

Osteopetrosis autosómica dominante benigna: Reporte de caso

Autosomal dominant osteopetrosis: Case report

*Lindsay Diaz Ochoa, **Manuel González Pieri

RESUMEN: La osteopetrosis es una enfermedad infrecuente, se caracteriza por el incremento de la densidad ósea observada en las radiografías, resultado de anomalías en la diferenciación y función de los osteoclastos que les incapacita para la resorción ósea y cartilaginosa, formándose huesos más densos, pero más frágiles. **Objetivo:** describir la Osteopetrosis Autosómica Dominante mostrando nuestra experiencia el método de tratamiento. Con un amplio conocimiento de esta patología, los hallazgos radiográficos característicos y los manejos terapéuticos adecuados podremos lograr un diagnóstico precoz certero y una mejor sobrevida de los pacientes. **Reporte de caso:** Paciente femenina de 13 años, con historia de fracturas espontáneas a repetición en los antebrazos principalmente, la madre niega antecedentes de trauma; asimismo refiere observar retraso en el crecimiento de la paciente, por lo cual acude al hospital regional de occidente, Quetzaltenango, Guatemala, para evaluación. Se le realizan radiografías en proyección anteroposterior (AP) y lateral de cráneo, de extremidades superiores e inferiores y de columna dorsal evidenciando en las radiografías de cráneo aumento de la densidad ósea y aumento de grosor de la misma, en la columna dorsal se observó aumento de la esclerosis a nivel de las placas terminales superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales, dando la típica apariencia de “vertebra en sándwich”, signo patognomónico de esta enfermedad. La paciente recibió tratamiento con prednisolona, vitamina D y calcio en dosis de acuerdo a las medidas antropométricas de la paciente y control médico por año para evaluar estado clínico.

PALABRAS CLAVE: Densidad Ósea, Fracturas Espontáneas Osteopetrosis, Resorción Ósea.

ABSTRACT: The Osteopetrosis is an infrequent disease, is characterized by the bone density increase observed in the X Ray, result of abnormalities in differentiation and function of the osteoclasts that disables them for bone resorption and cartilaginous, forming more denser but more fragile bones. **Objective:** To describe Autosomal Dominant Osteopetrosis showing our experience, the method of treatment. With a broad knowledge of this pathology, the characteristic radiographic findings and the appropriate therapeutic management, we can achieve an accurate early diagnosis and better patient survival. **Clinical Case:** Female patient of 13 years old, with story of spontaneous repeat fracture on the forearms principally, the mother deny traumatic background; likewise she refers to observe stunted growth of the patient, so she comes to the Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala, for evaluation, They were made AP and lateral skull, upper and lower extremities, dorsal spine X – Rays, evidencing on the skull's X – Rays bone density increase and increased thickness, in the dorsal spine it's observed increased sclerosis at the level of the superior and inferior end plates of the vertebral bodies, giving the typical appearance of vertebra in a sandwich, pathognomonic sign of these disease. These findings are in relationship with Osteopetrosis Autosomal Dominant

*Médico Residente de 4to año, Postgrado de Radiología, Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala.

ORCID ID: 0000-0002-4121-6022, lindsay.diaz@hotmail.com

**Médico Residente de 4to año, Postgrado de Radiología, Cedimagen- Policlínica, Quetzaltenango, Guatemala. ORCID ID: 0000-0002-8407-7907, mjpieri9@gmail.com

Recibido: septiembre 2020

Aprobado: abril 2021

Type II. The patient received treatment with prednisolone, vitamin D and calcium in doses according to the anthropometric measurements of the patient and medical control per year to evaluate clinical status.

KEY WORDS: Bone Density, Bone Resorption, Fractures, Spontaneous. Osteopetrosis.

INTRODUCCION: La osteopetrosis comprende un grupo heterogéneo clínica y radiológicamente de condiciones que se caracterizan por el incremento en la densidad ósea observada en las radiografías, resultado de anomalías en la diferenciación y función de los osteoclastos que les incapacita para la resorción ósea y cartilaginosa, formándose huesos más densos pero más frágiles. La osteopetrosis es referida como la enfermedad de los «huesos de sable» y enfermedad de «Albers-Schönberg», ya que su primera descripción fue realizada por este radiólogo alemán en 1904. El término osteopetrosis es derivado de la palabra griega osteo, que significa «hueso» y petros, que significa «piedra», término acuñado por Karshner en 1926.⁽¹⁾

La osteopetrosis es una enfermedad infrecuente, su incidencia es de 5. 5/100. 000 y 0. 2/100. 000 en individuos europeos y en personas de origen latino, respectivamente. Esta enfermedad está compuesta por un grupo heterogéneo de condiciones clínicas, de las que se conocen 20 formas en los mamíferos y cuatro en el hombre.⁽²⁾ Desde su primera descripción en 1904, no se ha publicado gran cantidad de casuística en la literatura mundial (aproximadamente 300 casos) y la mayoría son casos pediátricos, sin embargo, pocas publicaciones ofrecen información sobre el manejo de estos pacientes.⁽³⁾

La patogenia es un fallo de la reabsorción ósea y desequilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica que desencadena una alteración de la remodelación, lo que genera una menor actividad del factor estimulante de colonias macrofágicas (MCSF), interleucina1 e interleucina 6, que en condiciones fisiológicas son necesarios para la diferenciación de células precursoras de osteoclastos; todo sobre una base de mutaciones génicas CLCN, CAII y TCIRG1.⁽⁴⁾ Se diferencian cuatro tipos clásicos:

1. Osteopetrosis maligna infantil o precoz (congénita).
2. Osteopetrosis benigna (tarda o retrasada).
3. Osteopetrosis intermedia.
4. Deficiencia de anhidrasa carbónica (osteopetrosis con acidosis tubular, enfermedad del cerebro de mármol o enfermedad de Sly).⁽⁵⁾

A su vez, el tipo autosómico dominante de esta enfermedad se subdivide en los tipos I y II, basándose principalmente en el patrón radiológico del esqueleto axial. El tipo I presenta mayor afección de la bóveda craneal y escasa de la columna vertebral, a diferencia del tipo II, que se caracteriza por el engrosamiento y la esclerosis de las placas vertebrales terminales brindando la apariencia de “vértebra en sándwich” o rugger jersey.⁽⁶⁾

Todas ellas se caracterizan por presentar patrones radiológicos similares entre los cuales se mencionan osteoesclerosis generalizada que puede asociarse a remodelación defectuosa, estriaciones longitudinales aparecen de manera ocasional, apariencia de hueso dentro del hueso, periostitis puede aparecer especialmente en niños, fracturas recurrentes. La afectación

del esqueleto suele ser generalizada, suele asociarse a malformaciones dentarias, regiones mastoideas y de los senos paranasales los que pueden estar pobremente desarrollados, en la columna vertebral los cuerpos aparecen uniformemente radiodensos, pueden pronunciarse y dar una apariencia de “sándwich”.⁽⁷⁾ En el tipo acidosis tubular renal se asocia a presencia de calcificaciones cerebrales y presencia de acidosis tubular renal, clínicamente puede asociarse con anemia, trombocitopenia, infecciones recurrentes, hepatoesplenomegalia, hipocelularidad medular, el diagnóstico diferencial con otras lesiones osteoescleróticas puede ser complejo de cierta forma.⁽⁷⁾

Las presentaciones más severas se heredan de forma autosómica recesiva y aparecen en la infancia, denominándose Osteopetrosis Infantil Maligna (OIM), mientras que las formas más leves se observan en adultos y son de herencia autosómica dominante.⁽⁸⁾

Los hallazgos radiográficos característicos son huesos uniformemente densos, escleróticos y radio-opacos; imagen de hueso dentro de hueso, especialmente en vértebras y falanges, y esclerosis focal de la base de cráneo, pelvis y vértebras. En las metáfisis de los huesos largos se pueden observar bandas radiolúcidas y desaparición de la cavidad medular.⁽⁹⁾

Las principales opciones para el tratamiento médico de la osteopetrosis se basan en corticosteroides, la restricción de calcio y la administración de calcitriol e interferón gamma. Los pacientes con una dieta restringida en calcio y altas dosis de calcitriol experimentan una disminución en la densidad ósea; la restricción de calcio en la dieta crea un estado que facilita la absorción de calcio y el calcitriol estimula la resorción de hueso por medio de la activación de los osteoclastos o su diferenciación.⁽¹⁰⁾

En los niños con requerimiento continuo de transfusiones, los esteroides a dosis bajas pueden considerarse para reducir la frecuencia de las mismas, ya que incrementan el número de eritrocitos y plaquetas circulantes. El tratamiento a largo plazo con interferón gamma ha demostrado aumentar la resorción ósea, la hematopoyesis y la función de los leucocitos.⁽¹⁰⁾

El trasplante de células madres hematopoyéticas en forma precoz es el único tratamiento efectivo en detener la evolución de la enfermedad, reservándose para las formas más graves. Permite corregir las anomalías óseas, hematológicas e inmunes, al proporcionar células madre capaces de originar osteoclastos maduros normo funcionantes.⁽¹¹⁾

CASO CLINICO: Paciente femenina de 13 años, con historia de fracturas espontáneas a repetición en los antebrazos principalmente, la madre niega antecedentes de caídas o cualquier otro antecedente traumático; asimismo refiere observar retraso en el crecimiento de la paciente, por lo cual acude al hospital regional de occidente, Quetzaltenango, Guatemala, para evaluación. Al examen físico la paciente no presenta lesiones que indiquen maltrato o abuso, el resto del examen dentro de los parámetros normales. Por lo que los clínicos deciden solicitarle estudios imagenológicos: rayos X AP y lateral de cráneo, parilla costal, P.A. de tórax, ambos miembros superiores y columna dorsal. Las principales opciones para el tratamiento médico de la osteopetrosis se basan en corticosteroides, la restricción de calcio y la administración de calcitriol e interferón gamma.⁽¹⁰⁾ Debido a que los familiares son de escasos recursos económicos y actualmente el centro asistencial no cuenta con interferón gamma no se pudo prescribir dicho medicamento a la paciente; ella fue manejada con prednisolona, calcitriol en

dosis de acuerdo a las medidas antropométricas de la paciente, y se implementó una dieta restringida en calcio. Diversos estudios afirman que los pacientes con una dieta restringida en calcio y altas dosis de calcitriol experimentan una disminución en la densidad ósea; la restricción de calcio en la dieta crea un estado que facilita la absorción de calcio y el calcitriol estimula la resorción de hueso por medio de la activación de los osteoclastos o su diferenciación.⁽¹⁰⁾ De igual forma, con base en el mismo aspecto de afección de médula ósea presente en este caso, se justifica la consideración de la paciente como candidata a trasplante de médula ósea. Para control radiográfico y evaluar eficacia de tratamiento, se citó a la paciente en tres meses, sin embargo, la paciente no se presentó a su cita, por lo que no contamos con controles radiográficos y evolución de la misma.

IMAGEN No. 1

A: AP DE CRANEO

B: LATERAL



Imagen No.1: A: (Rayos X AP de Cráneo) y B: (Rayos X Lateral de Cráneo): Rayos X AP y Lateral de Cráneo: Evidenciando esclerosis de la bóveda craneana asociado ha aumento del grosor de la misma (Flechas color azul).

Fuente: Fotografía de las Radiografías de Cráneo de la Paciente tomadas del Área de Archivo, Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala

IMAGEN No. 2

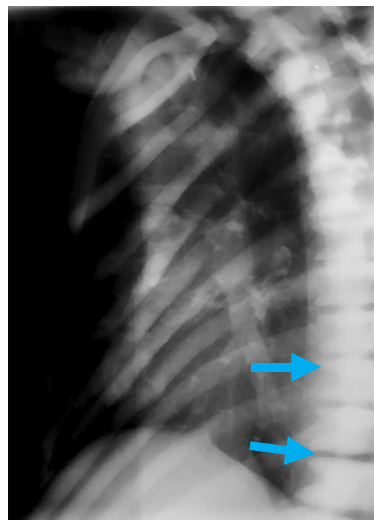


Imagen No. 2: Rayos X de Parrilla costal, en la cual se observa el aumento de la esclerosis a nivel de las placas terminales superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales, dando la típica apariencia de “vertebra en sándwich”, signo patognomónico de esta enfermedad (Flechas color azul).

Fuente: Fotografía de las Radiografías de Columna Dorsal de la Paciente tomadas del Área de Archivo, Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala

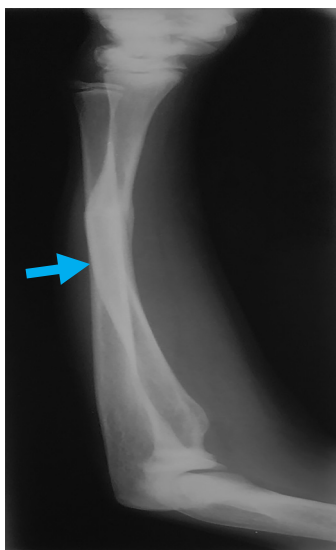
IMAGEN No. 3

Imagen No. 3: Rayos x lateral de antebrazo izquierdo, en la cual se observa el aumento de la esclerosis de ambas corticales, así mismo se observan líneas radioopacas que sugieran alteraciones de la osificación ósea (Flecha color azul).

Fuente: Fotografía de las Radiografías de Antebrazo de la Paciente tomadas del Área de Archivo, Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala

DISCUSIÓN: Presentamos el caso de una paciente femenina de 13 años con osteopetrosis autosómica dominante benigna o tipo II, también conocida como enfermedad tardía o del adulto, La osteopetrosis tardía o enfermedad de Albers Schönberg usualmente se presenta durante la niñez o adolescencia,⁽¹²⁾ otras literaturas afirman que el inicio es habitualmente en la adolescencia,⁽¹³⁾ coincidiendo con nuestra paciente. La transmisión no está ligada al sexo y ambos se afectan por igual,⁽¹⁴⁾ sin embargo, hay una ligera predilección por el sexo femenino, tal como se presenta en este estudio. El diagnóstico recae en los hallazgos radiológicos que son patognomónicos de esta entidad. El curso clínico depende de la edad de presentación; en la infancia tiene evolución desfavorable y muy agresiva. En la edad adulta se caracteriza por tener un curso clínico más lento y muchas veces asintomático.⁽¹⁵⁾ Usualmente se presenta con fracturas y leve anemia, y menos frecuentemente con disfunción de pares craneanos, anormalidades dentales u osteomielitis,⁽¹²⁾ nuestra paciente presentó fracturas espontáneas y una leve anemia.

En la última década, son múltiples los estudios que investigan acerca de los diferentes genes implicados en el desarrollo de la OP. A su vez, el cromosoma 11q12-13 ha sido una región prioritaria para analizar, puesto que codifica varios genes relacionados con enfermedades óseas.⁽¹⁶⁾

En el 2001, varios estudios empiezan a relacionar la OP AD autosómica dominante o OPTA2 con una mutación en el gen CLCN7 del cromosoma 16p13.3 También se empezó a asociar el gen low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP5) como posible causante de la enfermedad en su forma dominante en la infancia se recomienda el trasplante de médula teniendo en cuenta que esta terapia se utiliza para el tratamiento de enfermedades en las que existen déficits enzimáticos.⁽¹⁷⁾

El gen LRP5 se localiza en el cromosoma 11q12-13 y codifica una proteína expresada en los osteoblastos, cuyas mutaciones alteran la función de los mismos, disminuyendo o aumentando la densidad ósea (principalmente en cráneo y columna), asociándose respectivamente con el síndrome de osteoporosis- pseudoglioma y síndromes con aumento de masa ósea, como es nuestro caso.⁽¹⁷⁾

En la actualidad 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. El interferón gamma 1b se ha implementado como terapia en la osteopetrosis tipo II (del adulto), produciendo un aumento en la generación de superóxido por parte de las colonias granulocíticas y macrófagos, lo que genera un ambiente ácido que favorece la resorción ósea en el ribete de osteoclastos, pero debido a no contar con este medicamento no se le pudo administrar a la paciente.⁽¹⁵⁾ De igual forma, es menester saber que el trasplante de células madres hematopoyéticas en forma precoz es el único tratamiento efectivo en detener la evolución de la enfermedad.⁽¹¹⁾ En cuanto al tratamiento recibido éste se basó en la absorción de calcio implementando una dieta con restricción de calcio y administración de calcitriol para la resorción ósea, para aumentar el número de eritrocitos y plaquetas circulantes se prescribió prednisolona. No se administró interferón gamma 1b debido a que en el hospital no se cuenta con ello y los familiares son de escasos recursos.

Conclusión: La osteopetrosis es una enfermedad compleja de herencia variable dependiendo del subtipo, generalmente puede asociarse con anemia, fragilidad ósea, anomalías dentarias, hipoplasia medular por compresión de la cavidad medular, radiológicamente se caracteriza por el aumento de la densidad ósea asociado a una disminución de la resorción normal por parte de los osteoclastos presentando una esclerosis ósea generalizada afectando a la metáfisis, epífisis, diáfisis, puede presentar el signo del “hueso dentro del hueso”, en la columna vertebral puede apreciarse una apariencia en “sándwich”, el diagnóstico diferencial puede ser complejo sin embargo con los datos clínicos asociados puede hacerse de forma eficaz, el tratamiento depende del subtipo y respuesta el tratamiento con trasplante de médula ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iñiguez-Rodríguez M, Vázquez-Lamadrid J. Osteopetrosis, La Enfermedad de la Vértebra Sándwich: A Propósito de un Caso. *An Med (Mex)*. [Internet]. 2014 [citado 12 mayo 2021]; 59 (4): 285-290. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc144i.pdf>
2. Zambrano AR, Salamanca JC, Ospino B. Osteopetrosis autosómica dominante tipo II (enfermedad de Albers-Schönberg). *Acta Med Colomb* [Internet]. 2003 [citado 12 mayo 2021]; 28(2): 83-86. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/02-2003-07.pdf>
3. Caruso JC, Patiño JM. Osteoporosis. Presentación de dos casos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. [Internet]. 2019 [citado 12 mayo 2021];84(4):386-392. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/337216684_Osteopetrosis_Presentacion_de_dos_casos_Non-surgical_management_of_osteopetrosis_two_case_reports_an_review_of_the_literature
4. Cabrera-Aguilar FJ, Álvarez-Perea A, Gómez-Antúnez M, González-Cobos CL, Pinilla-Llorente B, Muiño A. Osteopetrosis del adulto. Conceptos actuales. *Rev esp enfer metab Oseas* [Internet]. 2009 [citado 12 mayo 2021]; 18(4):90-92. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/250776826_Osteopetrosis_del_adulto_Conceptos_actuales
5. Andrade-Chávez MJ, Robalino-Torres EA, Chávez-Delgado AF, Aldean-Riofrio JR, Muñoz-Pico MA, Espinosa-Arregui V, et al. Osteopetrosis, hallazgos en radiología convencional. Reporte de un caso. *Revista Científica CSSN*. [Internet]. 2017 [citado 12 mayo 2021]; 8(1): 36-44. Disponible en: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/5>
6. Mejía-Osuna P, Santos-Guzmán J, Villela L, Cedillo-Alemán EJ, García A. Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex*. [Internet]. 2012 [citado 12 mayo 2021];69(2):116-120. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v69n2/v69n2a7>.
7. Vomero A, Tapie, Arroyo, Raggio V. Osteopetrosis infantil maligna. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 12 mayo 2021];90(4):443-447. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/336411785_Malignant_Infantile_osteopetrosis.
8. Aranzábal-Alegría G, Espinoza-Chiong C, Benites Gamboa D, Aguirre-Retamozo L. Osteopetrosis maligna infantil: A Propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Med Hum* [Internet]. 2019[citado 12 mayo 2021];19(4):126-130. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v19n4/a19v19n4.pdf>
9. Mejía-Vallejo J, Calvo E, Félix-Restrepo J, Iglesias Gamarra A. Enfermedades osteocondensantes: una nueva visión clínico-radiológica soportada en la genética y la inmunoosteología. *Rev.Colomb. Reumatol* [Internet]. 2009 [citado 12 mayo 2021];16(1):46-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812309701185>

10. Mejía-Osuna P, Santos-Guzmán J, Villela L, Cedillo- Alemán EJ, García A. Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2012 [citado 4 agosto 2021];69(2): 116-120. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S166511462012000200007&lng=es.
11. Mercy Dolores Maldonado Martínez, Silvia Anabela Acosta Vera. Maldonado-Martínez MD, Acosta-Vera SA. Osteopetrosis: A case report. Revista Medicina. 2003;2 (9): 162-165.
12. Ferretti MJ, Galeano ML, Rosa JI, Seoane S. Osteopetrosis: A propósito de un caso. Medicina Infantil. 2013; 20(3):288-293.
13. Cienfuegos-Basanta MC, Fonseca-Aizpuru EM, F. J. Nuño-Mateo FJ, Arias-Miranda IN. Listeriosis en el adulto. An. Med. Interna (Madrid). 2007; 24(5): 257-258.
14. QUAPPE, OSCAR, & HASBUN, JULIO. (1955). Osteopetrosis (Enfermedad Marmórea) en un lactante. Revista chilena de pediatría, 26(1), 20-26.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061955000100003>
15. Zambrano ÁR, Salamanca JC, Ospino B. Osteopetrosis autosómica dominante tipo II (enfermedad de Albers-Schönberg) Autosomic dominant type II osteopetrosis (Albers-Schönberg disease). AMC. 2003; 28(2): 83-86.
16. Universidad de Zaragoza. Osteopetrosis Autosómica Dominante asociada a mutación en el GEN LRP5: nuestra experiencia. Zaragoza(ES): Repositorio Institucional de Documentos (ZAGUAN); 2022.
17. Janer Subías E, de Arriba Muñoz A, García Iñiguez JP, Ferrer Lozano M, Sanchez del Pozo J, Labarta Aizpun JI. Osteopetrosis autosómica dominante: a propósito de 3 casos y una mutación. An Pediatría. 2015;82(1): e35-e38.