

Osteopetrosis, la enfermedad de la vértebra sándwich: a propósito de un caso

María del Rocío Iñiguez-Rodríguez,* Jorge Vázquez-Lamadrid*

RESUMEN

La osteopetrosis es una rara enfermedad genética caracterizada por esclerosis del esqueleto resultado de la ausencia o mal funcionamiento de los osteoclastos. Han sido reconocidas tres formas distintas de la enfermedad: la osteopetrosis autosómica recesiva infantil en sus formas maligna e intermedia y la osteopetrosis autosómica dominante o del adulto tipo I y tipo II, que constituye la más común. La osteopetrosis autosómica dominante usualmente es descubierta de forma tardía y tiene manifestaciones menos severas. El objetivo de este reporte de caso es presentar las características clínicas y radiográficas de una paciente de 38 años con osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

Palabras clave: Enfermedad de Albers-Schönberg, osteopetrosis autosómica recesiva, osteopetrosis autosómica dominante.

Nivel de evidencia: IV.

Osteopetrosis, the sandwich vertebra disease: Report of a case

ABSTRACT

Osteopetrosis is a rare inherited genetic disease characterized by sclerosis of the skeleton caused by the absence or malfunction of osteoclasts. Three distinct forms of the disease have been recognized: the infantile autosomal recessive osteopetrosis, the malignant and the intermediate forms, and adult/autosomal dominant osteopetrosis, type I and type II, the latter being the most common. The autosomal dominant osteopetrosis is usually discovered later in life and has a less severe manifestation. The aim of this case report is to present the clinical and radiographic features of a 38-year-old female patient with autosomal dominant osteopetrosis type II.

Key words: Albers-Schönberg disease, autosomal recessive osteopetrosis, autosomal dominant osteopetrosis.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

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 osteoclastos¹ que les incapacita para la resorción ósea y cartilaginosa, formándose huesos más densos pero más frágiles.² 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 1904.¹ El término osteopetrosis es derivado de la palabra griega *osteo*, que significa «hueso», y *petros*, que significa «piedra», término acuñado por Karshner en 1926.³ La incidencia estimada de la enfermedad es de 1 en 100,000-500,000 de la población,³ con una incidencia particularmente elevada en Costa Rica, de 3.4 en 100,000 de la forma maligna.¹

La enfermedad ha sido reportada en tres formas clínicas:⁴ la forma maligna infantil –con pobre pronóstico y herencia autosómico recesiva–,⁵ la osteopetrosis benigna o del adulto –con herencia autosómico dominante, que muestra síntomas leves– y⁶ la forma intermedia autosómica recesiva –con manifestacio-

* Departamento de Radiología e Imagen «Adán Pitol Croda». Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México, D.F., y Departamento de Radiología e Imagen Molecular. The American British Cowdray Medical Center. México, D.F.

Recibido para publicación: 04/09/2014. Aceptado: 13/11/2014.

Correspondencia: María del Rocío Iñiguez Rodríguez

The American British Cowdray Medical Center.

Av. Carlos Graef Fernández No. 154 Col. Tlaxala, Cuajimalpa, 05300 México, D.F.

Teléfono: 11 03 16 00.

Departamento de Radiología e Imagen Molecular..

E-mail: iniguezrocio@hotmail.com

Abreviaturas:

LRP5 = Lipoprotein receptor-related protein 5.

TCMH = Trasplante de células madre hematopoyéticas.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

nes clínicas similares a la forma maligna y menor incidencia.¹ La osteopetrosis autosómica dominante o del adulto tiene dos variantes fenotípicas distintas con base en las diferencias clínicas y radiológicas, que incluyen la tipo I y la tipo II.⁷ En el tipo I, la esclerosis del cráneo afecta mayoritariamente a la bóveda craneal, la columna no muestra mucha esclerosis y el índice de fracturas es bajo. Sin embargo, los pacientes con el tipo II muestran una esclerosis más pronunciada de la base del cráneo, mayor índice de fracturas, pero la compresión nerviosa es rara, a diferencia de la tipo I.³

Debido a que los casos reportados son escasos, el objetivo de este trabajo es demostrar los hallazgos clínico-radiológicos asociados a la osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 38 años con historia de dolor óseo y artralgias en extremidades inferiores de 2.5 años de evolución, antecedente de colocación de prótesis de cadera derecha por artrosis. No tiene historia médica de fracturas o infecciones óseas; desconoce enfermedades genéticas en sus antecedentes heredo-familiares. A la exploración física, con signos vitales normales, habitus mesomórfico, peso 54 kg y talla de 50 cm. Presenta marcha antiálgica auxiliada con bastón desde hace seis meses aproximadamente; hay importante limitación de los arcos de movimiento en cadera, sin dolor a la palpación, sin deformidades aparentes; los reflejos osteotendinosos son normales, al igual que la fuerza. El resto de la exploración neurológica es normal. Hay ausencia de algunas piezas dentarias. En tórax y abdomen, no existe anormalidad. Los estudios de laboratorio mostraron Hb de 10.5 g/dL, leucocitos 6.5 k/uL y conteo plaquetario de 170 k/uL; la función renal y los electrolitos séricos se encontraban dentro de los límites de la normalidad (creatinina 0.7 mg/dL, sodio 137 mEq/L y potasio de 3.8 mEq/L). Las pruebas de función hepática fueron normales, mientras que el calcio sérico fue de 8.8 mg/dL y el fósforo sérico de 3 mg/dL. Se realiza inicialmente radiografía de pelvis (*Figura 1*), en donde se observa la prótesis de la cadera derecha, además de un incremento de la densidad ósea de forma difusa; los huesos iliacos contienen arcos convexas de hueso esclerótico, lo cual se conoce como imagen de «hueso dentro de hueso». Debido a estos hallazgos, se realiza un examen general de huesos que incluye cráneo, extremidades y columna vertebral completa, los cuales también muestran un incremento en la densidad



Figura 1. Osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Pelvis. Radiografía convencional. Proyección AP de pelvis que muestra arcos convexas de hueso esclerótico intercalado con líneas radiolúcidas, imagen con aspecto de «hueso dentro de hueso o endohueso» (cabezas de flechas).

ósea de manera difusa. La radiografía lateral de cráneo revela engrosamiento de la tabla interna y externa de la cortical y ensanchamiento del espacio del diploe. Los huesos largos denotan deformidad, además de líneas escleróticas resultado de alteraciones de la osificación; los fémures muestran engrosamiento de las corticales con obliteración del espacio medular (*Figura 2*). La columna dorsal y lumbar presenta importante esclerosis de los platillos vertebrales superiores e inferiores, con aspecto conocido como «vértebra sándwich» (*Figura 3*). Considerando la historia, los hallazgos clínicos, laboratoriales y radiográficos de la paciente, su diagnóstico final fue osteopetrosis autosómico dominante tipo II.

DISCUSIÓN

La osteopetrosis es una familia de enfermedades óseas caracterizada por alteración de la reabsorción ósea y falla en los osteoclastos. Fue identificada por el radiólogo Albers-Schönberg en 1904 y descrita como «la enfermedad de los huesos de sable» debido a la intensa esclerosis del esqueleto.^{4,5} La osteopetrosis se produce por una alteración funcional en los osteoclastos, incapacitándolos para una resorción ósea normal y alterando su capacidad de remodelación durante el crecimiento.⁶

La osteopetrosis está clasificada en tres formas^{4,5} con base en la herencia, edad de comienzo, severidad y características secundarias: la osteopetrosis auto-

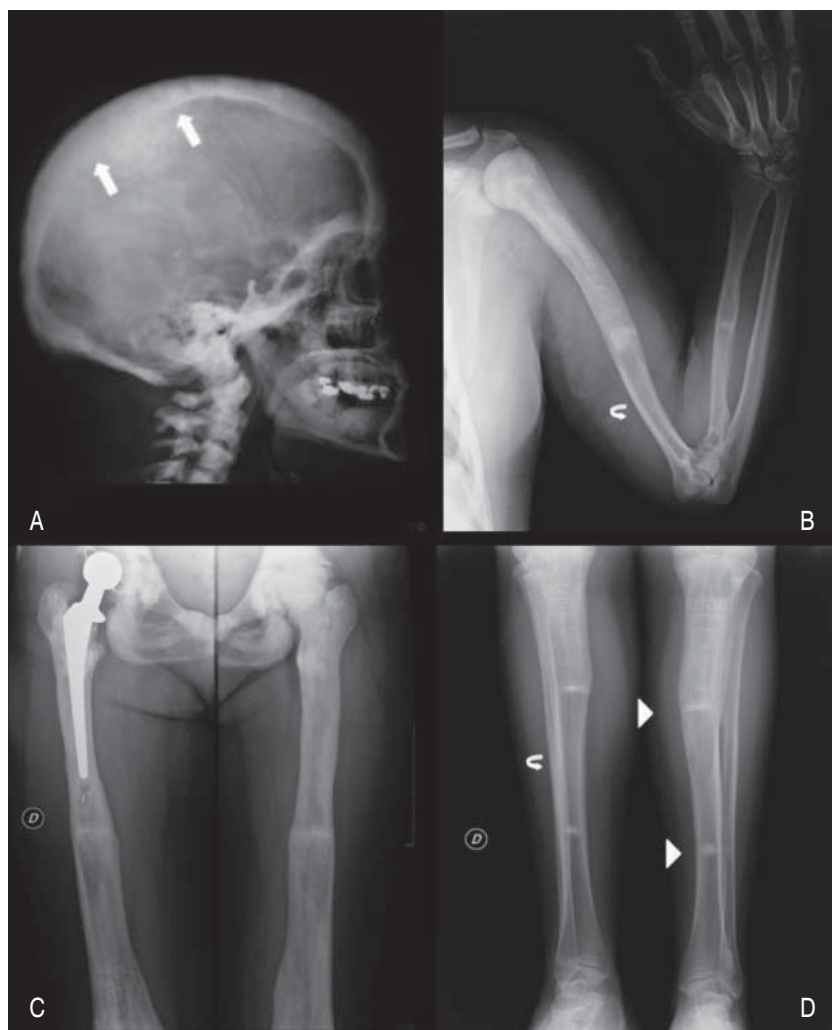


Figura 2.

Osteopetrosis autosómica dominante.

Radiografías convencionales. A) Vista lateral de cráneo que denota importante esclerosis de toda la calota ósea (flechas rectas). *B)* Vista anteroposterior (AP) de extremidad torácica izquierda que muestra deformidad convexa del húmero y esclerosis de la cortical, lo cual también se evidencia en las proyecciones AP de extremidades pélvicas. *C-D)* Existen múltiples líneas radiopacas en ambos fémures y tibias que representan defectos de la osificación (cabezas de flechas).

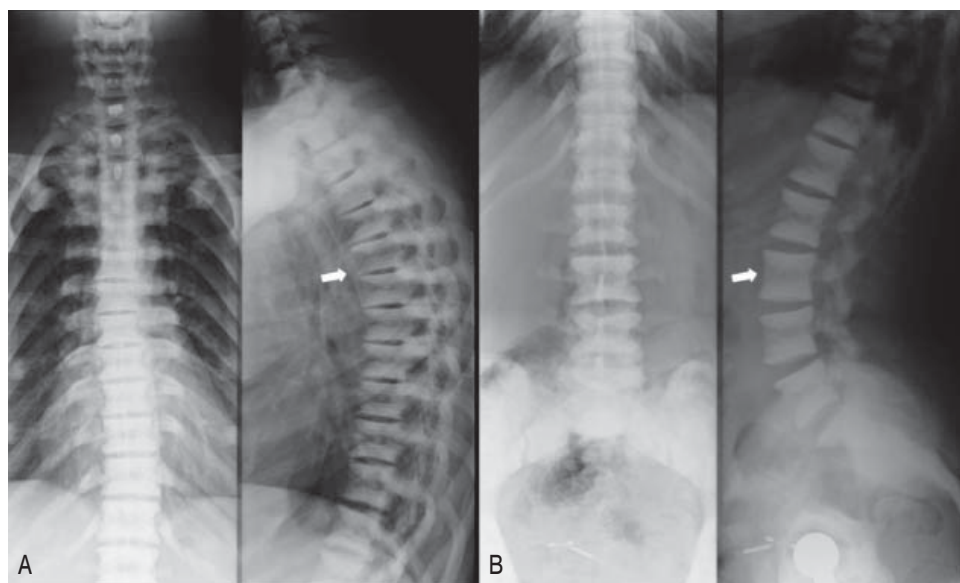


Figura 3.

Osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Columna.

Columna. Radiografías convencionales. A-B) Proyecciones AP y lateral de columna dorsal y lumbosacra. Existe importante esclerosis en la porción superior e inferior de los cuerpos vertebrales que produce aspecto de «vértebra sándwich», imagen característica (flechas).

sómico recesiva, también conocida como «osteopetrosis infantil»,⁵ que tiene el curso más severo y es más frecuente en algunos grupos étnicos, como los habitantes de Costa Rica,¹ muestra dos formas: una más severa y otra con severidad intermedia; la tercera es la forma autosómico dominante, que constituye la más común, muestra un curso moderado y frecuentemente es observada en adultos, es denominada «enfermedad de Albers-Schönberg» y se presenta con un curso extremadamente heterogéneo, de asintomático a raramente fatal.⁴

En la última década, son múltiples los estudios que investigan los diferentes genes implicados en el desarrollo de la osteopetrosis. En el 2010, el grupo de nosología y clasificación de las enfermedades esqueléticas genéticas⁸ dividió la osteopetrosis autosómico recesiva en subtipos 1 al 7 según la alteración genética involucrada, mientras que la osteopetrosis autosómico dominante se divide en dos subtipos, 1 y 2.²

Son diferentes los genes que intervienen en la forma con herencia autosómica recesiva; por ejemplo, los genes TCIRG1 y CLCN7 (constituyen el subtipo 1 y 4, respectivamente) se asocian con la osteopetrosis maligna, que junto con los genes RANKL (subtipo 2), RANK (subtipo 7) y OSTM1 (subtipo 5) causan el 75% de las osteopetrosis malignas. El gen que codifica la anhidrasa carbónica II se ha asociado con la osteopetrosis recesiva con acidosis tubular renal (subtipo 3).

El gen *lipoprotein receptor-related protein 5* (LRP5) se asocia como posible causante de la enfermedad con herencia dominante tipo I.⁹ El gen LRP5 se localiza en el cromosoma 11q12-13 y codifica una proteína expresada por los osteoblastos, cuyas mutaciones alteran la función de los mismos, disminuyendo o aumentando la densidad ósea (principalmente en cráneo y columna). Existen descritos 13 polimorfismos diferentes codificados en la región del gen y seis mutaciones diferentes en los exones 2, 3 y 4 causantes de la forma de osteopetrosis autosómico dominante en diversas familias.¹⁰ Recientemente se ha descrito la primera delección monoalélica en el exón 3 del gen LRP5, con aumento de su función, causante de la osteopetrosis.¹¹

En el 2001, varios estudios empiezan a relacionar la osteopetrosis autosómico dominante tipo II con una mutación en el gen CLCN7 del cromosoma 16p13.3, que codifica el canal 7 de cloro; en la actualidad, se considera que este gen es causante de la enfermedad autosómico dominante tipo II, ya que está reportado en el 78% de los pacientes aproximadamente. Cleiren y colaboradores reportaron siete mutaciones distintas en el gen CLCN7.¹²

La osteopetrosis autosómica recesiva se diagnostica tempranamente posterior al nacimiento o dentro del primer año de vida con síntomas severos de remodelamiento óseo anormal y daño neurológico. Las deficiencias hematológicas también están presentes y son resultado de la disminución del espacio de la médula ósea; incluyen anemia y pancitopenia.⁵ Eventualmente, la hematopoyesis extramedular es incapaz de compensar la reducción de la producción de glóbulos rojos, lo que resulta en hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo y hemólisis.^{5,13} Aproximadamente 75% de los pacientes sin tratamiento mueren alrededor de los cuatro años como consecuencia de infecciones recurrentes como osteomielitis y pancitopenia.¹⁴ La forma intermedia se caracteriza por osteomielitis, anormalidades dentales y baja estatura; su curso es menos severo y su expectativa de vida mucho mayor.¹⁴

La forma dominante de osteopetrosis tiene un fenotipo retardado; el tipo II es el más común, con una prevalencia estimada de 1 en 20,000 nacimientos. Se ha descrito en pacientes entre los 3 y 63 años; la incidencia reportada por sexo es similar. La mayoría de los individuos con osteopetrosis autosómico dominante tipo II tienen un familiar afectado, aunque en nuestro caso, la historia familiar era incierta. Sus manifestaciones clínicas son extremadamente heterogéneas; frecuentemente, los pacientes están asintomáticos y el diagnóstico se realiza por examinación radiográfica incidental,^{14,15} lo cual se ha reportado entre un 20-40% de los casos,¹⁶ aunque puede mostrar diferentes manifestaciones, frecuentemente óseas y hematológicas; las manifestaciones óseas son dominadas por las fracturas en los huesos largos, que ocurren en el 84% de los casos, siendo la fractura de fémur la más común.¹⁷ El promedio es de 4.4 en fracturas. En nuestro caso, la paciente no tenía antecedentes de fracturas previas; sin embargo, los hallazgos radiológicos sí mostraron estigmas de fracturas antiguas. Otras manifestaciones incluyen osteoartritis de cadera, como en el caso de nuestra paciente. En los huesos, el pobre riego sanguíneo debido a la obliteración de la médula predispone a infección; la osteomielitis mandibular es frecuentemente reportada en los casos de osteopetrosis autosómico dominante tipo II.¹

Entre las alteraciones dentales reportadas se incluyen la erupción dental retardada debido a la alteración en la resorción ósea alveolar por alteración en los osteoclastos, hipodoncia, dientes malformados, caries múltiples, displasias del esmalte e hiperementosis.

Las alteraciones visuales y el involucro del sistema nervioso central son raros en la osteopetrosis autosómico dominante tipo II. La pérdida visual ha sido reportada entre 5 y 19% de las series en la literatura. Nuestra paciente no muestra ningún síntoma neurológico.¹⁷

La osteopetrosis constituye también una causa rara de anemia normocítica normocrómica, hallazgo más frecuentemente observado en la osteopetrosis autosómico dominante; los pacientes también pueden presentar trombocitopenia.¹⁸ La anemia fue la única anormalidad laboratorial evidente en nuestra paciente, aunque también se realizaron pruebas de función renal, hepática, calcio sérico y fósforo, que resultaron en límites normales.

También los hallazgos radiológicos distinguen la osteopetrosis autosómico tipo I de la II.^{14,15} El tipo I se caracteriza por pronunciada esclerosis del cráneo entero, siendo más evidente en la bóveda del cráneo;^{15,19} por otro lado, la columna vertebral no muestra mucha esclerosis y puede existir compresión de nervios craneales; mientras que en la tipo II, existe esclerosis más pronunciada en la base del cráneo y un engrosamiento de las plataformas de las vértebras –conocido como «vértebra sándwich» o «espina de Rugger Jersey»– y pronunciada esclerosis de la pelvis.^{15,19}

El examen genético debe ser usado para confirmar el diagnóstico y diferenciar entre los diferentes subtipos de osteopetrosis, además de ofrecer información sobre el pronóstico, la probabilidad de respuesta al tratamiento y el riesgo de recurrencia.^{1,3,7}

El diagnóstico diferencial debe incluir otras displasias esqueléticas, como displasia craneometáfisaria, picnodisostosis, melorheostosis, osteopoikilosis y osteopatía estriada.³

Actualmente, no existe tratamiento efectivo para la osteopetrosis; sin embargo, se realiza trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) sólo en las formas severas.^{4,15} El trasplante reemplaza los osteoclastos anormales con células normales y debe ser realizado de forma temprana antes de que exista un daño neurológico irreversible.

Para pacientes con osteopetrosis de forma benigna no existe tratamiento efectivo; el tratamiento son grandes cuidados de soporte y vigilancia multidisciplinaria preventiva. Las fracturas y osteoartritis son comunes y requieren de tratamiento por un cirujano ortopédico experimentado debido a la debilidad ósea y a la relativa frecuencia de complicaciones secundarias, tales como la no consolidación de fracturas y osteomielitis. Una adecuada vigilancia e higiene bucal también son importantes.

El consejo genético es crucial. El diagnóstico temprano posterior al nacimiento en familias con formas recesivas puede ser posible realizando radiografías, lo que permite realizar el TCMH antes de los tres meses con el objetivo de disminuir los síntomas neurológicos.^{20,21}

En nuestra paciente, el tratamiento consistió en manejo del dolor lumbar con analgesia, y fue seguida por seis meses, durante los cuales no presentó ninguna complicación asociada.

CONCLUSIÓN

La osteopetrosis es una enfermedad rara que muestra dos espectros principales de la enfermedad, la autosómica recesiva –que constituye la forma grave de la enfermedad, se diagnostica tempranamente posterior al nacimiento o dentro del primer año de vida con manifestaciones severas– y la forma dominante de osteopetrosis –siendo la más frecuente la tipo II, que presenta síntomas leves y frecuentemente tiene un diagnóstico tardío, por lo que una investigación clínica y radiográfica apropiada es esencial para su diagnóstico–. La osteopetrosis autosómico dominante tipo II debe ser sospechada en pacientes con fracturas patológicas, anemia leve u osteomielitis, aunque muchas veces son asintomáticos y el diagnóstico se realiza por exanimación radiográfica incidental. El seguimiento estrecho y multidisciplinario de estos pacientes debe ser realizado para prevenir sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kant P, Sharda N, Bhowate RR. Clinical and radiological findings of autosomal dominant osteopetrosis type II: a case report. *Case Rep Den.* 2013; 2013: 707343.
2. Janer E, de Arriba A, García J, Ferrer M, Sánchez J, Labarta J. Autosomal dominant osteopetrosis: a presentation of 3 cases and a new gene mutation. *An Pediatr (Barc).* 2014; pii:S1695-4033(14)00162-3.
3. Tohidi E, Bagherpour A. Clinicoradiological findings of benign osteopetrosis: report of two new cases. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect.* 2012; 6 (4): 152-157.
4. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone.* 2008; 42 (1): 19-29.
5. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int.* 2005; 7 (5): 263-274.
6. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2004; 351 (27): 2839-2849.
7. Aslan A, Baykal YB, Uysal E, Atay T, Kirdemir V, Baydar ML et al. Surgical treatment of osteopetrosis-related femoral fractures: two case reports and literature review. *Case Rep Orthop.* 2014; 2014: 891963.

8. Warman ML, Cornier V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011; 155 (5): 943-968.
9. Segovia S, Neutzsky AV, Sorensen MG, Christiansen C, Bollerslev J, Karsdal MA et al. Advances in osteoclast biology resulting from the study of osteopetrotic mutations. *Hum Genet*. 2009; 124 (6): 561-577.
10. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Benichou O, Scopelliti D et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (3): 763-771.
11. Pangrazio A, Boudin E, Piters E, Damante G, Lo Laconco N, Delia AV et al. Identification of the first deletion in the LRP5 gene in a patient with autosomal dominant osteopetrosis type 1. *Bone*. 2011; 49 (3): 568-571.
12. Rashid BM, Rashid NG, Schulz A, Lahr G, Nore BF. A novel missense mutation in the CLCN7 gene linked to benign autosomal dominant osteopetrosis: a case series. *J Med Case Rep*. 2013; 7 (9): 7.
13. Rao PT, V S, T P G, Harsha S. Infantile or malignant osteopetrosis: case report of two siblings. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (8): 1759-1760.
14. Senel K, Ugur M, Erdal A, Ozdemir H. Type II autosomal dominant osteopetrosis. *Rheumatol Int*. 2002; 22 (3): 116-118.
15. Costelloe CM, Eftekhari, Petropoulos D. Radiography of successful bone marrow transplantation for osteopetrosis. *Skeletal Radiol*. 2007; 36 (Suppl. 1): S34-37.
16. Chu K, Synder R, Econs MJ. Diseases status in autosomal dominant osteopetrosis type 2 is determined by osteoclastic properties. *J Bone Miner Res*. 2006; 21 (7): 1089-1097.
17. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subject with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (3): 771-778.
18. Sreehari S, Naik DR, Eapen M. Osteopetrosis: a rare cause of anemia. *Hematol Rep*. 2011; 3 (1): e1.
19. Iglesias A, Vázquez J, Mendoza A, Quiroz F. Osteólisis en enfermedades metabólicas del hueso. Toro G (ed.). Instituto Nacional de Salud. 1992; 21: 491-512.
20. Essabar L, Meskini T, Ettair S, Erreimi N, Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J*. 2014; (17): 63.
21. Zhu GH, Qin MQ, Wang B et al. Allogeneic stem cell transplantation for 8 patients with malignant infantile osteopetrosis in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012; 50 (11): 807-812.