

La morfometría geométrica como herramienta aplicada al estudio de la escoliosis en pacientes con osteogénesis imperfecta

José María González Ruiz

Máster en Antropología Física



MÁSTERES
DE LA UAM
2017 - 2018

Facultad de Ciencias

Máster Universitario en Antropología Física: Evolución y Biodiversidad Humanas

Máster conjunto de las Universidades de Alcalá, Autónoma de Madrid y Complutense de Madrid

La Morfometría Geométrica como herramienta aplicada al estudio de la escoliosis en pacientes con osteogénesis imperfecta

José María González Ruiz

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

FECHA – 20-7-2018

Dirigido por: Dr. D. Markus Bastir

Índice

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Osteogénesis imperfecta	4
Escoliosis	5
Hipótesis y objetivos	10
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Muestra analizada	11
Morfometría geométrica	12
Análisis estadísticos	17
Cálculo del error intra-observador	20
RESULTADOS	20
Hipótesis 1 y 2: análisis de la columna torácica	20
Resultados del análisis de los torsos	27
Hipótesis 3 y 4: análisis de los ángulos de inclinación y rotación vertebral	31
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad rara que se caracteriza, entre otros muchos síntomas por la predisposición a sufrir fracturas vertebrales. Esta fisiopatología tan invalidante es capaz de provocar desviaciones en el raquis torácico, que casi siempre se presentan en forma de escoliosis. Ésta es una deformidad tridimensional compleja, que constituye una respuesta específica a la acción de la fuerza de la Gravedad durante el desempeño de la función locomotriz en estos sujetos. La mayor prevalencia de aparición de fracturas y colapso en los cuerpos vertebrales respecto a los arcos posteriores hace que sea frecuente encontrar acuñamientos vertebrales e hipercifosis torácica asociada a la desviación lateral. Además se sabe del carácter potencialmente progresivo de la curva, así como de las características diferenciales en cuanto a inclinación y rotación de las vértebras ápex y límite superior e inferior. Mediante la morfometría geométrica se pretende estudiar la variación de la forma, independiente del tamaño y en relación al mismo, de la columna torácica y los torsos de siete pacientes y nueve controles. Así se podrá analizar la función respiratoria a través del tamaño funcional e intentar desarrollar métodos de valoración clínica de la deformidad que no tengan las limitaciones de los bidimensionales. Se han realizado análisis de componentes principales y estadística univariante para investigar estos problemas y llevar a cabo los objetivos del estudio. Tras el análisis de tamaño y forma de la columna torácica de los pacientes con osteogénesis imperfecta se ha observado que su curva torácica es izquierda y se acompaña de hipercifosis, a diferencia de la muestra control. Además ha quedado en evidencia una relación significativa entre tamaño y desviación torácica. El tamaño funcional respiratorio fue significativamente mayor en pacientes que en controles, tanto en el análisis de las torácicas como de los torsos, lo cual abre un debate metodológico acerca del proceso de toma de imágenes de TAC utilizadas en el estudio y la posible sobremotivación de los pacientes. Queda demostrado el distinto comportamiento escoliótico de los pacientes con osteogénesis imperfecta, un mayor tamaño funcional respiratorio por su parte y una progresión de la curva (hipercifosis y la convexidad izquierda) en relación al aumento de tamaño. Se ha evidenciado con este trabajo que la morfometría geométrica sirve para investigar procesos pero demuestra dificultades en su aplicación para el tratamiento individualizado con los pacientes.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, escoliosis torácica, hipercifosis torácica, morfometría geométrica

1. INTRODUCCIÓN

a. Osteogénesis Imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad rara, que comprende un conjunto heterogéneo de desórdenes heredados del tejido conectivo y que afecta principalmente a la síntesis de colágeno. Su prevalencia es de 1/5000-10.000 individuos (Watanabe, Kawaguchi, Matsuyama y Yamashita, 2007; Byers y Steiner, 1992; Lubicky, 2012). Sillence, Senn y Danks (1979) definieron 8 tipos de OI en función de las manifestaciones clínicas, las imágenes radiológicas y las características genéticas:

- Grado I: apenas presenta deformidades óseas.
- Grado II: es letal en la edad perinatal.
- Grado III: produce deformidad progresiva severa especialmente en los huesos largos.
- Grado IV: presenta alta probabilidad de deformidad progresiva en huesos largos y columna vertebral.
- Grado V: se caracteriza por la formación de callos hipertróficos en respuesta a las fracturas.
- Grado VI: similar al tipo IV. Grave defecto de mineralización ósea.
- Grado VII: similar a los tipos II y V. Talla baja y acortamiento de extremidades .
- Grado VIII: presenta deformidad en las epífisis.

Los grados I, III, IV y V son de herencia autosómica dominante mientras que en los pacientes que presentan grado II, VI, VII y VIII la enfermedad es producida por herencia autosómica recesiva.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de todos los grados se encuentran la fragilidad ósea, osteopenia, dentogénesis imperfecta, esclerótica azul, laxitud articular, grado variable de estatura corta, invaginación basilar y deformidades espinales progresivas que aparecen entre el 39% y el 100% de los pacientes (Ishikawa, Kumar, Takahashi y Homma, 1996). Dentro de las deformidades espinales aparece con una alta frecuencia la escoliosis (Fig. 1), enfermedad de carácter progresivo y potencialmente capaz de disminuir las capacidades motoras, respiratorias y de auto-cuidado de estos pacientes (Watanabe et al., 2007). Según este último autor, tiene una incidencia mayor en los pacientes más severos de OI (grados III-IV), no suele aparecer antes de los 6 años

y presenta una progresión muy rápida hacia la cifoescoliosis severa (Engelbert et al., 2003).

La fisiopatología de las desviaciones espinales sigue sin estar clara actualmente. Watanabe y colaboradores (2007) piensan que pueden ser consecuencia primaria de la fragilidad de los cuerpos vertebrales y daños estructurales sobre los centros de osificación vertebrales. La fragilidad de los cuerpos vertebrales se debe, entre otros motivos, a una baja densidad mineral ósea (DMO) (Engelbert et al., 2003 ; Watanabe et al., 2007; Lee et al., 2006). Todos estos autores encontraron una prevalencia mayor de escoliosis entre los pacientes con menor DMO, lo que refuerza la hipótesis de escoliosis producida por fragilidad de los cuerpos vertebrales.

Debido a esto es esperable encontrar un comportamiento cifótico de la columna torácica asociado a su curva escoliótica, y este es el primer fenómeno a estudiar en nuestro trabajo (**objetivo 1**).

Según Engelbert y colaboradores (2003) el logro temprano de hitos motores anti-gravitatorios predice un desarrollo más tardío de las curvaturas patológicas espinales independientemente del género y tipo de OI del paciente. Además, Schlösser, van der Heijden, Versteeg y Castelein (2014) encontraron en su revisión sistemática evidencia moderada de asociación entre el control deficiente del gateo y la aparición de escoliosis. La laxitud ligamentaria también parece ser un factor determinante para el colapso postural del tronco, creando la deformidad espinal que puede progresar y convertirse en estructural (Lubicky, 2012).

b. Escoliosis

La escoliosis es una deformidad tridimensional compleja (Nicoladoni, 1904) que provoca la desviación de uno o varios segmentos vertebrales en inclinación lateral, flexo-extensión y rotación axial de las vértebras (Hresko, Talwalkar y Schwend, 2016). Se considera patológica a partir de un ángulo de Cobb superior a 10°. También es responsable de deformidades torácicas visibles en el torso del paciente, especialmente en forma de giba torácica o deformidades de las costillas (Fig. 2). (<https://www.srs.org/professionals/online-education-and-resources/glossary/three-dimensional-terminology-of-spinal-deformity>).

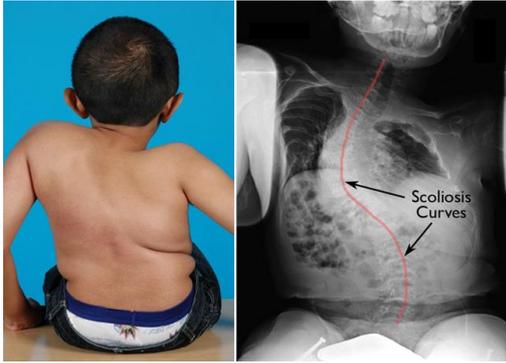


Figura 1. Paciente con OI que presenta raquis escoliótico y deformidad torácica. Fuente: Gorlin, 2008

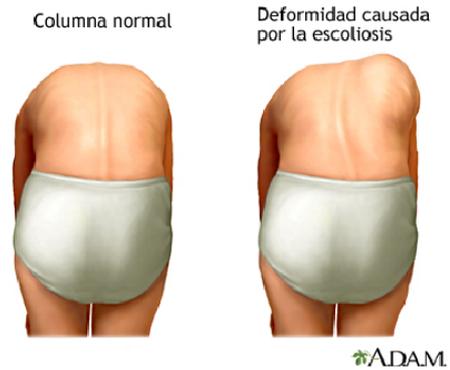


Figura 2. Giba torácica evidenciada mediante el test de Adams. Fuente: www.adamimages.com

No cursa con dolor, especialmente en sus inicios, por lo que la detección se antoja compleja sin la correcta observación y seguimiento de los pacientes de riesgo, que son aquellos que presentan antecedentes familiares, enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades raras, como es el caso de la OI. Es de carácter progresivo en el tiempo, especialmente si no recibe tratamiento. Existe un aumento del tamaño relativo de los cuerpos vertebrales, pedículos, facetas articulares y apófisis relacionados con la edad (Lord et al., 1995; Peters et al., 2015). Por tanto el desarrollo ontogénico del paciente está asociado a un potencial incremento de la desviación torácica. El **objetivo 2** es comprobar si el tamaño de la columna torácica en el adulto se relaciona con la curvatura escoliótica. La hipótesis de partida es que el mayor tamaño de la columna torácica se asocia con una mayor desviación del raquis escoliótico, como ocurre a nivel individual durante el proceso de crecimiento y maduración (Kalichman, Kendelker y Bezalel, 2016).

Existen distintas clasificaciones de la escoliosis:

- Según su etiología (González-Viejo, Cohí-Riambau y Salinas-Castro, 2001):
 - o Idiopática del adolescente (EIA): aparece en individuos infantiles-juveniles sanos en los que sin razón clínica aparente comienza a desviarse la columna vertebral. (Fig. 3)
 - o Escoliosis neurodegenerativa: asociada a enfermedades de tipo neurodistrofia musculo-esquelética (Duchenne, Becker y distrofia muscular de cinturas).

- Asociada a enfermedades raras: la patología de base afecta a la fisiología del tejido óseo facilitando el desarrollo de la curva escoliótica. Es el caso de la OI.
- Post-menopáusica: asociada a los cambios hormonales característicos que aumentan la fragilidad ósea y predisponen al agravamiento de la curva espinal. (Fig. 4)
- Según el grado de inclinación de la curva mayor o principal (Stagnara, 1982):
 - Grado leve: entre 10° y 30°.
 - Grado moderado: entre 30° y 50° que requieren el uso de corsé ortopédico en función de la edad, factores estéticos y estado de maduración esquelética medida con el grado de Risser.
 - Grado grave: más de 50° que suelen precisar de intervención quirúrgica en la mayoría de casos.



Figura 3. Radiografía antero-posterior de tórax que muestra un caso de escoliosis idiopática del adolescente



Figura 4. Radiografía antero-posterior de tórax que muestra un caso de escoliosis post-menopáusica

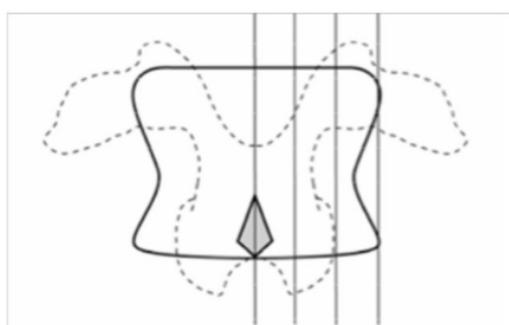
De manera clásica, en la literatura médica, se ha utilizado el método de Cobb para cuantificar la magnitud de la escoliosis (Cobb, 1948). Consiste en medir el ángulo que forman la meseta superior de la vértebra más craneal de la curva y la meseta inferior de la vértebra más caudal de la misma mediante una radiografía en proyección antero-posterior (Fig. 5). Sigue siendo en la actualidad el método más utilizado durante el abordaje terapéutico tanto a nivel diagnóstico como pronóstico. Sin embargo no siempre es posible establecer con claridad cuáles son las vértebras límite, lo cual constituye un sesgo de medición a tener en cuenta. El **objetivo 3** será comprobar qué vértebras son las más inclinadas y testar la hipótesis de que ambas vértebras límite de la curva (craneal y caudal) son las más inclinadas como ocurre de manera tradicional en las escoliosis (González-Viejo et al., 2001).

Existen además otras clasificaciones basadas en valoraciones bidimensionales (Lenke et al., 2001; King, Moe, Bradford y Winter, 1983) que tienen en cuenta tres componentes, tipo de curva, modificador de la columna lumbar y modificador torácico sagital. Tradicionalmente se ha diagnosticado a los pacientes con raquis escoliótico a través de proyecciones antero-posteriores (Figs. 3, 4 y 5) y laterales. Sin embargo, el carácter tridimensional de la escoliosis hace que su estudio a través de imágenes en dos dimensiones (2D) pueda resultar sesgado según Bernard y colaboradores (2018).

Cobb mide la rotación en 5 grados (Fig. 6) en función del desplazamiento de la silueta de la apófisis espinosa respecto al cuerpo vertebral dividido en tres tercios (Cobb, 1948)



Figura 5. Radiografía antero-posterior de tórax que muestra la medición del ángulo de Cobb



A B C D Más allá de D

Figura 6. Rotación vertebral por el método de Cobb. A: Apófisis espinosa proyectada sobre el centro del cuerpo vertebral. B: Rotación leve: apófisis espinosa desplazada 1/6 de la anchura del cuerpo vertebral. C: Rotación moderada: apófisis espinosa desplazada 1/3 de la anchura del cuerpo vertebral. D: Rotación grave: apófisis espinosa proyectada 1/2 de la anchura del cuerpo vertebral. Fuente: Cobb, 1948

Otros autores (Nash y Moe, 1969) también basan su estima en clasificaciones cualitativas, en su caso en el desplazamiento de los pedículos en la imagen 2D (radiografía). Existe un instrumento de medida cuantitativa de la escoliosis denominado escoliómetro (Fig. 7) que se emplea para valorar la rotación del tronco y da una buena fiabilidad intraobservador (1,2°-1,6°) e interobservador (2°-2,2°) (Murrell, Coonrad, Moorman y Fitch, 1993). Como norma general, 7° de rotación de tronco medidos con escoliómetro corresponden a una inclinación de 20° de Cobb (Sapkas et al., 2003). Recientemente y de manera progresiva se han empezado a utilizar y validar aplicaciones móviles gratuitas como reemplazo de los escoliómetros clásicos (Prowse, Pope, Gerdhem y Abbott, 2016).



Figura 7. Escoliómetro que se apoya en su parte central cóncava sobre las apófisis espinosas del paciente.
Fuente: www.spinecor.es

No obstante, ninguno de esos instrumentos es capaz de precisar con exactitud la rotación de cada segmento vertebral, y además sólo pueden ser utilizados en flexión de tronco, cuando la giba torácica aumenta su rotación y se hace más evidente. Por lo tanto no aportan información sobre la rotación vertebral en bipedestación. También se debe tener en cuenta que ambos se apoyan en las costillas del paciente durante el examen por lo que la información que aportan sobre la rotación vertebral puede estar sesgada por la deformidad costal frecuente en los pacientes de escoliosis.

Si tenemos en cuenta que el grado de rotación es uno de los factores pronósticos más importantes (a mayor rotación axial de las vértebras peor pronóstico clínico), la necesidad de estimar el mismo de manera cuantitativa y precisa está justificada. Se sabe que la vértebra ápex de la curva es la que presenta más rotación (González-Viejo et al., 2001) así que dentro del **objetivo 3** del trabajo se intentará comprobar si esto se cumple también en los pacientes con OI. Considerando este aspecto, un enfoque clínico y diagnóstico tridimensional es preferible (Donzelli et al., 2015). Se han realizado hasta la fecha varios intentos de cuantificación de la curva escoliótica en 3D, sin embargo la

aplicación de los conceptos geométricos a la clínica es compleja y sigue siendo una cuestión sin resolver (Donzelli et al., 2015).

Bastir, Higuero, Ríos y García-Martínez (2014) han encontrado dimorfismo sexual en forma y tamaño de las vértebras torácicas de sujetos adultos sanos que condicionan la morfología de su caja torácica. Sin embargo en niños el dimorfismo sexual no se relaciona con cambios en la orientación, tamaño o localización de los distintos niveles torácicos (Peters, Campbell y Balasubramanian, 2017). Previamente otros autores encontraron por otros métodos que se producían asimetrías en los cuerpos vertebrales y en las anchuras interfacetarias relacionadas con la edad y dependientes del tamaño (Peters et al., 2015; Zindrick et al., 2000).

No se ha encontrado en las distintas bases de datos científicas ningún estudio que haya utilizado la morfometría geométrica para medir la escoliosis en pacientes con OI. Teniendo en cuenta que se trata de una patología de comportamiento tridimensional consideramos que nuestra aportación al estudio de dicha enfermedad es inédita y relevante. Wekre y colaboradores (2014) demostraron que existe un compromiso respiratorio que se correlaciona positivamente con la deformidad de la columna a través del análisis de variables espirométricas. Sin embargo no se conoce hasta la fecha ningún trabajo que haya estudiado el tamaño funcional respiratorio (inspiración máxima – espiración máxima) en estos pacientes a través del análisis de la columna vertebral torácica y el torso en 3D. El **objetivo 4** de nuestro trabajo será estudiar la forma funcional definida por Bastir y colaboradores (2017).

c. Hipótesis y objetivos

Objetivo 1: caracterizar la escoliosis de pacientes con OI en 3D mediante la morfometría geométrica.

- *Hipótesis 1:* debido al colapso vertebral provocado por la fisiopatología de la OI, la escoliosis en estos pacientes cursa con hipercifosis del segmento torácico a diferencia de otros tipos de escoliosis descritos en la literatura.

Objetivo 2: describir los cambios en la forma de la columna torácica en relación al tamaño de dicho segmento vertebral.

- *Hipótesis 2:* dado que el aumento del tamaño torácico ontogénico es responsable de la progresión de la curva, es esperable en el adulto que un mayor tamaño estático se acompañe de una mayor deformidad.

Objetivo 3: desarrollar un método de valoración clínica para estos pacientes que mejore los existentes (bidimensionales) y permita estimar la inclinación, rotación y flexo-extensión de cada vértebra implicada en la curva escoliótica.

- *Hipótesis 3:* las vértebras límite craneal y caudal son las que presentan mayor inclinación lateral.
- *Hipótesis 4:* la vértebra ápex de la curva es la que tiene la mayor rotación en el eje vertical de todo el raquis escoliótico.

Objetivo 4: analizar la función respiratoria a través del tamaño funcional (diferencia entre el tamaño de la columna torácica y el torso en inspiración y espiración máximas) y las distancias procrustes.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Muestra analizada

Se ha trabajado con una muestra de siete pacientes con OI grado III (Sillence et al., 1979) y nueve pacientes control (sanos) que fueron sometidos a estudio radiológico a través de TAC por otros motivos ajenos a nuestro trabajo (Tabla 1). De todos ellos, excepto del paciente 1, se obtuvieron imágenes en inspiración y espiración máximas en decúbito supino. El Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València ha certificado que se respetaron los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, el Convenio del Consejo Europeo relativo a los derechos humanos y los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Tabla 1. Descripción de la muestra: edad en años, media y desviación estándar (DE). Sexo (H=hombre; M=mujer).

PACIENTE	EDAD	SEXO	CONTROL	EDAD	SEXO
1	30	H	1	66	H
2	52	M	2	61	M
3	43	H	3	56	M
4	39	M	4	67	H
5	32	M	5	-	M
6	57	M	6	49	H
7	45	M	7	45	H
			8	48	H
			9	44	H
Media	42,57 (9,15)			54,5 (8,7)	

Las imágenes de TAC fueron sometidas a un trabajo de post-procesado en el programa Artec Studio versión 0.7.3.39 (www.3DArtec.com) dirigido a borrar la parrilla costal

para facilitar todo el proceso de obtención de datos y análisis posterior de las vértebras torácicas. Para la muestra de torsos se empleó el mismo software, eliminando las extremidades superiores, la cabeza y el cuello de los pacientes, de manera que se aísla el torso.

b. Morfometría geométrica

La morfometría geométrica es, en palabras de Bookstein (1991), la fusión empírica de la geometría con la Biología aplicada al estudio de la variabilidad humana. Se empieza a utilizar para cuantificar y analizar la forma de las estructuras anatómicas a finales del siglo XX. Hasta ese momento, la comparación de las características anatómicas se basaba principalmente en la descripción cualitativa de la morfología y su posterior análisis estadístico. Gracias a la morfometría geométrica, de la descripción se pasó a la cuantificación y la forma adquirió términos de mayor complejidad (Toro, Manriquez y Suazo, 2010). Se basa, por tanto, en la cuantificación de la forma de una estructura comprendida por sus aspectos geométricos. Permite medir los cambios en tamaño y forma de manera independiente gracias a un conjunto de coordenadas determinadas por puntos (landmarks) definidos en el espacio tridimensional y que son homólogos en todos los individuos de la muestra (Bookstein, 1991).

La metodología empleada ha seguido un flujo de procesos que se describen en la fig. 8. El tamaño se define a partir del tamaño centroide (centroid size), que es la raíz cuadrada de la suma de las distancias cuadradas de todos los landmarks respecto al centro geométrico que definen (Bookstein 1991; Zelditch et al., 2012). Este centro geométrico es el centroide, que representa la media de las coordenadas de todos los landmarks en los tres planos del espacio. La forma puede ser definida como la información presente en un conjunto de coordenadas después de que la traslación, la escala y la rotación son excluidas (Bookstein, 1991) mediante un análisis de Procrustes (Rohlf y Slice, 1990). No tiene en cuenta el tamaño centroide a la hora de comparar resultados entre los distintos individuos de la muestra.

El análisis Procrustes (superposición Procrustes ó GPA) es un método de superposición introducido por Gower (1975) que genera distribuciones de los landmarks homólogos independientemente del tamaño, minimizando al máximo las distancias entre landmarks. Se encarga de determinar qué combinación de traslación, escala y rotación permite comparar de manera óptima las diferencias entre dos estructuras mediante la superposición de ambas, eliminando cualquier variación que no esté relacionada con la forma (Rohlf y Slice, 1990) (fig. 9)



Figura 8. Flujo de procesos

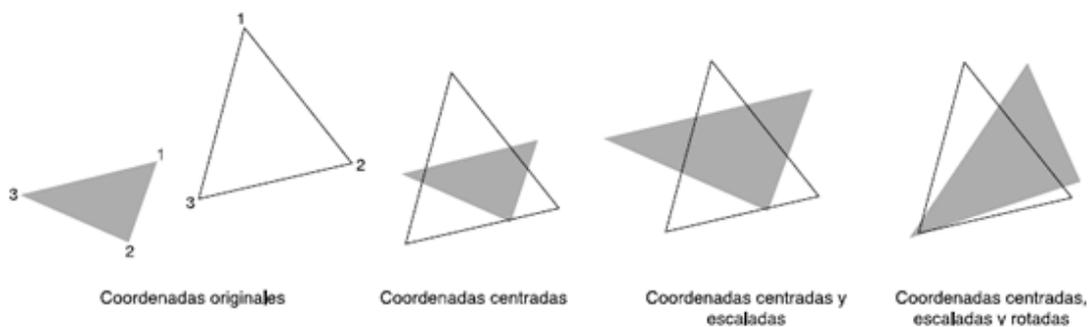


Figura 9. Representación gráfica de los tres pasos del análisis Procrustes (Torcida y Pérez, 2012)

En la traslación los centroides de todos los objetos se desplazan al punto 0, 0, 0 (origen del sistema de coordenadas). El proceso de escalado sitúa los landmarks en base a un centroid size igual a 1 para suprimir los cambios por efecto del tamaño y, finalmente, la

rotación permite acercar al máximo la posición entre los landmarks homólogos de los distintos objetos. La distancia Procrustes es la suma de las distancias entre landmarks homólogos y permite medir las diferencias en la forma de dos objetos distintos sin tener en cuenta su tamaño, de ahí su importancia en morfometría geométrica (Zelditch et al., 2012).

El proceso de elaboración del template y digitalización de los landmarks se realizó en Viewbox 4.0 (www.dhal.com). Para el template de las vértebras torácicas se elaboró una lista de landmarks y semilandmarks, utilizada como referencia en el proceso de digitalización de cada uno de los pacientes. En este trabajo se utilizaron 20 landmarks y semilandmarks en cada una de las vértebras torácicas como se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Posición anatómica de landmarks y semilandmarks de curva

(SEMI)LANDMARKS	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA
1	Parte superior derecha del cuerpo vertebral inmediatamente anterior a la carilla articular costo-corpórea
2	Parte inferior derecha del cuerpo vertebral inmediatamente anterior a la carilla articular costo-corpórea
3	Parte superior izquierda del cuerpo vertebral inmediatamente anterior a la carilla articular costo-corpórea
4	Parte inferior izquierda del cuerpo vertebral inmediatamente anterior a la carilla articular costo-corpórea
5	Punto más lateral de la apófisis transversa derecha
6	Punto más lateral de la apófisis transversa izquierda
7	Punto de unión de la apófisis espinosa con el arco vertebral posterior en el margen craneal (superior)
8	Punto más posterior de la apófisis espinosa en el plano sagital
9	Punto más caudal y lateral de la lámina derecha
10	Punto más caudal y lateral de la lámina izquierda
11	Semilandmarks de curva en el límite anterior de la parte superior del cuerpo vertebral delimitado por los landmarks 1 y 3
12	
13	
14	
15	
16	Semilandmarks de curva en el límite anterior de la parte inferior del cuerpo vertebral delimitado por los landmarks 2 y 4
17	
18	
19	
20	

De esta forma el template consta de 240 (semi)landmarks (fig. 10) que se eligieron siguiendo criterios bibliográficos (Peters et al., 2017) y anatómicos, teniendo en cuenta

que se buscaba la mejor descripción posible de la posición de cada vertebra. Por tanto, predominó en su elección el estudio de toda la columna torácica en su conjunto y no de cada una de las vértebras torácicas en particular.

Para el template del torso se utilizaron 16 landmarks y 200 semilandmarks de superficie que permitieron describir con precisión forma y tamaño de cada uno de los torsos de los pacientes y controles (tabla 3 y fig. 11)



Figura 10. Vista anterior, lateral y posterior del template con 120 landmarks (color rojo) y 120 semilandmarks de curva (color azul)

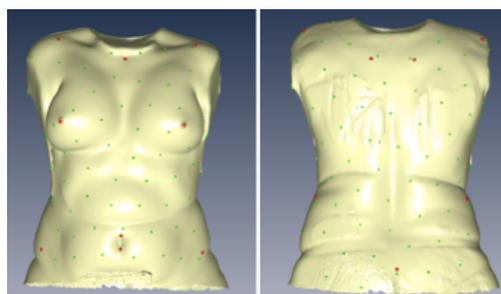


Figura 11. Vista anterior y posterior del template con 16 landmarks (color rojo) y 200 semilandmarks de superficie (color verde)

Tabla 3. Posición anatómica de landmarks y semilandmarks de superficie

(SEMI)LANDMARKS	DESCRIPCIÓN ANATÓMICA
1	Punto más anterior del acromion derecho
2	Punto más anterior del acromion izquierdo
3	Punto medio de la escotadura yugular
4	Punto medio del pezón derecho
5	Punto medio del pezón izquierdo
6	Punto más craneal del ombligo
7	Punto más caudal del ombligo
8	Espina Ilíaca antero-superior derecha
9	Espina ilíaca antero-superior izquierda

10	Punto más posterior del acromion derecho
11	Punto más posterior del acromion izquierdo
12	Ángulo superior-interno de la escápula derecha
13	Ángulo superior-interno de la escápula izquierda
14	Punto más lateral de la cresta ilíaca derecha
15	Punto más lateral de la cresta ilíaca izquierda
16	Punto más craneal del pliegue interglúteo superior
17 - 216	Semilandmarks de superficie distribuidos homogéneamente por el torso

Una vez elaborados ambos templates se procedió a la digitalización de los landmarks y semilandmarks de curva:

- Landmarks: puntos fijos que representan una evidencia anatómica fácilmente reconocible (homóloga) en todos los individuos que componen la muestra. Cada landmark está determinado por tres coordenadas cartesianas (X, Y, Z) que permiten obtener y definir la forma de un objeto a través de sus propiedades geométricas (Zelditch et al., 2012).
- Semilandmarks: puntos anatómicamente no homólogos que se sitúan sobre una superficie o curva.
 - o Los semilandmarks de curva se delimitan previamente entre dos landmarks, distribuyéndose de manera homogénea a lo largo de la curva o superficie a estudiar. Gracias al proceso de deslizamiento (sliding) son matemáticamente homólogos en todos los individuos de la muestra, lo que permite su comparación (Bookstein, 1991; Mitteroecker y Gunz, 2009).
 - o Los semilandmarks de superficie se distribuyen de manera homogénea a lo largo de toda la superficie del torso de manera equidistante entre sí, siendo equivalentes entre los individuos que componen la muestra (Bookstein, 1991; Mitteroecker y Gunz, 2009).

Las tres coordenadas correspondientes a cada landmark y semilandmark en cada uno de los pacientes y controles en inspiración y espiración máximas (3 x 240 x 31) se exportan desde Viewbox a una base de datos sobre la que se realiza el análisis estadístico posterior. En el caso de los torsos se recogieron las tres coordenadas (x, y, z) de los 216

landmarks y semilandmarks de superficie en seis pacientes (todos excepto el número 1) y nueve controles tanto en inspiración como en espiración máxima.

Se realizó adicionalmente la estimación de puntos perdidos (Gunz et al., 2009), debido a que en algunos de los pacientes no fue posible identificar uno o varios de los landmarks torácicos definidos en el template. Esto es consecuencia de la destrucción masiva del tejido óseo en las vértebras torácicas provocado por un fallo en la remodelación del tejido óseo, lo que unido a la susceptibilidad de fracturarse es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la OI (Marini et al., 2017). Se siguió con los siete pacientes y los nueve controles el protocolo para estimar datos perdidos de Gunz et al. (2009), que consiste en estimar las coordenadas de los puntos que no ha sido posible digitalizar basándose en la configuración del template y en las coordenadas de los landmarks homólogos que sí se pudieron situar en los demás casos. Se hace una estima de la localización más probable a partir de la localización del punto perdido tanto en el template como en el resto de pacientes.

En el caso de los torsos todas las imágenes de los pacientes control estaban incompletas y no fue posible situar los landmarks 6-9 (ambos inclusive) y 14-16 (ambos inclusive). Se decidió excluir del análisis esos landmarks así como los semilandmarks de superficie, ya que la mayoría se encontraban en las áreas del torso que debían ser estimadas.

Posteriormente a la digitalización y la estimación de puntos perdidos se realizó el ajuste de la energía de flexión (bending energy). La energía de flexión de un objeto denota la energía contenida en su forma (Van Vliet y Verbeek, 1994), en este caso la ubicación inicial de los semilandmarks de curva y de superficie en relación a los landmarks fijos requiere una proyección y un ajuste posterior de deslizamiento (sliding) que minimice esta energía. Es la manera de conseguir que la ubicación de los landmarks refleje lo más fielmente posible la forma de las vértebras en nuestro estudio y maximizar la homología en las comparaciones matemáticas posteriores de los datos. Para este propósito se siguió el procedimiento de Gunz, Mitteroecker y Bookstein (2005) y Gunz y Mitteroecker (2013).

c. Análisis estadísticos

Se llevó a cabo un análisis de componentes principales (Principal Components Analysis, PCA) en Evan Toolkit versión 1.71 (www.evan-society.org). Es una técnica de análisis multivariante que reduce el número de variables iniciales a un número menor de ellas denominadas componentes principales, permitiendo sintetizar la mayor parte de

información contenida en los datos originales. Estos componentes principales son combinaciones lineales de las variables originales y son independientes unos de otros (Zelditch et al., 2012). La información se recoge en dos ejes, X e Y que representan un componente principal cada uno. En nuestro caso se realizó de dos maneras:

- Análisis de la forma o shape space analysis: no incorpora información sobre el tamaño. Permite obtener información bruta la forma sin tener en cuenta la influencia del tamaño sobre ella (Mitteroecker y Gunz, 2009).
- Análisis de la forma con el tamaño o form space analysis: incluye información del centroid size (tamaño centroide) por lo que refleja la influencia del tamaño sobre la forma permitiendo estudiar el efecto ontogénico y alométrico (Mitteroecker y Gunz, 2009) pese a tratarse de un estudio transversal.

Se realizó posteriormente un análisis de regresión en MorphoJ 1.06d (www.flywings.org.uk), que es un proceso estadístico de estima de la relación lineal entre una variable dependiente y otra independiente. En nuestro caso las variables fueron el tamaño del centroide y la forma de la columna torácica en el componente principal 1 y 2, a través de los *PC scores* (valores numéricos de los individuos en los componentes principales). Se llevó a cabo para pacientes y controles por separado.

En último lugar se realizó un análisis estadístico de las distancias Procrustes entre inspiración y espiración máxima de pacientes y controles con el software Past 3.15 (Hammer, 2017). Para ello se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov (K-S) para ver la normalidad de la distribución, y al no seguir una distribución normal se realizaron pruebas no paramétricas (U Mann Whitney). Se repitió el mismo proceso para las diferencias de tamaño en los torsos en inspiración y espiración.

Para testar las *hipótesis 3 y 4* se recogió una base de datos con todos los ángulos de inclinación y rotación vertebral de cada paciente a partir de los gráficos que exporta el software MorphoJ 1.06d (www.flywings.org.uk). Fueron medidos con el programa Measure.Ink como se ejemplifica en la fig. 12. Para la elección de las vértebras límite superior e inferior y ápex se visualizaron las imágenes 3D de cada paciente en Viewbox alineando los tres ejes del espacio para situar la columna en un plano frontal perfecto. Nos fijamos en la convexidad de la curva para elegir los límites de la misma y en el landmark del cuerpo vertebral más alejado del eje vertical (gracias a la visualización sobre cuadrícula) para el ápex (fig. 13).

Se realizaron los test estadísticos de normalidad en Past 3.15 (Hammer, 2017) y se analizaron en función del resultado de los mismos según se tratase de una muestra (rotación vertebral) o dos (inclinación vértebra límite superior e inferior).

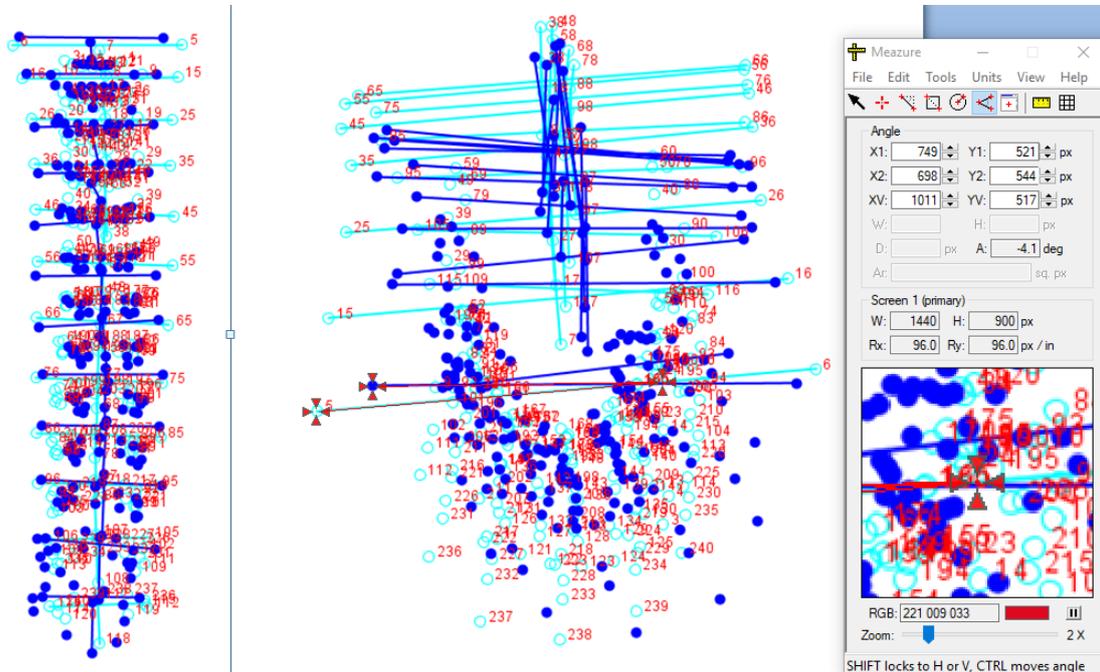


Figura 12. Medición de ángulos con Measure sobre imágenes exportadas de MorphoJ en el plano frontal (vista posterior) y transversal. En la imagen 4,1° de rotación derecha de T1

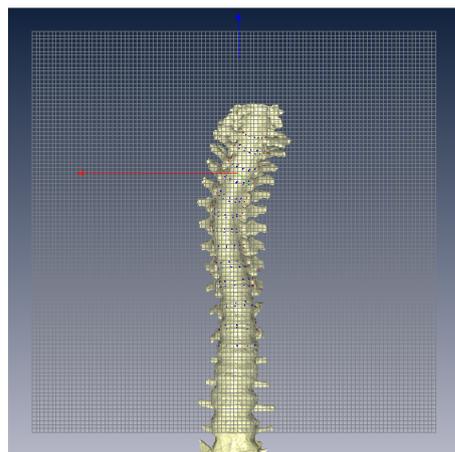


Figura 13. Imagen frontal del paciente 1. Convexidad torácica derecha T2-T9. Vértebra ápex T6

d. Cálculo del error de medición intra-observador

Se estimó a partir de un individuo de la muestra control (e) que fue medido cinco veces durante cinco días alternos.

La menor distancia encontrada en la matriz de datos entre dos individuos distintos (pacientes y controles) en inspiración máxima fue mayor que el error máximo (0,043 VS 0,0144), al igual que ocurrió con la muestra de pacientes y controles en espiración máxima (0,042 VS 0,0144) (tabla 4)

Tabla 4. Error intra-observador medido a partir de las distancias Procrustes. En color verde las distancias mínimas encontradas entre distintos pacientes en inspiración y espiración. En color rojo la menor distancia hallada entre la inspiración y espiración del mismo paciente que es menor que el error (color azul)

	e1	e2	e3	e4	e5	c 3 INS	c 4 ESP	c 5 ESP	c 6 INS	c 6 ESP
e1	0,0000									
e2	0,0144	0,0000								
e3	0,0122	0,0137	0,0000							
e4	0,0111	0,0141	0,0104	0,0000						
e5	0,0125	0,0125	0,0130	0,0105	0,0000					
c 3 INS	0,0741	0,0739	0,0739	0,0738	0,0741	0,0000				
c 4 ESP	0,0159	0,0177	0,0168	0,0156	0,0163	0,0838	0,0000			
c 5 ESP	0,0423	0,0436	0,0422	0,0422	0,0425	0,0812	0,0426	0,0000		
c 6 INS	0,0764	0,0766	0,0769	0,0764	0,0766	0,0433	0,0767	0,0736	0,0000	
c 6 ESP	0,0777	0,0780	0,0781	0,0775	0,0778	0,0417	0,0777	0,0761	0,0133	0,0000

Sin embargo, analizando las distancias inspiración – espiración de cada paciente de manera individual se encontró que la menor distancia (0,0133) hallada en el c6 (paciente control 6) se solapaba con la mayor distancia hallada al medir el error (0,0144) por lo que la variabilidad encontrada en los movimientos respiratorios de cada individuo puede deberse al error de medición.

3. RESULTADOS

HIPÓTESIS 1 Y 2: ANÁLISIS DE LA COLUMNA TORÁCICA

a. Descripción cualitativa de los pacientes

Mediante la visualización de los PCA de cada paciente en comparación con la media control y la media de pacientes, se pudo explorar el espacio tridimensional y describir

con precisión las alteraciones morfológicas de cada uno de ellos en inspiración y espiración máxima. Los resultados están recogidos en la tabla 5.

El paciente nº 1 tiene un patrón de escoliosis similar al frecuente en pacientes de escoliosis idiopática del adolescente –EIA- (torácica derecha, rectificación de la cifosis y rotación de las apófisis espinosas hacia la concavidad). En dos de los seis pacientes restantes (pacientes 2 y 3) se observan cambios morfológicos entre inspiración- espiración consistentes en un aumento de la rectificación torácica en inspiración comparado con la espiración. Por el contrario, los pacientes 4, 6 y 7 aumentan su grado de cifosis torácica en inspiración,. Además en uno de ellos (nº 6) las apófisis espinosas están rotadas en el plano transversal hacia la convexidad, rasgo más propio de una escoliosis antálgica que verdadera.

Tabla 5. Descripción cualitativa de los pacientes

		PLANO FRONTAL	PLANO SAGITAL	PLANO TRANSVERSAL
PACIENTE 1	INSPIRACION	Convexidad derecha entre T2 y T9	Rectificación de la cifosis entre T1- T5 y T9- T12	Rotación de T5 a T10 hacia la concavidad (izquierda)
	ESPIRACION	-	-	-
PACIENTE 2	INSPIRACION	Convexidad izquierda (T1-T3) Convexidad derecha (T4-T12)	Rectificación T1-T9	Rotación de T5 a T10 hacia la concavidad izquierda
	ESPIRACION	Convexidad derecha (T4-T12)	Rectificación de la cifosis entre T1 y T6 Hipercifosis entre T7 y T12	Rotación (T7-T12) hacia la concavidad izquierda
PACIENTE 3	INSPIRACION	Leve convexidad torácica alta izquierda Convexidad derecha (T7-T12)	Rectificación de la cifosis entre T1 y T8	Rotación de T2 hacia la concavidad derecha
	ESPIRACION	Leve convexidad torácica alta izquierda	Rectificación de la cifosis entre T5 y T9	Rotación de T2 hacia la concavidad derecha

		Convexidad derecha (T8-T12)		
PACIENTE 4	INSPIRACION	Convexidad T2-T12 izquierda	Rectificación T1-T8 Hipercifosis T9-T12	Rotación hacia la concavidad derecha
	ESPIRACION	Convexidad T2-T12 izquierda	Rectificación de la cifosis (T8-T12) Inversión de la cifosis T3-T7	Rotación hacia la concavidad derecha
PACIENTE 5	INSPIRACION	Convexidad T4-T12 derecha	Hipercifosis T1-T6	
	ESPIRACION	Convexidad T4-T12 derecha	Hipercifosis T1-T7	
PACIENTE 6	INSPIRACION	Convexidad torácica izquierda (T7-T12)	Hipercifosis T1-T7 Rectificación T8-T12	Rotación hacia la convexidad (Raro) posible escoliosis antálgica
	ESPIRACION	Convexidad torácica izquierda (T7-T12)	Hipercifosis T3-T6 Rectificación T8-T12	Rotación hacia la convexidad (Raro)
PACIENTE 7	INSPIRACION	Convexidad izquierda T8-T12	Aumento de la hipercifosis observada en espiración	Rotación hacia la concavidad (T8-T12)
	ESPIRACION	Convexidad izquierda T8-T12	Hipercifosis	Rotación hacia la concavidad (Sobre todo T6)

b. Análisis de la forma (shape space analysis)

En el PC1-PC2 se observa que la distancia inspiración-espiración es mayor en pacientes que en controles (Fig. 14). Se excluyó del análisis al paciente 1 al carecer de TAC en espiración y por tanto constituir un sesgo.

La inspiración tiene siempre valores mayores que la espiración en el PC2 lo que implica un mayor movimiento de extensión torácica en los pacientes con OI respecto a los controles.

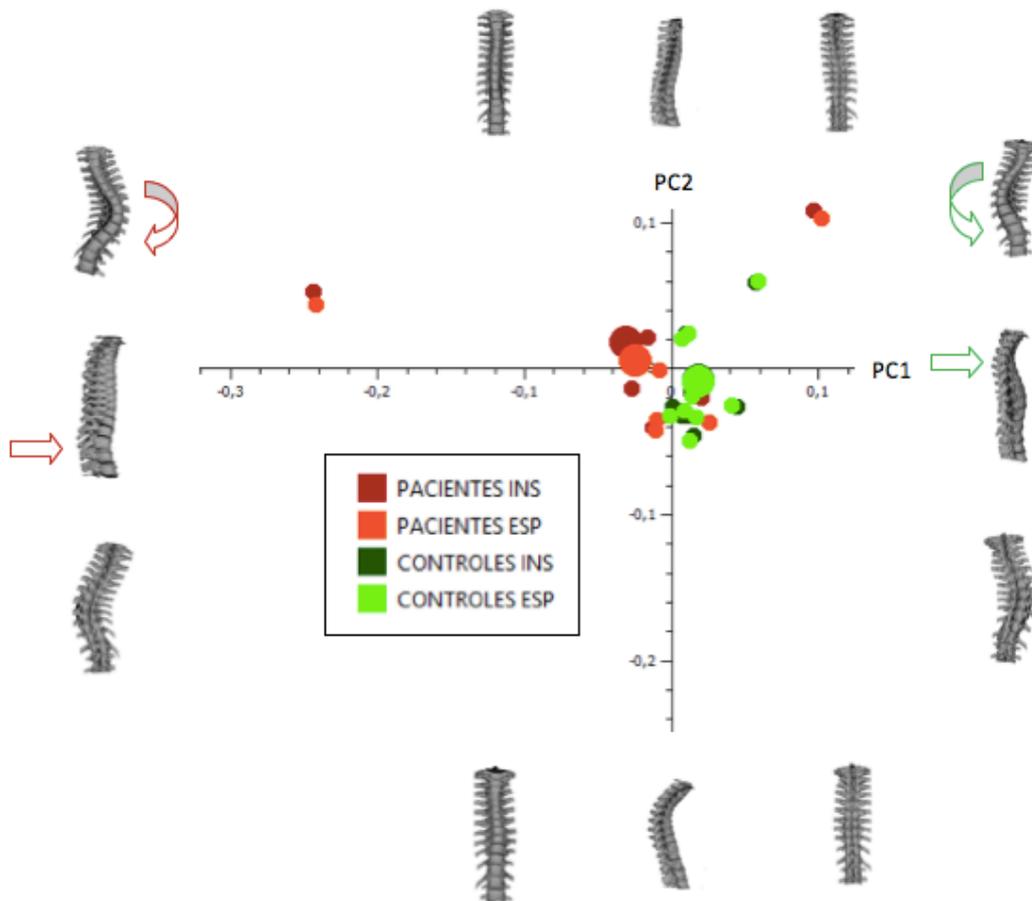


Figura 14. PC1 (eje X, 56,61% de la variación) - PC2 (eje Y, 20,06% de la variación) en shape space.

A. +0.15 en PC2 corresponde a la rectificación torácica en inspiración máxima.

B. -0.15 en PC2 corresponde a la hipercifosis torácica en espiración máxima.

C. +0.25 en PC1 corresponde a la forma de la columna torácica observada en los controles.

D. -0.25 en PC1 corresponde a la forma de la columna torácica observada en los pacientes.

Imágenes en vista anterior, lateral derecha y posterior. Slider range: 5.0

Todos los pacientes control presentan una morfología torácica homogénea, con tendencia a la convexidad derecha mientras que los pacientes de OI tienen una variabilidad mayor en cuanto a su curva torácica. Cuatro tienen convexidad izquierda y dos convexidad derecha coincidiendo con lo observado en los resultados cualitativos del estudio (3.a).

En relación al PC1 se aprecia que todos los pacientes control se distribuyen entre los valores 0 y 0.06 mientras que los pacientes con OI muestran una mayor variabilidad (-

0.24 a 0.1). Valores positivos de PC1 representan escoliosis torácica derecha y rectificación torácica mientras que los valores negativos corresponden a escoliosis torácica izquierda e hipercifosis torácica.

En vista de este hallazgo se midió la distancia Procrustes entre inspiración y espiración para cada paciente (OI y controles) obteniendo los resultados explicados en la tabla 6. La distancia es el doble en pacientes que en controles y este resultado es estadísticamente significativo.

Tabla 6. Distancias Procrustes inspiración-espiración

PACIENTES	DISTANCIA PROCRUSTES	CONTROLES	DISTANCIA PROCRUSTES
1	X	1	0,02
2	0,03	2	0,02
3	0,04	3	0,02
4	0,03	4	0,01
5	0,03	5	0,01
6	0,02	6	0,01
7	0,04	7	0,02
		8	0,01
		9	0,02
Media	0,031 (0,006)	Media	0,015 (0,004)
	K-S		Mann-Whitney
	D:0,83 p=0,005		Test = 2,5 p-valor < 0,05

c. Análisis de forma y tamaño (form space analysis)

En el análisis del form space (incluyendo información sobre el centroid size) en el PC1-PC2 se observaron cambios significativos en relación al tamaño entre pacientes y controles (Figura 15)

La columna torácica de los controles es morfológicamente distinta a la de los pacientes en función del tamaño del centroide. Se aprecia la morfología característica de los pacientes con OI, escoliosis torácica izquierda, rectificación del segmento torácico superior (T1-T6) e hipercifosis torácica del segmento inferior (T7-T12).

El aumento de la cifosis torácica sólo en el segmento inferior nos hace aceptar parcialmente la *hipótesis 1*. En el caso de los controles la escoliosis torácica derecha,

hipercifosis del segmento torácico superior y rectificación del segmento torácico inferior constituye la norma.

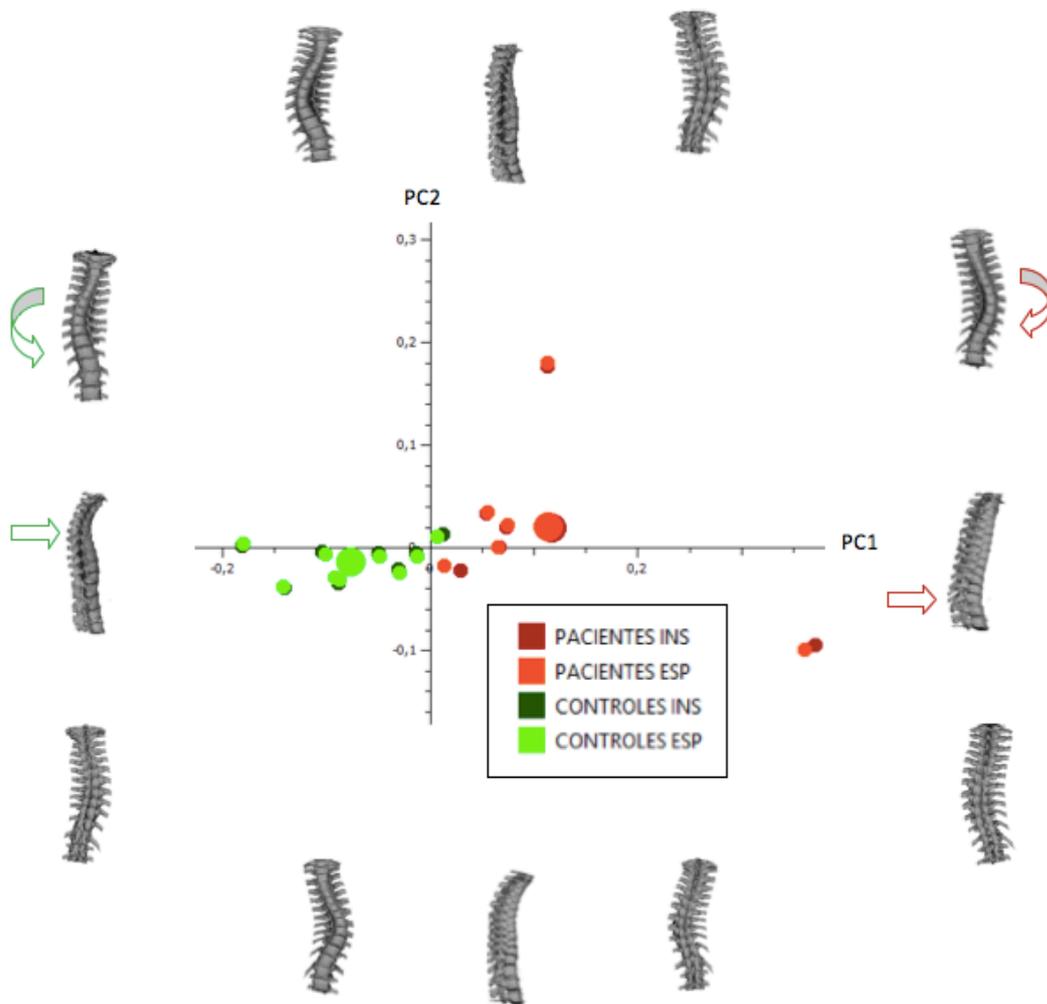


Figura 15. PC1 (eje X, 70,9% de la variación) - PC2 (eje Y, 14% de la variación) en form space.

A. +0.2 en PC2.

B. -0.2 en PC2.

C. +0.40 en PC1 corresponde a la forma de la columna torácica observada en los pacientes.

D. -0.4 en PC1 corresponde a la forma de la columna torácica observada en los controles.

Imágenes en vista anterior, lateral derecha y posterior. Slider range: 5.0

A continuación se realizó un análisis de regresión para comprobar si el tamaño de la columna torácica de pacientes y controles se relaciona de manera significativa con las deformidades torácicas. Se tomó como variable independiente el tamaño del centroide

(centroid size) y los componentes principales 1 y 2 como variables dependientes. Los resultados están recogidos en la tabla 7.

Tabla 7. Análisis de regresión centroid size VS PC. En verde los valores que alcanzan significación estadística

		F-test	P-valor	% de la variación explicado por la regresión
PACIENTES	PC1	52,89	<0,0001	57,30
	PC2	0,38	>0,05	1,63
CONTROLES	PC1	569,62	<0,0001	68,58
	PC2	0,38	>0,05	1,66

Únicamente se encontró significación estadística en la regresión tamaño-PC1 tanto en controles (fig. 16) como en pacientes (figura 17)

En el caso de los controles, un mayor tamaño de la columna torácica apenas incrementa la desviación lateral de la columna torácica y no modifica la cifosis fisiológica (68,58%; $p < 0,05$).

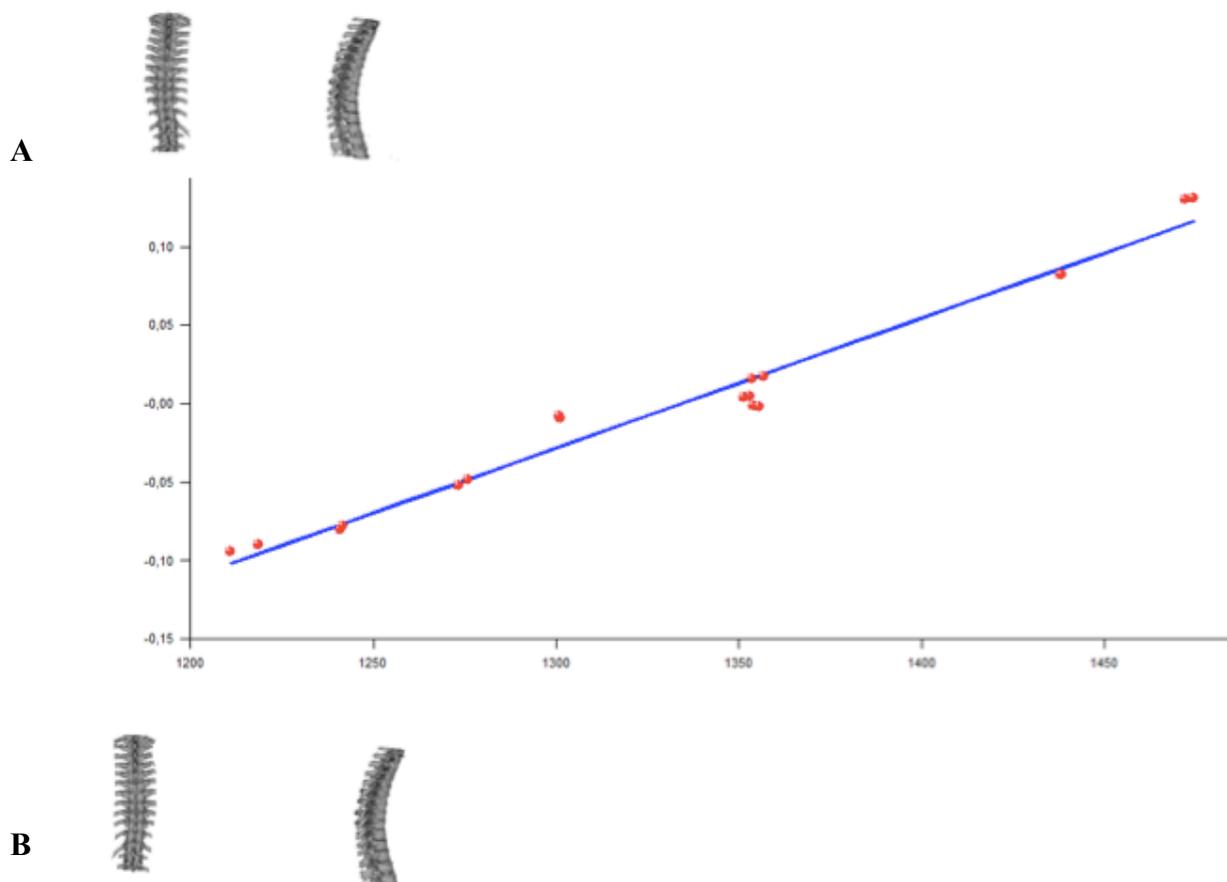


Figura 16. Recta de regresión para los controles. Eje X: centroid size. Eje Y: valor PC1.

A. Columna torácica de los controles con mayor tamaño centroide

B. Columna torácica de los controles con menor tamaño centroide

Sin embargo, en los pacientes con OI (fig. 17), un mayor tamaño del centroide se relaciona con el aumento de la convexidad torácica izquierda y la hipercifosis torácica, especialmente importante en el segmento T7-T12 (57,30%; $p < 0,05$) lo que nos permite aceptar la *hipótesis 2*.

Existe por tanto una diferencia significativa en el comportamiento de la desviación en el plano frontal y sagital entre pacientes y controles en relación al tamaño de la columna torácica. La progresión de la deformidad cifo-escoliótica es mayor en los pacientes con OI en relación al incremento de tamaño de la columna torácica.

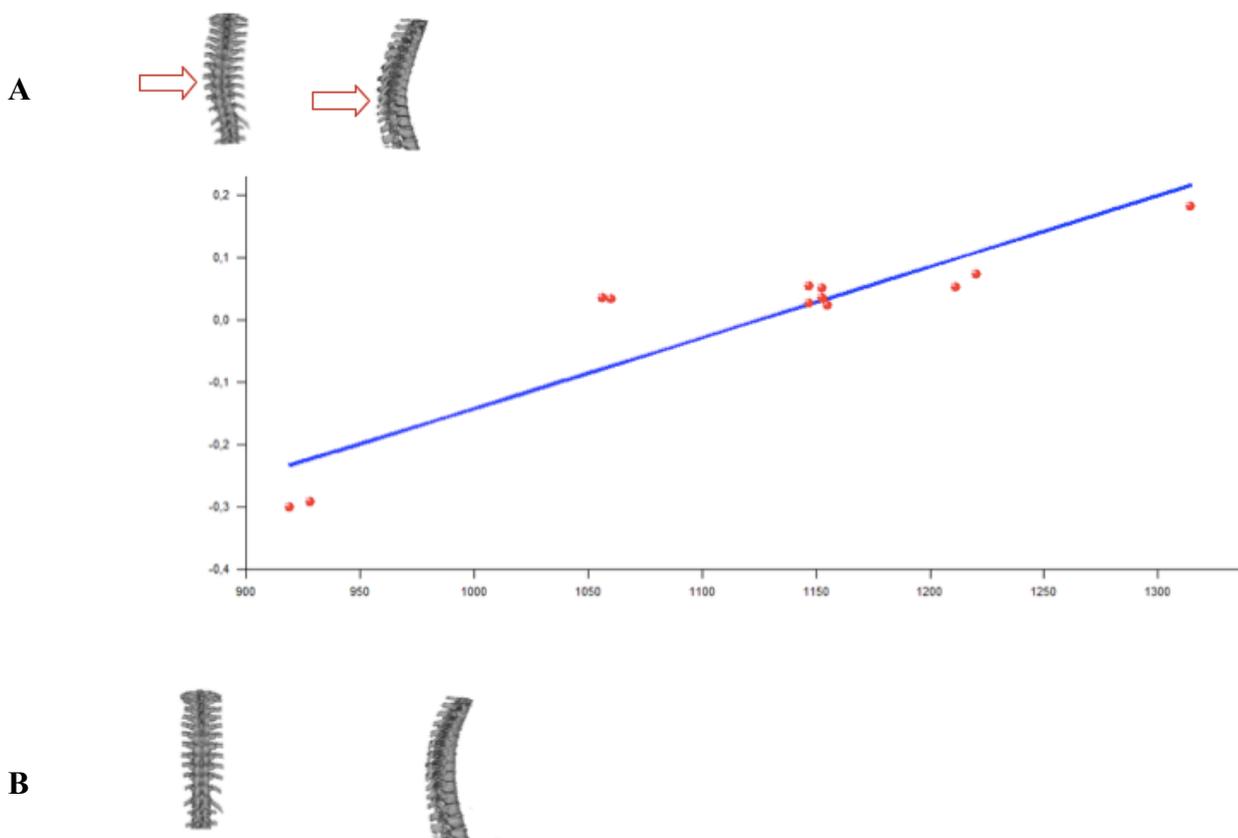


Figura 17. Recta de regresión para pacientes con OI. Eje X: centroid size. Eje Y: valor PC1. Señalado con flechas rojas el incremento de la convexidad izquierda y la hipercifosis T7-T12

A. Columna torácica de los pacientes con mayor tamaño centroide

B. Columna torácica de los pacientes con menor tamaño centroide

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS TORSOS

a. Análisis de la forma (shape space analysis)

Se puede observar en el análisis de componentes principales para el PC1-PC2 que la morfología del torso de los pacientes presenta mayor variabilidad en comparación a los controles, especialmente en el PC1 y PC2, que representan un 63,2% de la variación total (Fig. 18).

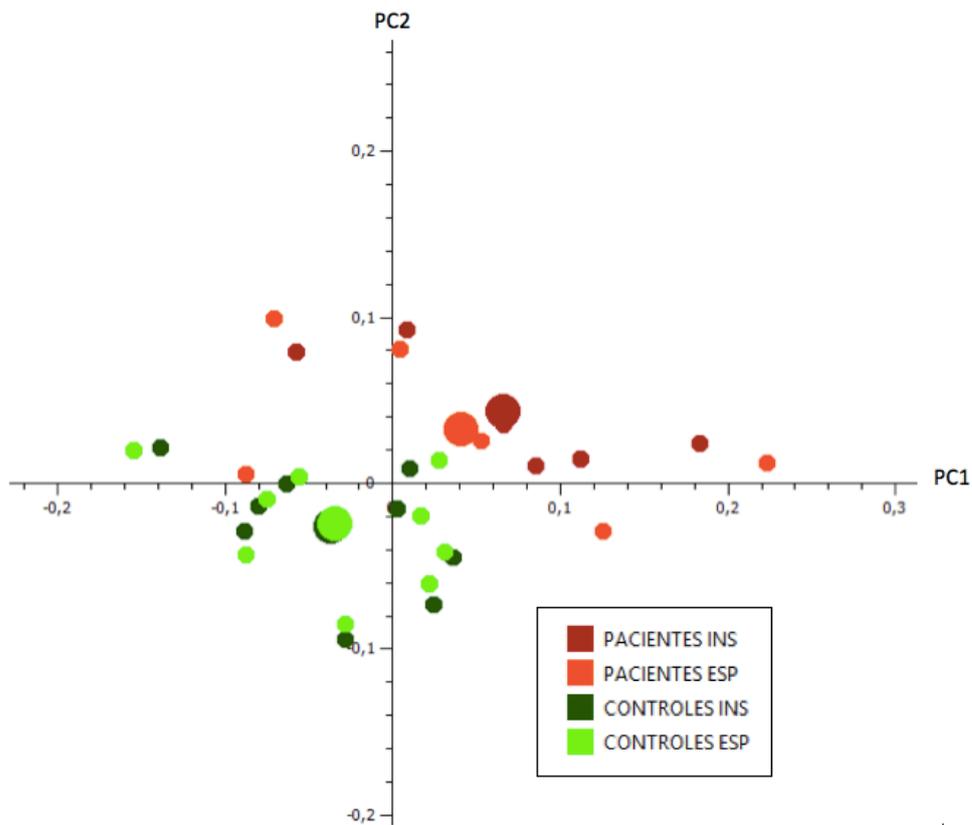


Figura 18. PC1 (eje X, 48,5% de la variación) - PC2 (eje Y, 14,7% de la variación) en shape space. Incluye información de los 216 landmarks y semilandmarks de superficie.

Se aprecia también una mayor distancia Procrustes entre inspiración y espiración en los pacientes respecto a los controles, al igual que ocurrió en la columna torácica (tabla 8). Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Tabla 8. Distancias Procrustes inspiración-espiración

PACIENTES	DISTANCIA PROCRUSTES	CONTROLES	DISTANCIA PROCRUSTES
1		1	0,082
2	0,058	2	0,079
3	0,105	3	0,062
4	0,068	4	0,074
5	0,081	5	0,067

6	0,199	6	0,068
7	0,077	7	0,091
		8	0,070
		9	0,094
Media	0,098(0,049)	Media	0,076(0,010)
	K-S D: 0,33 p=0,724		F: 22,919 p<0,05

b. Análisis de forma y tamaño (form space analysis)

La tabla 9 representa el tamaño funcional en pacientes y controles, mientras que en la figura 19 se observa que los dos primeros componentes principales (PC1 y PC2) muestran más del 70% de la variación total en los torsos.

Tabla 9. Tamaño centroide de los pacientes con OI y controles en inspiración y espiración máximas. En azul la diferencia de tamaño entre inspiración y espiración.

PACIENTE OI	TAMAÑO CENTROIDE INSPIRACIÓN	TAMAÑO CENTROIDE ESPIRACIÓN	DIFERENCIA INS-ESP (TAMAÑO FUNCIONAL)
2	2858,802	2812,868	45,934
3	3095,519	3070,752	24,767
4	2626,675	2566,689	59,985
5	2826,265	2771,872	54,394
6	3067,920	2700,565	367,356
7	3296,876	3232,647	64,229
PACIENTE CONTROL			
1	2598,687	2597,163	1,52
2	2294,886	2270,256	24,63
3	2514,006	2465,992	48,01
4	3018,790	2996,968	21,82
5	2634,382	2600,463	33,92
6	2759,463	2724,999	34,46
7	2880,408	2824,898	55,51
8	2899,018	2838,746	60,27
9	2616,895	2445,959	170,94

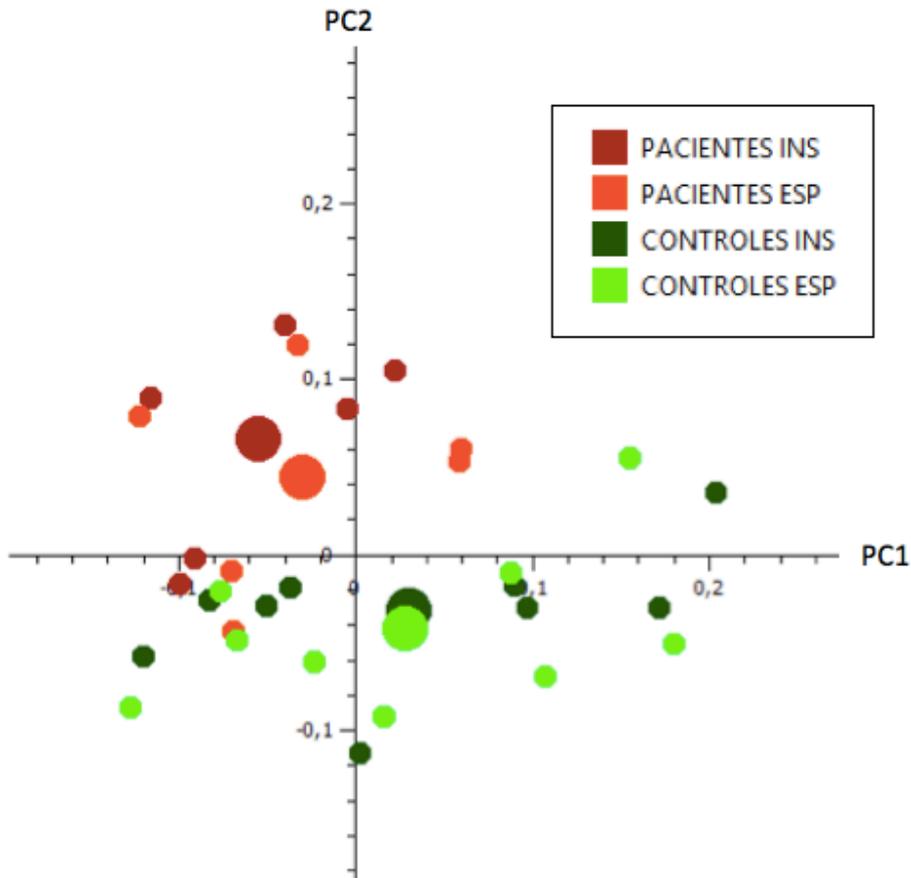


Figura 19. PC1 (eje X, 44,9% de la variación) - PC2 (eje Y, 26% de la variación) en form space.

Existen diferencias significativas asociadas al tamaño del tórax superior de los pacientes de OI respecto a los controles en el PC2. Como se puede observar en la fig. 20 el tórax de los pacientes es más corto y ancho en vista anterior y más estrecho en vista lateral.

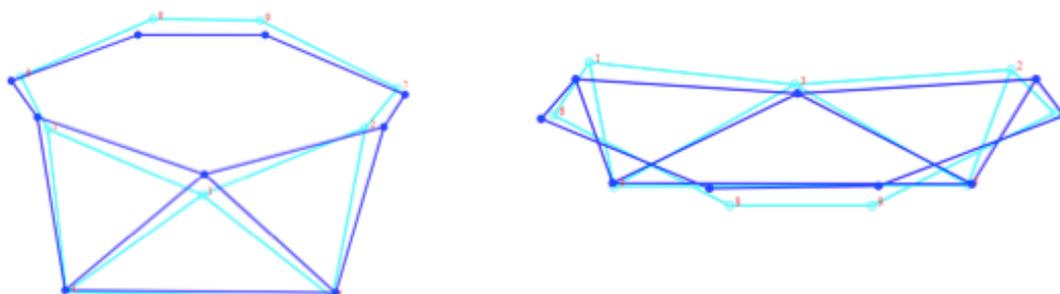


Figura 20. Vista anterior y transversal en PC2 del tórax superior de pacientes de OI (azul oscuro) y controles (azul claro) delimitado por 9 landmarks.

Así mismo la diferencia de tamaño entre el tórax en inspiración máxima y espiración máxima es mayor en pacientes que en controles (tabla 10), en este caso el doble.

Tabla 10. Diferencia entre el centroid size en inspiración y espiración máximas.

PACIENTES	DIFERENCIA INS-ESP	CONTROLES	DIFERENCIA INS-ESP
1	X	1	1,52
2	45,93	2	24,63
3	24,76	3	48,01
4	59,98	4	21,82
5	54,39	5	33,92
6	367,35	6	34,46
7	64,22	7	55,51
		8	60,27
		9	170,94
Media	102,77(119,01)	Media	50,12 (46,01)
K-S D: 0,388 p=0,532			F=7,135 p<0,05

HIPÓTESIS 3 Y 4: ANÁLISIS DE LOS ÁNGULOS DE INCLINACIÓN Y ROTACIÓN VERTEBRAL

La tabla 11 representa los resultados del análisis de la inclinación de las vértebras límite en cada paciente.

Tabla 11. Hipótesis 3: Máxima inclinación de las vértebras límite superior e inferior.

PACIENTE	VÉRTEBRA LÍMITE SUPERIOR E INFERIOR	VÉRTEBRAS MÁS INCLINADAS		
1	T2=2,7° IZQ	T5=6,4° IZQ	K-S D:0,33 p=0,43	F=3,183 p=0,067
	T9=8,3° DCH	T11=11,7° DCH		
2	T4 = 5,7° IZQ	T4=5,7° IZQ	K-S D=0,33 p=0,43	F=2,496 p=0,144
	T12= 9,35° DCH	T12= 9,35° DCH		
3	T7= 0,25° IZQ	T6=2,45° IZQ	K-S D=0,33 p=0,43	F=1,572 p=0,465
	T12= 0,5° IZQ	T8=1,35° DCH		

4	T2=1,8° DCH	T7=9,7° DCH	K-S D=0,33 p=0,43	F=2,545 p=0,136
	T12=9,95° IZQ	T10=11,7° IZQ		
5	T4=9,05° IZQ	T4=9,05° IZQ	K-S D=0,33 p=0,43	F=3,385 p=0,054
	T12=23,6° DCH	T12=23,6° DCH		
6	T7=6,45° DCH	T7=6,45° DCH	K-S D=0,33 p=0,43	F= 2,412 p=0,159
	T12=1,05° IZQ	T11=4,55° IZQ		
7	T8=3,95° DCH	T3=4,1° DCH	K-S D=0,25 p=0,786	F=2,993 p=0,082
	T12=6,25° IZQ	T11=7,8° IZQ		

Sólo en dos de los siete pacientes (pacientes 2 y 5) ambas vértebras límite son las más inclinadas. En el paciente 6 la vértebra límite superior también es la más inclinada mientras que la inferior no corresponde con la de mayor inclinación. En el resto, las vértebras límite no son las más inclinadas de la columna torácica, no obstante los resultados no son estadísticamente significativos. En el caso de los pacientes 1 y 5 el nivel de significación está cerca de poder ser tomado en cuenta, y como cada uno de ellos representa una respuesta distinta a la pregunta de investigación, la *hipótesis 3* no puede ser aceptada o rechazada.

En la tabla 12 se recogen los resultados del análisis de la rotación de la vértebra ápex.

Tabla 12. Hipótesis 4. Máxima rotación de la vértebra ápex.

PACIENTE	VÉRTEBRA ÁPEX	VÉRTEBRA MÁS ROTADA	
1	T6=6,3° IZQ	T7=9,9° IZQ	t=-5,705 p<0,05
2	T9=11,2° DCH	T9=11,2° DCH	t=-7,323 p<0,05
3	T12=2,5° DCH	T12=2,5° DCH	t=-5,614 p<0,05
4	T9=10,35 IZQ	T8= 12,35° IZQ	t=-5,396 p<0,05
5	T10=0,4° IZQ	T3= 9,6° DCH	t=-7,701 p<0,05
6	T9=5,1° DCH	T7=10,35° DCH	t=-4,892 p<0,05
7	T10=9,8° DCH	T12= 11,55° IZQ	t=-10,61 p<0,05

En el caso de la rotación axial, sólo dos pacientes (pacientes 2 y 3) de siete presentan la mayor rotación en la vértebra ápex de la curva escoliótica. Todos los resultados obtenidos son estadísticamente significativos por lo que no podemos afirmar mediante el análisis de la muestra estudiada que la vértebra ápex de la curva sea la más rotada. Se rechaza por tanto la *hipótesis 4*.

Además, la rotación vertebral del ápex o en su caso de la vértebra más rotada no se corresponde con el lado de la convexidad según está descrito en la tabla 5.

4. DISCUSIÓN

4.1 Biología versus Patología

Hipótesis 1 y objetivo 1

La deformidad torácica característica de nuestra muestra de pacientes con OI es la escoliosis torácica izquierda a diferencia del grupo control, que presenta leve convexidad derecha similar a la esperada en EIA. Así mismo en el grupo de pacientes con OI se ha encontrado en el plano lateral hipercifosis acusada del segmento torácico inferior (T7-T12). Por el contrario, en el grupo control, la hipercifosis se pone más de relieve en el segmento superior (T1-T6). Nuestra explicación a esta diferencia reside en la fragilidad de los cuerpos vertebrales como ya indicaron multitud autores (Engelbert et al., 2003 ; Watanabe et al., 2007; Lee WT et al., 2006 ; Park WW et al., 2009). Las vértebras torácicas inferiores soportan más peso que las superiores y de ahí que aumente su probabilidad de sufrir fracturas, aplastamientos del cuerpo vertebral y, finalmente, colapso que provoque un aumento de la cifosis torácica inferior. Esta deformidad en el plano lateral más acusada entre T7-T12 es congruente con los resultados del trabajo de Wekre et al. (2014), donde encontraron que T7, T8 y T9 son las vértebras más deformadas en pacientes con OI medidas con el índice de deformidad espinal (SDI).

Hipótesis 2 y objetivo 2

Se ha observado también que el mayor tamaño de la columna torácica de los pacientes con OI se relaciona con un incremento de la desviación lateral izquierda y la hipercifosis (especialmente acusada en el segmento inferior). Desde el punto de vista alométrico constituye una verdadera llamada de atención sobre el potencial agravamiento de la patología durante la ontogenia de estos pacientes. Sin embargo otros autores (Schlösser et al., 2014) han encontrado, en su revisión sistemática sobre estudios que emplearon mediciones antropométricas, que el aumento de la estatura no se asocia con la escoliosis en pacientes sin OI. En el caso de Watanabe et al. (2007) el mayor

grado de cifosis torácica medida sobre imagen en 2D (Rx) se correlacionaba de manera inversa con el ángulo de Cobb en pacientes con OI. Por lo tanto, las mediciones antropométricas y en 2D no reflejan el mismo patrón de comportamiento progresivo de la curva respecto al tamaño medido con morfometría geométrica (3D).

Hipótesis 3

Más allá del sesgo de elección de vértebra límite superior e inferior (véase 4.2) pensamos que no poder afirmar con rotundidad si las vértebras límite son las más inclinadas, como defienden González-Viejo y colaboradores (2001), se debe a las características fisiopatológicas del tejido óseo de estos pacientes. Fracturas y fallos en la remodelación ósea provocan en los pacientes con OI deformidad de los cuerpos vertebrales (Marini et al., 2017) y alteraciones, por tanto, del grado de inclinación de las vértebras más afectadas, que no tienen por qué ser las que delimitan la curva escoliótica.

Hipótesis 4

Todos los resultados obtenidos fueron significativos, sin embargo, sólo en dos de los pacientes la vértebra ápex fue la que presentaba mayor rotación. Desde el punto de vista de la fisiología muscular cabe esperar que esto siempre sea así (González-Viejo et al., 2001). Que este hecho no se produzca en nuestra muestra puede deberse a la entrada en juego de factores osteo-ligamentarios, cuya deficiencia derivada de la propia enfermedad sea capaz de permitir mayor rotación en unas u otras vértebras independientemente de si éstas son las apicales de la curva o no (Lubicky, 2012; Ishikawa et al., 1996).

Objetivo 4

Con respecto a la mayor amplitud de los movimientos respiratorios (tamaño funcional) acontecida en la muestra de OI respecto a la muestra control creemos que existen tres posibles explicaciones.

- Los pacientes con OI necesitan un mayor tamaño funcional para desarrollar su función ventilatoria con normalidad debido a las alteraciones en la forma de su tórax, que implican de base una reducción de la capacidad respiratoria. Esto ocurre especialmente en las formas más severas (grado III de Sillence et al., 1979) como describieron LoMauro y colaboradores (2012).
- Se sabe que la parte inferior del tórax (la más deformada en nuestros pacientes) no se relaciona directamente con el componente pulmonar del aparato respiratorio (Bastir et al., 2013). Además, en adultos, la respiración se lleva a cabo con el segmento torácico superior, a diferencia de los individuos infantiles,

en los que predomina la respiración abdominal (García-Martínez, Recheis y Bastir, 2016) . Y nuestra muestra de pacientes de OI se compone exclusivamente de individuos adultos. Por tanto cabe la posibilidad de que el segmento torácico superior de nuestros pacientes tenga conservada la mayor parte de su funcionalidad y eso explique los resultados.

- Desde la perspectiva biológica, que los pacientes de la muestra control tengan 12 años más de edad como promedio (54,5 (8,7) frente a 42,57 (9,15) de los pacientes OI) puede equilibrar de algún modo la balanza pero bajo nuestro punto de vista, y teniendo en cuenta que se trata de individuos sanos, el error es metodológico (véase 4.2). Además, no se tuvo en cuenta en nuestro análisis el sexo de los pacientes (debido al escaso tamaño muestral), aspecto importante dado que Bastir y colaboradores (2014) encontraron diferencias significativas relativas al dimorfismo sexual de las vértebras torácicas en tamaño y forma en el adulto. Estas diferencias son suficientes para explicar patrones de comportamiento distinto en el sistema respiratorio. Sin embargo Peters y colaboradores (2017) no hallaron diferencias estadísticas entre sexos en cuanto al tamaño centroide en individuos infantiles.

4.2 Metodología

Objetivo 2

Por otra parte, al tratarse de un estudio transversal retrospectivo las conclusiones del trabajo acerca de la *hipótesis 2* precisan ser confirmadas mediante seguimiento longitudinal de los pacientes y controles, y su posible evolución de la curva escoliótica en el tiempo (crecimiento).

Objetivo 3

Para testar las *hipótesis 3 y 4* fue necesario elegir en cada paciente sus vértebras límite y ápex de la curva sin tener en cuenta que la escoliosis es una patología de toda la columna vertebral, no sólo torácica. Se asume el error metodológico en la elección de las mismas en aquellos pacientes cuya curva no es exclusivamente torácica. Así mismo, en la medición de los ángulos de inclinación y rotación axial de las vértebras que constituyeron la base del análisis de las *hipótesis 3 y 4* se incurrió en un error de doble medición. Fue debido a que la estima de los ángulos se hizo sobre los resultados previos de la posición de los landmarks torácicos y no directamente sobre las imágenes de TAC de los pacientes.

Se han observado distintas limitaciones en la metodología que dificultan su aplicación clínica. Pese al interés evidente de estudiar la escoliosis en 3D por tratarse de una patología tridimensional, la posición de elección (decúbito supino/prono) necesaria para la realización de los TAC no puede reflejar información precisa del comportamiento antigravitatorio de la columna vertebral en bipedestación. Este error metodológico ha sido asumido anteriormente por otros autores (Peters et al., 2017). En este sentido Schlösser y colaboradores (2016) encontraron que el ángulo de Cobb era siempre menor en la imagen de TAC en comparación con la RX clásica en bipedestación ($\text{Cobb prone CT} = 0.83 * \text{Cobb standing X-ray} + 4.5$). Además, el error de doble medición explicado en el párrafo anterior también constituye una barrera a la aplicación clínica del método de valoración empleado.

Objetivo 4

Respecto al tamaño funcional respiratorio de los pacientes de la muestra control puede haber ocurrido que éstos no realizasen una inspiración y espiración máximas durante la prueba de imagen. En el caso de los pacientes con OI sí que se realizó, aspecto verificado por nuestros colaboradores en el estudio. En nuestra opinión esta es la causa más probable de que los pacientes con OI tengan mayor amplitud de los movimientos respiratorios al contrario de lo esperado inicialmente. Este hecho puede deberse a una diferencia motivacional de ambos grupos durante la realización de la prueba. Por otra parte haber excluido el uso de índices de ajuste (SDI ó SFI-índice de fracturas espinales-) puede haber provocado una sobreestimación de los valores de capacidad funcional, como ocurrió en el trabajo de Wekre y colaboradores (2014), donde el ajuste mediante ambos índices redujo la capacidad espirométrica prácticamente a la mitad de los valores obtenidos inicialmente (FVC de 129% a 67% y FEV1 de 137% a 69%) en pacientes con OI.

4.3 Futuros trabajos

En vista de las características de la curva escoliótica hallada en la muestra control, se hace necesario incluir en el análisis una muestra representativa de EIA que permita establecer los distintos comportamientos de una misma patología (escoliosis) en función de su etiología (idiopática u OI).

Además, analizar por separado la amplitud respiratoria torácica del tórax superior e inferior de los pacientes con OI frente a los controles nos permitiría arrojar luz sobre los inesperados resultados obtenidos. Sobre todo en relación a su verdadera causa (biológica o metodológica) como se ha comentado en los apartados 4.1 y 4.2 de la

discusión. Se justifica a partir de las diferencias halladas a nivel costal entre el tórax superior e inferior por García-Martínez y colaboradores (2015). Si éstas tienen lugar en las costillas es probable que ocurra lo mismo con las vértebras y el torso. También sería interesante aplicar un protocolo de entrenamiento respiratorio previo a los participantes en el estudio como hicieron Beyer y colaboradores (2016).

Incluir una muestra de pacientes infantiles con OI permitiría establecer si la relación entre la morfología torácica de infantiles y adultos sigue el patrón de crecimiento y desarrollo torácico descrito por Bastir y colaboradores (2013) en población sana. El análisis comparativo de población infantil y adulta permitirá observar las diferencias en tamaño, orientación y forma de los pacientes con deformidad frente a los que no tienen escoliosis (Peters et al., 2017).

Futuros trabajos deberían contar con un tamaño muestral suficiente, que permitiese segregar el análisis por sexos y determinar si el mayor tamaño y distinta forma del raquis torácico masculino frente al femenino son capaces de determinar un mayor tamaño funcional en uno u otro sexo.

En las siguientes caracterizaciones y análisis del raquis escoliótico se hace imprescindible recoger datos de todos los segmentos vertebrales (cervical, torácico y lumbar) para no incurrir en el sesgo de elección de ápex y vértebras límite descrito en el apartado 4.2 de la discusión. Entendemos así mismo que estudiar una patología que afecta a toda la columna vertebral a partir de un solo segmento (en este caso torácico) es insuficiente.

Se sugiere también la realización de estudios longitudinales en población infantil con raquis escoliótico para poder aceptar definitivamente los resultados obtenidos en la *hipótesis 2*. Esto permitiría demostrar con contundencia el carácter progresivo de la curva observado en la clínica aunque algunos autores (Watanabe et al., 2007) no hayan encontrado correlación entre la curva escoliótica y la edad en pacientes con OI.

Siguiendo la línea de investigación iniciada por Wekre y colaboradores (2014) sería interesante comprobar en nuestra muestra si los pacientes con mayores valores de SDI y SFI son los que tienen menor tamaño funcional (distancia inspiración – espiración máxima).

5. CONCLUSIONES

La morfometría geométrica ha demostrado ser una herramienta válida en el estudio de la variación de las deformidades torácicas de los pacientes con OI, mostrando una convexidad izquierda e hiper cifosis del segmento inferior (T7-T12). Los pacientes de

mayor tamaño muestran mayor desviación en ambos planos anatómicos (frontal y lateral) siendo este resultado extrapolable al crecimiento alométrico y potencial evolución de las deformidades.

Debido a su características fisiopatológicas, la escoliosis en pacientes con OI no responde al mismo patrón de desviación de las vértebras límite y apical que la escoliosis idiopática. No obstante, la aplicación de la morfometría geométrica a nivel individual durante el tratamiento médico-sanitario debe seguir siendo estudiada con mayor profundidad.

Finalmente, los pacientes con OI han demostrado un mayor tamaño funcional respiratorio que la muestra control. Existen varias interpretaciones desde el punto de vista biológico a este resultado entre las que destaca la mayor movilidad torácica para conseguir una capacidad funcional adecuada. Sin embargo, no podemos afirmar que se deba a causas biológicas debido a que no se tuvo en cuenta el dimorfismo sexual, la edad de los pacientes ni el comportamiento diferencial de la parte superior e inferior del tórax. Lo más probable es que se haya producido un error metodológico en la realización de los TAC en los pacientes control, ya sea por sobremotivación de algunos pacientes o falta de entrenamiento previo para realizar la prueba.

AGRADECIMIENTOS

A mi director, D. Markus Bastir por su paciencia, orientación y enseñanza constante. A mis compañeros Carlos y Nicole por toda la ayuda prestada e innumerables rescates realizados durante estos meses. Al resto del equipo de trabajo del laboratorio de morfología virtual del CSIC por hacerme sentir uno más dentro de un brillante grupo de investigación científica. A mi familia y amigos, destacando por encima de todos a la persona que me sigue inculcando cada día la ambición y el deseo de seguir aprendiendo y mejorando, mi madre. Proyecto financiado por la Fundación Eresa (proyecto BF14_005), la Fundación Care4Brittlebones (proyecto OTR2016-15543INVES) y el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (Proyecto CGL2015-63648-P). Se desea dar las gracias al Dr. Luis Aparicio, Dr. Federico Mata Escolano, D^a Susanna Llidó Torrent y D^a Stephanie Lois Zlolski por la ayuda prestada durante la realización del presente estudio. Asimismo, se desea dar las gracias a Eresa, a la Fundación Ahuze y a D^a Julia Piniella por su ayuda durante las diferentes fases de la presente investigación. También al Dr. Francisco García Rio (Neumología), Dra. Isabel Torres (Radiología) del Hospital Universitario La Paz, Madrid que han facilitado los datos CT del grupo control.

Finalmente se desea dar las gracias a todos los pacientes que voluntariamente se han prestado a participaren el presente estudio.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Bastir M., García Martínez D., Recheis W., Barash A., Coquerelle M., Ríos L., Peña-Melián A., García Río F., O'Higgins P. (2013). Differential growth and development of the upper and lower human thorax. *PLoS ONE*, 8(9), e75128.
- Bastir M., García-Martínez D., Torres-Tamayo N., Sanchis-Gimeno J.A., O'Higgins P., Utrilla C., Torres Sánchez I., García Río F. (2017). In Vivo 3D Analysis of Thoracic Kinematics: Changes in Size and Shape During Breathing and Their Implications for Respiratory Function in Recent Humans and Fossil Hominins. *Anatomical Record (Hoboken)*, 300(2), 255–264.
- Bastir M., Higuero A., Ríos L., García Martínez D. (2014). Three-dimensional analysis of sexual dimorphism in human thoracic vertebrae: implications for the respiratory system and spine morphology. *American Journal of Physical Anthropology*, 155(4), 513–521.
- Bernard J-C., Berthonnaud E., Deceuninck J., Journoud-Rozand L., Notin G., Chaleat-Valayer E. (2018). Three-dimensional reconstructions of Lenke 1A curves. *Scoliosis Spinal Disorders*, 2, 13-15.
- Beyer B., Van Sint Jan S., Chèze L., Sholukha V., Feipel V. (2016). Relationship between costovertebral joint kinematics and lung volume in supine humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 232, 57–65.
- Bookstein F.L. (1991). *Morphometric Tools for Landmark Data: Geometry and Biology*. Cambridge University Press. New York.
- Byers, P. H., Steiner, R. D. (1992). Osteogenesis imperfecta. *Annual review of medicine*, 43, 269-282.
- Cobb, J. R. (1948). Outline for the study of scoliosis. Enstruactional course lectures 5. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 261, 62-68.
- Donzelli S., Poma S., Balzarini L., Borboni A., Respizzi S., Villafane J.H., Zaina F., Negrini S. (2015). State of the art of current 3-D scoliosis classifications: a systematic review from a clinical perspective. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 16, 12-91.
- Engelbert R.H.H., Uiterwaal C.S.P.M., van der Hulst A., Witjes B., Helders P.J.M., Pruijs H.E.H. (2003). Scoliosis in children with osteogenesis imperfecta: influence of severity

- of disease and age of reaching motor milestones. *European Spine Journal*, 12(2), 130–134.
- García-Martínez D., Recheis W., Bastir M. (2016). Ontogeny of 3D rib curvature and its importance for the understanding of human thorax development. *American Journal of Physical Anthropology*, 159(3), 423–431.
- García-Martínez D., Torres-Tamayo N., Torres-Sanchez I., García-Río F., Bastir M. (2016). Morphological and functional implications of sexual dimorphism in the human skeletal thorax. *American Journal of Physical Anthropology*, 161(3), 467–477.
- González-Viejo, M. A., Cohí-Riambau, O., Salinas-Castro, F., (2001), *Escoliosis realidad tridimensional*, Barcelona, España: Masson.
- Gower J.C. (1975). Generalized procrustes analysis. *Psychometrika*, 40(1), 33–51.
- Gunz P., Mitteroecker P. (2013). Semilandmarks: A Method for Quantifying Curves and Surfaces. *Hystrix, the Italian Journal of Mammalogy*, 24(1), 103-109.
- Gunz P., Mitteroecker P., Bookstein F.L. (2005). *Semilandmarks in Three Dimensions. Modern Morphometrics in Physical Anthropology* (p 73–98). New York: Kluwer Academic Publishers
- Gunz P., Mitteroecker P., Neubauer S., Weber G.W., Bookstein F.L. (2009). Principles for the virtual reconstruction of hominin crania. *Journal of Human Evolution* 57(1), 48–62.
- Hammer, Ø. (2017). PAST PAleontological STatistics. Version 3.15. *Natural History Museum. University of Oslo*.
- Hresko M.T., Talwalkar V., Schwend R., AAOS, SRS, and POSNA. (2016). Early Detection of Idiopathic Scoliosis in Adolescents. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 98(16), e67.
- Ishikawa S., Kumar S.J., Takahashi H.E., Homma M. (1996). Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 78(2), 212–219.
- Kalichman L., Kendelker L., Bezalel T. (2016). Bracing and exercise-based treatment for idiopathic scoliosis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 20(1), 56–64.
- King H.A., Moe J.H., Bradford D.S., Winter R.B. (1983). The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 65(9), 1302–1313.
- Lee D.Y., Cho T-J., Choi I.H., Chung C.Y., Yoo W.J., Kim J.H., Park Y.K. (2006). Clinical and radiological manifestations of osteogenesis imperfecta type V. *Journal of Korean Medical Science*, 21(4), 709–714.

- Lenke L.G., Betz R.R., Harms J., Bridwell K.H., Clements D.H., Lowe T.G., Blanke K. (2001). Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume* 83-A(8), 1169–1181.
- LoMauro A., Pochintesta S., Romei M., D'Angelo M.G., Pedotti A., Turconi A.C., Aliverti A. (2012). Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PLoS ONE*, 7(4), e35965.
- Lord M.J., Ogden J.A., Ganey T.M. (1995). Postnatal development of the thoracic spine. *Spine*, 20(15), 1692–1698.
- Lubicky, J. P. (2012). The spine in osteogenesis imperfecta. *Spine Deformity*, (September 2012), 124-132.
- Marini, J. C., Forlino, A., Bächinger, H. P., Bishop, N. J., Byers, P. H., De Paepe, A., Fassier, F., Fratzl-Zelman, N., Kozloff, K. M., Krakow, D., Montpetit, K., Semler, O. (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature reviews. Disease primers*, 18, 3-17052.
- Mitteroecker P., Gunz P. (2009). Advances in Geometric Morphometrics. *Evolutionary Biology*, 36, 235–247.
- Murrell G.A., Coonrad R.W., Moorman C.T., Fitch R.D. (1993). An assessment of the reliability of the Scoliometer. *Spine*, 18(6); 709–712.
- Nash C.L., Moe J.H. (1969). A study of vertebral rotation. *The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, 51(2), 223–229.
- Nicoladoni, C. (1904). *Anatomie und mechanismus der skoliose*. Stuttgart: Verlag von Erwin Nagele.
- Park W.W., Suh K.T., Kim J.I., Kim S-J., Lee J.S. (2009). Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *European Spine Journal*, 18(12), 1920–1926.
- Peters J.R., Campbell R.M., Balasubramanian S. (2017). Characterization of the age-dependent shape of the pediatric thoracic spine and vertebrae using generalized procrustes analysis. *Journal of Biomechanics*, 63(3), 32–40.
- Peters J.R., Chandrasekaran C., Robinson L.F., Servaes S.E., Campbell R.M., Balasubramanian S. (2015). Age- and gender-related changes in pediatric thoracic vertebral morphology. *The Spine Journal*, 15(5), 1000–1020.
- Prowse A., Pope R., Gerdhem P., Abbott A. (2016). Reliability and validity of inexpensive and easily administered anthropometric clinical evaluation methods of postural

- asymmetry measurement in adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *European Spine Journal*, 25(2), 450–466.
- Rohlf F.J., Slice D. (1990). Extensions of the Procrustes Method for the Optimal Superimposition of Landmarks. *Systematic Zoology*, 39(1), 40-59.
- Sapkas G., Papagelopoulos P.J., Kateros K., Koundis G.L., Boscainos P.J., Koukou U.I., Katonis P. (2003). Prediction of Cobb angle in idiopathic adolescent scoliosis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 411, 32–39.
- Schlösser T.P.C., van der Heijden G.J.M.G., Versteeg A.L., Castelein R.M. (2014). How “idiopathic” is adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review on associated abnormalities. *PLoS ONE*, 9(5), e97461.
- Schlösser T.P.C., van Stralen M., Chu W.C.W., Lam T-P., Ng B.K.W., Vincken K.L., Cheng J.C.Y., Castelein R.M. (2016). Anterior Overgrowth in Primary Curves, Compensatory Curves and Junctional Segments in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *PLoS ONE*, 11(7), e0160267.
- Sillence D.O., Senn A., Danks D.M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*, 16(2), 101–116.
- Stagnara P., De Mauroy J.C., Dran G., Gonon G.P., Costanzo G., Dimnet J., Pasquet A. (1982). Reciprocal angulation of vertebral bodies in a sagittal plane: approach to references for the evaluation of kyphosis and lordosis. *Spine*, 7(4), 335–342.
- Van Vliet, L. J., & Verbeek, P. W. (1994). Edge localization by MoG filters: multiple-of-Gaussians. *Pattern Recognition Letters*, 15, 485-496.
- Watanabe G., Kawaguchi S., Matsuyama T., Yamashita T. (2007). Correlation of scoliotic curvature with Z-score bone mineral density and body mass index in patients with osteogenesis imperfecta. *Spine*, 32(17), 488-494.
- Wekre L.L., Kjensli A., Aasand K., Falch J.A., Eriksen E.F. (2014). Spinal deformities and lung function in adults with osteogenesis imperfecta. *The Clinical Respiratory Journal*, 8(4), 437–443.
- Zelditch, M. L., Swiderski, D. L., Sheets, H. D., & Fink, W. L. (2012). *Geometric morphometrics for biologists: A primer*. New York and London: Elsevier Academic Press.
- Zindrick M.R., Knight G.W., Sartori M.J., Carnevale T.J., Patwardhan A.G., Lorenz M.A. (2000). Pedicle morphology of the immature thoracolumbar spine. *Spine*, 25(21), 2726–2735.

