Osteopetrosis de forma recesiva maligna.

*Drs. S. PINO R.; ** L. VARGAS P.; ** E. SCHILLING F. *** M. L. ZUÑIGA P.; *** S. RAMIREZ. ** Y H. GARCIA.

La Osteopetrosis es una enfermedad con base genética de muy baja incidencia. Existen alrededor de 400 casos publicados en todo el mundo y en el 25% de ellos hay consanguinidad.

Es una osteopatía familiar hereditaria cuya patogenia se desconoce. Probablemente el trastorno radica en el tejido mesenquimático como progenitor de hueso y médula ósea.¹

Esta alteración se debe a un déficit osteoclástico que que condiciona una alteración en la remodelación ósea.²

Existen dos formas genético-clínicas:

a) Autosómica recesiva con signología grave y precoz que conduce rápidamente a la muerte.

b) Autosómica dominante, con manifestaciones clínicas tardías o ausentes.

En ambas formas pueden darse casos benignos y malignos que pueden explicarse por modificaciones en la penetrancia o expresividad de los genes.³

En la forma benigna existe un defecto vascular que compromete esencialmente el hueso, mientras que en la forma maligna se encuentra comprometida además, la médula ósea.⁴

La signología en los casos recesivos malignos compromete los campos óseo-neurológico-hematológico. Los casos benignos presentan signología escasa y generalmente son pesquisados por estudios radiológicos ocasionales.⁵ Se presentan dos casos de osteopetrosis de forma recesiva maligna atendidos en el curso de los últimos cinco años en el Servicio.

Caso N.º 1

Obs. 750117. PMF Sexo: F.N. 11/IX/77.

Embarazo y Parto: sin antecedentes. Padre, tía de la madre. 3 hermanos sanos.

A la edad de dos meses es referido del Consultorio a Cirugía Infantil por hernia inguinal derecha. Como estudio preoperatorio se solicitó radiografía de tórax que por el aspecto de las costillas y columna sugirió el diagnóstico de enfermedad mamorea, lo que confirmó posteriormente con el estudio radiológico completo del esqueleto.

*Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

**Depto. Pediatría, Facultad de Medicina, Sede Occidente y Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

***Servicio de Radiología, Hospital San Juan de Dios.

****Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios.

Se envía a policlínico de Hematología, donde se comprueba anemia con características hemolíticas y reacción leucoeritroblástica, por lo cual se indicó tratamiento corticoesteroidal en dosis reducidas, con lo cual se logró mantener al paciente en condiciones aceptables durante seis meses. Posteriormente la madre abandona el tratamiento con prednisona, instalándose una anemia con 20 - 22% Ht. y con aparición ulterior de trombocitopenia que se fue acentuando hasta llegar a 50.000 plaquetas sin que apareciera púrpura. Simultáneamente se observa progresión de la hepatoesplenomegalia que a los 2 años era de 3 y 4 cm. BRC* respectivamente.

Desde los 2 años 6 meses, la anemia se hace más intensa (gráfico N.º 1) y no obedece a los corticoides, ni siquiera a dosis más altas, por lo cual se debe recurrir al uso de transfusiones desde los 2 años 8 meses, a razón de 1 transfusión de GR cada mes, hasta los 3 años 6 meses y luego cada 15 días.

Esta anemia se caracterizó por intensa poiquilocitosis, aparición de GR en lágrima, eritroblastos y formas inmaduras de la serie blanca (juveniles y mielocitos); se acompañaba, además, de reticulocitosis y trombocitopenia fluctuante. Se encontró resistencia globular ligeramente disminuida y autohemólisis ligeramente aumentada.

Los estudios isotópicos con Cr^{51} demostraron una supervivencia del GR de 12 días, con una relación bazo-hígado 1:3 (siendo lo normal 2). Con este antecedente y en vista de la necesidad creciente de transfusiones a pesar del tratamiento con corticoides, se practicó esplenectomía a los 4 años 7 meses, sin observarse variación espectacular posteriormente. Sin embargo, se logra alejar la necesidad de transfusiones de cada 15 días a cada 45 días. Se observó además alza plaquetaria a 145.000 post esplenectomía hasta estabilizarse en 60.000 posteriormente. (Gráfico N.º 1.)

El estudio histológico del bazo reveló estructura alterada con capsula fibrosa y trabéculas aumentadas de espesor. Hemorragias antiguas y recientes. Abundantes macrófagos con hemosiderina y colagenización del retículo y aumento de espesor del endotelio.

DSM¹: A los 8 meses de edad se comprueba atrofia óptica bilateral y profundo retardo del DSM* correspondiente a 2-3 meses; retardo pondoestatural con D_3 , hipotonía, nistagno espontáneo, amaurosis, hipertelorismo, abombamiento de los frontales, nariz achatada.

A los 2 años 6 meses no se observan mayores progresos del DSM ni en el estado nutritivo por frecuente patología respiratoria alta y rechazo de la alimentación.

A los 4 años se observa parálisis facial derecha y obstrucción nasal permanente.

Actualmente a los 5 años 6 meses, no habla ni camina.

*BRC = Bajo Reborde Costal.

Estudio Radiológico: A los 2 años 2 meses presentó fractura diafisaria de cúbito izquierdo (Foto N.º 1), con gran deformación y callo exuberante y aumento de la densidad ósea.

En el resto del esqueleto se observó un aumento de densidad especialmente notorio en la base del cráneo (peñascos, esfenoides), costillas, vértebras, columna y huesos largos. En extremidades inferiores se observó genu valgum acentuado, estrías transversales de mayor y menor densidad ósea y falta de canal medular.

Otros exámenes de laboratorio demostraron: calcemia: 9,2 mg %; Fosfemia: 2,8 mg %.

Caso N.º 2

Obs. N.º 914773 GCC Sexo: Mas. F.N. 11/4/77.

PN: 3.800 gr. Antecedentes familiares: Padre, tío de la madre.

Permanece hospitalizado 7 días después de nacer por SDR.²

¹DSM = Desarrollo psicomotor.

²SDR = Síndrome de Dificultad Respiratoria.

Durante su estadía presentó temblores de extremidades, comprobándose una hipocalcemia que se trata con gluconato de Ca EV. Desde las primeras horas de vida se comprueba una hepatoesplenomegalia de 4 y 4 cm. BRC respectivamente que persiste en el tiempo. Llama la atención su aspecto displásico: orejas de implantación baja, estrías longitudinales en los labios.

A los 2 meses se constata en consultorio baja de peso, palidez, dificultad para alimentarse. Se solicita hemograma. Por el resultado de su hemograma es hospitalizado para su estudio.

Al examen físico de ingreso se constata: Peso 3.550 gr. Talla: 49 cm. cc. 35 cm., regular estado general, GC 120 X', micrognatia, lengua hipertrofica, estertores subcrepitantes bilaterales. Hígado a 5 cm. BRC; Bazo 6 cm. BRC. Extremidades cortas, pies y manos proporcionalmente grandes. Retardo DSM evidente. Ht Urgencia: 20%, por lo cual se transfunden 40 cc. GR.

Exámenes de Laboratorio.

Los hemogramas (Tabla N.º 1) revelaron una anemia que se manifestó desde los primeros días de vida y que se agrava con el tiempo. Esta anemia es regenerativa por la presencia de normoblastos y policromatofilia, además tiene características hemolíticas con diseritropoyesis por la presencia de anillos de cabot y formas inmaduras de la serie blanca y roja. Se observa además plaquetopenia.

—En tres oportunidades se fracasó al tratar de obtener una muestra de médula ósea.

—La calcemia, fosfemia y fosfatasa fueron normales.

El estudio radiológico demostró un aumento generalizado

de la densidad ósea y deformación de las extremidades inferiores. (Similar a lo descrito en el caso N.º 1.)

Evolución: Al 6.º día se presenta bronconeumonía bilateral, deposiciones líquidas, deshidratación. Evolucionó con dificultad respiratoria progresiva, que no cede al tratamiento habitual, y fallece.

En el estudio anatomopatológico se destaca gran hepatoesplenomegalia (Foto N.º 2). El hueso macroscópico al corte se observa con aumento de grosor en capa cortical y aumento de densidad del tejido óseo esponjoso. No se observó canal medular. Al microscopio la médula ósea presenta escasos elementos de hematopoyesis.

En hígado y bazo se observaron numerosos acumulos de elementos de hematopoyesis.

COMENTARIO

No cabe duda que los pacientes presentados corresponden a la forma autosómica recesiva de la enfermedad, basados en los antecedentes de consanguinidad y en la riqueza de la clínica de sus manifestaciones óseas, neurológicas y hematológicas.

El diagnóstico de osteopetrosis se fundamentó en ambos pacientes por las características del hemograma asociados a la dificultad de obtener una muestra para mielograma.

En uno de los enfermos la sospecha diagnóstica inicial fue radiológica.

Los hallazgos clínicos radiológicos y anato-

mopatológicos de nuestros pacientes concuerdan con lo descrito en la literatura.^(6, 7, 8, 12, 13) En este sentido es interesante comentar que se ha intentado efectuar estudios radiológicos prenatales en las familias expuestas, con resultados no satisfactorios.⁽⁹⁾

Los estudios de cinética del calcio efectuados en estos pacientes no han demostrado alteraciones.⁽¹⁰⁾ En nuestros enfermos la calcemia, fosfemia y fosfatasas fueron permanentemente normales, a excepción del segundo paciente, que presentó una hipocalcemia en el período de RN.

Las posibilidades terapéuticas en la actualidad sólo son paliativas y están encaminadas a evitar las complicaciones. En este sentido se han practicado descompresiones de nervios craneanos y se ha recurrido a la corticoterapia y esplenectomía para mejorar las condiciones hematológicas.⁽⁸⁻¹¹⁾ Se ha empleado la heparina para aumentar la excreción urinaria de calcio y el fosfato de celulosa para inhibir la absorción enteral de Ca.⁽⁸⁾

Los resultados hasta hoy han sido desalentadores.

TABLA N.º 1

HEMOGRAMAS

	5 días	2 meses	2,6 meses
GR	5.100.000	2.800.000	
Ht	42%	21%	19%
Hb	14.2 grs. - 89%	7.87 grs. % 49%	
Plaquetas			33.000
GB	11.800	16.750	13.100
BF	1	2	
E	2	3	4
J	1	1	6
Bac	19	11	8
Seg	49	34	37
Linfoc	19	29	34
Mono	6	12	4
Plasmoc	1		
Mieloblast		6	2
Promieloc	2	2	5
Normobl./100		22	
Anisocitosis	++	+++	
Poiquilosis	++	++	
Macrocitosis		+	
Microcitosis	+ a ++	++	
Hipocromia		+	
Policromatofil.		+ a ++	
P. Basófilo		+	
Anillos Cabot		+	
RTD	+++	++	

TABLA N.º 2

REQUERIMIENTOS de TRANSFUSIONES

AÑO	N.º TRANSFUSIONES
1972-1973	0
1974	1
1975	8
1976 I a II	11
1976 V a XII	6
1977 I a IX	5
En IV 1976	ESPLENECTOMIA

GRAFICO N.º 1

EVOLUCION SIGNOS HEMATOLÓGICOS

GRAFICO N.º 2

ARBOL GENEALOGICO P.M.F.

GRAFICO N.º 3

G.C.C. ♂ R.N. 3.800 grs. Parto E.T.

**ASPECTO DISPLASTICO
DETENCION PROGRESO
PONDERAL y BAJA de PESO
1 m. 3.600 grs.
2 1/2 m. 3.550 grs.
PALIDEZ IMPORTANTE
HEPATOBLASTOMA desde R.N.**

RESUMEN

Se presentan dos casos de Osteopetrosis Recesiva Maligna, ambos con antecedentes de consanguinidad y sintomatología ósea, neurológica y hematológica importante.

El primer caso evoluciona con anemia acentuada, con características hemolíticas, por lo cual se practicó esplenectomía. El segundo caso fallece precozmente, se efectúa estudio anatomopatológico.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei Fälle Resesiver Osteopetrose beschrieben. Beide Fälle zeigen Konsanguinität, neurologische, haematologische und osteologische Symptome.

Der erste Fall zeigt starke haemolytische Anemie weswegen die Milz entfernt wurde.

Der zweite Fall stirbt frühzeitig. Die anatomopathologischen Befunde werden besprochen.

SUMMARY

Two cases of recessive malignant Osteopetrosis are described.

Both presented important symptoms related with the neurological and hematological system in addition to the typical bone pattern.

The two cases showed consanguinity. In first case because of a concentrated hemolytic anemia a splenectomy was performed.

The second case had a more tormentous evolution dying at age 3 months. A necropsy study was done.

REFERENCIAS

- ¹Lamb FM y Jackson RL. Osteopetrosis (Marble Bones Disease) Amer. J. Clin. Path 8, 255, 1938.
- ²Mc Cune D. J. y Bradley C. Osteopetrosis (Marble Bones) in an infant. Review of the literature and report of a case. Amer. J. Dis. Child. 48, 949, 1934.
- ³Pons A. Pedro. Patología y Clínica Médica tomo III Pág. 503. Edit. Salvat Barcelona 1965.
- ⁴Trueta y Amato y col. A Case of Osteopetrosis with intercurrent pneumocystis. Arch. Dis. Child. 35, 495, 1960.
- ⁵Ballesteros Fernandes y col. Osteopetrosis de Albes Schönberg. Presentación de dos casos familiares y revisión de la literatura. Revista Clínica Española Tomo 142 N.º 3 1976 pág. 261.
- ⁶Loria Cortés Rodrigo MD. Quezada Calvo Efraín M.D. and Cordero Claveri Carlos M.D. Sn. José de Costa Rica

- Osteopetrosis in Children a report of 26 casos The J. of Pediatrics Vol. 91 N.º 1: 43-47, 1977.
- ⁷ *Lechuga Marta, Pumarino Hugo, Rodríguez Raúl.* Manifestaciones oculares en la Osteopetrosis. Arch. Chil. Oftal. XXVIII: 449-452, 1971.
- ⁸ *Mol. P.J. y Skjaevilard A.* Therapeutic studies in osteopetrosis. Acta Pediat. Scand. 58: 593, 1969.
- ⁹ *Mitchell S. Globus, col.* Failure to dg. osteopetrosis in utero. The Lancet December 4: 1246, 1976.
- ¹⁰ *Williams R. Cotton y col.* Parathyroid Hormone as a Possible causal Factor in Osteopetrosis of the te rat. Endoc. 99 (3): 897, 1976.
- ¹¹ *Besselman David M.D.* Splenectomy in the management of the anemia and trombocytopenia of osteopetrosis (Marble Bones Disease) of Pediatrics 69 (3): 455, 1966.
- ¹² *Hamersma h.* Toral descompression of the facial Nerve Osteopetrosis. Of. Rhinharyng. 36, 21, 1973.
- ¹³ *J.M. Puidgollers y col.* Aportation al Estudio Clínico Radiológico, anatomopatológico y genético de la enfermedad de Albes Schönberg. Prensa Med. Argentina 58, 1285, 1971.