

Osteopetrosis infantil maligna. Reporte de 3 casos en un centro

Malignant infantile osteopetrosis. Report of 3 cases in a single centre

Cuello MF¹; Gimenez V¹; Aznar M¹; Schuttenberg V¹; Altamirano E M²; Costa A¹

¹ Servicio de Hematología

² Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría
"Sor María Ludovica"

mfneck@gmail.com

Fecha recepción: 10/11/2020

Fecha aprobación: 17/12/2020



ARTÍCULO
ORIGINAL

-
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 nº 3: 38-47

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: osteopetrosis,
fallo medular
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Keywords: osteopetrosis,
bone marrow failure,
hematopoietic stem cell transplantation.

Resumen

Se denomina *osteopetrosis* a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias poco frecuentes, reconocidas por afectar la estructura ósea.

La herencia autosómico recesiva (ARO), autosómico dominante (ADO) o ligada a X determinan la variabilidad clínica extrema.

La patogenia de la ARO o *forma maligna infantil* se encuentra centrada en el osteoclasto. Se estima que la incidencia de esta variedad en la población es de 1 en 250.000 nacimientos.

De forma característica los pacientes presentan aumento de la densidad ósea en las imágenes.

La edad de comienzo y el fenotipo conforman un espectro amplio de manifestaciones clínicas, desde

un hallazgo radiológico asintomático en la adultez (ADO) a la severidad del inicio neonatal.

En la ARO clásica es característica la aparición temprana de convulsiones por hipocalcemia con aumento de la PTH, retraso del crecimiento, fracturas, neuropatía obliterante compresiva, compromiso respiratorio, ceguera y pancitopenia progresiva.

La presentación clínica y hematológica de la ARO puede ser indistinguible en primer término de la leucemia mielomonocítica juvenil.

El fallo medular ocasionado por la reducción del espacio óseo genera hematopoyesis extramedular, hepatoesplenomegalia e infecciones recurrentes.

El único tratamiento curativo disponible para la ARO clásica es el trasplante de células progenito-

ras hematopoyéticas, indicado de acuerdo al estudio genético, biopsia ósea y la evolución clínica del paciente.

Abstract

Osteopetrosis refers to a heterogeneous group of rare hereditary diseases, recognized as affecting bone structure.

Autosomal recessive (ARO), autosomal dominant (ADO), or X-linked inheritance determine extreme clinical variability.

The pathogenesis of ARO or infantile malignant form is centered in the osteoclast. The incidence of this variety in the population is estimated to be 1 in 250,000 births.

Patients characteristically have increased bone density on imaging.

The age of onset and the phenotype make up a wide spectrum of clinical manifestations, from an asymptomatic radiological finding in adulthood (ADO) to the severity of the neonatal onset.

A characteristic early onset of hypocalcemic seizures with increased PTH, growth retardation, fractures, compressive obliterative neuropathy, respiratory compromise, blindness, and progressive pancytopenia are characteristic of classic ARO.

The clinical and hematologic presentation of ARO may be initially indistinguishable from juvenile myelomonocytic leukemia.

Bone marrow failure caused by bone space reduction leads to extramedullary hematopoiesis, hepatosplenomegaly and recurrent infections.

The only curative treatment available for classic ARO is hematopoietic stem cell transplantation, indicated according to the genetic study, bone biopsy and the clinical evolution of the patient.

Introducción

Osteopetrosis es un término descriptivo que se desprende de la apariencia notable de los huesos en las imágenes radiológicas. Sin embargo, comprende un amplio número de enfermedades que se diferencian por sus características de presentación y evolución. La forma de inicio en los primeros meses de vida corresponde a la osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), llamada clásica o maligna. La presentación en la adolescencia o vida adulta, con herencia autosómica dominante (ADO), se produce como un hallazgo radiológico o por complicaciones clínicas

relacionadas con alteraciones esqueléticas, como fracturas y osteomielitis, en particular durante procesos odontológicos⁽¹⁾.

La presentación ARO es una condición potencialmente mortal, que se manifiesta en los primeros meses de vida. El aumento de la densidad ósea confiere debilidad al hueso y predispone a fracturas e infecciones. El crecimiento longitudinal se encuentra afectado. En forma clásica se manifiestan cambios en el cráneo, macrocefalia, protuberancia frontal, estenosis de coanas e hidrocefalia, lo que produce la facies característica antes del primer año de vida⁽¹⁾. El crecimiento alterado de la estructura ósea puede disminuir el pasaje de los nervios craneales, además de comprometer la irrigación. Este proceso conduce a la pérdida de la visión y la audición en grado variable.

El compromiso severo y progresivo de la hematopoyesis, la necesidad de un diagnóstico diferencial oportuno y la elección del tratamiento adecuado pueden definir el pronóstico de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión es presentar la experiencia con ARO, osteopetrosis infantil maligna, en una institución de alta complejidad.

Material y métodos.

Estudio retrospectivo, descriptivo. Presentación de casos.

Resultados.

Desde 1993 a 2020 ingresaron al Hospital Especializado en Pediatría, tres pacientes con ARO.

Paciente 1

Niña de 5 meses de vida, segunda gesta. Hermano sano. Sin eventos perinatales. Internación a los dos meses por bronquiolitis (síndrome coqueluchoide) (Tabla 1).

Al ingreso presenta distrofia severa, macrocefalia y retraso madurativo. Hepatoesplenomegalia. Antecedente de cuadros respiratorios de vías aéreas superiores constantes. En el estudio hematológico se observa leucocitosis con presencia de mielocitos y eritroblastos, anemia y plaquetopenia con requerimiento transfusional. FAL aumentada. Imágenes de huesos largos y cráneo con aumento de la densidad. La biopsia de médula ósea es compatible con osteopetrosis. Recibe corticoide como tratamiento. Fallece en seguimiento durante el primer año de

vida.

Paciente 2

Niña de 4 meses de vida derivada a hematología por hepatoesplenomegalia (Tabla 1) con diagnóstico onco hematológico probable. Presenta hemograma con leucocitosis con eritroblastos periféricos, blastos, anemia y plaquetopenia. Cuadro respiratorio en curso.

Rx tórax y huesos largos con aumento de la densidad ósea. FAL y LDH aumentadas.

Como antecedente perinatal fue una niña recién nacida de término, peso pequeño para edad gestacional. Primera gesta. Antecedente de convulsiones a los tres días de vida por hipocalcemia, ecografía cerebral normal, PTH elevada, episodio que se estabilizó con el tratamiento con calcio y anticonvulsivantes.

La paciente recibe diagnóstico de osteopetrosis maligna. Presenta reiteradas internaciones por cuadros respiratorios. Estenosis de fosas nasales y coanas.

Retraso madurativo y de crecimiento. Exoftalmos progresivo.

La biopsia ósea en cuña, realizada por traumatología, pone en evidencia numerosos osteoclastos (OCs), condición relacionada con el genotipo ARO indicado para trasplante.

La paciente no cuenta con donante histoiéntico compatible. Su enfermedad progresa con requerimiento transfusional elevado, hepatoesplenomegalia y dificultad respiratoria, por lo cual fallece a los 18 meses de vida. Se realiza estudio genético por secuenciación de la paciente y su madre en el cual se identifican sendas mutaciones en ambos alelos del gen *TCIRG1*, compatible con ARO.

Paciente 3

Paciente de 2 años al ingreso hospitalario con diagnóstico de osteopetrosis realizado en Bolivia por las imágenes radiológicas características (Tabla 1).

En la evaluación el paciente evidencia retraso madurativo y de la talla, ceguera, hepatoesplenomegalia, leucocitosis con eritroblastos periféricos, anemia y plaquetopenia. FAL y LDH aumentadas.

Presenta reiterados episodios respiratorios e infecciosos. Hipertrofia gingival con sangrado y sostenido requerimiento transfusional de sedimento globular y plaquetas.

La biopsia en cuña no es evaluable. En el estudio genético presenta sendas mutaciones en ambos ale-

los del gen *CLCN7*, compatible con ARO. Fallece en el seguimiento a los 3 años de edad.

Discusión

La ARO maligna es una enfermedad progresivamente fatal que se manifiesta en los primeros meses de vida. El aumento de la densidad ósea se relaciona con una estructura ósea débil con predisposición a las fracturas e infección. Durante el período neonatal los pacientes pueden presentar convulsiones por hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario⁽¹⁾.

El crecimiento se ve afectado y el compromiso a nivel cefálico conduce a la estenosis de coanas e hidrocefalia. La expansión ósea produce compresión de los pares craneanos con disminución de la visión hasta la ceguera, hipoacusia y parálisis facial. Los lactantes pueden presentar irritabilidad por fracturas e hidrocefalia. Este crecimiento progresivo del hueso disminuye la cavidad de la médula ósea y compromete la hematopoyesis central con generación de focos hematopoyéticos en hígado y bazo. La LDH aumentada y la leucocitosis con presencia de células inmaduras se encuentra en relación a este proceso⁽²⁾.

El compromiso neurológico en algunos pacientes parece progresar en forma independiente de la compresión ósea, confiriéndole un fenotipo neurológico agresivo y temprano⁽³⁾.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar en ARO ha sido relacionado al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, puede ser una condición previa debida al compromiso de la vía aérea y la restricción de la pared torácica con hipoxemia persistente, entre otras causas⁽³⁾.

La etiopatogenia de la osteopetrosis se encuentra centrada en la alteración de la función o diferenciación del OC según el gen afectado. En la actualidad se reconocen más de 10 variantes⁽⁴⁾ (Tabla 2).

El OC es una célula multinucleada formada por la fusión de precursores celulares de la línea monocitos-macrófagos. En forma característica expresa receptores RANK entre otros, además de la producción de fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y catepsina K. Su formación depende de varias proteínas producidas por células del estroma adyacentes y osteoblastos, incluido el RANKL (ligando) que se une a RANK en el OC. La alteración en este proceso resulta en la presentación de ARO caracterizado por la ausencia de OCs⁽⁵⁾ (Figura 1).

Su condición de célula especializada le permite degradar la matriz orgánica y mineral, proceso nece-

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	5 meses	4 meses	2 años
Glóbulos blancos: 10 ³ /mm ³	34	25	16
Monocitos %	10	10	16
Mielocitos %	9	6	10
Eritroblastos %	40	25	10
Blastos %	3	4	0
Hemoglobina g/dl	7	6.6	8.8
Hematocrito %	21	20	26
Plaquetas 10 ³ /mm ³	14	44	56
Reticulocitos %	7	10	5
Sexo	F	F	M
Examen físico	Distrofia severa Retraso madurativo Hepatoesplenomegalia Macrocefalia Fontanelas amplias Puente nasal deprimido Hipertrofia gingival	Distrofia severa Retraso madurativo Hepatoesplenomegalia Frontal prominente Fontanela anterior amplia Puente nasal deprimido Proptosis ocular bilateral. Hipertrofia gingival	Talla baja Macrocefalia Retraso madurativo. Hepatoesplenomegalia severa. Fontanela anterior amplia. Ceguera bilateral, nistagmo horizontal. Hipertrofia gingival OMA y CVAS reiterados
Ecocardiograma	Normal	Normal	Normal
Inmunoglobulinas (G, M, A)	Normal	IgG descendida	Normal
LDH / FAL (UI/L)	NR / A	A / A	A / A
Radiología	Aumento de la densidad ósea en base de cráneo, cuerpos vertebrales, huesos largos. Ensanchamiento metafisario. TAC de encéfalo: hidrocefalia	Aumento de la densidad ósea en base de cráneo, cuerpos vertebrales, huesos largos. Ensanchamiento metafisario. RMN de encéfalo: NR	Aumento de la densidad ósea en todos los huesos. Ensanchamiento metafisario. TAC de encéfalo: leve dilatación ventricular
Potenciales evocados visuales	Respuesta alterada retraso cortical	Respuesta alterada retraso de latencia de arribo cortical	Respuesta alterada retraso de latencia de arribo cortical
Potenciales evocados auditivos	NR	Respuesta alterada bilateral	Normal
Biopsia de médula ósea	Osteopetrosis (no informa número de OCs)	Osteopetrosis con numerosos OCs	No evaluable
Tratamiento sintomático	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas
Estudio genético	No realizado	Ambos alelos mutados en el gen <i>TCIRG1</i>	Ambos alelos mutados en el gen <i>CLCN7</i>

A: aumentada. NR: no realizado. OMA: otitis media aguda. CVAS: catarro de vías aéreas superiores

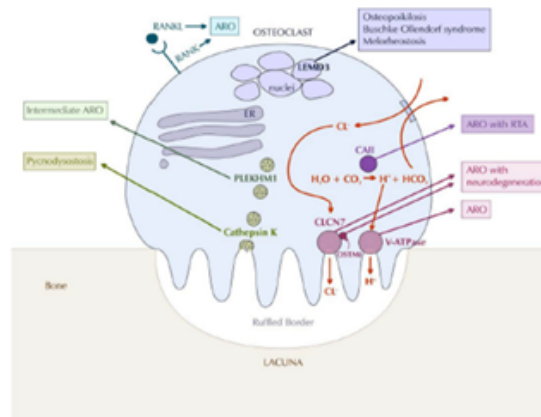


Figura 1. Modelo actual de la patogénesis de las condiciones osteopetróticas en relación con la función normal de los OCs. Modificado de Del Fattore et al y Zornitza Stark (ER: retículo endoplásmico, ATR: acidosis tubular renal)

sario para mantener la homeostasis mineral ósea. El mecanismo complejo de reabsorción lacunar generado por los OCs utiliza dos moléculas esenciales: la bomba protón de ATPasa (gen *TCIRG1*) y el canal aniónico clorhidro específico (gen *CLCN7*) cuyos defectos producen las formas de ARO más frecuentes. Las mutaciones relacionadas con RANK-RANKL producen la ARO pobre en OCs. Biopsia El diagnóstico de ARO es clínico radiológico. Las alteraciones radiológicas presentes en los pacientes están relacionadas con la esclerosis difusa que afecta cráneo, columna y pelvis en mayor medida difusa. Defectos en la remodelación ósea en las metafisis de los huesos largos (deformidad de Erlenmeyer) y áreas de esclerosis focal (Figuras 2, 3, 4 y 6).

La combinación de leucocitosis, monocitosis, organomegalia y síntomas como fiebre, infecciones recurrentes o sangrado son hallazgos frecuentes en los primeros meses de vida en enfermedades severas como la leucemia mielomonocítica juvenil, la ARO e inmunodeficiencias como el desorden leucoproliferativo asociado a RAS (RALD). Es necesario realizar el diagnóstico diferencial en forma temprana⁽⁶⁾. En algunos pacientes con mutaciones en *TCIRG1* se encuentra asociada a hipogammaglobulinemia no relacionada a catabolismo o pérdida proteica, que podría responder a una alteración en la respuesta al estímulo de los linfocitos T⁽³⁾.

El estudio genético tiene utilidad como confirmación diagnóstica, predictor de la respuesta terapéutica según el gen mutado y necesario para el consejo familiar, aunque no se encuentra disponible en forma precoz. En este contexto, la biopsia ósea

ofrece información pronóstica relevante y en menor tiempo, según la presencia o no de OCs⁽⁵⁾ (Figura 5). Este procedimiento requiere condiciones anestésicas e instrumental adecuado debido a las características anatómicas de los pacientes y al riesgo de infección y fractura que presentan⁽²⁾.

Para el tratamiento de estos niños es necesario un equipo multidisciplinario establecido en un centro de alta complejidad debido a los requerimientos y complicaciones que presentan en la evolución (pediatría, hematología, ORL, neurología, oftalmología, endocrinología, nutrición, cuidados paliativos)⁽⁷⁾.

El TCPH se encuentra indicado como único tratamiento curativo en la ARO previo al progreso irreversible de las manifestaciones hematológicas. Constituye una indicación absoluta y con limitado margen terapéutico en pacientes con mutaciones en *TCIRG1*, la alteración genética más frecuente ($\approx 50\%$ de los pacientes con ARO) con numerosos OCs y en pacientes con mutaciones en *CLCN7* antes del compromiso neurológico severo, por lo que debe considerarse en forma precoz. Esta indicación debe ser evaluada cuidadosamente en cada paciente de acuerdo al compromiso sistémico que presenta y la posibilidad de un donante disponible⁽²⁾.

El Grupo Europeo de Trasplante en errores innatos, teniendo en cuenta los factores de riesgo específicos de la ARO no indica el TCPH en los pacientes con mutaciones en el gen que codifica para RANKL y aquéllos con enfermedad neurodegenerativa (pacientes con ARO relacionado con mutaciones en *OSTM1* y algunos con ARO con mutaciones en *CLCN7*).

Tabla 2. Clasificación genética de enfermedades óseas. Revisión 2019. Modificado de Mortier G y col.⁽⁴⁾

	Herencia	Gen	Biopsia	OMIN #
Osteopetrosis severa neonatal (forma infantil)	AR	<i>TCIRG1</i> (clásica)	R en OC	259700
	AR	<i>CLCN7</i>	R en OC	611490
	AR	<i>SNX10</i>		615085
Osteopetrosis infantil con compromiso de sistema nervioso (OPTB5)	AR	<i>OSTMI</i>	R en OC	259720
Osteopetrosis infantil pobre en OCs con deficiencia de inmunoglobulinas (OPTB7)	AR	<i>TNFRSF11A</i> (RANK)	P en OC	612301
Osteopetrosis forma intermedia	AR	<i>TNFRSF11A</i>	P en OC	259710
	AR	<i>PLEKHM1</i>	R en OC	611497
	AR	<i>CLCN7</i>	R en OC	259710
Osteopetrosis con acidosis tubular renal (OPTB3)	AR	<i>CA2</i>		259730
Osteopetrosis de comienzo tardío tipo 2 (OPTA2)	AD	<i>CLCN7</i>	R en OC	166600
Osteopetrosis con displasia ectodérmica e inmunodeficiencia OLELAID	XL	<i>IKBKG</i>	R en OC	300301
Osteopetrosis moderada con déficit de adhesión (LAD3)	AR	<i>FERMT3</i>		612840

Biopsia ósea rica (R) o pobre (P) en OC

Es necesario resaltar que, al ser una enfermedad rara, hay reportes de casos aislados. Un estudio multicéntrico de trasplante comunicó una sobrevida libre de enfermedad del 70% con donante familiar histoi-déntico⁽⁸⁾. Sin embargo, el TCPH indicado en estos pacientes conlleva muchos riesgos, entre ellos la falla de injerto, infecciones, mayor incidencia de enfermedad venosa oclusiva hepática y algunos propios de esta enfermedad, como la hipercalcemia maligna pos trasplante, especialmente en niños de mayor edad y masa ósea, e hipertensión arterial pulmonar^(1,5).

Una publicación de un centro con 20 pacientes reportó una sobrevida libre de eventos de 80% con

donante familiar compatible, 27% con donante no emparentado y 0% con donante haploidéntico. Los pacientes de esta cohorte que no recibieron trasplante fallecieron⁽³⁾.

Entre los factores de riesgo asociados con resultados deficientes en el TCPH, se encuentran la hematopoyesis extramedular significativa, estenosis de coanas, hipertensión pulmonar, síntomas del SNC, edad mayor de 10 meses y el trasplante haploidéntico⁽²⁾.

En relación a las dificultades que plantea esta enfermedad con el trasplante y el riesgo relativo a la comorbilidad, el grupo europeo ha diseñado guías

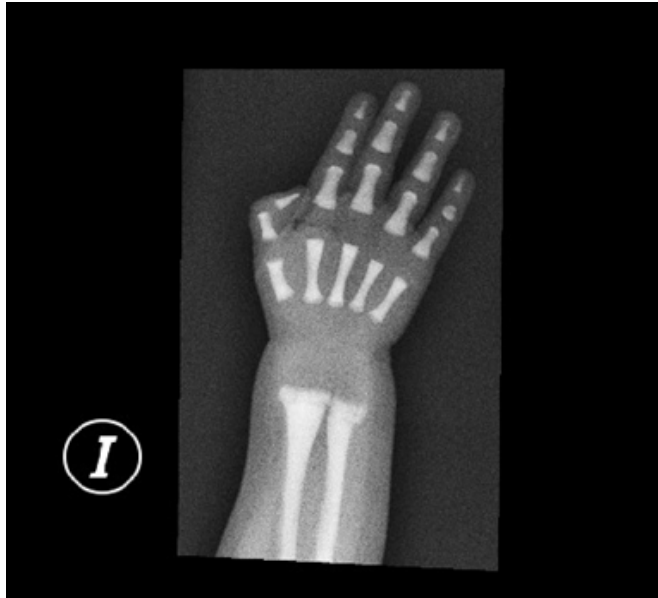


Figura 2. Cambios típicos de la osteopetrosis con aumento de la densidad ósea, pérdida de la diferenciación cortico medular normal, y una apariencia de hueso en hueso de los metacarpianos.



Figura 3. Radiografía de columna lateral. La esclerosis de las vértebras da como resultado la apariencia de "vértebras en sándwich".

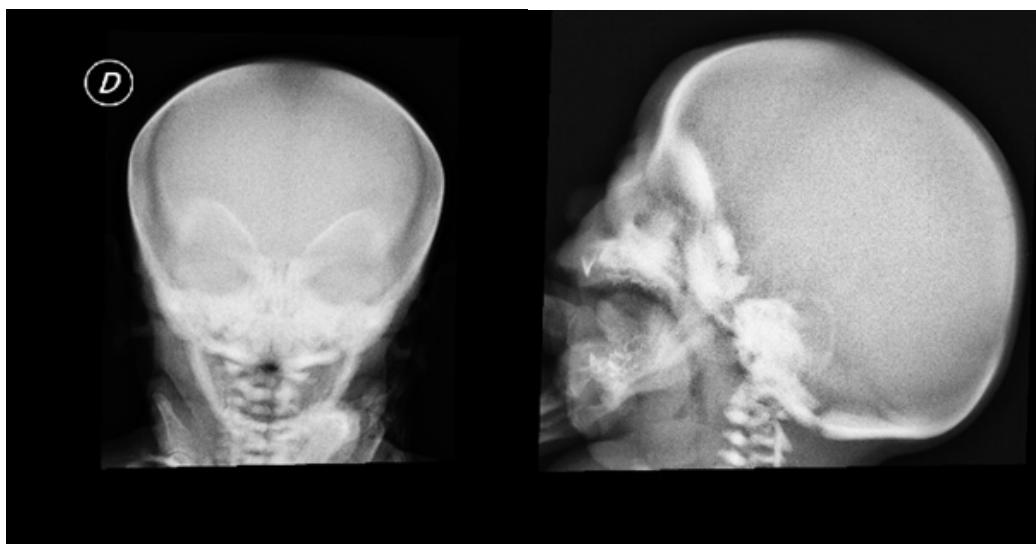


Figura 4. Aumento de la densidad ósea en la base de cráneo

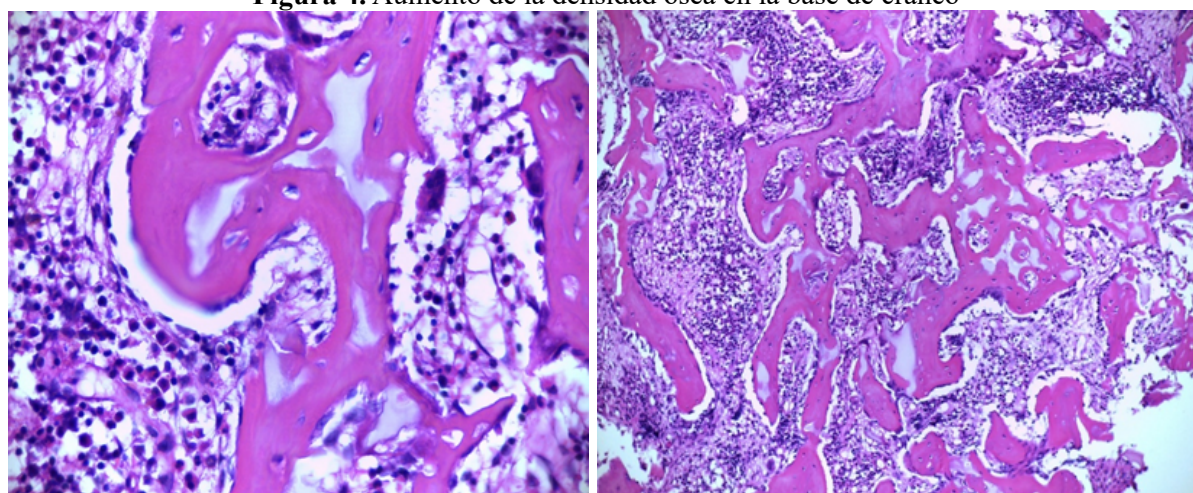


Figura 5. Paciente N°2 Trabéculas óseas engrosadas próximas entre si con alteración de la remodelación ósea y numerosos osteoclastos. Se reconoce escasa médula ósea con fibrosis e hipo celularidad hematopoyética global.

que ponen foco en disminuir la toxicidad del acondicionamiento y la profilaxis adecuada.

Una proporción elevada de pacientes no revierte por completo el fenotipo y padece secuelas a pesar del trasplante, como ser la progresión de la pérdida visual y talla baja^(3,4).

El uso de terapia farmacológica con corticoide, vitamina D/calcio e interferón y vinculadas con la producción de estímulo osteoclástico y soporte inmune, son medidas terapéuticas no curativas sin efecto evaluable y consistente por el escaso número de pacientes^(3,4).

Conclusión

El diagnóstico de osteopetrosis es clínico radiológico.

El fallo medular progresivo en la ARO determina la expectativa de vida de este grupo de pacientes.

La biopsia ósea tiene utilidad para inferir el perfil genético asociado, ante la demora en el estudio genético.

Los pacientes requieren una institución de alta complejidad para su tratamiento.

El TCPH es la única medida curativa en forma temprana en los pacientes con ARO clásica.

Agradecimiento. Al Dr. Paolo Vezzoni, Laboratorio



Figura 6. Paciente 3. Se observa densidad ósea aumentada. Deformidad en frasco de Erlenmeyer en ambos extremos femorales.

rio Biotecnología Médica, Instituto Clinico Humanitas, Milán, Italia, por los estudios genéticos realizados a los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias:

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 feb 20; 4:5.
2. Schulz AS, Moshous D, Steward CG. Osteopetrosis. Consensus Guidelines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors. Versión 3 https://esid.org/layout/set/print/content/download/14303/398344/file/00_OP_Guidelines_V3.pdf
3. Mazzolari E, Forino C, Razza A y col. A single-center experience in 20 patients with Infantile malignant osteopetrosis. *Am J Hematol.* 2009;84:473-479.
4. Mortier G, Cohn D, Cormier-Daire V y col. Nosology and classification of genetic skeletal disorders:2019 revision. *Am J Med Genet.* 2019;1-27.
5. Steward C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Osteopetrosis. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:171-180.
6. Strauss A, Furlan I, Steinmann S y col. Unmistakable Morphology? Infantile Malignant Osteopetrosis Resembling Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Infants. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):486-8.
7. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child.* 2000; 83:449-452.
8. Driessen GJA, Gerritsen EJA, Fischer A. Osteopetrosis Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplantation.* 2003;32:657-663.
9. Slonim LB, Glasser C. Infantile Osteopetrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):225-226.
10. Steward C. Review Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2003;29:87-97.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.