

# OSTEOPETROSIS MALIGNA: A PROPÓSITO DE UN CASO

## MALIGN OSTEOPETROSIS: CASE REPORT

### OSTEOPETROSE MALIGNA: A PROPÓSITO DE UM CASO

TERESA RIZO DELGADO<sup>1</sup>, PAQUITA SÁNCHEZ MOGROVEJO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital del niño "Francisco de Ycaza Bustamante", Guayaquil, Ecuador

#### Resumen

La osteopetrosis, es una displasia ósea hereditaria ligada al cromosoma X, conocida también como enfermedad de los huesos de mármol o enfermedad de Albers Schonberg, poco frecuente y consiste en la alteración de la resorción ósea por una disminución del número o actividad de los osteoclastos impidiendo la formación correcta de la cavidad medular, como consecuencia existen alteraciones hematológicas, inmunológicas, aumento en la densidad y deformidades óseas muy característica; la forma más severa es la osteopetrosis infantil o maligna de carácter autosómica recesiva; su aparición es precoz en la primera infancia y se caracteriza por una grave insuficiencia de la médula ósea que suele tener un mal pronóstico; el diagnóstico se basa en la valoración clínica y la forma radiológica característica, es la imagen de hueso en el interior del hueso, es confirmada por pruebas genéticas que permiten comprender la historia natural, el tratamiento específico, el asesoramiento en los riesgos de recurrencia y diagnóstico prenatal en las formas graves. El objetivo principal de este artículo es presentar un caso clínico de osteopetrosis, que corresponde a una enfermedad poco frecuente con elevada morbimortalidad. Se presenta el caso clínico de un lactante menor masculino que ingresa por cuadro clínico respiratorio compatible con bronquiolitis; al examen físico llama la atención palidez generalizada, malformaciones craneofaciales, retraso psicomotriz; sus estudios radiográficos evidencian aumento de la densidad ósea imagen sugestiva de osteopetrosis, debido a la similitud clínica de la enfermedad de los huesos de mármol con algunos trastornos hematológicos e inmunológicos, se concluye que debería ser incluida como parte del diagnóstico diferencial, de manera que pueda tener diagnóstico y tratamiento temprano para mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

**PALABRAS CLAVE:** osteopetrosis, anemia, desnutrición, trastornos del neurodesarrollo.

#### Abstract

Osteopetrosis, is an inherited bone dysplasia linked to the X chromosome, also known as marble bone disease or Albers Schonberg disease. It's a rare disease that consists of an alteration of bone resorption due to a decrease in the number or activity of osteoclasts that interferes with the correct formation of the medullary cavity. As a consequence of this malfunction there are hematological, immunological alterations, an increase in density and very characteristic exterior deformities. The most severe form is Infantile or Malignant Osteopetrosis which has an autosomal recessive pattern, its appearance is early in the first childhood and is characterized by a severe insufficiency of the bone marrow that usually has a poor prognosis. The diagnosis is based on clinical assessment and the characteristic radiological form is the image of "the bone inside the bone". It is confirmed by genetic tests that allow understand the natural history, specific treatment and the risks of recurrence and can provide prenatal diagnosis in severe forms. The main objective of this article is to present a clinical case of Osteopetrosis, which corresponds to a rare disease with high morbidity and mortality. We present the clinical case of a young male infant who enters through a respiratory presentation compatible with bronchiolitis. The physical examination draws widespread pallor, craniofacial malformations and psychomotor delay, his radiographic studies showed an increase in bone density, a suggestive image of Osteopetrosis. Due to the clinical similarity of marble bone disease with some hematological and immunological disorders, we conclude that it should be included as part of the differential diagnosis, so that it can be detected and treated early to improve the quality of life of those present this disease

**KEYWORDS:** osteopetrosis, anemia, malnutrition, neurodevelopment.

#### Resumo

A osteopetrose, é uma displasia óssea hereditária ligada ao cromossomo X, também conhecida como doença do osso de mármore ou doença de Albers Schonberg, rara e envolve a alteração da reabsorção óssea por uma diminuição no número ou atividade dos osteoclastos, o que impede a correta formação da cavidade medular, como consequência há alterações hematológicas, imunológicas, aumento da densidade e deformidades ósseas muito características, a forma mais grave é a Osteopetrose infantil ou maligna de natureza autossômica recessiva, sua aparição é precoce no início da infância e é caracterizada por insuficiência grave da medula óssea que geralmente tem um mau prognóstico, o diagnóstico é baseado na avaliação clínica e a forma radiológica característica é a imagem óssea no interior do osso, confirmada por testes genéticos que permitem compreender a história natural, o tratamento específico, o aconselhamento sobre os riscos de recorrência e o diagnóstico pré-natal nas formas graves. O principal objetivo deste artigo é apresentar um caso clínico de Osteopetrose, que corresponde a uma doença rara, com alta morbimortalidade. Apresentamos o caso clínico de um lactente menor, do sexo masculino, internado por quadro respiratório compatível com bronquiolite e, ao exame físico, chama a atenção à palidez generalizada, malformações craniofaciais, atraso psicomotor, seus estudos radiográficos mostram um aumento na densidade óssea, sugestiva de Osteopetrose, devido à semelhança clínica da doença óssea do mármore com alguns distúrbios hematológicos e imunológicos, concluímos que deve ser incluído como parte do diagnóstico diferencial, de uma forma que possa ter diagnóstico e tratamento precoce para melhorar a qualidade de vida de quem a sofre.

**PALAVRAS-CHAVE:** osteopetrose, anemia, desnutrição, transtornos do neurodesenvolvimento.

RECIBIDO: 27/07/2015  
ACEPTADO: 15/08/2016

CORRESPONDENCIA: atrevet19@gmail.com  
DOI: <https://doi.org/10.23878/medicina.v20i3.636>

## INTRODUCCIÓN

La osteopetrosis fue descrita por primera vez en 1904 por el radiólogo Alemán Albers Schonberg; el término deriva de “osteo” palabra griega que significa hueso y de “petros” que significa piedra,<sup>1</sup> una afección hereditaria caracterizada por aumento de la densidad ósea, debido a la alteración de la reabsorción osteoclástica lo que conlleva a la fragilidad, deformación ósea, y posible aprisionamiento secundario de los canales medulares, causando insuficiencia hematopoyética, y deterioro del crecimiento.

La incidencia a nivel mundial se estima en 1 caso por cada 100.000 a 500.000 personas, siendo la osteopetrosis autosómica recesiva de 1 en 250.000 nacimientos y la osteopetrosis autosómica dominante de 1 por cada 20.000 nacimientos.<sup>2</sup>

La etiología no está totalmente definida muchas evidencias experimentales apuntan hacia un papel específico para el gen CLCN7<sup>3</sup> que codifica la subunidad alfa del canal de cloruro y el gen TCIRG1 que codifica la subunidad específica de la bomba de protones vacuolares la cual se asocia en el 50% de los casos con la forma grave recesiva.<sup>4</sup>

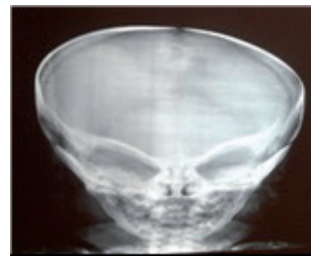
## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un lactante masculino de 9 meses de edad que debutó con tos seca esporádica, fiebre, dificultad respiratoria, por lo cual ingresa al hospital Francisco de Ycaza Bustamante; es producto de la primera gesta de madre de 21 años procedente de zona urbano marginal de la ciudad de Guayaquil (Ecuador), obtenido por parto eutócico simple sin antecedentes de hipoxia neonatal. Dentro de sus antecedentes patológicos personales presenta síndrome convulsivo desde los 3 meses de edad sin tratamiento médico, retraso psicomotriz, alimentado con leche de fórmula desde el nacimiento, inmunizaciones completas, hospitalizado a los 3 meses de edad por proceso gastroentérico crónico más desnutrición, con respecto a antecedentes patológicos familiares su madre sufre de retraso cognitivo intelectual sin causa determinada, abuela materna esquizofrénica en tratamiento.

Al examen físico se observa retraso psicomotor, presencia de macrocefalia, perímetro cefálico 46cm, fontanelas amplias, tensas, frente prominente, hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo divergente, tórax simétrico, retracciones intercostales bajas, campos pulmonares sibilantes bilaterales, ruidos cardiacos rítmicos,

abdomen distendido, esplenomegalia de 2cm y hepatomegalia 3cm por debajo del reborde costal, extremidades hipotónicas. Índice peso edad (IP/E) < percentil 3; índice peso talla (IP/T) < percentil 3; déficit ponderal (DCP) 34%. A las 24 horas de hospitalización presenta crisis de ausencia de 1 minuto de duración acompañado de nistagmus que se repite en varias ocasiones.

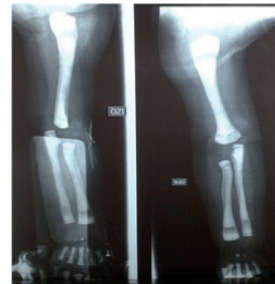
Exámenes de laboratorio reportan anemia microcítica normocrómica, lactato deshidrogenasa y pruebas hepáticas alteradas, parathormona y calcio normal, en radiografía anteroposterior de cráneo se observa típica imagen de antifaz (Figura 1) y en la de huesos largos hiperdensidad ósea (Figura 2 y 3) características de osteopetrosis, tomografía de cerebro reporta atrofia cortical, leve dilatación ventricular y mastoides no neummatizadas.



**Figura 1.** Radiografía anteroposterior de cráneo, en la que se observa aumento de la densidad ósea. Típica imagen en antifaz.



**Figura 2.** Radiografía anteroposterior, bilateral de fémur, en la que se observa, hiperdensidad bilateral de fémures, imagen en matriz de Erlenmeyer.



**Figura 3.** Radiografía anteroposterior de extremidades inferiores. Se observa hiperdensidad de los huesos largos, metafisis raquílicas ensanchadas, como porras, también llamadas «deformidad en matriz» de Erlenmeyer

Examen genético reporta cariotipo 46XY, estudio citológico de médula ósea con hipoplasia medular leve, recibe como tratamiento soporte nutricional, vitamina D, eritropoyetina, corticoides, presenta mejoría clínica por lo cual es dado de alta a los dos meses de hospitalización, con seguimiento por consulta externa del servicio de Hematología proponiéndose a progenitores su ingreso al programa de trasplante medular,<sup>5</sup> por lo cual el paciente se encuentra en busca de un donante compatible; este tratamiento se emplea para las formas más graves asociadas con insuficiencia medular, ofreciendo una mejor supervivencia a largo plazo; sin embargo tiene un enfoque limitado por la dificultad de encontrar

un donante compatible, las complicaciones que conlleva la inmunosupresión y la posibilidad de una reacción de injerto contra huésped.<sup>6</sup>

Actualmente debido a la anemia persistente y desnutrición proteico-calórica se encuentra recibiendo soporte nutricional y administración semanal de eritropoyetina para evitar el uso de hemoderivados.

## DISCUSIÓN

El concepto de osteopetrosis agrupa un conjunto de enfermedades óseas caracterizadas por aumento de la densidad radiográfica, debido a una disfunción osteoclástica,<sup>7</sup> incapacitándolos para una resorción ósea normal y alterando su capacidad de remodelación durante el crecimiento,<sup>8</sup> denominada también enfermedad marmórea de los huesos, las manifestaciones que presentan los pacientes con osteopetrosis son muy variables y directamente proporcionales al grado de disfunción de los osteoclastos; la forma clásica se manifiesta con opresión medular, que conlleva anemia, trombocitopenia y complicaciones infecciosas graves, frecuentemente fatales durante la infancia, esto a diferencia de las formas menos severas, que cursan con un espectro muy variable de presentaciones clínicas, dentro de las que destacan malformaciones y fracturas frecuentes debido a fragilidad anormal en los huesos.<sup>9</sup>

En relación a su clasificación se han definido 3 formas clínicas de osteopetrosis, identificándose en función a la edad y las características clínicas: (Tabla 1)

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE OSTEOPETROSIS (JOURNAL OF THE ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS VOL 7, N°1 JANUARY 2008)<sup>8</sup>**

CARACTERÍSTICA	APARICION EN EL ADULTO	INFANTIL O MALIGNA	INTERMEDIO
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Genes	CLCN7	RC1RG1	CLCN7 ACII
Insuficiencia de la medula ósea	Ninguno	Grave	Ninguno
Pronóstico	Bueno	Pobre	Pobre
Diagnóstico	Incidental	Antes del año de edad	No aplicable

La osteopetrosis infantil o maligna se caracteriza por un retraso en el desarrollo psicomotriz y la aparición de defectos óseos como los presentados a nivel de la mastoides y senos paranasales provocando congestión nasal, además de proptosis,

hidrocefalea, pancitopenia, equimosis, estatura baja, abombamiento frontal, macrocefalea, nistagmus, hepatoesplenomegalia,<sup>10</sup> la hiperostosis ocupa la cavidad medular, produciendo anemia, trombocitopenia, hematopoyesis extramedular, acompañado de una gran hepatoesplenomegalia características presentes en el paciente.

El diagnóstico se basa en datos clínicos, radiológicos y hallazgos de laboratorio que incluyen: hormona paratiroidea y fosfatasa ácida aumentada, hipocalcemia debido al aumento de osteoclastos defectuosos, el examen genético consiste en la detección de mutaciones y lesiones de los genes CLCN7, RC1RG1,<sup>11</sup> el cual permite el asesoramiento genético, histológicamente se observa el hueso reticular e islas de cartílago calcificado (hueso dentro de un hueso maduro), por cada una de estas características presentes en la primera etapa de la vida, el paciente fue diagnosticado como portador de la enfermedad de osteopetrosis maligna u infantil.

Los signos radiográficos patognomónicos de la osteopetrosis son: esclerosis generalizada, incremento homogéneo de la densidad de todos los huesos con ausencia de una evidente diferenciación córtico-medular; esta condensación ofrece en las radiografías anteroposteriores de cráneo la imagen de cráneo en antifaz<sup>12</sup> (Figura 1), a nivel de la columna se aprecia aumento de la densidad en las márgenes superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales con densidad central normal (aspectos en sándwich)<sup>12</sup> (figura 4), en los huesos tubulares existe hiperdensidades uniformes con desaparición del canal medular y suele existir ensanchamiento a nivel de las metafisis proximales y distales (imágenes en pila de monedas), pese a la hipercondensación ósea los huesos son frágiles y tienden a la fractura; el paciente muestra las imágenes características, a nivel de huesos largos las metafisis raquílicas ensanchadas como porras, también llamadas «deformidad en matraz» de Erlenmeyer (Figura 3).

El soporte nutricional es importante para mejorar el crecimiento del paciente, el cual debe ser deficiente en calcio teniendo la precaución de hipocalcemia y raquitismo; la vitamina D<sup>12</sup> ayuda a los osteoclastos latentes al estimular la reabsorción ósea, existiendo una modesta mejoría clínica que no es sostenida después de interrumpir la terapia. Una de las alteraciones más importantes y de gran influencia en la supervivencia del paciente,

son los problemas inmunológicos, que están dados por una alteración en la producción de superóxidos por los neutrófilos, ya que éstos y los osteoclastos derivan de la misma célula madre; ocasionando infecciones recurrentes y en ocasiones fulminantes,<sup>5</sup> lo cual no se ha manifestado aún en el paciente, pero probablemente sea un factor determinante a futuro.

La eritropoyetina y los corticoides son utilizados en el paciente como tratamiento para corregir la anemia, estimulando la reabsorción ósea, aumentando la masa de glóbulos rojos y plaquetas, pero no logran mejorar la masa ósea debido a que reduce la destrucción del sistema reticuloendotelial. Los inmunomoduladores como el interferón gamma producen beneficios a largo plazo,<sup>9</sup> mejoran la parte hematológica estimulando la función leucocitaria y disminuyendo en gran medida la presencia de nuevas infecciones; el tratamiento quirúrgico es necesario sobre todo cuando se encuentra ante la presencia de fracturas, el trasplante de médula ósea puede curar la insuficiencia medular y las anomalías metabólicas en aquellos pacientes en los que la enfermedad surge de un defecto intrínseco de los osteoclastos.<sup>13</sup>

Basado en las características craneofaciales, signos de compensación eritropoyética extramedular y exámenes complementarios, se concluye que se trata de una osteopetrosis infantil o maligna diagnosticada en una etapa temprana de su vida, diferenciándose de otros trastornos óseos esclerosantes por la presencia de DHL aumentada, antecedentes de procesos respiratorios a repetición concordando con los problemas inmunológicos característicos de la osteopetrosis.<sup>12</sup>

### CONCLUSIONES

La osteopetrosis infantil o maligna es una enfermedad poco frecuente de diagnóstico casual; su cuadro clínico puede simular otras enfermedades hematológicas; la evolución natural es progresiva y fatal con muerte en la primera década de la vida, como consecuencia de la inmunodeficiencia producida por las alteraciones de monocitos, neutrófilos y una disminución de actividad de las células natural killer, predisponiendo a mayor riesgo de infecciones, la mayoría de los pacientes descritos presentan anemias severas con necesidad de hemoderivados.<sup>14</sup>

Los tratamientos en su mayoría ha sido sintomático como soporte hematológico mediante transfusiones y esplenectomía o dirigidos a inducir la reabsorción ósea utilizando hormona paratiroidea, vitamina D, calcitriol y corticoides presentando mejoría la cual desaparece al suspender el tratamiento.<sup>15</sup>

Actualmente el uso de Interferon Gama Recombinante, mejora la función de los osteoclastos pero hasta el momento, la única opción curativa es el trasplante alogénico de médula ósea, con mejores resultados en niños menores de 2 años disminuyendo considerablemente complicaciones peritransplante<sup>16</sup> y el daño neurológico, mejorando la calidad de vida del paciente.

Por todo lo antes mencionado se debe tener presente este tipo de patología dentro del diagnóstico diferencial debido a que el tratamiento temprano mejora la sobrevida del paciente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zornitza Stark, Ravi Savarirayan. Osteopetrosis. (Orphanet Journal of Rare Diseases. 2009; 4 (5):1-12.
2. Elahe Tohidi, Ali Bagherpour. Clinicoradiological Findings of Benign Osteopetrosis: Report of Two New Cases. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect. 2012; 6 (4):152-7.
3. Chun Wang, Hao Zhang, Jin-Wei He. The Virulence Gene and Clinical Phenotypes of Osteopetrosis in the Chinese Population: Six Novel Mutations of the CLCN7 Gene in Twelve Osteopetrosis Families. J Bone Min Metab 2012. 30:338-48.
4. Hao Deng, PhD, Dan He, MS. Novel CLCN7 mutation identified in a Han Chinese family with autosomal dominant osteopetrosis-2. Mol Pain. 2016;12:1-7.
5. Dr. Luigi Rampoldi Orbegoso, Dr. Rómulo Puga M. Osteopetrosis: reporte de un caso clínico. Rev Peru Pediatría. 205d. C.;Septiembre-Diciembre 2015:45-8.
6. Sahil Jain, Vineeta Pande, Geeta RKarambelkar, arad R. Infantile malignant osteopetrosis: A case report of three siblings. 2013. 6:184-7.
7. Cristobo Bravo T, Rodríguez Télles S, Di Vasto Cuellar G, González Cuesta N, Morell Amarales I. Osteopetrosis marmórea: reporte de un caso con esta rara enfermedad. Rev Arch Méd Camagüey. octubre de 2015;19(5):495-503.
8. María del Rocío Iñiguez-Rodríguez, Jorge Vázquez-Lamadrid. Osteopetrosis, la enfermedad de la vértebra sándwich: a propósito de un caso. medigraphic. 2014;59(4):285-90.
9. Patricia Mejía Osunalela, Jesús Santos-Guzmán Villela, Luis Villela. Osteopetrosis, calcificación más allá

- del sistema óseo. Reporte de un caso. 2012. 116 Bol Med Hosp Infant Mex:116-20.
10. M.A. Raya Jiménez, J.M. Sequí Canet, M. Sifre Aranda. Osteopetrosis infantil maligna: utilidad del diagnóstico molecular. *Pediatr Barc Elsevier Esp.* 2011; 75(4):281-93.
  11. Alessandra Pangrazio, Barbara Cassani, Matteo M Guerrini. RANK-Dependent Autosomal Recessive Osteopetrosis: Characterization of Five New Cases With Novel Mutations. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(2):342-351.
  12. Vento Q, María H, Infante F, Marlene S, González Rodríguez Y. Enfermedad de Albert-Schonberg: presentación de un caso. *Rev Médica Electrónica.* 2012;34(5):599-605.
  13. Merve Usta, MD, Seda Geylani Gulec, MD, Serap Karaman, MD. A Case Report of Malignant Infantile Osteopetrosis. *Iran J Pediatr.* de 2012;22(3):421-4.
  14. MsC Beatriz O. de la Uz Ruesga, Dr. Inocente Rodríguez Reyes. Osteopetrosis. *MEDISAN* 2008. 12.
  15. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood.* 2015, 126(2):270-6.
  16. Askmyr MK1, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(6):597-609.