

## Osteopetrosis autosómica dominante tipo II (enfermedad de Albers-Schönberg)

### Autosomal dominant type II osteopetrosis (Albers-Shönberg disease)

ÁNGELA R. ZAMBRANO, JUAN C. SALAMANCA,  
BENJAMÍN OSPINO • BOGOTÁ. D.C.

#### Resumen

La osteopetrosis tipo II o enfermedad de Albers-Schönberg es una enfermedad infrecuente que afecta al ser humano como consecuencia de la menor resorción del hueso cortical por parte de los osteoclastos y se presenta con escasa sintomatología y su curso es benigno en la mayoría de pacientes, sin embargo puede llevar a insuficiencia medular cuando ésta es invadida por el hueso cortical. Describimos un hombre joven con trombocitopenia y aumento en la densidad ósea en serie radiológica hallazgo incidental de osteopetrosis tipo II. (*Acta Med Colomb* 2003; 28: 83-86)

**Palabras clave:** osteopetrosis, interferon gamma lb, esclerosis ósea, osteoclastos

#### Abstract

The osteopetrosis type II or Albers-Schönberg disease, is an infrequent disease secondary to the decrease in the bone resorption. The osteoclast is the principal cell involved in the disease. The osteopetrosis is characterized by few symptoms and it also has a benign course, but may further develop medullary insufficiency. We report a case of a young patient that initially shows, thrombocytopenia and bone pain with increase in the bone density, suggestive of osteopetrosis type II. The x ray exam was conclusive of osteopetrosis. (*Acta Med Colomb* 2003; 28: 83-86)

**Key-words:** osteopetrosis, gamma lb interferon, bone sclerosis, osteoclasts.

Recibido: 07/04/03. Aceptado: 14/04/03  
Dres.: Ángela R. Zambrano, Juan C. Salamanca, Benjamin Ospino: Servicio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C. Colombia

Correspondencia: Dra. Ángela Zambrano, Servicio de Hematología, Hospital Militar Central, Transversal 3ª No. 49-00, tercer piso, Bogotá, D. C.  
E-mail: harveyangie@yahoo.com

#### Introducción

La osteopetrosis es una enfermedad infrecuente, su incidencia es de 5.5/100.000 y 0.2/100.000 en individuos europeos y en personas de origen latino, respectivamente. Esta enfermedad está compuesta por un grupo heterogéneo de condiciones clínicas, de las que se conocen 20 formas en los mamíferos y cuatro en el hombre.

Es caracterizada por incremento en la densidad ósea, secundario al desbalance en la resorción ósea. En el hombre existen tres formas de presentación, la tipo I, infantil o maligna, la tipo II del adulto o benigna y la forma intermedia (1, 2). La osteopetrosis se transmite en forma autosómica dominante o recesiva. La forma recesiva se produce a consecuencia de la deficiencia de la anhidrasa carbónica II y es caracterizada por acidosis tubular renal y calcificaciones cerebrales, teniendo un curso fatal (3). La condición autosómica dominante es más frecuente que la forma

recesiva y tiene un curso más lento y menos agresivo (4). El pilar del diagnóstico son los hallazgos radiológicos y con ellos se permite hacer la diferencia entre los diferentes tipos (4-6). La tipo I, en donde el compromiso es principalmente en los huesos largos, presentando fracturas con o sin trauma, osteoartritis en las costillas, parálisis del nervio facial, osteomielitis mandibular, al examen radiológico se pueden evidenciar las imágenes de "ruger jersey spine" en la columna o la de hueso dentro del hueso en la pelvis. Sin embargo, del 20% al 40% de estos individuos pueden permanecer asintomáticos. La tipo II, descrita por primera vez por Albers Schönberg en 1904 (7), se caracteriza por osteosclerosis segmentaria, principalmente a nivel vertebral, en huesos iliacos y en la base del cráneo (4). Se diferencia con la tipo infantil no sólo en cuanto a los hallazgos radiológicos, sino también por tener un curso menos agresivo, con presentaciones clínicas algunas veces

incidentales. El gen responsable de la enfermedad se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 16 y corresponde a una proteína relacionada con un canal de cloro necesario para la adecuada reabsorción ósea (1, 2). Esta mutación se manifiesta con expresividad variable desde totalmente asintomática hasta la presencia de múltiples fracturas, osteomielitis, parálisis facial y anemia (2, 8). La forma del adulto se relaciona con la codificación defectuosa del factor de crecimiento estimulador de colonias de macrófagos secundario a una pérdida del microambiente ácido en el ribete celular del hueso trabeculado, lo que impide la activación de osteoclastos (2, 9).

Se describe el caso de un paciente joven de sexo masculino con trombocitopenia y aumento en la densidad ósea en serie radiológica, hallazgo incidental de la osteopetrosis tipo II.

### Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 27 años de edad, suboficial del ejército, previamente sano. Un mes antes del ingreso se encontraba patrullando en zona rural cuando nota una lesión equimótica en el antebrazo derecha relacionada con trauma mínimo; en las siguientes 12 horas aumenta el área de equimosis y presenta gingivorragia moderada y petequias en el tórax anterior asociadas con el rasgado. El paciente es valorado por el servicio de salud en la ciudad de Bucaramanga donde encuentran recuento plaquetario de  $10.000 \times \text{mm}^3$ , sin evidencia de hepatoesplenomegalia o hemolisis.

El paciente recibe transfusión de plaquetas y se administra ciclo de esteroides parenterales con lo cual se obtiene recuento de  $100.000 \times \text{mm}^3$  y es dado de alta. A los cinco días regresa con fiebre alta, mialgias y rash vesiculopapular y ampolloso generalizado de predominio en cara y tórax alto. Recuento plaquetario de  $5.000 \times \text{mm}^3$  por lo cual es remitido al Hospital Militar Central.

Tiene antecedente familiar de hermano menor con numerosas fracturas desde la infancia relacionadas con trauma de baja intensidad, actualmente con osteomielitis secundaria a fractura de pelvis y padre con lesión en la cadera de etiología no clara. Tiene dos hermanos más hasta el momento sanos y una hija de dos años de edad sin síntomas osteomusculares pero con cuadro de varicela zoster de diez días de evolución.

En la revisión por sistemas el paciente manifestaba dolores de un mes de evolución en la región anterior del tórax, espalda y extremidades las cuales limitaban progresivamente su actividad física cotidiana.

Al ingreso se hace diagnóstico de varicela zoster en fase eruptiva; cuadro hemático: leucocitos:  $12,5 \times 10^9/\text{L}$ ; neutrófilos: 91%; linfocitos: 6%; monocitos: 3,0%; hemoglobina: 12g/L; hematocrito: 34%; plaquetas:  $12 \times 10^9/\text{L}$ . Función hepática y renal conservadas. Electrolitos séricos dentro del límite normal. ELISA para VIH negativo. Parcial de orina sin evidencia de infección, no hematuria ni

cilindruria. LDH: 755 U/L. Ecografía hepatobiliar normal. Radiografía de tórax: aumento de la densidad ósea en forma generalizada a expensas del hueso cortical sin deformidades aparentes. Se solicita serie ósea, que evidencia aumento de la densidad del tejido óseo cortical en la base del cráneo, reja costal, pelvis y huesos largos con disminución importante del espacio medular, proponiéndose como primera posibilidad osteopetrosis (Figuras 1 a 4).

### Seguimiento y evolución

El paciente evoluciona adecuadamente con aumento progresivo en el recuento de plaquetas, resolución progresiva de la infección viral, pero con persistencia de dolor óseo en reja costal anterior. Se realiza biopsia costal abierta debido a la imposibilidad de realizar biopsia ósea con aguja de Jamshidi. El estudio anatomopatológico demuestra aumento del componente trabecular con disminución del espacio medular (Figura 5). El paciente es manejado con esteroides, disminuyendo los dolores óseos y manteniendo un recuento plaquetario mayor de  $100 \times 10^9/\text{L}$ .

Durante su estancia presenta absceso epidural, por lo tanto se le practicó drenaje del mismo. En el cultivo se aisló *Staphylococcus aureus* para lo cual recibió tratamiento con antibióticos por cuatro semanas. Se realizó valoración por el servicio de genética clínica en donde se



Figura 1 • Figuras 1 a 4. Serie ósea que evidencia aumento de la densidad del tejido óseo cortical con disminución importante del espacio medular. Hallazgos compatibles con osteopetrosis.

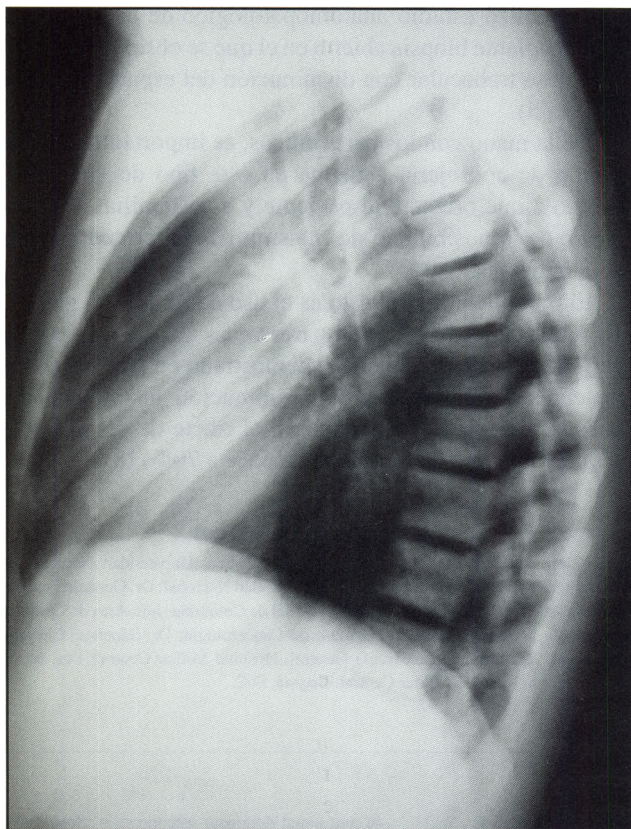


Figura 2.

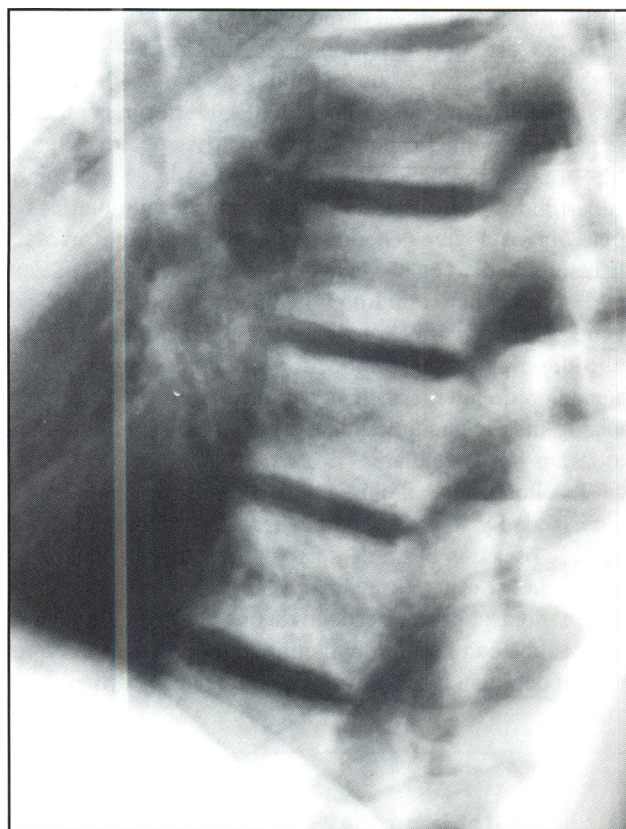


Figura 3.

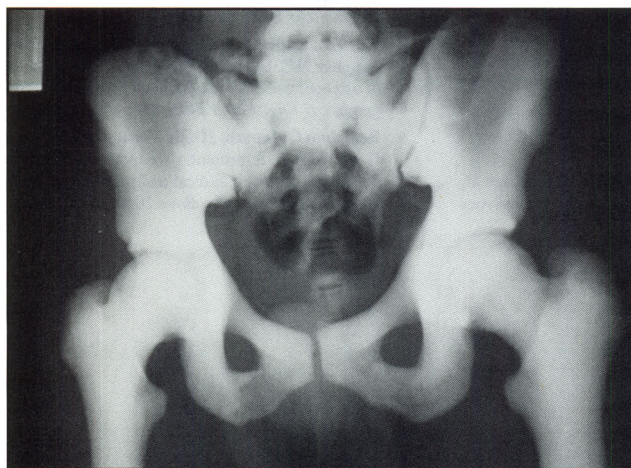


Figura 4

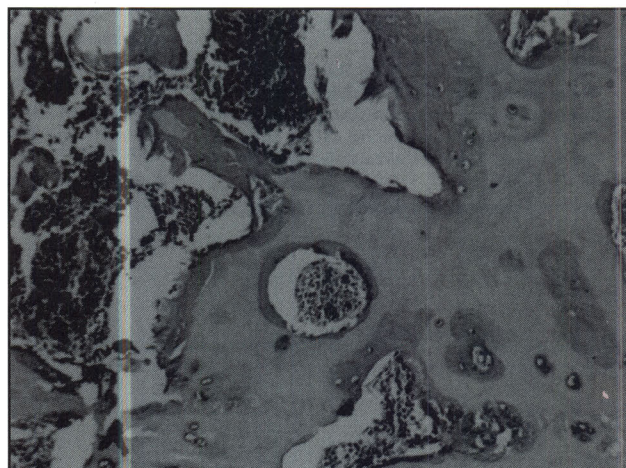


Figura 5. Biopsia ósea que demuestra aumento del hueso trabecular con disminución del espacio medular.

recomendó un estudio más cercano de los padres. Se estimó un riesgo de 50% de transmitir la enfermedad a sus descendientes.

### Discusión

Presentamos el caso de un paciente con osteopetrosis autosómica dominante tipo II, la cual es una enfermedad poco frecuente. El diagnóstico recae en los hallazgos

radiológicos que son patognomónicos de esta entidad (5, 9). El curso clínico depende de la edad de presentación; en la infancia tiene evolución desfavorable y muy agresiva. En la edad adulta se caracteriza por tener un curso clínico más lento y muchas veces asintomático (4). En la infancia se recomienda el trasplante de médula teniendo en cuenta que esta terapia se utiliza para el tratamiento de enfermedades en las que existen déficit enzimáticos (vg. deficiencia

de la enzima anhidrasa carbónica II) (3). En el adulto, sin embargo, este tipo de terapia no ha demostrado ser eficaz, al igual que el uso de los esteroides en los que el efecto no es sostenido a lo largo del tiempo. El interferon gamma 1b se ha implementado como terapia en la osteopetrosis tipo II (del adulto), produciendo un aumento en la generación de superóxido por parte de las colonias granulocíticas y macrófagos, lo que genera un ambiente ácido que favorece la resorción ósea en el ribete de osteoclastos (8). El paciente descrito debutó con trombocitopenia que se agudizó por la infección de varicela zoster. No se encuentra en la literatura descripción de trombocitopenia como forma de presentación de la enfermedad; por otro lado hay descripciones de insuficiencia medular progresiva que compromete todas las líneas celulares (5, 8, 9).

Las imágenes radiológicas de la serie ósea sugirieron la enfermedad y se procedió a realizar biopsia percutánea de médula ósea con el fin de demostrar la invasión del hueso trabecular al espacio medular y tomarla como referencia para el control posterior luego de una posible intervención terapéutica con interferon gamma 1b; el procedimiento fue fallido debido a la gran resistencia del hueso cortical.

Se realizó estudio anatomopatológico de un segmento óseo mediante biopsia abierta en el que se observó aumento del hueso trabecular con disminución del espacio medular (Figura 5).

De la mano con los paraclínicos, es importante la realización de consejería genética en este tipo de entidades, debido a que orientan al paciente y a su familia, al informarse de la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus descendientes.

El tratamiento propuesto es el uso de interferon gamma 1b, a una dosis de 1.5 mu/kg, tres veces a la semana por un período de un año, beneficio demostrado en publicaciones recientes donde se observa disminución histológica del hueso trabeculado y aumento en el ribete de osteoclastos adyacentes (tasa de regresión de 65% a 70%) (8).

### Agradecimientos

Dra. Clara Arteaga: Especialista en Genética Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Docente Cátedra de Genética Universidad Nacional; Dr. Gonzalo Guevar: Especialista en Genética, Universidad Nacional de Colombia, Jefe Área de Genética y Biología Molecular Instituto Nacional de Cancerología; Dr. Sánchez: Cirujano Oncólogo, Jefe Servicio de Cirugía General, Hospital Militar Central; Dra. María M.: Patóloga, Hospital Militar Central. Bogotá, D. C.

### Referencias

1. Benichou O, Cleiren E, Gram J, Bolleslev J, de Vernejoul MC, Van Hul W. Mapping of autosomal dominant Osteopetrosis type II (Albers-Schönberg Disease) to chromosome 16p 13.3. *Am J Hum Genet* 2001; **69**: 647-654.
2. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bolleslev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant Osteopetrosis, type II) results from mutations in the *CLCN7* chloride channel gene. *Human Molecular Genetics* 2001; **10**: 2861-2867.
3. Sly WS, Emmett H, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE, et al. Carbonic anhydrase II deficiency Identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; **80**: 2752-2756.
4. Bollerslev J. Autosomal dominant osteopetrosis: bone metabolism and epidemiological, clinical, and hormonal aspects. *Endocr Rev* 1989; **10**: 45-67.
5. Andersen PE, Bollerslev J. Heterogeneity of autosomal dominant osteoporosis. *Radiology* 1987; **164**: 223-225.
6. Bollerslev J, Andersen PE Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone* 1988; **91**: 7-13.
7. Albers-Schönberg HE. Röntgenbilder einer seltenen knoekenerkrankung. *Munch Med Wochenschr* 1904; **51**: 365-368.
8. Key LL, Rodriguez 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; **332**: 1594-1599.
9. Benichou O, 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.