

OSTEOPETROSIS: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

RESUMEN

La osteopetrosis, en particular la variante autosómica recesiva, es una patología con alta mortalidad de muy baja incidencia, lo cual conlleva al retraso de su diagnóstico perdiendo la posibilidad de un tratamiento oportuno para mejorar su pronóstico. Esta enfermedad se produce por una falla en la función o diferenciación osteoclastica con reabsorción ósea defectuosa.

Presentamos un caso clínico motivados por la necesidad de agudizar su sospecha ante la presencia de los siguientes signos clínicos (hipocalcemia, alteraciones hematológicas, disfunción de pares craneales) y radiológicos característicos (engrosamiento cortical con colapso medular, esclerosis difusa afectando cráneo, huesos largos y columna, esclerosis focal, líneas escleróticas y radiolucidas que se alternan).

Es necesario estar alertas a esta entidad para dar la posibilidad de un pronto estudio genético para arribar más rápido al trasplante de médula ósea mejorando la sobrevida de estos pacientes.

PALABRA CLAVE: osteopetrosis-niños.

ABSTRACT

The osteopetrosis, including autosomal recessive variant is a disease with high mortality of very low incidence which leads to delay in diagnosis losing the possibility of early treatment to improve their prognosis. This disease is caused by a failure to function or osteoclastic differentiation with defective bone resorption. We report a case motivated by the need to sharpen their suspicion in the presence of the following clinical signs (hypocalcemia, blood disorders, cranial nerve dysfunction) and radiological characteristic (core collapse cortical thickening, diffuse sclerosis affecting skull, long bones and spine, focal sclerosis, sclerotic and radiolucent lines alternating).

You need to be alert to this organization to give the possibility of a genetic study soon to arrive faster by improving bone marrow transplant survival in these patients.

AUTORES:

MONTERO LABAT, ELIZABETH

Jefe de Sala 9 de Cuidados Intermedios
Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María
Ludovica" - La Plata

YAFAR, CARINA

Médico de planta de Sala 9 Hospital de Niños
H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

SARTI, NATALIA

Jefe del Servicio de Medicina Interna Hospital de
Niños H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

TORRES, MARÍA

Médico pediatra - Área de Cuidados Paliativos
Hospital de Niños H.I.A.E.P. "Sor María
Ludovica" - La Plata

ZAPATA, VERÓNICA

Médico de planta de Sala 9 Hospital de Niños
H.I.A.E.P. "Sor María Ludovica" - La Plata

Correspondencia: verolopezapata@yahoo.com.ar

KEYWORD: osteopetrosis- child

INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso clínico de una niña con osteopetrosis forma autosómica recesiva, la cual se caracteriza por manifestaciones en los primeros meses de edad. La signosintomatología que la caracteriza es la predisposición a fracturas, talla baja, macrocefalia con prominencia frontal y exoftalmos resultando en apariencia facial típica, estenosis coanal e hidrocefalia. El crecimiento óseo puede estrechar agujeros craneales y causar ceguera, sordera y parálisis facial. La deficiente reabsorción ósea puede causar riesgo de hipocalcemia, convulsiones e hiperparatiroidismo secundario. La complicación más severa es la supresión de la médula ósea.

CASO CLÍNICO:

Niña de 4 meses de vida, que ingresó para estudio por presentar bicitopenia (anemia y plaquetopenia) y leucocitosis con eritroblastos en sangre periférica. Al examen físico, como datos positivos presentó alteraciones en el crecimiento (peso -2DE y talla -2DE para edad), fascie peculiar (moderado exoftalmos bilateral, frente prominente y fontanela anterior amplia), obstrucción nasal y esplenomegalia.

Como antecedentes se trató de un recién nacido a término, con dos internaciones previas en neonatología, a los 3 y 17 días de vida por convulsiones e hipocalcemia.

Se realizaron estudios complementarios:

- Estudio Hematológico: GR 2.300.000/ μ l, HTO 20,9%, HB 6,6gr/dl, Reticulocitos 11%, VCM 92fl, HCM 28pg, CHCM 31g/dl, GB 17.000 / μ l (N 20%-E 4%-L 56%-M 6% Eritroblastos 25%, mielocitos 4%), plaquetas 34.000/ μ l, PCD negativo.
- Función renal y hepática dentro de valores normales
- LDH 3.344 UI/L, Ca 9,9 mg %, P 3,72 mg/dl, PTH 164 pg/ml, FAL 2206 UI/L.
- Ecografía abdominal: leve esplenomegalia homogénea.
- Radiografías de cráneo, huesos largos y tórax.

Ante la asociación de bicitopenia, exoftalmos, antecedentes de hipocalcemia, convulsiones y signos radiológicos característicos, se realiza diagnóstico de Osteopetrosis.

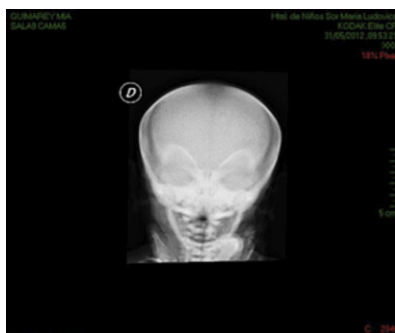


FIGURA 1: Rx de cráneo: aumento de la densidad ósea a nivel de la base de cráneo y con reborde orbitario.



FIGURA 2: Rx tórax con aumento de densidad ósea a nivel de costillas, clavículas, y cuerpos vertebrales.

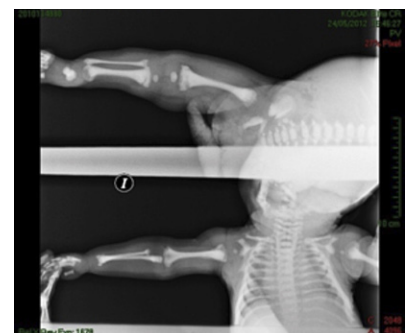


FIGURA3: Rx de huesos largos con aumento de densidad ósea.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

La osteopetrosis es una entidad poco común, debido a una falla en la función o en la diferenciación osteoclástica, con reabsorción ósea defectuosa. Se han identificado mutaciones en por lo menos 10 genes como causa de esta patología^(1, 2, 13, 15).

Se clasifica con base en aspectos clínicos en 3 tipos primarios⁽¹⁴⁾:

- Infantil o maligna de transmisión autosómica recesiva (incidencia 1/300.000 nacidos)^(12,16)
- Benigna de transmisión autosómica dominante (enfermedad Albers-Sconberg)⁽⁷⁾ [incidencia 1/20.000^(8, 10)]
- Intermedia, con afectación menos grave de transmisión autosómica recesiva^(8, 10)

Las características clínicas y radiológicas establecen el diagnóstico^(10,18). El estudio genético aporta información adicional sobre el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad^(3, 8).

Los rasgos clínicos típicos de la enfermedad, que dependen de la penetrancia⁽⁹⁾, son retraso del crecimiento, problemas dentales, fracturas patológicas (lo que predomina en las formas benignas⁽¹⁹⁾), hipocalcemia debido a la disminución de la reabsorción ósea; alteraciones hematológicas (leucoeritroblastosis, plaquetopenia, anemia) por invasión de espacios medulares con hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular; aumento en la frecuencia de infecciones por alteración de la función de monocitos y neutrófilos, y disfunción de pares craneales, más que nada del nervio óptico⁽⁹⁾ (ceguera, sordera, parálisis facial) por compresión de los orificios de los nervios craneales^(3, 6, 7), además de dificultad para respirar por deformidad ósea en macizo facial (estenosis coanal, anquilosis temporomandibular⁽⁷⁾). La trombocitopenia, la anemia y las infecciones son las más comunes complicaciones causantes de óbito en la primera década de la vida^(4, 7) siendo las formas malignas las que tienen elevada mortalidad en los primeros dos años de vida.

Los hallazgos radiológicos característicos son:

- Esclerosis difusa afectando cráneo, columna, pelvis y huesos largos.
- Engrosamiento cortical con colapso del espacio medular. Apariencia de "hueso dentro del hueso".
- Esclerosis focal en base de cráneo, pelvis y vertebras (vertebras en sándwich).
- Líneas escleróticas y radiolúcidas que se alternan como indicadores del curso fluctuante de la enfermedad (en huesos ilíacos y falanges)^(1, 2, 8, 10, 14).

Los exámenes complementarios sugeridos en todo paciente con reciente diagnóstico de esta patología son:

- Laboratorio en sangre: hemograma, urea, electrolitos, calcio, fósforo, nomograma, PTH, Vit D.
- Evaluación radiográfica esquelética.
- Estudio oftalmológico incluido potenciales visuales evocados.
- Evaluación cardíaca.
- Evaluación endocrinológica.
- Evaluación odontológica.
- Evaluación neurológica.
- Evaluación neuroquirúrgica.
- Evaluación ortopédica.
- Evaluación otorrinolaringológica.
- Considerar RNM y TAC^(5, 8, 10).

- Biopsia ósea (debido a la terapia génica está en desuso)⁽⁸⁾.

El tratamiento es de soporte: suplementos de calcio y vitamina D para mejorar la calce-mia, eritropoyetina, transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos para tratar los síntomas debido a las citopenias, gamma interferón para mejorar inmunidad^(2, 8, 14, 17).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento que puede ser definitivo con un porcentaje de supervivencia del 43% al 74%^(3, 9). Los corticoides son considerados terapia de segunda línea, después del trasplante⁽⁹⁾. La terapia génica es considerada una promesa para el tratamiento, pero aún está en revisión^(11, 12, 18).

En el caso presentado, se realiza biopsia de médula ósea compatible con osteopetrosis osificación encondral con numerosas trabéculas óseas próximas entre sí, engrosadas, con alteraciones en la remodelación ósea y numerosos osteoclastos. Recibió tratamien-tos de sostén como transfusión de glóbulos rojos y plaquetas. Fallece al poco tiempo en su lugar de origen por insuficiencia respiratoria.

CONCLUSIÓN

Se presenta este caso, de baja frecuencia, pero elevada mortalidad, ya que es menester que los pediatras tengan presente su signosintomatología para poder llegar al diagnós-tico. Es importante su sospecha temprana, ya que el diagnóstico precoz con trasplante de células madre hematopoyéticas antes de los 3 meses de vida mejora el pronóstico de los pacientes. Sin tratamiento estos pacientes fallecen en la primera década de vida por complicaciones vinculadas a la supresión medular. En el futuro quizá existan otras opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Pardo G, Flores F, Rodríguez H. Conceptos actuales sobre osteopetrosis. *Revista colombiana de radiología* 2005; 16: 1723-1728.
- 2- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4:5: 1-12.
- 3- Raya Gimenez, M:A, Sequi Canet J.M, Sifri Arnada J, Collar del Castillo L Osteopetrosis infantil maligna: utilidad del diagnóstico molecular. *An Pediatr Barc* 2011; 75(4): 281-293.
- 4- Tolar J, Teitelbaum S, Orchard P. Osteopetrosis. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2839-2849.
- 5- Wilson C J, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 449-452
- 6- Trastornos debidos a reabsorción ósea defectuosa. Kliegman R.M. et al. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. Elsevier, España 2016 pág. 3512.
- 7- Hashem J., Fereydoon F., Mehdi Feiz D. A. Anesthesia Management of a child with osteopetrosis. *Anesthesia: Essays and Researches* 2017; 11: 797-801.
- 8- Wu C., Econs M., DiMeglio L., Insogna K., et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: Consensus guidelines from the osteopetrosis working group. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017; DOI: 10.1210/jc.2017-01127.
- 9- Orchard P., Fath A, Le Rademacher J., He W., Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015; 126(2):270-6.
- 10- Sit Ch., Agrawal K., Fogelman I., Gnanasegaran G. Osteopetrosis: Radiological and radionuclide imaging. *Indian Journal of Nuclear Medicine* 2015;30(1): 55-8.
- 11- Machado C., Siquara da Rocha M. and Dias da Silva Telles P. Infantile osteopetrosis associated with osteomyelitis. *BMJ Case Rep* 2015, DOI: 10.1136/bcr-2014-208085.
- 12- Sobacchi C., Schulz A., P. Coxon F., Villa A. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(9):522-536
- 13- Palagano E.; Susani L.; Menale C.; Ramenghi U.; et al. Synonymous Mutations Add a Layer of Complexity in the Diagnosis of Human Osteopetrosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2017; 32(1): 99-105.
- 14- Parul Bhati, P C Goyal. A Rare Case of Osteopetrosis with Unusual Feature as Microcephaly. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;-11(8): SJ01-SJ02.
- 15- Palagano E.; Menale C.; Sobacchi C.; Villa A. Genetics of Osteopetrosis. *Current Osteoporosis Reports* 2018; 16(1):13-25.
- 16- Tiffha M.; Gaha M.; Gamaoun W.; Chemli J.; et al. Clinical and imaging features of malignant infantile osteopetrosis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2017; 59: 452-457.
- 17- Shervin Badv R.; Sharareh Dehghani S.; Behfar M.; Ahadi B. Impact of hematopoietic stem cell transplant on VEP and ABR values of the patients with malignant infantile osteopetrosis. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018;22(4):718-724.
- 18- Eveline Boudin, Wim Van Hul. Sclerosing bone displasias. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;32(5):707-723.