

# Osteopetrosis en el adulto

SANTOS-RAMÍREZ C<sup>1</sup>, SENABRE-GALLEGO JM<sup>2</sup>, SALAS E<sup>2</sup>, SANTOS-SOLER G<sup>2</sup>, BARBER X<sup>3</sup>, SÁNCHEZ-BARRIOLUENGO M<sup>4</sup>, ROSAS J<sup>2</sup>, Y EL GRUPO AIRE-MB

<sup>1</sup>Sección de Reumatología del Hospital Marina Alta. Villajoyosa. Alicante

<sup>2</sup>Hospital de Denia y Hospital Marina Baixa. Alicante

<sup>3</sup>CIO, Universidad Miguel Hernández, Elche, INGENIO (CSIC-UPV). Universitat Politècnica de València

Correspondencia: Carlos Santos Ramírez - Reumatología Hospital de Denia - Partida Beniadlà s/n - 03700 Denia (Alicante)

✉ carlossanra@yahoo.es

## RESUMEN

La osteopetrosis es un término que engloba a un grupo heterogéneo y poco frecuente de enfermedades heredables caracterizados por un aumento de la densidad ósea resultante de una anormal diferenciación o disfunción osteoclástica. Existen múltiples variantes de la enfermedad con presentación clínica heterogénea: desde el paciente asintomático hasta formas fatales en la infancia. En muchos casos el diagnóstico es guiado por los hallazgos característicos radiológicos, como en el caso que presentamos a continuación.

**Palabras clave:** osteopetrosis, osteoclastos, displasia ósea

## INTRODUCCIÓN

Las displasias óseas esclerosantes son un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común el aumento de la densidad ósea. Se producen por una alteración en el proceso de remodelado óseo, por una alteración en la función de los osteoclastos o bien por una excesiva formación ósea por los osteoblastos. La clasificación más utilizada las divide en tres grandes grupos: las displasias de la formación ósea encondral, de la formación ósea intramembranosa y las formas mixtas. A continuación se presenta el caso de una paciente con osteopetrosis, displasia de la formación ósea encondral que afecta al hueso inmaduro.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 67 años, de origen colombiano, con antecedentes personales de hepatopatía crónica por infección por el virus de la hepatitis C, adenocarcinoma de mama intervenido quirúrgicamente y un síndrome vestibular periférico paroxístico. La paciente presentó un cuadro de lumbalgia mecánica de más de 4 meses de duración, lo cual motivó la realización de una radiografía de columna lumbar que puso de manifiesto la presencia de bandas escleróticas bien definidas adyacentes a los platillos vertebrales con una zona central radioluciente, mostrando la imagen de "vertebra en sándwich". (Figura 1). Se amplió el estudio radiológico, incluyendo radiografía de coxofemorales y cráneo. Se observó una esclerosis ósea generalizada y homogénea en las zonas metafisarias y diafisarias (Figura 2).

En la analítica, la paciente presenta un hemograma y bioquímica normal, incluyendo niveles séricos de calcio, fósforo, magnesio, 25-OH vitamina D y hormona paratiroidea normales. Sin embargo, la fosfatasa alcalina era de 744 UI/L (rango normal 98-279 UI/L).

Se realizó una densitometría ósea DEXA que objetivaba una densidad de 1.626 g/cm<sup>2</sup> en cuello femoral (*T-Score*: +7 DE), 1.805 g/cm<sup>2</sup> en fémur total (*T-Score*: +7.1 DE) y de 1.582 g/cm<sup>2</sup> (*T-Score*: +4.9 DE) en L1-L4.

La biopsia ósea mostró un aumento del número de osteoclastos en la ultraestructura, caracterizados por la ausencia de borde en cepillo y zonas claras, compatible con osteopetrosis.

## FIGURA 1

RADIOGRAFÍA DE COLUMNA EN LA QUE SE OBSERVA LA "VERTEBRA EN SANDWICH"



## FIGURA 2

ESCLEROSIS ÓSEA GENERALIZADA Y HOMOGÉNEA EN LAS ZONAS METAFISARIAS Y DIAFISARIAS



Durante el seguimiento de la paciente, no se han presentado fracturas, compresiones neurológicas ni calcificaciones cerebrales.

## DISCUSIÓN

La osteopetrosis es un término descriptivo que engloba a un grupo heterogéneo y poco frecuente de enfermedades heredables caracterizados por un aumento de la densidad ósea resultante de una anormal diferenciación o disfunción osteoclástica<sup>1</sup>. La incidencia es muy baja. En la forma autosómica recesiva la incidencia es de 1/250.000 nacimientos<sup>2</sup> y la en forma autosómica dominante de 5/100.000 nacimientos<sup>3</sup>.

Existen múltiples variantes de la enfermedad con presentación clínica heterogénea: desde el paciente asintomático, hasta formas fatales en la infancia. Fundamentalmente se distinguen cuatro grupos clínicos<sup>4</sup>:

- 1. Congénita o maligna: de herencia autosómica recesiva. Muy poco frecuente. Se suele diagnosticar en el primer año de vida y en muchos casos es mortal. Produce pancitopenia por obliteración de la médula ósea. Se acompaña de hepatoesplenomegalia compensatoria, hemólisis, afectación de pares craneales por compresión ósea, retraso en el crecimiento y fracturas patológicas.
- 2. Tardía o benigna (enfermedad de Albers-Schönberg): de herencia autosómica dominante. El inicio es habitualmente en la adolescencia. Las complicaciones suelen estar limitadas al esqueleto: fracturas, escoliosis y artrosis. Las compresiones de pares craneales son raras.
- 3. Intermedia: de herencia autosómica recesiva, pero con fenotipo menos severo que la forma maligna. Suelen presentar talla baja y fracturas recidivantes.
- 4. Ligada al cromosoma X: se acompaña de linfedema, displasia ectodérmica anhidrótica e inmunodeficiencia.

El caso que presentamos se trata de una paciente con una osteopetrosis tardía o benigna (enfermedad de Albers-Schönberg), diagnosticada a la edad adulta de forma casual, dado que no ha presentado complicaciones asociadas hasta la fecha.

El pilar principal del diagnóstico es la presentación clínica y los hallazgos radio-

gráficos. Radiológicamente la osteopetrosis se caracteriza por el engrosamiento de los platillos vertebrales, produciendo la clásica apariencia de "vértebra en sándwich". Las metáfisis de huesos largos están ensanchadas, siendo las imágenes de endostosis típicas de la enfermedad<sup>5,6</sup>. Bénichou y cols.<sup>5</sup>, describieron 3 patrones de afectación radiológica en una serie de 42 pacientes con Osteopetrosis tipo II: 1) aumento de densidad con engrosamiento de los platillos vertebrales (52%), 2) bandas escleróticas adyacentes y paralelas pero separadas de los platillos (38%) y 3) patrón mixto (10%). En nuestra paciente nos encontramos con el segundo patrón con la presencia de bandas escleróticas adyacentes pero separadas de los platillos vertebrales, aunque en los niveles más inferiores de la columna lumbar esta separación no es tan evidente.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar otras condiciones en las que la esclerosis ósea pueda ocurrir como fenómeno secundario: fluorosis, intoxicación por plomo, berilio o bismuto, mielofibrosis, enfermedad de Paget, linfoma y metástasis osteoblásticas<sup>7</sup>.

En la actualidad, no existe un tratamiento médico efectivo para la osteopetrosis<sup>4</sup>. Se basa fundamentalmente en el manejo sintomático y de las complicaciones asociadas. En las formas malignas, el único tratamiento efectivo actualmente es el trasplante alogénico de médula ósea. Sin embargo, la eficacia es inferior al 50% y no permite recuperar el crecimiento ni las alteraciones neurológicas establecidas<sup>8,9</sup>.

Se ha utilizado Interferón gamma 1b, en pacientes con variantes de osteopetrosis con baja probabilidad de respuesta al trasplante alogénico de médula ósea o como terapia puente antes del trasplante con aumento de la resorción ósea y un incremento del espacio medular<sup>10</sup>. La estimulación osteoclástica con restricción de calcio, calcitriol, esteroides y hormona paratiroidea también se ha utilizado con pobres resultados<sup>11</sup>. Recientemente se han identificado pacientes con deficiencia de RANKL, lo cual abre la posibilidad de que este subgrupo de pacientes se pueda beneficiar de la administración de RANKL recombinante<sup>12</sup>.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de las complicaciones, a la hora de intervenir las fracturas, en los pacientes con osteopetrosis existe una mayor dificultad en la fijación interna y retraso en la consolidación<sup>13</sup>. La artrosis de rodillas y la cadera tienen buenos resultados con la sustitución protésica<sup>14</sup>. En el caso que presentamos, hasta la fecha, no han ocurrido fracturas ni compresiones neurológicas que planteen la necesidad de intervención quirúrgica.

*Agradecimiento: Este trabajo, ha sido apoyado por la Asociación de Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).*

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004;351:2839-49.
- 2.- Loria-Cortés R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr* 1977;91:43-7.
- 3.- Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988;9:7-13.
- 4.- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;20:4:5.
- 5.- Bénichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000; 26:87-93.
- 6.- Sifuentes Giraldo WA, Orte Martínez J. "Sandwich Vertebrae" Appearance in Osteopetrosis. *J Clin Rheumatol* 2012;18:221.
- 7.- Shapiro F. Osteopetrosis: Current clinical considerations. *Clin Orthop Relat Res* 1993;34:44.
- 8.- Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008;42:19-29.
- 9.- Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008;140:597-609.
- 10.- Key LL Jr, Rodriguiz RM, Willi SM, Wright NM, Hatcher HC, Eyre DR et al. Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N Engl J Med* 1995;15;332:1594-9.
- 11.- Kocher MS, Kasser JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2003;32:222-8.
- 12.- Lo Iacono N, Blair HC, Poliani PL, Marrella V, Ficari F, Cassani B et al. Osteopetrosis rescue upon RANKL administration to Rankl(-/-) mice: a new therapy for human RANKL-dependent ARO. *J Bone Miner Res* 2012;27:2501-10.
- 13.- Bhargava A, Vagela M, Lennox CM. "Challenges in the management of fractures in osteopetrosis" Review of literature and technical tips learned from long-term management of seven patients. *Injury* 2009;40:1167-71.
- 14.- Landa J, Margolis N, Di Cesare P. Orthopaedic management of the patient with osteopetrosis. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15:654-62.