

# Osteopetrosis: Reporte de Un Caso en Paciente de 20 Años

Sergio Benavente C.,<sup>1</sup> Alejandro Castillo A.,<sup>1</sup> Yunchoy Sánchez H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internos de Medicina, Universidad Andrés Bello

<sup>2</sup>Interconsultor de Reumatología. Universidad Andrés Bello, Hospital El Pino

## Resumen

**Introducción:** El concepto de Osteopetrosis agrupa un conjunto de enfermedades óseas caracterizadas por aumento de la densidad ósea, debido a una disfunción osteoclástica. Esto determina una insuficiente resorción ósea, provocando un aumento en la densidad ósea, osteoesclerosis generalizada, disminución de la resistencia ósea e incluso supresión de la médula ósea. **Presentación del caso:** Paciente de sexo masculino, de 20 años de edad, antecedentes de consanguinidad, con diagnóstico de osteopetrosis. Se destacan hidrocefalia, retraso del desarrollo psicomotor, anopsia bilateral, fracturas reiteradas, osteomielitis maxilar bilateral crónica e hipoplasia medular. Consulta frecuentemente por episodios reiterados de diátesis hemorrágica (epistaxis y gingivorragia). Radiografías revelan aumento de la densidad ósea, deformidades y esclerosis ósea difusa. **Discusión:** Llama la atención la prolongada sobrevivencia de este paciente, mantenido con transfusiones de eritrocitos y plaquetas frente a cada episodio hemorrágico. **Conclusiones:** El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno evitarán alteraciones irreversibles, optimizando la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

**Palabras clave:** Osteopetrosis, displasia ósea, esclerosis ósea.

## Osteopetrosis: A case report in a 20 years old patient

### Summary

**Introduction:** Osteopetrosis refers to a group of bone diseases characterized by increased bone density due to osteoclast dysfunction. This leads to insufficient bone resorption, leading to increased bone density, generalized osteosclerosis, decreased bone strength and even bone marrow suppression. **Case report:** Man 20 years old,

history of consanguinity, diagnosed with osteopetrosis. Stands out hydrocephalus, psychomotor developmental delay, bilateral anopsia, repeated fractures, chronic bilateral maxillary osteomyelitis, and bone marrow hypoplasia. Frequently consult by repeated episodes of hemorrhagic diathesis (epistaxis and gingivorragia). X-rays revealed increased bone density, bone deformities and diffuse osteosclerosis. **Discussion:** Calls the attention the prolonged survival of this patient, maintained with red cell and platelets transfusions after each bleeding episode. **Conclusions:** Early diagnosis and prompt treatment prevent irreversible damage, optimizing quality of life of patients and their families.

**Key words:** Osteopetrosis, bone dysplasia, osteosclerosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Osteopetrosis (OPT) es un término descriptivo en referencia a un grupo de enfermedades óseas infrecuentes caracterizadas por un aumento de la densidad ósea en radiografías.<sup>(1)</sup> Corresponde a una displasia hereditaria ósea causada por una disfunción, ya sea en el desarrollo o en la función del osteoclasto,<sup>(2)</sup> llegando a identificarse mutaciones en al menos 10 genes en humanos. Puede ser heredada como una forma autosómica recesiva, dominante o ligada al cromosoma X, siendo la forma recesiva la de mayor severidad. Su amplio rango de presentación varía desde un inicio neonatal con complicaciones que comprometen la vida, como es el caso de la insuficiencia de la médula ósea en la OPT autosómica recesiva maligna, hasta hallazgos incidentales de OPT en radiografías, como en la osteopoikilosis. La disfunción osteoclástica lleva a una insuficiente resorción del cartílago calcificado, interfiriendo con la sustitución normal de hueso maduro, provocando un aumento en la densidad ósea, osteoesclerosis generalizada, disminución de la resistencia ósea y, en su forma más agresiva, supresión (por obliteración) de la actividad de la médula ósea.<sup>(3, 4)</sup> Se producen así huesos muy frágiles, determinando fracturas múltiples,

Correspondencia: Sergio Benavente C.  
Email: sabc@vtr.net

deformaciones y lesiones óseas irreversibles. Esta entidad afecta a uno de cada 200.000 niños, y se ha descrito una incidencia mayor en Costa Rica<sup>(5)</sup> y en ciertos países del Medio Oriente, especialmente donde la consanguinidad entre padres es común.

En función de las diferencias genéticas, clínicas y evolutivas, se distinguen los siguientes tipos de osteopetrosis:<sup>(1, 6)</sup>

**1) OPT autosómica recesiva (ARO):** Dentro de las variantes recesivas se encuentra la de tipo neonatal severa o “maligna”, que compromete la vida, manifestándose en los primeros meses y teniendo un pronóstico no mayor de 15 años. El aumento de la densidad ósea predispone a fracturas y osteomielitis; el crecimiento óseo longitudinal se deteriora, resultando en una disminución de la estatura; macrocefalia y abombamiento de la región craneofrontal explican una facies característica. Los cambios del cráneo y estrechamiento de canales óseos pueden llevar a estenosis de coanas, hidrocefalia, compresión de pares craneanos y, por ende, ceguera, sordera y parálisis facial. Son frecuentes también defectos en el desarrollo dentario y caries severas.<sup>(6-8)</sup> Los niños con ARO tienen riesgo de desarrollar hipocalcemia, convulsiones tetánicas e hiperparatiroidismo secundario. La supresión de la médula ósea es la complicación más severa, debido a expansión ósea anormal que lleva a pancitopenia y extensión secundaria de sitios de hematopoyesis extramedular, como hígado y bazo. Dentro de esta entidad existen otras variantes infrecuentes que sólo serán nombradas: ARO neuropática, ARO con acidosis tubular renal, ARO forma intermedia, OPT y síndrome de adhesión leucocitaria deficiente (LAD-III), pycnodysostosis y dysosteosclerosis.

**2) OPT autosómica dominante (ADO):** Dentro de las más frecuentes se encuentra la variante de inicio tardío o “enfermedad de Albers-Schönberg”.<sup>(3, 4)</sup> Comienza en la niñez tardía-adolescencia y se observa la típica imagen radiológica de “sándwich vertebral” o hueso sobre hueso (densas bandas escleróticas perpendiculares a las superficies vertebrales disciales). Las principales complicaciones son óseas (fracturas, escoliosis, osteoartritis de cadera, osteomielitis, especialmente mandibular en asociación con abscesos o caries dentales).<sup>(9)</sup> Compresiones de pares craneanos son infrecuentes. Otros tipos de ADO son: osteopoikilosis, melorheostosis con osteopoikilosis, osteomesopyknosis, osteoesclerosis tipo Stanescu.

**3) OPT ligada al cromosoma X:** Encontramos las variantes OPT con inmunodeficiencia y displasia ectodérmica (OLEDAID) y osteopatía congénita estriada que puede cursar con o sin esclerosis craneal. El hallazgo principal que se observa es estriación longitudinal en la

metáfisis de huesos largos, con un amplio rango de presentación clínica.

El diagnóstico de OPT es esencialmente radiológico, donde se observa: aumento en la densidad ósea (densidad marmórea), osteoesclerosis intensa (imagen de hueso dentro de hueso) con pérdida de la estructura ósea, y deformaciones, fusión ósea y artrosis.

Los diagnósticos diferenciales de osteoesclerosis primaria deben distinguirse de cuadros que cursan con osteoesclerosis secundaria, por ejemplo: fluorosis, envenenamiento por berilio, plomo o bismuto, enfermedad de Paget; y neoplasias (linfoma, metástasis óseas). Hay que destacar que se observa un aumento en la densidad ósea, no patológica, en radiografías de neonatos sanos. Una vez hecho el diagnóstico de OPT primaria, debe distinguirse de los diferentes subtipos para definir tratamiento y conocer su pronóstico.<sup>(1)</sup>

## 2. PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino, de 20 años de edad, procedente de Mendoza, Argentina. Diagnosticado de osteopetrosis a los seis meses de edad, es en esa oportunidad cuando llaman la atención el aumento del perímetro cefálico y la amplitud y consistencia aumentadas de las fontanelas. Sin antecedentes familiares de esta enfermedad, pero sí consanguinidad de los padres, que evoluciona con hidrocefalia, severo retraso del desarrollo psicomotor, atrofia de ambos nervios ópticos que determinó anopsia bilateral, daño parcial de la audición bilateral y, a nivel del aparato locomotor, retraso del crecimiento, fracturas reiteradas localizadas principalmente en huesos largos y un cuadro de osteomielitis maxilar bilateral crónica. La hipoplasia medular asociada a esta enfermedad, al presentarse en forma reiterada con episodios de diátesis hemorrágica, principalmente epistaxis y gingivorragia, constituyó el principal motivo de consulta.

En el examen físico actual se evidencian taquicardia, severa palidez de piel y mucosas; en el rostro resalta abombamiento frontal, con la nariz aplanada; a nivel ocular se encuentran exoftalmos con estrabismo divergente, hipertelorismo y nistagmus espontáneo. En la cavidad bucal se hallan múltiples malformaciones dentarias enclavadas sobre encías engrosadas y lengua parcialmente depapilada (Figuras 1 y 2).

El ápex cardíaco está desplazado hacia la línea axilar anterior, no se auscultan soplos y mantiene ritmo regular. El abdomen se encuentra distendido y se palpa hepatoesplenomegalia. Su postura es viciosa por las malformaciones originadas en la cicatrización de sus múlti-

ples fracturas y por la atrofia muscular asociada a estos prolongados períodos de reposo.

Su último hemograma, efectuado en el Servicio de Urgencia el 12/01/2010, reveló un hematocrito de 28,6%, hemoglobina de 9 g/dL, recuento de leucocitos de  $8,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  y un recuento de plaquetas de  $37 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Radiografías del paciente revelan un aumento generalizado de la densidad ósea, deformidades por desalineación, esclerosis ósea difusa y cardiomegalia (Figura 3).



Figura 1. Fotografía del paciente: se observan estatura corta, abombamiento frontal, exoftalmia y deformaciones óseas generalizadas.



Figura 2. Fotografía de la cara del paciente: se observan exoftalmia y abombamiento de la región frontal. Además de deformidades óseas en extremidades superiores.



Figura 3. Radiografía de tórax postero-anterior del paciente. Se ve aumento de la densidad ósea generalizada, principalmente en arcos costales, cuerpos vertebrales torácicos y lumbares, y deformaciones óseas de metáfisis y epífisis.

### 3. DISCUSIÓN

El paciente presentado tiene el antecedente de padres consanguíneos, sumado a variados elementos clínicos, de laboratorio e imágenes que son compatibles con el cuadro de OPT en la modalidad de transmisión autosómica recesiva en su forma grave.

Históricamente el tratamiento en estos casos ha sido paliativo. Se efectúan mayores aportes de vitamina D y parathormona, así como de fosfato más que de calcio para modificar el metabolismo óseo; se han usado eritropoyetina, factores estimuladores de crecimiento de colonias, incluso corticoides para estimular la hematopoyesis, con escasos resultados. En el último tiempo se ha demostrado que la terapia a largo plazo con interferón gamma 1-b aumenta la resorción ósea, la hematopoyesis y mejora la función leucocitaria. En este contexto llama la atención la prolongada sobrevivencia de este paciente, que con sus propias limitaciones y las de su familia nunca ha podido acceder al tratamiento con interferón gamma 1-b en su dosis habitual de  $100 \mu\text{g}$  subcutáneo tres veces por semana, por su elevado costo.<sup>(10)</sup> Pero se le ha mantenido con transfusiones de eritrocitos y plaquetas frente a cada episodio hemorrágico, obteniendo una respuesta favorable y mantenida en cada oportunidad. Esta condición podría ser explicada por un proceso de hematopoyesis extramedular evidenciada en la hepatoesplenomegalia que en el examen físico muestra. Cabe destacar que ha tolerado los episodios de reagudización de su cuadro de osteomielitis maxilar bilateral y las múltiples fracturas producto de caídas de baja energía que han terminado desalineadas pero cicatrizadas sin la necesidad de elementos de osteosíntesis.

El compromiso más severo es de sus órganos de los sentidos, su anopsia bilateral, que raramente se expresa de modo simultáneo en el tiempo, y su hipoacusia parcial que sólo permite una conducta expectante.

#### 4. CONCLUSIONES

El diagnóstico de OPT en los pacientes asintomáticos se debe plantear cada vez que una radiografía simple evidencie elementos de displasia ósea esclerosante. En la forma de presentación maligna, es el aumento del diámetro craneano, aumento en amplitud y consistencia de las fontanelas, el retraso del desarrollo psicomotor, la adopción de posturas viciosas o los hallazgos radiológicos característicos lo que alterará al pediatra.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno evitarán las alteraciones irreversibles en la densidad ósea y el mayor riesgo de fracturas múltiples que se derivan de ello y que, en número no despreciable, requieren de material de osteosíntesis. El evitar la obliteración del canal medular mantendrá o incrementará la función hematopoyética y la actividad leucocitaria, evitándose las severas secuelas neurológicas, optimizando la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

Se considera tratamiento curativo definitivo en el compromiso hematológico de la OPT autosómica recesiva el trasplante de médula ósea, el que debe ser realizado de manera precoz, especialmente antes de los dos años de edad para evitar complicaciones y obtener una mejoría significativa de la sintomatología de esta enfermedad.<sup>(11)</sup>

Para los diagnósticos diferenciales se considerarán cuadros como raquitismo neonatal, hipocalcemia persistente, hemólisis, pancitopenia y esplenomegalia, entre otros.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009 (Feb 20); 4:5.
2. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 2007 (Feb); 40(2):251-264.
3. Enrique Granados Sandoval, José Guadalupe Martínez Estrada, Rocío Zepeda Cianca, Agustín Trejo Pimentel, Claudia Sandoval González, Juan Carlos Barrón. Osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönberg): reporte de un caso y revisión clínica. *Rev Med Int Mex* 2007; 23(6):542-545.
4. Bénichou O, Cleiren E, Gram J, Bollerslev J, de Vernejoul MC, Van Hul W. Mapping of Autosomal Dominant Osteopetrosis Type II (Albers-Schönberg Disease) to Chromosome 16p13.3. *Am J Hum Genet* 2001; 69:647-654.
5. Porras O. Osteopetrosis. *Rev Méd Hosp Nac de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*. Costa Rica (v. 34 supl), San José 1999.

6. Superti-Furga A, Unger S. and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society: Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision. *Am J Med Genet (Part A)* 2007; 143A:1-18.
7. Maranda B, Chabot G, Décarie JC, Pata M, Azeddine B, Moreau A, Vacher J. Clinical and cellular manifestations of OSTM1-related infantile osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2008 (Feb); 23(2):296-300.
8. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, Lambert PR, Key LL Jr. Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol*. 2005 (Jul); 26(4):762-6.
9. Satomura K, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T, Tatehara S, Nagayama M. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007 (Jan); 36(1):86-93. [Epub 2006 Sep 29.]
10. Key LL, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR, Cure JK, Griffin PP, Ries WL. Long-Term Treatment of Osteopetrosis with Recombinant Human Interferon Gamma. *New Engl J Med* 1995 (Jun 15); 332:1594-9.
11. Gerritsen EJ, Vossen JM, Fasth A, Friedrich W, Morgan G, Padmos A, Vellodi A, Porras O, O'Meara A, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. Department of Pediatrics and Medical Statistics, University Hospital, Leiden, The Netherlands. *Journal Pediatr*. 1994 (Dec); 125(6 Pt 1):896-902.