en varias generaciones, y precisamente la osteogénesis imperfecta ha sido una de ellas. Este autor llega a la conclusión de que la parte afectada es aquella que en el momento de la inyección está en el período de máxima actividad de crecimiento y que la seve-

ridad de los defectos y la distribución de éstos dependen en gran parte de la cuantía de la insulina injectada. Ahora bien, estas lesiones inducidas por la insulina pueden evitarse por la administración de vitamina B₂ y nicotinamida. Para DURAISSWAMI, las afecciones congénitas podrían ser evitadas en el embrión humano atendiendo cuidadosamente las condiciones nutritivas y soslayando los factores infectivos en el primer trimestre del embarazo. Para nosotros, es probable que en estas experiencias se ocasionan alteraciones en el sistema diencefálico y que éstas serían las determinantes de las anomalías congénitas, siguiendo el concepto de MARAÑÓN y RICHET en el sentido de que el substratum de las malformaciones congénitas estaría en relación con un trastorno diencéfalohipofisario.

Uno de nuestros casos (el núm. 2) es un individuo con una talla baja para su edad (128 centímetros) y dieciocho años, que llama extraordinariamente la atención, y en él se observa cierta graciabilidad de sus extremidades, con dedos finos, piel delicada y lampiña, ausencia de vello en axilas y disposición en pubis de aspecto feminoide; falta total de la barba y dientes pequeños y translúcidos (muchos rotos y con bordes desgastados). Realizado un examen mental se encuentra lo siguiente: Con el test de Terman hay una edad mental de nueve; 10 meses (C. I., de 66), destacando en las pruebas de juicio, pero falla en las que requiere haber tenido buena escolaridad; al test de PIKNER-PATerson (inteligencia práctica) da una edad mental de quince años.

A la vista de estos datos se le hace un electroencefalograma (doctor OLIVEROS), apareciendo ondas lentas de la banda Theta de 4 a 6 por segundo y mediano voltaje en regiones temporales de ambos hemisferios, que se interpretan como correspondientes a una disfunción de la zona diencefálica.

Y ya pensando en que radicase a nivel de la región diencéfalohipofisaria el trastorno, hicimos una determinación de la excreción urinaria de 17-cetosteroides.

VALERY ha realizado la determinación de 17-K en gran número de afecciones hipofisarias, pero no tiene ningún caso de osteogénesis imperfecta, por lo cual nos pareció interesante ver las cifras de nuestro enfermo. Realizadas éstas nos encontramos que los 17-K totales eran 5,45 mg./24 horas. Es decir, nuestras sospechas se veían confirmadas con estas cifras bajas de eliminación; las cifras normales varían para los diversos autores, aunque en general coinciden, considerándose para el varón entre los límites 12 a 18 mg., y para la mujer cifras más bajas, de 6 a 12 mg. En los niños, las cifras dadas por VALERY son de 1 mg. para los de dos años, aumentando progresivamente 0,5 mg. cada año.

Así, pues, nosotros creemos que un trastorno diencéfalohipofisario preside la constelación etiológica de esta afección, considerándola como una embriopatía hipotalámica.

La disminución de la talla e infantilismo ha sido también puesto de manifiesto por CAHANA, y el mismo SNAPPER mantiene que existe una tendencia a la precoz fusión epifisaria. ASSMANN también habla de un retraso del crecimiento como signo importante y MARQUEZ Y ESTUDIA una familia en la cual hay siete hijos comprendidos entre las edades de nueve a veinte años y en ellos encuentra un retraso ponderal y de estatura junto con cierto déficit de desarrollo psíquico, en tanto que en los hijos sanos el

desarrollo es normal y la inteligencia no muestra ningún retraso.

A pesar de que FULCONIS encontró en el examen histopatológico de la hipófisis normalidad en ambos lóbulos, nosotros, ante los datos anteriores, creemos que estos hallazgos no pueden ser considerados de un valor absoluto, y por el contrario son muchos los argumentos en pro de una concepción diencéfala.

CUADRO CLÍNICO.

Puede ser muy complejo, presentando una abigarrada sintomatología, pero también puede ser monosintomático, existiendo entre ambos extremos todas las graduaciones posibles.

Trastornos del esqueleto. — En estos enfermos existe una gran fragilidad ósea que se pone de manifiesto por fracturas espontáneas o fáciles. El niño nace normal, apareciendo éstas en los primeros meses o años de la vida y muchas veces antes de empezar a andar, con tanta facilidad que APERT les dió el nombre de "hombres de vidrio"; se originan con el más mínimo traumatismo e incluso en ocasiones sin trauma aparente alguno.

Estas fracturas, aunque pueden aparecer en cualquier parte del esqueleto, son más frecuentes en las diáfisis de los huesos largos, más aún en las extremidades inferiores. STEWART, y posteriormente FRASER, mantienen que la osteopsartrosis, aunque es un proceso generalizado, puede ser más marcado en una determinada extremidad, acaeciendo en ella varias fracturas en tanto que permanece indemne el resto del esqueleto. Según PIULACHS, existe cierta predilección por las fracturas subtrocantéreas.

El número de fracturas en un individuo afecto de una enfermedad de Lobstein puede ser muy variable, encontrándose en la literatura casos como el de TERRY, que llegó a padecer 61 en el transcurso de unos diez años, o el de BLANCHARD, que sufrió más de 100. Sin llegar a estas cifras extremas, no es nada raro encontrarse con 20 ó 25 fracturas cuando alcanza el paciente la edad adulta.

Aun cuando algunos autores, siguiendo a HASS, pretenden que no es posible la producción de una nueva fractura en el mismo foco de la anterior, nosotros, en uno de nuestros casos, nos encontramos con la producción de seis fracturas a nivel de la región subtrocantérea izquierda, y PIULACHS cita en su caso el hecho de haberse fracturado el fémur ocho veces consecutivas y siempre por el mismo sitio.

Como dato curioso se suele recoger como factor hereditario el cuantum de la enfermedad (OJEDA).

Por lo general, estas fracturas son subperiósticas, con escasa desviación y muy poco dolorosas según EWALD, aunque nosotros en tres casos hemos recogido la existencia de dolor como en las demás fracturas de un individuo sano, dato también resaltado por PLA MAJO. KAPLAN ha llamado la atención sobre la escasez de equimosis en las fracturas de estos pacientes.

Como el manguito perióstico evita generalmente la desviación suelen curar con rapidez, hasta el punto de ser a veces difícil reconocer el sitio donde se produjo la fractura. Pero, no obstante, es interesante el hecho, sobre el cual llama la atención BAUER, de que a pesar de existir tanta facilidad para producirse, se curen con gran rapidez, explicándolo porque el estímulo intenso que representa la lesión ósea impulsa la actividad funcional de los osteoblastos, aunque se produzca pronto el agota-

miento, que nos puede explicar el callo poroso que vemos tardíamente.

Algún caso ha sido comunicado de retardo en la consolidación (EWALD); pero indudablemente debe ser rara esta eventualidad, pues en general coinciden los autores en resaltar la facilidad y rapidez de la unión ósea. ROCHER ha publicado un caso en el cual se hizo el diagnóstico de pseudoartrosis del fémur en un enfermo con osteogénesis imperfecta tardía, cuando en realidad se pudo poner de manifiesto radiológicamente que se trataba de una aplasia de este hueso.

En muchos casos, y sobre todo en miembros inferiores, es corriente que por ser poco dolorosas no se inmovilicen, apoyando pronto el peso del cuerpo, y ocasionando por este mecanismo, y por la acción muscular, desviaciones extraordinarias. Nuestros enfermos presentan marcados ejemplos de este hecho; presentan tales deformidades que llaman poderosamente la atención, hasta el punto de parecer que uno de ellos se encuentra con los brazos flexionados cuando en realidad es la deformidad del antebrazo con una angulación en casi 90 grados. La tibia en hoja de sable es también muy frecuente y sumamente típica en nuestros casos.

La producción de callos exuberantes es una eventualidad rara en esta afección, no encontrándose en la literatura más que 15 casos publicados. El primero fué comunicado por BATTLE y SHATTOCK, pero con el diagnóstico de osteoma, siendo posteriormente cuando se demostró que se trataba de un callo hiperplásico. BAKER ha hecho la descripción del cuadro anatómico de estos callos, en los cuales existe una parte superficial de tejido edematoso con pequeñas hemorragias y acumulos linfocitarios, y de células plasmáticas, con otra zona más profunda de proliferación fibroblástica y tejido fibrocondroide que hacia adentro muestra zonas de calcificación y cartílago. Tiene interés conocer la existencia de estos callos exuberantes, siendo muy demostrativo a este extremo el caso citado por STRACH, en el que se realizó una amputación por confundirlo con un sarcoma. Han sido casi todos en niños y pueden aparecer en un hueso o en varios sucesivamente, y según FAIRBANK y STRACH suelen acompañarse de fiebre, pudiendo esto hacer pensar en una osteomielitis.

La disminución de la estatura en estos enfermos es un resultado de las deformidades de los huesos largos, y para WRIGHT no está relacionada con un defecto de la osificación, opinión no compartida por BRAILSFORD, el cual cree que existe una tendencia a la precoz fusión epifisaria.

La fragilidad ósea va disminuyendo con la edad, y prácticamente a los veinticinco años los huesos adquieren una resistencia sensiblemente normal. Sin embargo, se han descrito casos de manifestaciones tardías como el de ALBEAUX DERIBREUX en una mujer de cuarenta y dos años, que presentó las primeras manifestaciones tres años después de la castración, y los comunicados por PAPIN y CHEMILEAU en una mujer de sesenta y dos años, en los cuales, aunque había factores endocrinos muy manifiestos, no se podía descartar el elemento hereditario.

Recientemente, BRAILSFORD publica un caso que califica de osteogénesis "exhausta", por el hecho muy significativo de tener datos bioquímicos negativos y no responder a ningún tipo de tratamiento. Es un hombre de sesenta y tres años, el cual había estado bien hasta los cuarenta, momento en que empieza su padecimiento, mostrando las radiografías

osteoporosis generalizada, con colapso de los cuerpos vertebrales y fragmentación de la pelvis; en los miembros hay fracturas múltiples no consolidadas, en tanto que el cráneo es sensiblemente normal. El autor cree que no se puede asimilar a ningún proceso de osteoporosis, ya que las cifras sanguíneas de Ca, P y su eliminación son normales y para él no se podría explicar más que por un agotamiento de la normal osteogénesis.

Las lesiones óseas no se limitan a los miembros, sino que en el cráneo se observa un hundimiento de los huesos de la bóveda en la base, dando una forma especial con prominencia por encima de las orejas que constituye el reborde de Apert, occasionando un desplazamiento hacia afuera del pabellón auditivo en su mitad superior. El cráneo de estos enfermos generalmente es braquicefalo, según ha puesto de manifiesto BARBOSA, y las partes más bajas de la cara son a menudo estrechas, adquiriendo en conjunto una forma triangular (BRONSON). Para BAUER, estos enfermos son de facciones finas y delicadas, mostrando entre sí cierto parecido.

La columna vertebral tiene en muchos casos alteraciones cifoescolíticas, y PLA MAJO ha descrito en su caso una platiespondilia generalizada. No es raro encontrar escoliosis angular por aplastamiento de una vértebra que acaece consecutivamente a una fractura.

El tórax adopta una forma en campana o es abombado como en los casos de tórax raquíctico, y de igual modo no es infrecuente hallar alteraciones de la pelvis en forma de corazón de naipes.

La descripción anatómica de las alteraciones óseas ha sido realizada de una forma muy completa por KEY, el cual encuentra que la cortical es penetrada por gran número de canales con abundante tejido muy vascularizado; la disposición de las láminas es irregular, viéndose en todas direcciones y con poca relación con los canales de Havers, encontrándose islotes óseos, sin estructura laminar, surcados por fibras colágenas procedentes del periostio y células más grandes que habitualmente. Para SNAPPER, el cuadro histológico recuerda mucho al del estadio embrionario. Por lo tanto, esta irregularidad y aun ausencia de laminillas óseas, junto con la existencia de grandes canales, pueden explicar la facilidad para originarse las fracturas. Pero lo fundamental para KEY es que los osteoblastos son escasos y prácticamente no tienen actividad, de manera que el crecimiento periostal está inhibido. Indudablemente, deben existir anormalidades en la matriz ósea difíciles de poner de manifiesto histológicamente. HANSEN demostró que el periostio de estos pacientes no contiene fosfatasa, dato que a nuestro juicio es de gran importancia. Como la reabsorción por los osteoclastos se realiza normalmente, lo que falla en realidad es la aposición ósea y la función osteoblástica.

CUADRO RADIOLÓGICO.

Está determinado por hipostosis (huesos esbeltos), desviación y fracturas. Se encuentra una moderada osteoporosis generalizada a todo el esqueleto. Las trabéculas óseas aparecen adelgazadas, muy separadas y a menudo irregularmente distribuidas, según BRAILSFORD. Las epífisis están casi sin estructura y transparentes. Las diáfisis son delgadas y sumamente transparentes por la deficiente osteogénesis perióstica (sobre todo, la tibia y peroné, etcétera), a veces como una aguja de hacer calceta

(UEHLINGER). Las diáfisis de los huesos largos se hacen con el tiempo más estrechas, especialmente en las extremidades inferiores, y como señala SNAPPER el contraste con unas epífisis normales hace que éstas parezcan hinchadas o expansionadas. En la mayoría de los casos la cortical diafisaria es muy delgada, dando la impresión en ocasiones de estar retocada. En otros casos esta cortical está engrosada, pero ocurriendo esto en huesos adelgazados, de tal modo que dejan un canal medular sumamente angosto.

Las líneas epifisarias son normales y muy regulares, excluyendo fácilmente el diagnóstico de un raquitismo, como destaca ASSMANN. Los cartílagos a veces presentan, según UEHLINGER, alteraciones peculiares; por la reducción transversal del hueso, el cartílago no tiene sitio para su desarrollo normal y entonces adquiere dirección sinuosa, rompiéndose varios fragmentos, y así se ven grupos de islotes redondos o conglomerados en forma de ovillo de línea oscura y vagas en forma de escarapela. Generalmente esto se ve en la epífisis de la rodilla. Este autor la explica por la proliferación y calcificación tardía de los cartílagos epifisarios, que por la falta de espacio se pliegan, para romperse más tarde y degenerar. KIENBOECK señaló que en algunos casos se veían signos de raquitismo en las epífisis, pero posteriormente él mismo pensó que éstas serían sobreañadidas a una osteogénesis imperfecta, lo cual ha sido demostrado recientemente por LIU y colaboradores, que aseguran que una avitaminosis D agrava el cuadro óseo de la osteopsatirosis; en sus experiencias demuestran que el tratamiento con vitamina D en estos casos mixtos mejora considerablemente la absorción del Ca y P, pero que en cambio en la enfermedad de Lohstein pura el metabolismo del Ca es normal y los efectos de la vitamina D son nulos en este sentido.

Para SNAPPER es un dato típico de esta enfermedad la tendencia a la precoz fusión epifisaria, de tal modo que aun en los casos de asociarse un raquitismo marcado éste es incapaz de retardar esta fusión precoz.

BERT y BETEOULIESSES hacen resaltar el aspecto grácil de todo el esqueleto y no solamente de los miembros, con anormal transparencia de los huesos del cráneo, que están especialmente adelgazados en la bóveda.

El cráneo crece en los primeros años de una manera global, pero más tarde aumentan los diámetros parietales, dando en la radiografía anteroposterior una imagen en casco y en la proyección lateral suele hacer prominencia la escama del occipital.

En la columna se puede ver una platiespondilia, como indicamos anteriormente.

Para BRAILSFORD no es raro que se asocie a la osteogénesis imperfecta la presencia de metacarpianos cortos, especialmente el cuarto, lo cual para él no sería sino expresión de una tendencia hereditaria a la precoz fusión epifisaria, como mantiene SNAPPER.

Puede recogerse radiológicamente el callo en las fracturas recientes, en tanto que en las antiguas sólo se aprecian las deformidades; en ocasiones se observan zonas de reconstrucción de Looser e incurvaciones sin antecedentes ni signos de fractura.

ALTERACIONES OCULARES.

Uno de los síntomas que más han llamado la atención de los clínicos ha sido la coloración azulada de

las escleróticas. Se trata de un azul que algunos han comparado a la porcelana holandesa (azul desvanecido), pero que en realidad puede adquirir diversos matices, aunque en general es más suave que el azul de las escleróticas en la enfermedad de Vrölik. Es un azul uniforme, bien distinto del de la melanosis bulbi, en el cual se observan manchas como si rezumase pigmento (DÍAZ CANEJA).

KAPLAN ha llamado la atención sobre el dato de que la intensidad del azul puede variar en diversos exámenes, hallazgo que hemos podido constatar nosotros en uno de nuestros casos.

Indudablemente, el encontrar escleróticas azules no es privativo de la osteogénesis imperfecta, pues también se puede encontrar en la osteomalacia, en la tuberculosis avanzada, etc.; pero, sin embargo, es tan típico en los casos de osteopsatirosis que casi se ha hecho sinónimo con el de escleras azules.

La coloración azulada no depende de ningún pigmento especial, sino que se manifiesta por la visión del color uveal debido a la traslucidez de la esclerótica; esta tesis, defendida por CASANOVA, es mantenida hoy por casi todos los autores. El ha demostrado que en esta enfermedad existe un adelgazamiento de la membrana escleral en virtud del cual se deja transparentar el pigmento de la úvea. BUCHANAN ha comprobado este adelgazamiento por medición del espesor de la esclerótica en un caso. "Es azul porque la vemos con ese color, del mismo modo que vemos las venas al ser observadas a través de la piel; es el caso del color del mar, del cielo o del horizonte, que son azules simplemente porque los vemos con ese color" (CASANOVAS).

Sin embargo, hay autores como BRONSON, VOGT y KNAGGS que mantienen que no hay adelgazamiento, pues no han encontrado diferencias en las mediciones con el biomicroscopio con respecto a las escleróticas de sujetos normales y para ellos habría simplemente una hialinización del tejido fibroso que la haría más translúcida. BAUER explica la coloración por un adelgazamiento y una disminución del tejido conjuntivo, factores ambos que aumentan la transparencia. BUCHANAN admite que además hay una disminución de sales de calcio en la esclerótica que haría esta membrana más transparente.

Se han ido describiendo otras alteraciones oculares que acompañan a esta coloración azulada, y así DÍAZ CANEJA encontró en sus casos una desorganización del vítreo, con falta absoluta de su textura al examen biomicroscópico, dándole la impresión de una masa gelatinosa. Para este autor, más que una desorganización sería una aplasia del vítreo.

Se han descrito ametropías diversas, aunque con más frecuencia miopías de diferente entidad; en nuestros casos existe una miopía que nos pareció lógico explicarlo por la distensión del globo debido a la delgadez de la esclerótica o a su poca resistencia, pero precisamente CANEJA, en un caso suyo, encontró signos de distensión y, sin embargo, era hipermetrópe, por lo cual concluye que no basta este mecanismo para explicar la miopía y que se debe añadir un proceso miopigeno como fundamental.

También se han descrito cifras bajas de la tensión ocular, que se han tratado de explicar de una manera simplista, suponiendo que el adelgazamiento de la esclerótica facilitaría la filtración del líquido (TERRIEN).

Las anomalías oculares son un hallazgo frecuente en los familiares del enfermo de osteogénesis imperfecta; nuestro caso es interesante porque el pa-

dre tiene unas escleróticas manifiestamente azules, pero nunca ha tenido una fractura. Tan constante suele ser este dato familiar, que ASMANN recomienda que en el caso de registrar en un individuo este síntoma, el cual puede apreciarse a primera vista, se debe explorar siempre el estado de su sistema esquelético.

ALTERACIONES AUDITIVAS.

Otro signo característico de esta enfermedad y puesto de manifiesto por VAN DER HOEVE y BRONSON es la sordera progresiva.

En general se admite que éste es un síntoma de aparición tardía, no poniéndose de manifiesto hasta los diez o doce años (BREMER), aunque para HELLNER no aparece hasta después de los veinte años.

Existe sólo en uno de nuestros enfermos, aunque de los restantes el mayor tiene dieciocho años.

El mecanismo patogénico de esta pérdida de la audición ha sido muy discutido por los distintos hallazgos de los diferentes autores que se han ocupado del problema. De otro lado, el hecho de no ser un síntoma congénito ha sido considerado como independiente de la hipoplasia mesenquimal (KAPLAN).

BRONSON ha encontrado una rigidez timpánica y una mejor conducción ósea, por lo cual defiende la tesis de una otoesclerosis, punto de vista sostenido por otros muchos autores. VIALLEFONT admite la existencia de una anquilosis de los huesecillos del oído para explicar la otoesclerosis. Otros sustentan la tesis defendida por VAN DER HOEVE de una lesión trófica del laberinto.

NAGER encontró en las radiografías un aplastamiento del peñasco, admitiendo que se debería simplemente a la acción mecánica como consecuencia de la fragilidad general. Para PIULACHS la sordera se debe a la existencia de fracturas que al consolidar lo hacen produciendo callos condensantes en los huesecillos del oído medio.

Se ha descrito una delgadez muy acusada de la membrana timpánica (APERT) e incluso algunos hablan de la posibilidad de encontrar timpanos azules (CORNIL y MARAÑÓN), y éstos se observarían tanto con luz natural como con luz artificial; se ha pensado que esta coloración pueda ser debida a la presencia de sangre en el interior del oído medio, explicándose este color azulado por una mayor translucidez debida al adelgazamiento timpánico.

Este sistema de la sordera no tiene la constancia de los otros trastornos fundamentales y por esto nos explicamos la discordancia entre las estadísticas de KUNY, que la encuentra con una frecuencia de un 18 por 100, y la de BELL, que la halla en el 60 por 100 de los casos.

Por esto creemos que son interesantes los datos de SEDLACEK, el cual, analizando sus enfermos, recoge la presencia de escleróticas azules en el 100 por 100 de los casos, en tanto que las fracturas sólo aparecen en el 70 por 100 y la hipoacusia en el 20 por 100.

BAUER, en mayor número de casos, encuentra escleras azules en el 94 por 100, las fracturas en el 56 por 100 y la sordera en un 23 por 100.

El conjunto de los tres síntomas fundamentales: fragilidad ósea, escleras azules y sordera, se conoce con el nombre de triada de Edowes-Van der Hoeve, y es interesante hacer resaltar a este respecto que en los datos comunicados por SEDLACEK sólo encuentra este síndrome completo una sola vez.

DATOS DE LABORATORIO.

Según pusieron de manifiesto STEVENSON y CUTHBERTSON, no suele haber modificaciones de los datos sanguíneos; el calcio P y fosfatases alcalinas se encuentran dentro de los límites que habitualmente consideramos como normales. Hay que tener en cuenta que algunos casos publicados con alteraciones manifiestas de estas constantes sanguíneas estarían asociadas probablemente con algún trastorno avitaminoso y, por lo tanto, no se les puede conceder mucho valor. También hay que tener en cuenta que el aumento de fosfatases alcalinas puede estar en relación con la curación de alguna fractura y esto puede explicar igualmente algunos casos.

KRAMER encuentra un aumento extraordinario de la calcemia y PLA MAJO una elevada cifra de P en sangre, a la cual considera de gran significación.

El resto del examen sanguíneo, tanto en sus componentes químicos como globulares, es generalmente normal. PLA resalta la tendencia a la hemorragia de su enfermo y GAUTIER y cols. publican recientemente un caso en el cual existe una trombastenia hereditaria, tipo Glanzmann, asociada a la osteopsatirosis.

Las reacciones serológicas para la lúes pueden ser positivas en algún caso, pero sin que podamos dar gran significación a este dato.

HANSEN ha demostrado la ausencia casi completa de fosfatasa alcalina en el periostio de estos enfermos, en tanto que en individuos normales la concentración a este nivel es muy elevada; también comunica este autor la elevación de la tasa de fosfatasa en la región del callo cuando sobreviene una fractura en estos enfermos. Para muchos autores existe una disminución de sales cárnicas en el sistema óseo.

Nosotros hemos realizado una investigación de 17-cetosteroides en la orina de nuestro enfermo, encontrando cifras muy bajas para su edad, que consideramos de valor extraordinario para explicar la patogenia de esta afección, como ya comentamos.

OTRAS ALTERACIONES

Se suelen encontrar anomalías dentarias que suelen recaer en las formaciones mesenquimatosas, ya que existe una disfunción de odontoblastos que ocasionan alteraciones en la formación de la dentina. Pero también se han descrito lesiones del esmalte, a pesar de ser ésta una formación ectodérmica. En nuestros casos, los dientes tienen un aspecto muy peculiar, pequeños, con un grado elevado de translucidez, como si fuesen de cristal, con bordes desgastados y gran fragilidad.

APERT puso de manifiesto la presencia de manchas blancas y gran fragilidad, que hacen se rompan cada vez que intentan masticar alimentos duros.

Las uñas son quebradizas y también presentan manchas blancas (MONDOR y SICARD). El pelo suele ser negro, fino, con escaso brillo y quebradizo.

BERT ha llamado la atención sobre la gran laxitud articular de estos enfermos, hasta el punto de que la considera este autor como frontera con la enfermedad de Morquio (osteocondropatía múltiple).

Los reflejos profundos suelen ser normales y en el examen de la cronaxia suelen aparecer también cifras normales; algunos mencionan una disminución de la contracción a la corriente farádica y una mayor intensidad a la galvánica.

Se han comunicado asociaciones de esta enferme-

dad, con síndromes neurológicos diversos, y en tanto que para algunos otros estos pacientes suelen ser niños inteligentes (BAUER), otros encuentran un ligero déficit mental; MARQUEZY vió en la familia por él analizada que así como los hijos sanos presentaban una inteligencia normal, los enfermos de osteopatrosis acusaban un retardo del desarrollo psíquico muy evidente.

TRATAMIENTO.

Dado el confusionismo que reina en el conocimiento etiopatológico de esta afección se explica fácilmente el gran número de tratamientos que han sido propuestos con la idea de evitar la producción de nuevas fracturas.

Puede decirse que cada autor que se ha ocupado en el estudio de esta enfermedad ha ideado un tratamiento que rápidamente ha caído en el olvido, por lo cual prescindiremos de todas aquellas pautas que hoy tienen un valor meramente histórico.

La mayoría de los clínicos han insistido en la inundación del organismo con vitamina D y sales de Ca y P, aun a pesar que hay general coincidencia, como vimos anteriormente en considerar normales las cifras de estos elementos en la osteopatrosis. Realmente, después de los trabajos que hemos reseñado de LIU y cols., ha quedado aclarado el papel de la vitamina D en esta enfermedad, y por esto sólo podemos esperar resultados con esta vitamina cuando un trastorno raquíctico está asociado al proceso fundamental, puesto que en el caso contrario el metabolismo del Ca y P es normal y en nada lo modificamos por la simple administración de la vitamina D. Sin embargo, recientemente TORK insiste en que es necesaria la administración de este factor vitamínico, ya que él ha obtenido buenos resultados empleándolo en dosis masivas.

BREUER empleó el estroncio pensando que esta sustancia estimula la obtención de osteoides y que el posterior tratamiento con preparados de calcio y vitamina D facilitaría su calcificación.

Como hemos expuesto más arriba, HELFET mantuvo que en la osteogénesis imperfecta existe primariamente un desequilibrio Ca/P con un aumento de este último, por lo cual existiría una estimulación de las paratiroides que liberarían parahormonas al objeto de movilizar el calcio de los huesos y formar fosfato cálcico que sería eliminado. Pues bien, con esta concepción pensó en administrar acetato de alúmina a fin de reducir la absorción del fósforo, evitando con ello secundariamente la movilización del Ca óseo. Este tratamiento ha sido posteriormente empleado por GHORMLEY e HINCHEY, que han utilizado una poción con cinco partes de acetato aluminico y tres de bálsamo de Tolú, obteniendo buenos resultados.

FLEMING y cols. creen que en algunos casos existiría una pobre absorción de fósforo y que ésta sería debida a una anaclorhidria, por lo cual han empleado soluciones de ácido clorídrico que añaden a la leche con el fin de mejorar la absorción del ión P y así poder corregir el trastorno. Realmente este tipo de tratamiento sólo podría ser útil en los casos en que previamente se demuestre una falta de secreción gástrica, por lo demás muy problemática.

HANSEN recomendó el empleo de extractos de timo pensando en la hipofunción de esta glándula; este tratamiento, que fué rápidamente olvidado, ha sido

puesto de actualidad por BICKER y sus asociados, aunque no creen sea de un verdadero efecto.

El complejo vitamínico T, descubierto por GOETSCH recientemente, es un biocatalizador que se encuentra al parecer en las levaduras en una forma inactiva y que estimula el metabolismo intermedio favoreciendo la mejor utilización de las proteínas.

GOETSCH observó, con la utilización del complejo T, un aumento en el esqueleto de distintos animales, siendo estos experimentos especialmente demostrativos en gallinas y ratas blancas.

NEUSSBAUMER comunica el caso de un niño de cuatro años, que padecía una fragilidad ósea con fracturas espontáneas, y en el cual un tratamiento continuado con el complejo T ha evitado la producción de nuevas fracturas.

Por esto, aun cuando no sepamos realmente el mecanismo de acción de este nuevo factor, podría ser de utilidad ensayarlo en la osteogénesis imperfecta con la idea al menos de disminuir en cierta manera la excesiva fragilidad de los huesos y tratar de corregir la continuidad de las fracturas.

HALLAHAN ensayó en casos de osteoporosis el tratamiento con vitamina B₁₂, empleando dosis que oscilaban entre 100 y 1.000 gammas semanales; al final de la primera semana comenzó la mejoría clínica y después de tres semanas de tratamiento ésta se mantenía; ha observado después los pacientes por un período de cinco meses, durante los cuales seguían en completa latencia. Este tratamiento lo hizo en todos sus casos de una manera continuada en las primeras tres semanas, espaciando después la administración.

El ensayo de esta vitamina B₁₂ en los casos de osteopatrosis creemos que podría ser interesante como terapéutica coadyuvante.

Recientemente WRIGHT emplea metiltestosterona y estilbestrol con el objeto de acelerar la pubertad, ya que esta enfermedad cura espontáneamente o se detiene la fragilidad al llegar a la edad adulta. Para evitar la fusión de las epífisis y la aparición de la menstruación emplea en su caso cantidades muy pequeñas de estas hormonas (10 mg. en días alternos de metiltestosterona y 0,1 mg. diario de estilbestrol), y durante los diez meses en que utiliza este tratamiento no se produce ninguna fractura. Sin embargo, a las tres semanas de suspender esta terapéutica se produjo una nueva fractura, lo cual pone algo en duda la efectividad de esta medicación.

Se consiguió indudablemente un adelanto en la edad ósea muy manifiesto, ya que el centro de cincelación del pisiforme apareció en pleno tratamiento, siendo la edad de la niña cinco años.

Este caso de WRIGHT es, pues, interesante por el hecho de conseguir acelerar marcadamente la edad ósea con hormonas sexuales, ya que aparentemente no existía una disfunción endocrina en esta enferma.

Al finalizar esta terapéutica se produjo una regresión de los caracteres sexuales secundarios, pero no hubo modificaciones en las epífisis óseas.

Posteriormente, HERNBERG también recomienda el tratamiento con andrógenos y estrógenos como el único útil en esta enfermedad.

Recientemente RECHTMAN hace hincapié en que los estrógenos tienen un efecto mayor en la retención de calcio, y que en cambio los andrógenos lo ejercen más en la retención de nitrógenos, complementándose mutuamente ambas hormonas.

Nosotros, en dos de nuestros casos, hemos utilizado este tratamiento siendo los resultados inme-

jerables; a él hemos asociado el complejo T de Goetsch, alternando éste con vitamina B₁₂ por las razones apuntadas anteriormente. Aunque no se observan modificaciones ostensibles en el cuadro radiológico, el hecho positivo es que no han vuelto a tener fracturas. Por esto creemos que actualmente la terapéutica más efectiva es la que nosotros hemos realizado, teniendo como base la hormonoterapia gonadal y como coadyuvantes la administración de complejo T y vitamina B₁₂; claro está que no debe olvidarse el ingreso suficiente de proteínas para estimular la actividad osteoblástica y la producción de matriz ósea. En cambio, no es necesario dar calcio y fósforo, puesto que la enfermedad no está relacionada con un ingreso deficiente de estos minerales.

En cuanto al problema ortopédico de estos enfermos, ha sido abordado de varias maneras, según el momento y aspecto de la lesión.

Para tratar las fracturas recientes han de seguirse los procedimientos ordinarios de reducción e inmovilización; hay que tener en cuenta que en estos pacientes existe fragilidad ósea, pero que el proceso de consolidación del callo de fractura transcurre en un período de tiempo sensiblemente normal.

Como no es infrecuente que cursen con poco dolor, no se atiende su inmovilización, explicándonos

así las grandes deformidades que vemos en nuestros enfermos.

En estas fracturas antiguas mal consolidadas y con desviaciones a veces extraordinarias, DUVAL y MERLE D'AUBIGNE han recomendado el tratamiento operativo, y en éste existen dos tendencias: una, el hacer osteotomías correctoras, con las cuales se han comunicado muy buenos resultados (LAFUENTE), y otra, emplear el tratamiento con osteoclasis, de utilidad según otros (COLONNA).

Uno de nuestros enfermos (M. P.) ha sido intervenido por nuestro maestro, el profesor VARA LÓPEZ; se practicó una incisión en la cara externa del muslo, a nivel de la angulación, y después de reavivar los extremos fracturarios se introdujo un clavo de Küntscher, obteniéndose una perfecta coaptación de los fragmentos. El resultado ortopédico ha sido magnífico.

En la eventualidad, poco frecuente, de encontrarnos con un callo exuberante, STRACH recomienda el empleo de radioterapia de una manera precoz, pues en su caso obtuvo, después de una de las fracturas, una regresión rapidísima.

Por el contrario, el empleo de ACTH produjo en una de las ocasiones una osteoporosis generalizada e incluso se originó un desprendimiento epifisario, al mismo tiempo que aparecía biconcavidad de los cuerpos vertebrales.

ORIGINALES

SOBRE ALGUNAS CONSTANTES DE SUPERVIVENCIA EN PERROS ADRENOPRIVOS BILATERALES

Relación de la composición electrolítica con el peso y la presión arterial.

P. DE LA BARREDA, R. ALCALÁ y J. LÓPEZ FRESCO.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínicas del Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

En este trabajo queremos comunicar el valor del peso y de la presión arterial, en relación al estado del metabolismo iónico, en un grupo de perros operados en dos tiempos de ambas suprarrenales, y mantenidos mediante régimen alimenticio controlado, DOCA y cortisona.

Otros aspectos de interés, como el estudio de los catecolas eliminados por la orina, y las cifras de 17-cetosteroides y 17-hidroxicorticosteroides, y los resultados de la estimulación del cabo central del vago en circulación cruzada, son objeto de otras comunicaciones.

MATERIAL Y MÉTODICA.

Se estudian un total de 11 perros, a los cuales se les extirpa una de las suprarrenales, en un primer tiempo, y a los seis o diez días, en un segundo tiempo, se extirpa la otra suprarrenal.

Las supervivencias logradas fueron muy estimables, siendo por término medio, salvo en los sacrificados precozmente, de un mes, y siendo en bastantes de ellos de dos meses, tiempo más que suficiente para comprobar los extremos propuestos en nuestra investigación.

Inmediatamente después de la intervención se les administraban dosis de antibióticos, convenientes para evitar la infección de la herida operatoria, que en las condiciones de menor resistencia en que se encontraba el animal podían ser altamente peligrosas. De DOCA se les administraron dosis de 5 mg. los primeros días, y en días posteriores 2,5 mg., pudiéndose reducir luego las dosis hasta 1 mg. e incluso 0,5 mg. al día sin que se alteren sus constantes electrolíticas. De cortisona se les administran, los primeros días, 5 mg., y luego se rebajan las dosis a 2,5 mg. e incluso menos. Las dosis totales se encuentran en el cuadro I.

La dieta administrada fué en los primeros perros de cordilla y en los siguientes fué de 300 gr. de patata, 150 de arroz y huesos y 75 c. c. de aceite.

La presión arterial se midió por punción directa y el peso de los animales se tomó en báscula.

RESULTADOS.

Los resultados se expresan en la tabla I. En ella se puede apreciar cómo los pesos y presiones arteriales de los animales así tratados no experimentan variaciones de importancia, y al mismo tiempo el estudio de los valores de electrolitos del plasma en estas condiciones nos permitió objetivar con toda claridad cómo no hay ninguna variación sensible en dichos valores en nuestras condiciones experimentales.