

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de științe medicale) și Clinica de radiologie (cond.: prof. dr. I. Krepesz, doctor în medicină) din Tîrgu Mureș

CONȘIDERAȚII GENETICE ASUPRA UNUI NOU CAZ DE OSTEOGENEZĂ IMPERFECTĂ CONGENITALĂ (VROLIK)

dr. O. Nussbaum, dr. E. Lax, dr. B. Jeremiás, dr. Vera Nussbaum

Osteogeneza imperfectă (o.i.) este o distrofie mezenchimală rară, care se caracterizează printr-o fragilitate osoasă exagerată, exprimată prin fracturi pre- și postnatale multiple.

Primele date din literatură aparțin lui *Eckmann* (1788), care descrie 3 generații ale unei familii care prezentau fracturi multiple fără cauze evidente. Descrierea științifică și multilaterală a bolii datează din 1849, autorul ei fiind *Vrolik* care o denumește „displazie periostală”. O monografie amplă, cu studiul detaliat al tabloului clinic și anatomopatologic, apare în 1902 avînd ca autori pe *Porak* și *Durante*. *Pehu* este acela care afirmă primul că displazia periostală și osteopsatiroza lui *Eckmann-Lobstein* este una și aceeași entitate nosologică. La noi în țară, boala a fost studiată de A. *Rădulescu* și colab. (23).

Din punct de vedere clinic deosebim 3 forme de o.i. (5, 6, 10, 12, 22):

1. O.i. congenitală (tip *Vrolik*) se caracterizează prin fracturi multiple care apar deja în viața intrauterină sau imediat după naștere. Aceste fracturi care interesează membrele, toracele și calota craniană au tendința de vindecare rapidă, dar cauzează deformații severe, care duc la scurtarea extremităților. Bolnavii prezintă o colorație albăstruie a sclerelor și o laxitate ligamentară pronunțată. Majoritatea bolnavilor mor la naștere sau

în primele luni de viață, iar cei care supraviețuiesc prezintă deformități foarte grave.

2. O.i. benignă sau osteopsatroza (tip Lobstein), semnalată prima dată de *Eckmann*, se caracterizează prin fracturi multiple — cu tendință de vindecare rapidă — care apar după vârsta de 1 an. Tendința la fracturi scade cu vârsta și dispare după 18 ani, bolnavul vindecându-se definitiv. Fracturile se succed la intervale mai mari, deformările deși sînt grave pot fi corectate ortopedic.

3. Triada Van der Hoeve alcătuită din: o.i. tardivă, sclerelor albastre și otoscleroza este semnalată ca o formă clinică aparte. În practică aceste semne clinice apar și în o.i. benignă, fapt pentru care diferențierea acestor două forme pare inutilă.

Tabloul radiologic nu diferă la cele două forme clinice: oasele lungi apar subțiri, mai transparente, cu calusuri multiple la nivelul fracturilor consolidate, avînd un traiect neregulat, diform: desenul traveelor osoase este voalat, corticala mult subțiată. Structura osoasă este normală la nivelul epifizelor, iar nucleii epifizari apar la timp și au o mărime normală. Calota craniană subțiată are un aspect membranaceu care, pe radiografie imită coaja unui ou spart, avînd un desen striat care alternează cu zone hipoostotice (24).

Tabloul histologic este dominat de subțierea corticalei și raritatea osteoblaștilor; trabeculele osoase sînt înconjurate de un țesut osteoid în care apar insule cartilagineose învelite cu un țesut fibros bine vascularizat (22, 24).

Tabloul histologic ca și cel radiologic este identic la toate formele clinice, acestea constituie de altfel principalele argumente în favoarea teoriei „unicismului“ bolii. În literatura de specialitate se înmulțesc comunicările în care se semnalează că în cadrul aceleiași familii un frate prezintă caracteristicile unei o.i. congenitale, iar celălalt unei o.i. tardive (9, 22, 26).

Prezentarea cazului

Fetița de 3 ani și jumătate este internată la data de 26 II 1971, cu diagnosticul de prezumție: o.i., bronhopneumonie, enterocolită ac., stare pretoxică (fig. nr. 1).

Antecedente familiare: părinții afirmativ sănătoși, consanguini (veri primari), nu prezintă semnele vreunei boli ereditare și neagă prezența unor asemenea manifestări în ambele familii. Mama, de 3 ori gravidă, naște primul copil complet sănătos, al doilea (cazul nostru) cu fracturi multiple ale extremităților, ale coastelor și ale calotei craniene. Un al treilea copil cu simptomatologie identică, moare la 2 ani și jumătate.

Bolnava noastră, născută la termen, cu greutatea de 3200 g, nu prezintă după naștere — în afară de fracturile multiple — alte modificări patologice, pînă la data internării. Se internează pentru febră, dispnee, tuse, colici abdominale și scaune mucoase frecvente.

La examenul obiectiv observăm o stare generală alterată. Tegumente palide, țesut adipos subcutanat slab reprezentat, turgor scăzut, Faringe hiperemic, sclerelor albastre, injectate. Torace deformat, asimetric „în pilnie“, cu diametrul craniocaudal turtit, cifoscolioză. Auscultatoric: murmur vezicular înăsprit, raluri romflante sibilante, tahipnee. Cord deplasat

spre stînga, zgomote cardiace clare, tahicardie. Abdomen suplu ușor excavat, ficatul și splina în limite normale. Aparatul urogenital extern și sistemul nervos central fără modificări patologice. Sistem osteoarticular: extremitățile mult scurtate prezintă curburi și cuduri exagerate, atît la nivelul umărului cît și la nivelul coapsei, cu deformități pregnante la nivelul antebrățelor și gambelor. Talia 82 cm, prezintă o retardare staturo-ponderală accentuată.

Examenul radiologic al scheletului prezintă următoarele modificări: calota craniană imită „coașa unui ou“, cu tabula internă și externă trasă ca „în tuș“, săracă în conținut osos și detalii la nivelul bazei craniului. Coastele subțiate, apropiate, descriu un traiect ondulat, cu deformități și angulații multiple care alternează cu zone de calus hipertrofic. Vertebrele toracice și lombare aplatizate, deformate în „ic“, prezintă o scolioză dextroconvexă dorsală și sinistroconvexă lombară. Bazin turtit, cu oasele iliace îndoite, cu turtirea cavității glenoidale și cu deformări ale osului pubian și ischian. Humerusul curbat și scurtat prezintă corticala mult subțiată. Desenul traveilor osoase este voalat, în spongioasă alternează zone de scleroză de la nivelul fracturilor vindecate prin calus, cu zone atrofice. Nucleii epifizari prezintă o dezvoltare corespunzătoare vârstei, însă cu un conținut osos sărac. Radiusul și cubitusul subțiri, carpianii, metacarpianii și falangele de formă și mărime normală cu osteoporoză marcată. Femurul cudat și curbat în poziție varus; tibia și peroneul drept curbate prezintă zone de fracturi marginale vindecate cu calus. Pulmonar se infirmă prezența bronhopneumoniei (fig. nr. 2 și 3).

Teste de laborator: H:3,420000, L:20, 400, Hgb:68%. Formula leuc: T:2 Ne:3 Se:19 Mo:4 Li:69% Eo:3%. Calcemia: 9,7 mg%, fosforemia: 4,5 mg%, transaminaza serică: 5 U, fosfataza alc.: 6 U.B.

Pe baza datelor clinice și de laborator (caracterul tusei și leucocitoza cu limfocitoză absolută) pledăm pentru diagnosticul de tuse convulsivă și enterocolită. Enterocolita se vindecă rapid după un tratament antibiotic. Modificările de la nivelul sistemului osos corespund osteogenezei imperfecte congenitale tip Vrolik.

Discuții

Diagnosticul clinic și radiologic al o.i. nu prezintă dificultăți (24).

Incidența familială o.i. presupune natura ereditară a bolii (7). Încă în 1788 *Eckmann* a găsit o.i. la 3 generații ale aceleiași familii. *Langness* și *Behnke* (15), cercetînd arborele genealogic la 31 de familii cu o.i. tardivă și 7 familii cu o.i. congenitală, găsesc ereditate diferită la aceste 2 tipuri. La 16 familii cu o.i. tardivă au putut evidenția o ereditate autosomal dominantă în decursul mai multor generații, iar la 5 familii, bolnavii cercețați erau unicii purtători de tară patologică (considerați mutații noi). Cele 7 cazuri de o.i. congenitală au fost manifestări clinice izolate în familiile respective. *Fontaine* (8), efectuînd anchete familiale la 21 de cazuri de o.i. a obținut relații pozitive la 6 familii, ereditate dominantă în 5 cazuri de o.i. tardivă și într-un caz de o.i. congenitală. Ereditatea autosomal dominantă a o.i. tardive a fost descrisă și de alți autori (9, 13, 20, 21, 25, 26, 27).

O. NUSSBAUM ȘI COLAB.: CONSIDERAȚII GENETICE ASUPRA UNUI NOU
CAZ DE OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ CONGENITALĂ



Fig. nr. 1

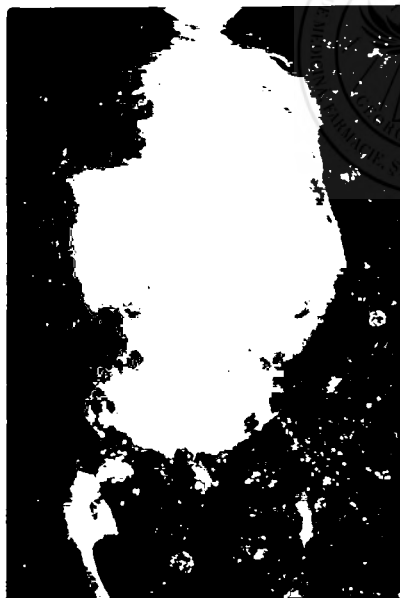


Fig. nr. 2



Fig. nr. 3

Kernvez (14) descrie două cazuri cu ereditate dominantă în o.i. congenitală.

Consanguinitatea părinților constituie un argument important pentru ereditatea recesiv autosomală. Acest factor etiologic a fost prezent numai la unul din cele 7 cazuri ale lui Langness și Behnke (15).

În cazul nostru consanguinitatea părinților apare evidentă din arborile genealogice anexate (fig. nr. 4). Reiese de asemenea, că la 3 generații succesive nu există cazuri de anomalii osoase inerente acestei boli.

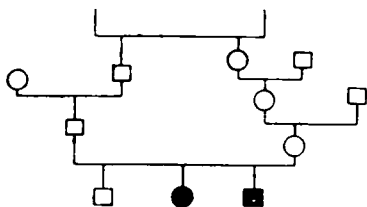


Fig. nr. 4.

Literatura citează câteva cazuri unde consanguinitatea a apărut ca factor determinant al eredității recesiv autosomale în o.i. congenitală (3, 11, 13, 17, 18), dar apariția a două sau mai multe cazuri în aceeași familie cu părinți consanguini, este foarte rară. Asemenea date am găsit numai în comunicările lui Chawala și ale lui Goldfarb și Ford (3, 11).

Factorul determinant care ar sta la baza genezei bolii ar fi modificările biochimice din structura mezenchimului. Bauer (1) afirmă că este cauzată de insuficiența țesuturilor mezenchimale, cum ar fi osteoblaștii, odontoblaștii și fibroblaștii. Se incriminează metabolismul viciat al sărurilor minerale (8), iar după alții mai ales al metabolismului Ca, K și Na; afirmații contestate însă de Inles Kee, Carten, Hill și alții (cit. de 16). Grueff (1951) remarcă o hiperproteinemie în toate cazurile observate de el, mai ales în stadiile evolutive ale bolii. Bauer (1) găsește fibre colagene ale țesutului osos de bază mult alterate cu un conținut proteic scăzut, afirmând că hipoproteinemia țesutului osos este invers proporțională cu hiperproteinemia serică. Bethge (2) susține că elementul biochimic caracteristic bolii este creșterea nivelului glucoproteinelor neutre și a globulinei α_2 în ser. El constată relații normale în ceea ce privește fosfatasa alcalină și acidă în ser. Este de părere că o.i. este o boală metabolică, având la bază tulburări enzimatice. Langness și Behnke (16) găsesc în ser nivelul de hidroxiprolină normal, însă cel al glucoproteinelor aminate semnificativ crescut; peptidele hidroxiprolinice și glicozamin-glicanul prezentau în fazele de exacerbare ale bolii valori crescute în urină. El presupune că aceste dereglări biochimice sînt provocate de insuficiențe enzimatice ereditare.

Se pare deci că, este vorba de o anomalie ereditară de tip enzimatic care se transmite atât dominant cât și recesiv în ambele manifestări clinice ale bolii. În majoritatea cazurilor însă o.i. tardivă se transmite dominant, iar cea congenitală recesiv, în literatură semnalîndu-se doar 2 cazuri de transmitere dominantă.

Cazul nostru prezintă interes pentru consanguinitatea părinților — argument convingător în favoarea eredității recesive — și cumulara a două cazuri identice în aceeași familie, care este o raritate în literatura mondială.

Tratamentul bolii se rezumă la prevenirea fracturilor și corectarea ortopedică a deformităților din o.i. tardivă. Încercările cu substituenți vitaminiци, minerali și hormonalni nu au dat rezultatele scontate.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1972

Bibliografie

1. BAUER K. H.: Dtsch. Z. Chir. (1920), 160, 289; 2. BETHGE F. J.: Klin. Wschr. (1967), 40, 11, 567; 3. CHAWALA S.: Brit. Med. J. (1964), 5375, 99; 4. CHOWERS I., CZACZKES I. W., EHRENFELD E. N.: J.A.M.A. (1962), 181, 771; 5. CONSTANTINESCU C., PETRESCU-COMAN V.: Puericultura și pediatria, Ed. Med. București, 1968; 6. COSMA V.: Clinica și patologia medicală. Sub. red. Acad. Hațieganu. Vol. II. Ed. Med. București, 1958; 7. ELEFANT E., TASOWSKY V.: Ann. Paed. (Basel), (1964), 202, 285; 8. FONTAINE C., INGELRANS P., DUPONT A.: Annales de Péd. Paris (1968), 44, 2, 124; 9. FRED A. J. V., VOSBURGH G. J. DI LIBERTI: Obstet. Gynec. (1961), 18, 364; 10. GLANZMANN E.: Einführung in die Kinderheilkunde, Ed. III, Springer, Stuttgart, 1949; 11. GOLDFARB A., FORD A. D.: J. Paed. (1954), 44, 264; 12. IBSEN K. J.: Clin. Ortop. (1967), 50, 278; 13. KAPLAN M., BALDINER CH.: Arch. fr. Péd. (1953), 10, 943; 14. KERNEVEZ M. J.: Un cas familiale de dysplasie periostale. Teză de doctorat, Paris, no. 263, 1950; 15. LANGNESS V., BEHNKE H.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 5, 209; 16. LANGNESS V., BEHNKE H.: Dtsch. med. Wschr. (1970), 95, 5, 213; 17. LAPLANE R., CASTAQUES P.: Press. Méd. (1959), 67, 22, 893; 18. LIÈVRE I. A.: Sem. Hôp. (1946), 22, 259; 19. LAX E., ENĂCHESCU GH., VAJNA G.: Osteogenesis imperfecta. Com. U.S.S.M. 4 III 1965. Secția radiol. Tîrgu Mureș; 20. MCKUSICK V. A.: J. Chronic. Dis. (1956), 3, 180; 21. MAROTEAUX R., LAMY M.: Press Méd. (1965), 73, 1535; 22. NELSON W. E.: Textbook of Pediatrics, W. S. Saunders Comp., Philadelphia — London, 1966; 23. RĂDULESCU A.: Tratat de ortopedie clinică. Ed. Cartea Rom. București, 1939; 24. SCHINZ — BAENSCH — FRIEDEL, WEHLINGER: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Ed. G. Thieme, Stuttgart, 1952; 25. SCHRÖDER G.: Z. Mensch. Vererrb. und Konstitutionslehre (1964), 37, 632; 26. SEEDORF K. S.: Osteogenesis imperfecta. A study of clinical Faetures and Heredity based an 55 danisch Families compar. 180 affected persons. Ed. E. Müksgaard, Copenhagen, 1949; 27. SMĂRS G.: Osteogenesis imperfecta in Sweden. Clinical, genetic, epidemiological and socio-medical aspects. Stockholm, 1961.