

IMPLANTES DENTALES EN OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

NIÑOS CON HUESOS DE CRISTAL: ALGO MÁS QUE UN CASO CLÍNICO

DRA. PATRICIA GUTIERREZ, DRA. ALEJANDRA ANGLES Y DEMÁS MIEMBROS DEL SERVICIO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA BUCO-MÁXILO-FACIAL III E IMPLANTES DEL ATENEO ARGENTINO DE ODONTOLOGÍA.

Dra. Patricia Gutierrez:
Subjefa del Servicio de Cirugía III del Ateneo Argentino de Odontología.

Dra. Alejandra Angles:
Miembro del Servicio de Cirugía III del A. A. O.

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta, también llamada enfermedad de los niños con hueso de cristal, es una enfermedad genética. La misma se caracteriza porque los huesos se rompen tras un mínimo traumatismo e incluso sin causa. Su incidencia es alta. Puede no ser congénita. Se debe a la insuficiente y/o defectuosa formación del colágeno tipo I, que constituye el 85 a 90% del hueso. En tipos severos causa la muerte al nacer. Ha sido contraindicada la colocación de implantes. Este caso clínico de implantes fue exitoso en un Tipo moderado (IV) y se realizó a pedido del paciente, luego de explicársele la falta de antecedentes en la bibliografía y la contraindicación teórica.

PALABRAS CLAVE: implantes dentales – osteogénesis imperfecta – enfermedad de los huesos - colágeno.

ABSTRACT

Also called “Children with glass bone”, is a genetical disorder of fragility bones that are broken alter a minimal trauma and even without cause. Its incidence is high and may not be congenital. The cause is the mutations in the genes that codify of precollagen type I which is the 85 or 90% of the bone. In severe types causes death at born. It has been contraindicated the placement implants. This clinical case of implants was successful in undefined or severe rate (type IV) at the request of the patient after explaining her the lack of information in literature and the theoretical contraindication.

KEYWORDS: dental implants – non-perfect osteogenesis – bone disease - collagen

INTRODUCCIÓN

Bases fisiológicas de la regeneración ósea

I- Histología del hueso

El hueso es un tejido conectivo mineralizado, con vasos y nervios en su trama, que se estructura en laminillas de matriz osteoide donde se precipita la calcificación. El componente orgánico está integrado por colágeno tipo I (85-90%) y una pequeña proporción de otras proteínas (10-15%) implicadas en la adhesión celular y, factores de crecimiento. El componente inorgánico de la matriz ósea esta constituido en su mayor parte por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita capaz de regenerarse, permitiendo la restitutio ad integrum. Es un tejido dinámico (proce-

so de remodelado). En las “unidades básicas de remodelado óseo”, están implicados células, matriz extracelular y señales osteoinductivas. (1-2)



1. Células óseas

El estroma conjuntivo de la médula ósea es rico en células mesenquimáticas pluripotenciales indiferenciadas (o mesenchymal stem cells). Los osteoblastos, osteoclastos y células limitantes se hallan en la superficie ósea mientras los osteocitos están en el interior (3).

Diferenciación osteoblástica

A- Genética y factores de crecimiento: la estirpe osteoblástica está controlada por genes (pertenecientes a la familia Hedgehog)

B- Marcadores de diferenciación: A medida que las células precursoras se van diferenciando expresan en la membrana celular proteínas específicas de su función o marcadores:

A- colágeno I y osteopontina (OPN): se expresan de forma temprana

B- fosfatasa alcalina (ALP)

C- sialoproteína ósea (BSP) y la osteocalcina (OCN): diferenciación del pre-osteoblasto al osteoblasto e inicio de la mineralización.

- OSTEOLASTOS

Los osteoblastos son células grandes (20-30 μm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y con un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Proceden de las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivasculares. Emiten procesos citoplasmáticos hacia la matriz, que comunican con la red de osteocitos y con osteoblastos vecinos. Los osteoblastos y osteocitos se comunican entre sí por proteínas transmembrana o integrinas, que actúan de enlace, permitiendo el paso de mensajeros como calcio, citoquinas o prostaglandinas. Ellos sintetizan la matriz orgánica (colágeno tipo I) o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y una enzima característica, la fosfatasa alcalina (ALP), que permite la mineralización a un ritmo de 1-2 μm por día. Actualmente, se sabe que los osteoblastos:

- sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso

- dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular

- contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la ALP

- median en la reabsorción (10) (11) (12).

-OSTEOCITOS

Los osteocitos son las células más abundantes del hueso (10 veces más que los osteoblastos). Poseen forma estrellada y su cuerpo se sitúa en el interior de lagunas u osteoplasmas. Se comunican entre sí a través de los conductos calcóforos. Ellos también participan en la síntesis y en la mineralización de la matriz osteoide, detectando las variaciones mecánicas de las cargas, fenómeno denominado mecanotransducción (15).

-OSTEOCLASTOS

Son células encargadas de la reabsorción. Se trata de células grandes (100 μm) y multinucleadas. Tienen dos especializaciones en la membrana: un borde en cepillo, que es donde tiene lugar la reabsorción, y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. (16)

2 Matriz orgánica

La matriz orgánica o sustancia osteoide representa un tercio del peso óseo. Está formada fundamentalmente por proteínas, (colágeno 90%). Debe considerarse a la matriz mineralizada extracelular como algo más que un reservorio de calcio y fósforo, ya que constituye una reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular y en la integridad y función del tejido óseo (19).

Colágeno : es el 90% de la matriz extracelular. Sobre todo tipo I (>95%) representa entre el 85 y 90% del colágeno total del hueso (es el afectado en la osteogénesis imperfecta)- tipo V (<5%). - tipo III, pequeñas proporciones, relacionado con las fibras de Sharpey - tipo XII, formado bajo estrés mecánico.

En la molécula de colágeno se halla la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD), que es reconocida por las integrinas de superficie de las células óseas (20). Contiene característicamente los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina siendo este último, un marcador específico de todos los fenotipos de colágeno y estando sus valores de excreción urinaria en relación directa con la tasa de reabsorción ósea (21). Las fibras de colágeno se estabilizan mediante puentes de hidrógeno entre aminoácidos proteicos y a través de la formación de

puentes de piridinolina, entre las hidroxilisinas y lisinas. El colágeno no tiene gran afinidad por el calcio.

Albúmina y la α_2 -SH-glicoproteína, relacionadas con la incorporación del calcio a la matriz osteoide.

Proteínas no colágenas

Factores de Crecimiento : Polipéptidos sintetizados en el propio hueso o procedentes de otros lugares (hígado, plaquetas, etc.) (Dr. Esquiaga Hugo, "Factores de crecimiento")

3-Fase mineral

Representa el 65% del peso óseo. Está formado por calcio, fosfato y carbonato (proporciones de 10:6:1) en forma de pequeños cristales de hidroxapatita. En menor proporción hay magnesio, sodio, potasio, manganeso y flúor. El plasma se encuentra sobrecargado de calcio y fósforo respecto a la hidroxapatita, por lo que debe haber sustancias que inhiban la mineralización: los proteoglicanos, magnesio, ATP y pirofosfato.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La importancia de los vasos sanguíneos en la osteogénesis se conoce a partir de los estudios de Trueta. Ante una fractura las células del coágulo liberan interleuquinas y factores de crecimiento, originando la migración de linfocitos, macrófagos, precursores de osteoclastos y células mesenquimales pluripotenciales. Las señales moleculares promueven la diferenciación hacia células endoteliales, fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. Lo siguiente da origen a un nuevo tejido fibrovascular, que reemplazará al coágulo inicial. Todo ello está regido por una serie de complejas interacciones. Es fundamental el aporte vascular, la síntesis proteica y la mineralización.

Osteogénesis Imperfecta:

Fue un término difundido por Vrolik (1849) para designar este síndrome congénito de naturaleza genética, de presentación variable, caracterizado por fragilidad ósea, osteoporosis y fracturas. En 1788 Ekman lo denominó osteomalacia congénita, Lobstein -en 1853- lo llamó osteopsatirosis. En 1900 Eddowes lo presentó como síndrome de las escleróticas azules y Porak-Durante: distrofia periostal o Síndrome de Van Der Hoeve (sordera en 1917).

Originalmente la enfermedad estaba dividida en Os-

teogénesis Imperfecta Congénita y Tardía. Sillence la dividió en cuatro tipos:

Tipo I: es el tipo más frecuente, se transmite como autosómica dominante o mutación espontánea.

Tipo II: abarca aprox. 10% de las personas afectadas. Resulta de una nueva mutación y es la forma más severa.

Tipo III: abarca el 20%. Sufren con frecuencia fracturas espontáneas.

Tipo IV: va de leve a moderado.

La mayoría de las fracturas se presentan durante la infancia. Se caracteriza por fragilidad esquelética y predisposición para las fracturas de los huesos largos y las compresiones vertebrales causadas por traumatismos leves o insignificantes.

La enfermedad de los huesos frágiles, o de los niños con huesos de cristal, es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria y es un trastorno generalizado del tejido conjuntivo debido a defectos del colágeno tipo I. El espectro de la Osteogénesis Imperfecta es sumamente amplio y abarca desde una forma mortal -en el periodo perinatal- hasta una forma leve, cuyo diagnóstico puede ser dudoso o ambiguo en el adulto. Se la relaciona con la osteoporosis. Es posible sub-clasificarla en ocho tipos diferentes.

Diagnóstico diferencial: sospecha de maltrato en niños.

EPIDEMIOLOGÍA: Abarca todas las etnias. Generalmente se presenta en el nacimiento como una enfermedad hereditaria.

Una de cada 20.000 personas padece Osteogénesis Imperfecta. Una de cada 50.000 a 60.000 personas desarrolla las formas más graves de la enfermedad

ETIOLOGÍA

Resulta de un defecto genético dominante que puede ser adquirido por diversos mecanismos:

heredado en un patrón autosómico dominante de un padre afectado: tiene un 50 % de posibilidades de tener hijos que lo padezcan y cualquier niño que lo herede resultará afectado.

mutación espontánea que se presenta en el óvulo o espermatozoide, ninguno de los padres porta el gen.

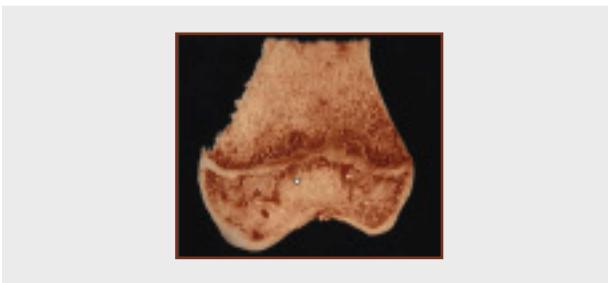
mosaicismo: se estima que es más o menos del 2 al 7% de las familias no afectadas. Todas las formas tienen similitud histológica y fisiopatológica debido a una delección de los genes *Co1 1 A1* y *1 A 2*.

Todos los tipos de Osteogénesis Imperfecta se deben a defectos cualitativos o cuantitativos del colágeno de tipo I (principal componente de la matriz extracelular del hueso y piel). Debido al alto predominio del colágeno en el hueso, al ser atípico, se produce una desmineralización ósea anormal, pero también repercute en otros niveles: escleróticas, piel, dientes, oídos, etc.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La matriz ósea con fibrillas anormales de colágeno.

Los cristales de hidroxapatita que se depositan en la matriz no están bien alineados con respecto al eje de las fibrillas.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los diversos tipos de Osteogénesis Imperfecta se puede encontrar una variedad de síntomas:

Fractura ósea: presencia de más de un hueso fracturado en un sólo episodio (múltiple). Puede que se presenten en el nacimiento o después de un trauma menor. También hay: deformidad de las extremidades o extremidades cortas, sordera (la pérdida de la audición conductiva se puede presentar en adultos, se da aproximadamente en el 50%), cifosis, cifoescoliosis, baja estatura, deformidades dentales, puente nasal bajo, pectus carinatum (tórax en quilla), pectus excavatum (tórax excavado), pes planus (pie plano), laxitud de las articulaciones, hipermovilidad, tendencia a la formación de hematomas, piernas en arco, voz aguda, estreñimiento, sudoración excesiva, músculos débiles, rostro en forma triangular, huesos vормianos (pequeños osículos dentro de las líneas de sutura craneana, perceptibles en las radiografías del cráneo).

Osteogénesis Imperfecta TIPO I (leve)

La tipo I se subdivide en A o B, según falte o exista dentinogénesis imperfecta, laxitud articular o estatura baja. Las fracturas se reducen a traumatismos y disminuyen con la pubertad. Los huesos más afectados son los huesos largos que se rompen con facilidad aunque consolidan en tiempo adecuado con grandes callos fracturarlos (a veces confundidos con tumores debido a su tamaño) y que no protegen contra nuevas fracturas. Un movimiento mal controlado puede provocar una fractura. Las múltiples fracturas dan lugar con el tiempo a un arqueamiento de los huesos de las extremidades.

Osteogénesis Imperfecta TIPO II (letal)

Este tipo se hereda del gen autosómico recesivo. Es la forma más grave y también recibe el nombre de Osteogénesis Imperfecta congénita. Aparece en el momento del nacimiento presentando numerosas fracturas producidas en el útero o el parto.

Osteogénesis Imperfecta TIPO III (deformante progresiva)

Representa la forma progresiva y deformante de la enfermedad (no mortal). Se caracteriza por numerosas fracturas óseas, retraso en el crecimiento y severas deformaciones del esqueleto. Se hereda con carácter autosómico recesivo. El peso y la longitud al nacer suelen ser inferiores a lo normal. Las fracturas se presentan al nacer (los huesos son menos frágiles que en el Tipo II). Debido a la desorganización de la matriz ósea, las radiografías de las metáfisis producen una imagen en “palomitas de maíz”. Si bien las escleróticas son azules, al nacer se tornan blancas. Las alteraciones dentarias son comunes.

Osteogénesis Imperfecta TIPO IV (moderadamente severa)

Se hereda con carácter autosómico dominante similar al Tipo I con escleróticas normales. Estos pacientes nacen con fracturas e incurvaciones de los huesos largos de los miembros inferiores. Esta enfermedad parece ser heterogénea y puede asociarse a alteraciones en los dientes. El colágeno anormal no permite la maduración de la cortical ósea de modo que la cortical está compuesta por hueso primitivo y pequeñas áreas de hueso laminar. Con los años (adolescencia o más tarde) la cortical madura. Las radiografías revelan osteoporosis, ensanchamiento metafisario y compresiones vertebrales. Los

pacientes son tratados con medidas ortopédicas y rehabilitación, presentan una disminución del colágeno Tipo I, muestran dentinogénesis imperfecta, escleróticas blancas y no hay sordera. También suele presentar cifoescoliosis y laxitud ligamentosa. Tal es nuestro caso clínico, según nos dice nuestra paciente y tal como apreciamos en la anamnesis y el examen clínico radiográfico.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico pre natal por estudios de ADN en el embarazo.

Estudios de colágeno por biopsia de perforación:

*disminución del colágeno Tipo I (que forma las laminillas óseas a nivel de la piel)

*mayor proporción del colágeno Tipo III: se da en todos los tipos de osteogénesis imperfecta.

Los análisis bioquímicos pueden dar normales o síntomas secundarios de osteopatía.

A raíz de la intensidad de los rayos X, es peligrosa la frecuente exposición a los mismos.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico. Existen diversas terapias para mejorar la calidad de vida:

1. La buena nutrición y el ejercicio supervisado. La fisioterapia y rehabilitación. La natación.
2. Implantes de varillas metálicas en los huesos pueden ayudar a su fortalecimiento y a prevenir deformidades. El uso de corsés y de ayudas para la marcha.
3. Bifosfonatos (se están investigando).
4. Otras intervenciones médicas : el transplante de médula ósea, el uso de la hormona del crecimiento y la terapia genética (se están investigando).

Hay diferentes tipos de bifosfonatos: el pamidronato (principalmente por vía parenteral), el alendronato (vía oral,) y recientemente, el zolendronato, aún en fase de prueba. La Argentina fue el primer país del mundo en obtener el pamidronato (1987) y hay mucha experiencia en tratamientos con esta medicación.

Los trasplantes de médula ósea tal como se realizan en la actualidad, no constituyen una cura. Hay, en

fase experimental, tratamientos con células madres.

PRONÓSTICO

- Tipo I. Compatible con una expectativa normal de vida.
- Tipo II. La mayoría de las personas afectadas mueren en etapas tempranas de la niñez.
- Tipo III. Deformidad progresiva con reducción de la expectativa de vida.
- Tipo IV. Compatible con una expectativa de vida normal.

En todos los tipos se pueden presentar problemas cardiovasculares de diferente pronóstico.

COMPLICACIONES

- Neumonía recurrente.
- Falla cardíaca (cor pulmonale).
- Lesión cerebral.
- Deformidad permanente.
- Problemas de respiración.
- Pérdida de la audición.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de un metro diez de estatura, camina con muletas, presenta pecho en quilla, y agradable rostro triangular. Tiene 47 años al comienzo del tratamiento, es universitaria (Psicóloga), ejerce en forma pública y privada su profesión, tiene alto desarrollo intelectual y alta autoestima. Su Osteogénesis Imperfecta es de grado moderada.

Llega al Servicio de Cirugía III derivada del Servicio de Prótesis del Ateneo Arg. de Odontología, para realizarse implantes. Está al tanto de que los implantes están contraindicados y que no existen antecedentes bibliográficos que pudieran avalar una cirugía implantológica.

Perteneciendo al grupo de “Niños con huesos de cristal”, recuerda tener practicadas aproximadamente diecisiete operaciones de los huesos largos de las piernas entre la primera infancia y los 28 años, se negó a hacer tratamientos medicamentosos con fijadores de hueso y en su anamnesis nos dice que toma anticonceptivos por una menopausia precoz, que no tiene que ver con la enfermedad. Relata no haber querido tener hijos, aun estando en pareja, por

miedo a pasar su carga genética. Insiste en intentar probar hacerse implantes porque no quiere usar aparatología removable.

La decisión de realizar la operación, tomada por el Dr. Ricardo Pomeraniec, Jefe del Servicio, se basó en el alto nivel intelectual y cabal comprensión sobre las consecuencias negativas que podría traerle la operación, se le informó claramente la contraindicación, a lo que ella contestó "yo quiero probar". Previamente se investigó sobre los resultados de los implantes de agujas en los huesos largos en este tipo de pacientes y se evaluó, basándose en esto, la posibilidad de éxito.

Se convino una primera operación y fue en el año 2010 cuando se colocaron dos implantes con técnica convencional y uno post exodoncia. Luego, al ver el buen resultado, se le colocaron tres más a fines del año 2012. Todos están integrados y fijos, aunque no sabemos qué tipo de tejido los fijó. Actualmente tiene colocados seis implantes en maxilar superior y cargados con coronas de metal y acrílico, para ir evaluando la respuesta a la carga, que hasta el momento no presenta complicaciones.

El aspecto del hueso operado parecía de cristal esmerilado como el que se describe en la enfermedad de Piaget. Se realizó con mucho cuidado el ensanchamiento de las tablas.

La paciente desea realizarse implantes en el maxilar inferior.

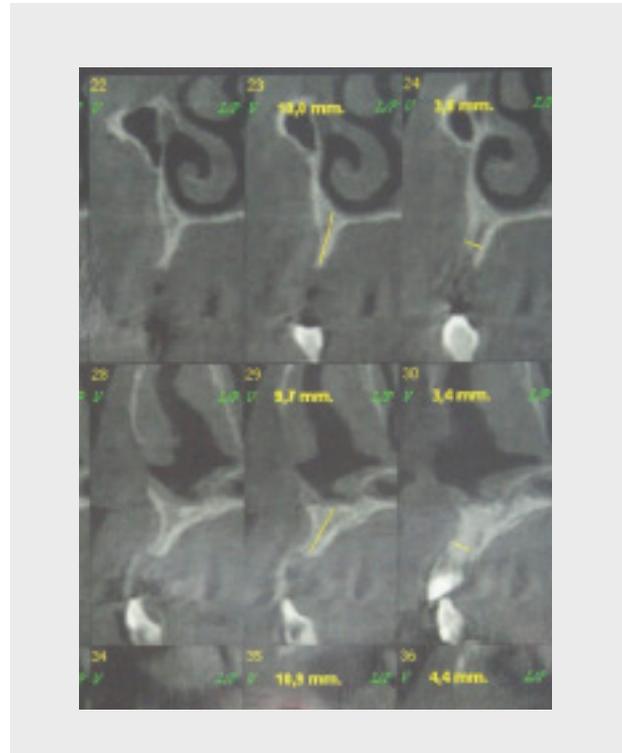
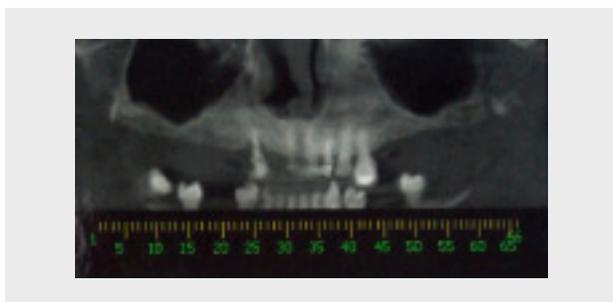
Anamnesis

Estado general bueno. Se negó a tomar fijadores de hueso ante la propuesta médica.

Examen clínico

Presenta dientes característicos de la dentinogénesis imperfecta, restos radiculares por fracturas. Desdentada bilateral posterior.

Diagnóstico Radiológico y TAC.



Hueso irregular y escaso, y restos radiculares.

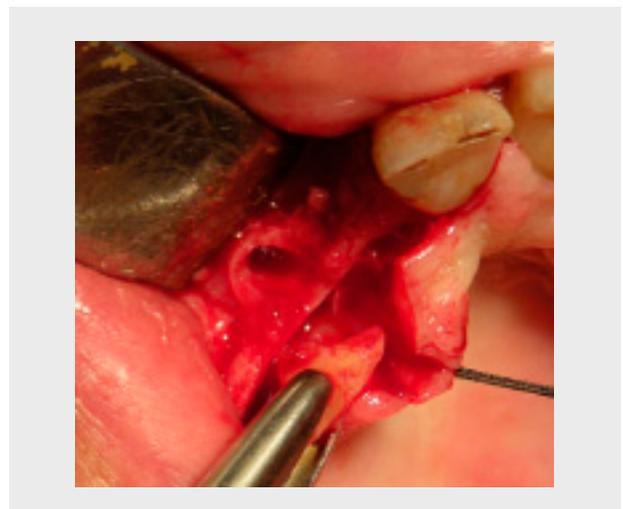
Tratamiento

Confección de prótesis provisoria de acrílico

Premedicación: ATB y AINES

Cirugías

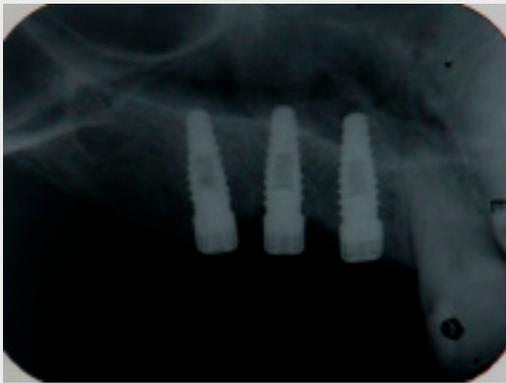
Maxilar superior. Sector izquierdo. Piezas 22-24 y 25.



Cirugía de restos radiculares, colgajo de Newmann, dilatación de las tablas óseas con escoplos rectos, osteótomos de Summers y ensanchadores roscados. Colocación de tres implantes cónicos de \varnothing 3,30 en zonas

desdentadas y alvéolos postexodoncias, con elevamiento atraumático de piso de fosas nasales-

Se ferulizaron todas las piezas contiguas implantadas.



Injertos de hueso autólogo y sintético con colocación de membrana de colágeno. Sutura con puntos separados.

Sector derecho, luego del éxito de la primer cirugía: colocación de implantes en piezas 12-13-14 del mismo diámetro. Técnica Idem. Colocación de hueso sintético y membrana de colágeno.

Seis meses después se confeccionan coronas provisionarias. En Junio de 2013 se encuentra rehabilitada con coronas de metal y acrílico para evaluar la respuesta a la carga.



BIBLIOGRAFÍA

1. Davies JE, Hosseini MM. Histodinamics of endosseous wound healing. En: Davies JE ed. Bone Engineering. Toronto: Davies JE ed.; 2000. p. 1-14.
2. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. Functional Histology. New York: Churchill Livingstone ed.; 1987. p. 142-60.
3. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. Int Rev Cytol 1976;47:327-55.
4. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. Endocr Rev 2000;21:393-411.
5. Karsenty G, Minireview: Transcriptional Control of Osteoblast Differentiation. Endocrinology 2001;142;7:2731-3.
6. Ducy, P., Schinke T, Karsenty G. Osteoblast: A Sophisticated Fibroblast under Central Surveillance. Science 2000; 289;1:1501-4
7. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanism mediating proliferation/ differentiation interrelationships during progressive development of osteoblast phenotype. Endocr Rev 1993; 14: 424-442
8. Watson P, Lazowski D, Han V, Fraher L, Steer B, Hodsman. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats. Bone 1995; 16 : 357-365
9. Fawcet, Don. Tratado de Histología, 11a edición. Ed. Interamericana 1989.
10. Aubin JE. Osteogenic cell differentiation. En: Davies JE ed. Bone Engineering. Toronto: Davies JE ed.; 2000. p. 19-30.
11. Heersche JNM. Mesenchymal stem cells and their involvement in bone remodeling, repair, and regeneration. En: Zarb G, Leckholm U, Albrektsson T, Tenenbaum H eds. Aging, Osteopor-

- sis, and Dental Implants. Carol Stream: Quintessence Publishing Co.; 2002. p. 17-23.
12. Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K et al. Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-64.
 13. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblasts differentiation. *Cell* 1997;89:747-54.
 14. Hoshi K, Komori T, Ozawa H. Morphological characterization of skeletal cells in *Cbfa1*-deficient mice. *Bone* 1999;25:639-51.
 16. Canfield AE, Doherty MJ, Ashton BA. Osteogenic potential of vascular pericytes. En: Davies JE ed. *Bone Engineering*. Toronto: Davies JE ed.; 2000. p. 143-51.
 17. Civitelli R, Beyer EC, Warlow PM, Robertson AJ, Geist ST, Steinberg TH. Connexin 43 mediates direct intercellular communication in human osteoblastic cells networks. *J Clin Invest* 1993;91:1888-96.
 18. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang M-S, Luethy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
 19. Aubin JE, Liu F. The osteoblasts lineage. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, California: Academic Press;1996. p. 51-67.
 20. Ham AW. Some histophysiological problems peculiar to calcified tissue. *J Bone Joint Surg Am* 1952;34:701.
 21. Burgess TL, Quian Y, Kaufman S, Ring BD, Van G, Capparelli C et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 1999;145:527-38.
 22. Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int* 2003;72:2-4.
 23. Gheron Robey P, Fedarko NS, Hefferan TE, Bianco P, Vetter UK, Grzesik W et al. Structure and molecular regulation of bone matrix proteins. *J Bone Miner Res* 1993;8:483-7.
 24. Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism. Problems and perspectives in Pediatrics. *Horm Res* 1997;48:50-9.
 25. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone . Augarten A, Laufer J, Szeinberg A, Passwell J. Child abuse, osteogenesis imperfecta and the grey zone between them. *J Med* 1993; 24 (2-3): 171-5.
 26. Rowe DW, Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta. In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998: 651-695.
 27. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P et al. Type V osteogenesis imperfecta –a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (9): 1650-1658.
 28. Glorieux F, Labuda M, Bishop N, Lanoue G, Chabot G, Travers R. Genomic localisation of a new variant of osteogenesis imperfecta to chromosome 3p22-24. 1. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Suppl): S99.
 29. Andersen PE, Jr., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological and epidemiological study. *Clin Genet* 1989; 36 (4): 250-5.
 30. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16 (2): 101-16.
 31. Trueta J. The role of blood vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1963;45:402.
 32. Bawle EV. Osteogenesis imperfecta vs. child abuse [letter, comment]. *Am J Med Genet* 1994; 49 (1): 131-2.
 33. Marini JC. Osteogenesis imperfecta. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 2128-2129.
 34. Barsh GS, David KE, Byers PH. Type I osteogenesis imperfecta: a nonfunctional allele for pro alpha 1 (I) chains of type I procollagen. *Proc Nat Acad Sci USA* 1982; 79 (12): 3838-42.
 35. Castells S. New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop* 1973; 93: 239-49.
 36. Marini JC, Chrousos G, Hopkins E, Reing CM, Glorieux FH, Gunberg CM. Growth hormone treatment of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1997; 12S: S527.
 37. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339 (14): 947-52.
 38. Plotkin H, Rauch F, Bishop N, Montpetit K, Ruck-Gibbis J, Travers R et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under three years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5): 1846-1850.
 39. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Longterm effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (10): 1746-52.
 40. Pag. Web. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular Dr. Porfirio Hernández Ramírez. Recibido: 15 de mayo de 006. Aprobado: 2 de junio de 2006. Dr. Porfirio Hernández Ramírez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8268, 643 8695. Fax (537) 44 2334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu