

OSTEOPETROSIS: A propósito de un caso

Dres. María José Ferretti*, Mónica L. Galeano**, Julián I. Rosa***, Silvia Seoane****

CASO CLINICO

Paciente de 13 meses oriunda de Puerto Iguazú, provincia de Misiones que consultó en el servicio de Mediano Riesgo para revaloración por síndrome genético.

Se trata de una niña nacida a término (38 semanas) con peso adecuado para la edad gestacional (3500 g.), primera hija de pareja joven no consanguínea, sin antecedentes patológicos durante el embarazo, que fue controlado adecuadamente y con serologías negativas según referencia de los padres.

A los 6 meses fue internada durante 10 días en Hospital de El Dorado (Misiones). Ingresó con diagnóstico de sepsis a foco enteral, deshidratación moderada y anemia severa. Se realizaron hemocultivos por 2 y cultivo de líquido cefalorraquídeo que fueron negativos, con citoquímico normal. Se constató al ingreso fenotipo peculiar (hipertelorismo, retromicrognatia y paladar ojival). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) del sistema nervioso central (SNC) sin contraste donde se informó agenesia de cuerpo calloso, hidrocefalia y atrofia cerebral bilateral a predominio izquierdo. La ecografía abdominal fue normal. Recibió tratamiento con Cefotaxima durante 10 días y una transfusión de glóbulos rojos (TGRD), evolucionando favorablemente.

En un control de salud se solicitó nueva ecografía abdominal que mostró esplenomegalia, por lo que fue derivada para estudio a este hospital.

Al ingreso a nuestro servicio se evidenció a través del interrogatorio retraso global en la adquisición de las pautas neuro-madurativas, más evidente en el área motora (sostén cefálico a los 6 meses, sedestación a los 9 meses, no caminaba ni gateaba aún en el momento de la consulta). No presentaba antecedentes de convulsiones ni se evidenciaron alteraciones deglutorias clínicamente evidentes.

La evaluación antropométrica reveló baja talla (-3.2 DS) con peso adecuado (pc 10 -25, IMC 18, P/T 107%) y macrocefalia relativa (Perímetro cefálico 49 cm, +2.1 DS).

Al examen físico se constató fontanela anterior *bombé*, frente prominente, hipertelorismo ocular, nariz corta de base ancha, labios gruesos, hipertrofia gingival. No presentaba dentición. Tenía mala conducta visual (no fijaba ni seguía con la mirada). Parecía escuchar.

Al momento de la evaluación la paciente presentaba llamativa palidez cutáneo-mucosa generalizada. Estaba hemodinámicamente compensada. Se constató importante esplenomegalia con hepatomegalia leve (5 cm y 3 cm por debajo del reborde costal respectivamente).

Se realizó laboratorio que evidenció anemia (hemoglobina 7.6 gr% con volumen corpuscular medio 96 fl, ancho de distribución eritrocitaria 21.6%, anisocitosis, macrocitos, dacriocitos, eliptocitos, policromatofilia, punteado basófilo, cuerpos de Howell Jolly y anillos de Cabot en el frotis), plaquetopenia (37.000 plaquetas/mm³) y leucocitosis con predominio linfocitario (19.000 glóbulos blancos/mm³, neutrófilos 36%, linfocitos 48%, monocitos 13%,

* Médica Pediatra. Becaria de Perfeccionamiento en Clínica Pediátrica.

** Médica Pediatra. Especialista en Diagnóstico por Imágenes.

*** Médico. Residente de 4º año, Clínica Pediátrica.

**** Médica Pediatra Principal, Clínica Pediátrica Ambulatoria. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

eosinófilos 3%). Se observaron abundantes formas inmaduras: eritroblastos. Presentaba además fosfatasa alcalina aumentada (628 UI/ml) con resto del hepatograma, función renal, calcio, fósforo, albúmina, estado ácido base (EAB), ácido úrico, lactato deshidrogenasa e ionograma dentro de límites normales. Serología para enfermedades infecciosas intrauterinas negativa.

Se realizó TAC del SNC sin contraste que confirmó hallazgos previos al tiempo que descartaba la hidrocefalia. El fondo de ojo no evidenció edema de papila. Se realizó interconsulta con servicio de Hematología, se programó punción aspiración de médula ósea (PAMO), ecografía abdominal y se decidió la internación.

Ya internada, se realizó PAMO observándose celularidad global disminuida con ausencia de megacariocitos (que pudo deberse a la técnica), sin infiltración por blastos. El informe definitivo de la anatomía patológica reveló que el 70% del material obtenido correspondía a cartílago y hueso; 20% era tejido hematopoyético. La relación mieloeitroide era 1/1, la maduración de las tres series estaba disminuida, con aislados megacariocitos por mm³. En hueso trabecular se evidenció presencia de áreas calcificadas dentro del tejido óseo intramedular. Las imágenes evocaban lesiones de osteopetrosis u osteogénesis imperfecta. No se observó infiltración por células malignas. El cariotipo medular fue normal (46 XX).

El dosaje de inmunoglobulinas fue normal. La ecografía abdominal evidenció leve hepatomegalia

homogénea, vía biliar no dilatada, esplenomegalia (12.8 cm) con pequeño bazo accesorio. El ecocardiograma fue normal.

Se repitió evaluación oftalmológica valorándose mala conducta visual, sin seguimiento ni fijación, pero con medios transparentes conservados, sin signos de retinopatía y sin compromiso de la mácula. Los potenciales evocados visuales (PEV) fueron normales.

Se realizó evaluación de la maduración por Servicio de Clínicas Interdisciplinarias utilizando escala adecuada para déficit visual (escala de Leonhardt), considerándose apropiada.

Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro y órbitas que evidenció: disgenesia del cuerpo calloso (leve disminución del tercio posterior del mismo), engrosamiento difuso de la calota, cuarto ventrículo pequeño y dismórfico. El resto del sistema ventricular, cisternas basales y espacios subaracnoideos corticales no demostró alteraciones o desplazamientos, ni alteraciones de señal del parénquima encefálico. RMN de órbitas: sin alteraciones del contenido orbitario. El electroencefalograma (EEG) fue normal.

Desde el punto de vista heredo familiar cabe mencionar que la madre estaba embarazada de 6 meses; se le realizó ecografía fetal que fue normal.

Las radiografías de cráneo, tórax y huesos largos demostraron las imágenes características de la patología a cuyo diagnóstico se arribó en nuestra paciente: Osteopetrosis Infantil Maligna. (Figura 1, 2, 3, 4, 5 y 6).

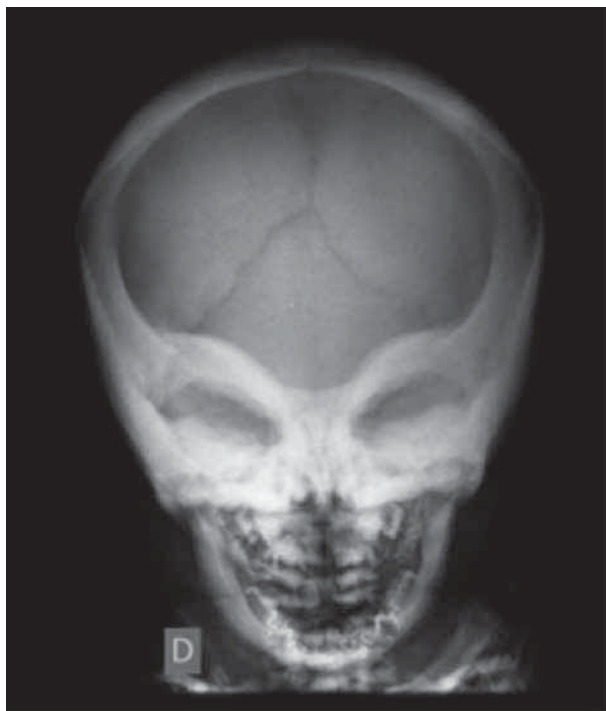


Figura 1: Rx de Cráneo (frente y perfil): calota con engrosamiento de sus tablas, esclerosis y reborde irregular en cepillo; la base del cráneo y los huesos de la cara presentan franca acentuación de la densidad ósea manifestando típica imagen "en antifaz".



Figura 2: Rx de Columna completa (perfil) la altura de los cuerpos vertebrales está conservada, observándose alteración en la configuración de los mismos, con aumento marcado de la densidad ósea en los platillos inferior y superior de cada cuerpo vertebral (imagen de “vértebra en sándwich” o “jersey de rugby”), características de la osteopetrosis.



Figura 4: Rx de mano (frente).

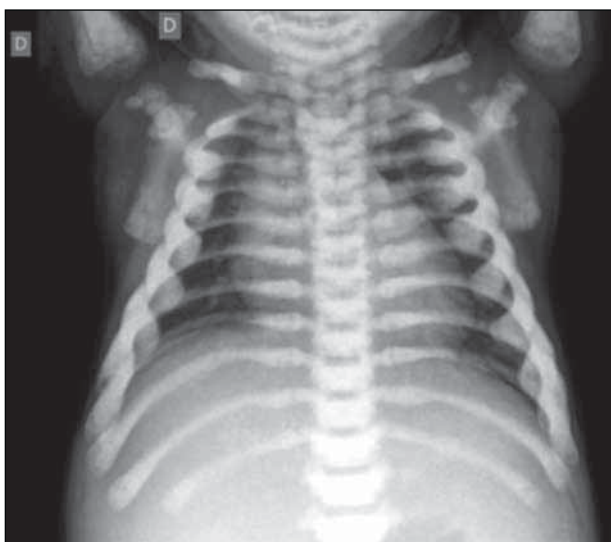


Figura 3: Radiografía Tórax (frente) Esclerosis generalizada y simétrica de toda la caja torácica con ensanchamiento de los arcos costales anteriores, irregularidad y aumento difuso de la densidad de los núcleos de osificación del complejo acromioclavicular y de la escama del omóplato.



Figura 5: Rx de hombro, brazo y antebrazo.

Figuras 4 y 5: En los huesos largos se observa desaparición de la cortical y del canal medular por intensa osteosclerosis más visible a nivel medular, con periostitis reaccional y bandas transversas a nivel de ambas metáfisis tanto proximales como distales dispuestas en forma simétrica, con discreta angulación de antebrazo y acortamiento proximal.



Figuras 6: Rx miembros inferiores (frente) Similar 4 y 5. A nivel de los alerones ilíacos se visualizan bandas de densidad aumentada que alternan con otras de densidad normal paralelas a las crestas ilíacas. El complejo isquiopúbico es esclerótico e irregular, con imágenes de “hueso dentro de hueso” de disposición simétrica.

Los datos positivos para diagnóstico de osteopetrosis fueron:

1. Esclerosis difusa de la mayor parte del esqueleto.
2. Apariencia “Bone-in-bone” (hueso dentro de hueso).
3. Esclerosis de la base del cráneo.
4. Vértebras en sándwich.
5. Osteosclerosis sin acrosteolisis (diagnóstico diferencial de picnodisostosis).

DISCUSION

Osteopetrosis es un término descriptivo que incluye un grupo de desórdenes hereditarios del esqueleto caracterizados por un aumento de la densidad ósea en las radiografías. Resulta de una anomalía en la función o diferenciación de los osteoclastos que ocasiona una alteración de la

osificación endocranal, existiendo además focos de matriz cartilaginosa calcificada en el tejido óseo intramedular. La mutación de al menos 10 genes ha sido identificada como causante de alrededor del 70% de los casos^{1,2,3}.

Clásicamente se han descrito dos formas principales de osteopetrosis de acuerdo a la severidad y edad de inicio del cuadro: una forma grave autosómica recesiva (ARO), (OMIM 259700)⁴ también llamada infantil maligna, que se presenta tempranamente y sin tratamiento puede producir la muerte antes de los cinco años⁵ y una forma leve autosómica dominante (OMIM 166600) conocida como osteopetrosis tarda o enfermedad de Albers Schönberg que usualmente se presenta durante la niñez o adolescencia con fracturas y leve anemia, y menos frecuentemente con disfunción de pares craneanos, anomalías dentales u osteomielitis mandibular. La incidencia de la primera es de 1/250.000 nacimientos y de la segunda 1/20.000. Clasificaciones recientes agregan la forma intermedia y la forma ligada al X, con linfedema, displasia ectodérmica e inmunodeficiencia. La incidencia global de esta condición es difícil de estimar.

La paciente reportada presenta la forma recesiva maligna que se relaciona con determinadas mutaciones en diferentes locus genéticos que intervienen en el desarrollo osteoclasto, habiéndose ya establecido una importante correlación genotipo-fenotipo. En el 50-60% de los casos se identificaron mutaciones en 11q 13.2⁴, cuyo gen codifica para una subunidad específica de la bomba de protones vacuolar de los osteoclastos (TCIRG1), indispensable para la acidificación que permite una adecuada reabsorción ósea. Otras formas de osteopetrosis infantil maligna se relacionan con mutaciones en genes CLCN7, PLEKHM1, OSTM1, RANKL^{2,6,7}.

Los osteoclastos son células altamente especializadas, que degradan el mineral óseo y la matriz orgánica del mismo usando enzimas específicas. Estos procesos son vitales para la remodelación ósea y para mantener la estabilidad biomecánica del hueso y la homeostasis mineral. Los osteoclastos derivan de precursores mononucleares del linaje mielóide de las células hematopoyéticas que también dan origen a los macrófagos². Es crucial para su función la polarización de la célula y en particular la formación de un borde rugoso y una zona de cierre. Así se forma una zona lacunar de reabsorción donde el ácido clorhídrico es activamente secretado y resulta en la disolución del mineral óseo hidroxapatita.

La persistencia de hueso esponjoso primario, inadecuado y su remodelación anormal resulta en hueso frágil y susceptible a fracturas y osteomielitis con engrosamiento de la cortical por aposición ósea subperióstica y adelgazamiento u obliteración de la cavidad medular^{2,3,6,8}.

La ARO puede ser dividida sobre la base de la presencia o ausencia de osteoclastos en el hueso, demostrables por biopsia ósea: la médula ósea puede ser rica en osteoclastos (en número normal o alto) o pobre en los mismos, a causa de un defecto en el proceso osteoclastogénico⁶.

La mayoría de las formas de osteopetrosis son ricas en osteoclastos, siendo causadas por defectos en los productos de los genes involucrados en la maquinaria de acidificación. La secreción ácida depende de 2 moléculas clave que facilitan el transporte de protones: la bomba vacuolar de protones ATPasa (V-ATPasa) y el canal específico del ion cloruro, canal de cloruro 7 (CLCN-7)².

Para que los osteoclastos se diferencien es necesario un factor que proviene de los osteoblastos, células derivadas de un precursor mesenquimatoso pluripotencial. Si el defecto proviene del déficit de este factor, la médula es pobre en osteoclastos⁶.

Existen variantes de la Osteopetrosis Autosómica Recesiva de presentación más infrecuente: una forma neuropática, asociada a desmielinización, convulsiones y retinopatía; otra asociada a acidosis tubular renal con calcificaciones cerebrales (vinculada a mutaciones del gen que codifica para la anhidrasa carbónica tipo II), y otra asociada a déficit de inmunoglobulinas².

Esta enfermedad puede observarse intraútero y suele ponerse de manifiesto en los primeros meses de vida con macrocefalia, hepatoesplenomegalia, sordera, ceguera y anemia grave, síntomas presentes en nuestra paciente. La primera preocupación de los padres suele ser la presunción de alteraciones de la visión de sus hijos. La pérdida de visión podría deberse al atrapamiento del nervio óptico en el foramen óptico⁹ o a atrofia retiniana primaria, con PEV ausentes². Éste fue el síntoma inicial en la mitad de los pacientes de una serie de 33 afectados con osteopetrosis recesiva; siendo advertida a una edad promedio de 2 meses⁵.

Otras formas de presentación suelen ser el fallo de medro relacionado con la anemia y la obliteración de la médula ósea subyacente. La expansión ósea interfiere con la hematopoyesis intramedular generando pancitopenia y hematopoyesis extramedular con hepatoesplenomegalia compensadora³.

La niña que presentamos fue internada por una infección severa a los 6 meses de vida, sin rescate de germen y sin repetición de infecciones. Las infecciones recurrentes (virales o bacterianas) se deben en parte a la generación de superóxido defectuoso en los leucocitos periféricos, así como también a las internaciones frecuentes y la malnutrición^{9,10}.

Un tercio de los pacientes tienen algún grado de pérdida auditiva y aún sordera neurosensorial. En esta paciente no se investigó la audición, aunque clínicamente parecía escuchar. La expansión ósea

puede estrechar los agujeros del cráneo generando ceguera, sordera y parálisis facial. Puede asociarse a trastornos neurodegenerativos, con retardo significativo de la mielinización y los niños tener otros síntomas neurológicos, como ser trastornos deglutorios, lo que vuelve imperativa la RMN^{2,9,10}. En otra serie la pérdida auditiva afectó al 78% de los niños con esta variante¹¹.

Los niños con esta forma de presentación tienen además mayor riesgo de hipocalcemia y convulsiones así como de hiperparatiroidismo secundario antes del trasplante de médula ósea^{2,9}, lo que no se detectó en nuestra paciente.

Los casos más graves (con pérdida visual o requerimientos transfusionales) fallecen durante la infancia por complicaciones relacionadas con la supresión de la médula ósea^{2,9}; los más leves no suelen sobrevivir más allá de la segunda década de la vida. Aquellos que lo logran suelen tener problemas de aprendizaje, aun con inteligencia normal, por las pérdidas auditiva y visual.

Las radiografías iniciales en estos pacientes revelan esclerosis ósea difusa que afecta el cráneo, la columna, la pelvis y los huesos apendiculares y defectos del modelado óseo en las metáfisis, con forma de embudo y bandas radiolucidas; posteriormente muestran imágenes típicas de hueso dentro de hueso, sobre todo en vértebras y falanges; esclerosis focal de la base del cráneo, la pelvis y los discos intervertebrales². Paradójicamente, el aumento de la densidad ósea debilita al hueso y lo predispone a fracturas y osteomielitis^{2,9}. El crecimiento longitudinal óseo se ve comprometido, generando baja talla². La macrocefalia y frente prominente se desarrollan durante el primer año de vida resultando en una facies característica². Las modificaciones en el cráneo pueden producir estenosis de coanas e hidrocefalia. Son frecuentes también las anomalías en la erupción dentaria y severas caries^{2,12}.

La presencia del cuadro clínico compatible y radiografías características son la clave para el diagnóstico de la enfermedad^{2,9}.

El diagnóstico prenatal podría realizarse en aquellas familias en las que se ha identificado la mutación genética²; lamentablemente aún no disponemos de los recursos necesarios en nuestro medio. En su defecto a las 25 semanas de gestación es posible el diagnóstico por radiografía fetal que demuestre los cambios típicos de la osteopetrosis^{4,13}. La ecografía fetal no es un buen medio diagnóstico prenatal. En el feto afectado se debe planificar el trasplante de médula ósea (TMO) antes de los 3 meses de vida.

El tratamiento de sostén incluye el manejo de las fracturas e infecciones, de la hipocalcemia con suplementos con calcio y vitamina D y de la falla medular con transfusiones de glóbulos rojos y

plaquetas.¹⁰ El seguimiento oftalmológico con PEV es importante para detectar precozmente atrofia del nervio óptico². Se ha realizado descompresión quirúrgica para prevenir la pérdida visual¹⁴.

El TMO se indica en las formas más severas²; realizado con donante HLA idéntico resulta en 73% de sobrevida libre de enfermedad a los cinco años pero no se asocia con recuperación de la visión ni de la talla ya perdidas. Es el único tratamiento que ha probado alterar en forma significativa el curso de la enfermedad^{4,5,6}. La serie de 122 niños con ARO y TMO publicada por Driessen *et al* reafirmó que el trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección para la misma, y que los resultados visuales mejoran si se hace antes de los 3 meses de vida¹⁵.

Los pacientes con alteración del gen TCIRG1, con médula ósea rica en osteoclastos, tienen buena respuesta al trasplante con células progenitoras hematopoyéticas, considerándose tal a la recuperación de los parámetros hematológicos, el nivel de calcio, fosfatasa alcalina y de las alteraciones radiológicas⁶.

Sin embargo, no todos los pacientes tienen buena respuesta al TMO, dependiendo esto significativamente del genotipo asociado.

Los pacientes con la forma asociada a desmielinización y acidosis (descartados en esta niña) por alteración de la anhidrasa carbónica tipo II, con defectos en el gen C1CN7 (15%), tienen médula ósea rica en osteoclastos, con fenotipo variable, de leve a severo y no son candidatos a TMO. Las formas severas se asocian a degeneración retiniana y atrofia de cerebro, que tampoco responden al trasplante con células hematopoyéticas⁶. La presencia de enfermedad neurodegenerativa es contraindicación para el trasplante.

Más de la mitad de los pacientes sin osteoclastos en la médula ósea (asociado a defectos del gen RANKL) no responden al TMO por lo que tampoco son candidatos.

Se ha intentado el tratamiento con interferón gama 1b, reportándose aumento de la resorción ósea y del espacio medular. Serviría para estabilizar

a los pacientes en espera de un trasplante ó en los que no son candidatos al mismo⁴.

CONCLUSION

Si bien la osteopetrosis es un grupo de enfermedades de baja prevalencia, la importancia de su conocimiento por parte de los pediatras radica en la posibilidad de un diagnóstico temprano, basado en la clínica y la radiología. Esto permitirá posteriormente un adecuado seguimiento interdisciplinario y tratamiento de sostén, eventual trasplante de médula ósea y asesoramiento genético a los padres.

REFERENCIAS

1. Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Ed. Elsevier, 2007.
2. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J. Rare Dis. 2009; 4:5.
3. Hamdan A, Nabulsi M, Farhat F et al. When bone becomes marble: head and neck manifestations of osteopetrosis. Paediatr Child Health. 2006; 11: 37-40.
4. Accesible en www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/Entry/#259700 – Osteopetrosis, Autosomal Recessive 1; OPTB1 MALIGNA.mht. bajado el 01-06-12.
5. Gerritsen E, Vossen J, Van Loo I et al. Autosomal Recessive Osteopetrosis: Variability of findings at diagnosis and during the natural course. Pediatrics 1994; 93 : 247-253.
6. Villa A, Pangrazio A, Caldana E et al. Prognostic potential of precise molecular diagnosis of Autosomal Recessive Osteopetrosis with respect to the outcome of bone marrow transplantation. Cytotechnol 2008; 58: 57-62.
7. Tolan P W, Teitelbaum J E, Orchard D. Osteopetrosis. Mechanisms of disease. N Engl J Med 2004; 351:2839-49.
8. Thomas B, Elias-Jones A, Sridhar A. A newborn twin with unusual chest radiograph. Postgrad Med J. 2006; 82: e28.
9. Wilson C, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management and outcome. Arch Dis Child 2000; 83:449-452.
10. Chate S, Jaybhaye A, Somshekharan R et al. Aqueductal stenosis with optic atrophy in case of malignant osteopetrosis. J Nat Sci Biol Med. 2011; 2: 222-24.
11. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, et al. Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. Otol Neurotol. 2005;26:762-6.
12. Felix R, Hofstetter W, Cecchini M. Recent developments in the understanding on the pathophysiology of osteopetrosis. Eur J. Endocrinol 1996; 134:143-156.
13. Ogur G, Ogur E, Celasun B, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive osteopetrosis, infantile type, by X-ray evaluation. Prenat Diagn. 1995; 15:477-481.
14. Haines S.J., Erickson D.I., Wirtchafer J.D. Optic nerve decompression for osteopetrosis in early childhood. Neurosurgery 1988; 23: 470-5.
15. Driessen G.J.A., Gerritsen E. J. A., Fischer A et al. Long term outcome of haematopoietic stem cells transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. Bone Marrow Transplantation, 2003; 32:657-663.