

Osteopetrosis infantil maligna: caso clínico

Roberto Rodríguez García¹
Roberto Rodríguez Silva²

La experiencia clínica diaria será siempre la misma si no se actualizan los conocimientos

RESUMEN

Estudio centrado en sujeto femenino pretérmino 35-36 semanas de edad gestacional, nacida por parto eutóxico, con asfixia perinatal grave que requirió su ingreso a terapia intensiva neonatal durante dos meses; presentó síndrome de dificultad respiratoria, encefalopatía hipoxico-isquémica, crisis convulsivas, hepatoesplenomegalia, enterocolitis necrosante, neumonía nosocomial, septicemia por *Candida albicans* y *Staphylococcus epidermidis*. A los seis meses de edad se diagnosticó Osteopetrosis Infantil Maligna (OIM) fundamentada en la respiración oral, pérdida de la visión, hepatosplenomegalia, y en los estudios radiológicos con hiperdensidad ósea generalizada.

Palabras Clave: osteopetrosis, osteopetrosis autosómica recesiva, Osteopetrosis Infantil Maligna (OIM), anemia, hepatosplenomegalia, hiperdensidad ósea.

ABSTRACT

Preterm female 35-36 weeks gestational age, born by vaginal delivery, with severe perinatal asphyxia that required admission to the neonatal intensive care for two months, presented respiratory distress syndrome, hypoxic-ischemic encephalopathy, seizures, hepatosplenomegalia, necrotizing enterocolitis, nosocomial pneumonia, septicemia due to *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. At six months of age, was diagnosed with malignant infantile osteopetrosis (OIM) by having oral respiration, loss of vision, hepatosplenomegalia, and in the radiological bone studies with bone generalized hyperdensity.

Key Words: osteopetrosis, autosomal recessive osteopetrosis, malignant infantile osteopetrosis (OIM), anemia, hepatosplenomegalia, bone hyperdensity.

1 Socio titular, Academia Mexicana de Pediatría, Minatitlán, Veracruz.

2 Médico en Servicio Social, Hospital General Regional No. 1, Lic. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Orizaba, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Roberto Rodríguez García, Managua 55, colonia Nueva Mina, Minatitlán, Veracruz. Teléfono: 922 223 5251

Correo electrónico: rorogapediatr@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Osteopetrosis Infantil Maligna (OIM) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva poco común; se calcula una prevalencia de 1 por cada 250,000 nacimientos, de curso fatal en etapas tempranas de la vida.^{1,2} La OIM es causada por una función anormal de los osteoclastos. En 70% de los pacientes hay una falla molecular definida para mantener el pH de la interface de los osteoclastos, necesaria para procurar la actividad de resorción del hueso.³ El hueso es un tejido en extremo especializado, en constante renovación, que tiene lugar a través de la destrucción/reconstrucción equilibrada, coordinada y realizada por los osteoclastos y los osteoblastos, respectivamente. Los defectos en la actividad de la resorción de los osteoclastos conducen a la OIM, es decir, queda hueso dentro del hueso, que da como resultado una osteoesclerosis generalizada, visible mediante rayos X. Estudios de correlación genotipo-fenotipo en la OIM se han visto obstaculizados por la rareza y la heterogeneidad de la enfermedad y por la gravedad de la evolución clínica.⁴ Mutaciones en por lo menos 10 genes humanos son las causantes de más de 70% de todos los casos de OIM.^{3,5}

El estrechamiento del espacio intramedular ocasiona diversas manifestaciones clínicas hematológicas, en tanto la obliteración de los orificios o conductos del cráneo provocan síndromes de atrapamiento de nervios:^{1,6} obstrucción nasal por estrechamiento de coanas, que a su vez suscita respiración oral, rinorrea persistente, ronquido al dormir, apnea obstructiva del sueño, irritabilidad y llanto constante, ceguera por estrechamiento del conducto óptico, sordera por estrechamiento del conducto auditivo, así como, crecimiento de cráneo y frente olímpica, proptosis por crecimiento óseo de órbitas, crisis convulsivas que pueden ser ocasionadas por hipocalcemia o alteración del tejido cerebral, anemia, plaquetopenia, leucoeritroblastosis, falla para progresar, infecciones repetitivas, hepatosplenomegalia. La muerte de los niños generalmente ocurre por sangrado y/o infección. La OIM se cura con trasplante alogénico de células madre hema-

topoyéticas.^{1,6} Visto lo anterior, el objetivo del presente trabajo es informar de un caso clínico de una niña con OIM.

Caso clínico

Se trata de sujeto femenino de tres años de edad, producto de la cuarta gestación, de pretérmino, 35-36 semanas de edad gestacional, obtenida por parto eutóxico en medio hospitalario, cuyo peso al nacer fue de 2,250 g, con datos de asfixia neonatal grave. Se le practicaron maniobras de reanimación invasiva y fue enviada a terapia intensiva neonatal, donde permaneció dos meses hospitalizada, con múltiples complicaciones: síndrome de dificultad respiratoria, encefalopatía hipóxico-isquémica, crisis convulsivas, hepatosplenomegalia; por tomografía axial computarizada se diagnosticó sufrimiento neuronal y encefalomalacia, enterocolitis necrosante, neumonía nosocomial, septicemia por *Candida albicans* y *Estafilococo epidermidis*.

Antecedentes familiares: madre de 36 años de edad, de medio socioeconómico bajo, proveniente de un municipio del sur de Veracruz, con pocos habitantes, curso con embarazo complicado por colecistitis litiásica y preeclampsia, por lo cual fue enviada a un hospital de referencia para la atención del parto, padre de 43 años de edad, hermano de 12 años y hermana de 8 años de edad, sanos. Un hermano fallecido a los tres años de edad por OIM, a quien se había realizado trasplante de médula ósea alogénico (figura 1).

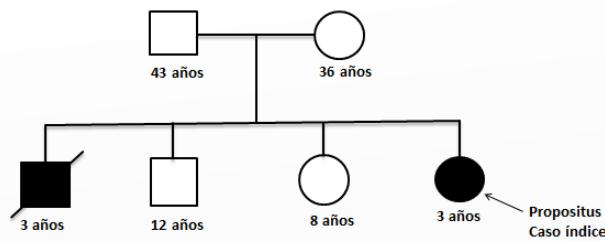


Figura 1. Árbol genealógico de una familia donde hubo dos casos de OIM.

A los 6 meses de edad, fue consultada por primera y única vez en nuestro servicio, con peso de 3,850 g, talla 54.5 cm, perímetrocefálico 38 cm, temperatura de 36.7°C. La hospitalización se debió a hiporexia, palidez de tegumentos, irritabilidad y llanto persistente, proptosis, frente olímpica, obstrucción nasal, respiración oral, ronquido al dormir, rinorrea y tos de varias semanas de evolución, además de mirada perdida por falta de visión, con hepatoesplenomegalia. Los estudios radiológicos, aportados por la madre, la primera placa radiológica tomada el día de su nacimiento y todos las demás placas realizadas durante su hospitalización en terapia intensiva neonatal, muestran hiperdensidad ósea generalizada (figura 2 y 3), con estos datos clínicos se llegó al diagnóstico de OIM. Se le ofreció a la madre iniciar los trámites para su envío a hematología pediátrica de un centro hospitalario de tercer nivel para realizarle trasplante de médula ósea alogénico, sin embargo, la madre no aceptó ningún tipo de tratamiento ni estudio de laboratorio o radiológico. Actualmente la niña tiene tres años de edad (figura 4), no recibe ningún tratamiento y está viva.



Figura 2. Radiografía tomada en las primeras horas de vida, nótese la hiperdensidad ósea generalizada, además de la hepatoesplenomegalia.



Figura 3. Un acercamiento de la radiografía de pelvis, columna lumbosacra y fémures, donde se observa la hiperdensidad ósea.



Figura 4. Femenino de 3 años de edad, nótese la frente olímpica, la falta de fijación de la mirada, la palidez de tegumentos y la boca abierta por respiración oral.

DISCUSIÓN

Desde 1995, cuando se publicó una serie de diez casos clínicos de OIM en México¹ y un año después se divulgó un caso más,^{7,8} hasta el momento no se ha notificado ningún otro caso clínico con esta enfermedad de curso clínico fatal. La investigación clínica epidemiológica en nuestro país tiende a desaparecer, por lo cual es necesario hacer un llamado de atención a los médicos mexicanos para escribir y publicar su experiencia clínica cotidiana en beneficio de los pacientes que atendemos todos los días. No es una tarea fácil, pero hay que intentarlo. Esto es importante porque, inicialmente, como en el caso que nos ocupa, no se diagnosticó la enfermedad a esta niña, sino hasta los seis meses de edad.

La OIM es una alteración hereditaria autosómica recesiva poco frecuente; los niños que la padecen fallecen en promedio entre los dos o tres años de edad sin haber recibido tratamiento, por lo cual su diagnóstico es difícil y suele confundirse con otras enfermedades;^{1,7,9} en ocasiones son examinados por los servicios de otorrinolaringología debido a la obstrucción nasal, o en los de oftalmología porque pierden la visión desde edades muy tempranas. Hace 21 años se publicó la serie más grande de casos ocurrida en México¹, donde se hizo una revisión extensa de esta enfermedad y se describieron 10 casos clínicos de OIM; entonces, se hizo un llamado de atención a los investigadores de nuestro país para que los niños se sometieran al único tratamiento efectivo, el Trasplante de Médula Ósea Alogénico (TMOA).

En las últimas dos décadas, el panorama con relación al TMOA ha cambiado en nuestro país, ejemplo de ello son dos de nuestros pacientes con OIM, a quie-

nes se les realizó por primera vez en México el TMOA, con células madre de cordón umbilical conseguidas en un banco de la ciudad de Nueva York, Estados Unidos. A los dos niños se les realizó el TMOA en el Hospital General Regional Gabriel Mancera, del IMSS, de la ciudad de México, por el grupo de hematología pediátrica. El primer caso de trasplante vivió hasta los nueve años de edad; el segundo caso evolucionaba satisfactoriamente, sin embargo sufrió un traumatismo craneoencefálico, presentando hemorragia cerebral secundaria a plaquetopenia, que aún presentaba un año después de haber sido trasplantado, y falleció. Era hermano del caso que exponemos y motivo de esta publicación.¹⁰

El diagnóstico diferencial de la OIM debe hacerse en todo niño con anemia, hepatosplenomegalia y esclerosis ósea.^{1,7,8} Es importante la interconsulta con el servicio de genética. El diagnóstico prenatal de osteopetrosis en edades tempranas de la gestación es una indicación para terminar el embarazo. A pesar del avance científico en niños con OIM, todavía hay mucho por hacer en nuestro país. Lo más importante por ahora es realizar el diagnóstico certero y oportuno, y que los niños sean enviados a los centros de tercer nivel para realizar TMOA con células madres hematopoyéticas de familiares; personas no familiares, pero afines al paciente y a los antígenos de histocompatibilidad humanos; o bien, sangre de cordón umbilical obtenida de los bancos nacionales o extranjeros, ya que el trasplante es una realidad en nuestro país, lo que no ocurría hace 21 años. En un futuro cercano, se espera identificar a la población de riesgo a través del estudio de las mutaciones en los genes afectados por la OIM y evitar, en consecuencia, más casos de esta enfermedad y/o implementar el diagnóstico prenatal.

REFERENCIAS

- 1.- Rodríguez-García R, Cabañas TJ, Luna LN, Silva ML, López JJM. Osteopetrosis infantil maligna. Informe de diez casos clínicos en cuatro familias. Bol Med Hosp Infant Mex. 1995; 52: 128-134.

- 2.- Usta M, Gulec S, Karaman S, Erdem E, Emral H, Urganci N. A case report of malignant infantile osteopetrosis. *Iran J Pediatr.* 2012; 22: 421-424.
- 3.- Aker M, Rouvovsky A, Hashavia S, et al. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. *J Med Genet.* 2012; 49: 221-226.
- 4.- Mazzolari E, Forino C, Razza A, et al. A single-center experience in 20 patients with infantile malignant osteopetrosis. *Am J Hematol.* 2009; 84: 473-479.
- 5.- Kalyanasundaram K, Jegadeesan P, Ponnurangam V. An infant with splenohepatomegaly; a rare cause. *J Clin Imaging Sci.* 2014; 4: 48.
- 6.- Kuronayagi Y, Kawasaki H, Noda Y, et al. A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Tokuko J Exp Med.* 2014; 234: 309-312.
- 7.- Rodríguez JA, Rodríguez BI, Escamilla AG, Rodríguez BR. Crisis convulsivas en neonatos con hipocalcemia como signo de presentación de osteopetrosis infantil maligna: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Mex Pediatr.* 2006; 63: 185-189.
- 8.- Rodríguez-García R. Osteopetrosis infantil maligna. Omisión de las citas bibliográficas mexicanas. *Rev Mex Pediatr.* 1996; 63: 303-304.
- 9.- Prasad R, Jaiswal BP, Mishra OP, Singh UK. Association of possible osteopetrosis with acute myeloid leukaemia in a child. *BMJ Case Rep.* 2013; 6; 2013. doi:10.1136/bcr-2013-009765.
- 10.- Amador SR, Ovilla MR, Córdova S, et al. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre placentaria en niños. Experiencia del Hospital Regional Gabriel Mancera, IMSS. *Rev Biomed.* 2001; 12 (1): 86.