

Osteopetrosis Maligna en Costa Rica

DR. JORGE ELIZONDO*

DR. RÓGER BERNINI**

DR. DONAL L. DONAHUGH***

La osteopetrosis, enfermedad marmórea o enfermedad de Albers Schönberg, es una entidad muy poco frecuente. En la actualidad solamente alrededor de 300 casos han sido reportados en la literatura mundial (3). Kneal (4) ha mencionado "que la rareza de esta enfermedad exige el reporte de todos los casos". En nuestra experiencia la frecuencia de la osteopetrosis en Costa Rica es excepcionalmente alta y hasta el momento no existen informes en la literatura de esta condición en nuestro medio. Por esta razón hemos decidido revisar los expedientes disponibles al presente de nuestros casos y hacerlos motivo de esta comunicación.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron de los archivos de los hospitales mayores de nuestro país, encontrando 11 casos con documentación radiológica diagnóstica de la enfermedad en cuestión.

Se analizó los núcleos familiares, pudiendo aceptar 7 miembros más como posibles enfermos de osteopetrosis maligna, por las características clínicas comunes y por su evolución fatal, en los que no se contaba con objetivación radiológica del diagnóstico. De los 11 casos comprobados de la enfermedad, se analizó especialmente los cambios hematológicos.

RESULTADOS

En la Tabla N° 1 se expresan las relaciones familiares de los pacientes vistos y el estado de los padres.

En la Tabla N° 2 se esquematizan los datos clínicos principales.

En la Tabla N° 3 se anotan los resultados de los estudios hematológicos y de gabinete radiológico.

* Laboratorio de Hematología, Hospital San Juan de Dios.
** Hospital San Vicente de Paul, Heredia.
*** Facultad de Medicina, Universidad de Louisiana.

TABLA Nº 1

Nº	Padres	Consanguinidad	OTROS MIEMBROS DE LA FAMILIA (hermanos)
1	Normal	No	1 Fem. + osteopetrosis 2 Hermanos sanos.
2	Normal	No	1 Masc. + osteopetrosis 1 Masc. y uno fem. sanos.
3	Normal	No	1 Fem. + osteopetrosis.
4	Normal	No	1 Masc. + osteopetrosis(x) 1 Masc. con defecto para oír. 1 Masc. con macrocefalia.
5	Normal	No	1 Fem. + osteopetrosis.
6			?
7	Normal	No	?
8	Normal	No	2 Masc. osteopetrosis.
9	Normal	Primos	2 Masc. macrocéfalos 2 Normales.
10			?
11	Normal	No	2 Normales - sanos.

? = Información desconocida.

x = Clínicamente sugestivo, pero no estudiado radiológicamente.

En las fotografías de los casos 1 - 2 - 4 - 5 y 9, se exponen los diagnósticos radiológicos, incluyendo del caso 1 y del 2, cuatro fotografías del aspecto físico en diferentes épocas de la vida.

En las fotografías del caso 7, se presenta un caso de autopsia, para señalar objetivamente la obliteración de los agujeros craneales y el ensanchamiento óseo de los huesos de la calota.

DISCUSION Y COMENTARIOS

La osteopetrosis (enfermedad marmórea o Enfermedad de Albers Schönberg, osteosclerosis fragilis generalizada, fue descrita por primera vez en 1904 por Albers Schönberg, su nombre lo recibió después, en 1926, anotado por Kasshner (2).

La enfermedad ha sido muy bien caracterizada por varios autores (1-7), sus complicaciones definidas (3-5-8) y su clasificación realizada en forma adecuada (9).

TABLA N° 2

N°	Sexo	DATOS CLINICOS PRINCIPALES								
		Aumento tamaño cráneo	Exoftalmos	Nistagmus	Ceguera	Formación defectuosa dientes	Atrofia óptica	Hepato-espleno-megalia		
1. R.V.	Femenino	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
2. F.G.	Femenino	Sí	Sí	Sí	—	—	Sí	Sí	Sí	
3. M.G.	Masculino	Sí	—	Sí	—	—	—	Sí	Sí	
4. J.F.S.	Masculino	Sí	Sí	Sí	—	—	—	—	—	
5. N.P.D.	Femenino	Sí	—	Sí	—	Sí	—	Sí	Sí	
6. V.H.S.	Masculino	Sí	—	Sí	Sí	—	—	Sí	Sí	
7. L.Z.	Masculino	Sí	Sí	Sí	—	—	—	—	—	
8. L.G.	Femenino	Sí	—	—	Sí	—	—	Sí	Sí	
9. B.Z.	Masculino	Sí	No	—	—	—	—	—	—	
10. I.C.C.	Masculino	No	—	—	—	—	—	—	—	
11. O.V.R.	Masculino	No	—	Sí	—	Sí	—	—	Sí	

TABLA N° 3
LABORATORIO Y GABINETE

N°	Anemia	Leucocitosis + Desviación izquierda	Retis aumentados	Normos aumentados	Plaquetas disminuidas	RAYOS X
1. R.V.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Osteopetrosis.
2. F.G.	Sí	—	—	Sí	Sí	Osteopetrosis.
3. M.G.	Sí	Sí	Sí	—	—	Osteopetrosis.
4. F.G.S.	Sí	Sí	Sí	Sí	—	Osteopetrosis.
5. N.P.D.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Osteopetrosis.
6. V.H.S.	Sí	Sí	—	Sí	Sí	Osteopetrosis.
7. I.Z.	No	No	—	—	—	Osteopetrosis.
8. I.G.	—	—	—	—	—	Osteopetrosis.
9. B.Z.	Sí	Sí	—	Sí	—	Osteopetrosis.
10. I.C.C.	Sí	Sí	—	Sí	—	Osteopetrosis.
11. O.V.R.	—	—	—	—	—	Osteopetrosis.

Existe una forma fulminante, maligna, manifestada desde el nacimiento en la que progresa una condición que se caracteriza por fracturas, deformidad, macrocefalia, parálisis de nervios craneales, nistagmus y muerte por anemia refractaria al tratamiento e infecciones intercurrentes. Esta condición "maligna" es esporádica y familiar, a menudo producto de matrimonios consanguíneos.

En 1923, Alexander reportó el hallazgo de una mujer de 43 años de edad, que fue el segundo caso descrito en adultos. Con el mayor uso de rayos X se han observado un número de casos en adultos. Estos tienen un cuadro "benigno" de un trastorno osteoesclerótico que permanece asintomático y que se revela sólo por fracturas anormales; existe anemia sólo en la mitad de los casos y la hepatoesplenomegalia es rara. Radiológicamente se establece el diagnóstico por cambios en los huesos de la pelvis, y en forma menos frecuente en los huesos largos. La química sanguínea es normal.

El hueso anormal en la osteopetrosis ha sido objeto de estudios sobre su composición química, su ultra-estructura cristalina y otros aspectos (7-10-11). Estos estudios han sugerido que el defecto fundamental es una incapacidad relativa para absorber el cartílago; está alterado en tal forma el reemplazo del tejido óseo inmaduro por el hueso adulto, que el tejido óseo no puede sustituirse por hueso normal, en las capas corticales, y por tejido hematopoyético en la cavidad medular. La causa de esta anomalía se encuentra en algún trastorno de la función de las células formadoras de hueso.

El proceso usualmente afecta el esqueleto entero. La excesiva mineralización con una matriz defectuosa, condiciona fragilidad acentuada y fracturas ante traumas mínimos.

El defecto es hereditario y se cree que sea de tipo recesivo y que su transmisión se favorece por la consanguinidad (12).

La forma fundamental de realizar el diagnóstico es radiológica. Los criterios roentgenológicos para realizarlo los menciona Lauterburg (7).

A.—

Existe un marcado aumento de la densidad radiológica del esqueleto, con pérdida parcial o completa de la estructura normal del hueso. Las sombras de las cavidades medulares están completamente reducidas u obliteradas. Estos cambios a menudo son generalizados, aunque son menos frecuentes en los huesos de los brazos y de la mandíbula inferior; en algunos casos hay áreas de osteoporosis. Las mayores densidades de los huesos se encuentran en los cuerpos vertebrales, la parte central de la pelvis, la base del cráneo, el tercio superior del fémur y el tercio inferior de tibia y peroné.

B.—

En los adultos y en los niños hay una alteración peculiar roentgenológica de la estructura del hueso, aunque son menos marcadas en los primeros. Consisten en: estratificación o apariencia de bandas transversales de densidad alterna, paralelas a la línea epifisial en los huesos largos. Estas bandas varían en número y en anchura. Se pueden ver al final de los epífisis, o estar a través de toda la diáfisis. Estos cambios se observan de preferencia en las partes distales de los fémures y en las porciones proximales de las tibias, en los huesos metacarpianos y metatarsianos y en las falanges.

Los huesos planos pequeños y de la pelvis, muestran sombras en forma de bandas, de densidades variables, colocadas paralelamente a la periferia del hueso, o puede haber sombras radiales.

Pueden existir focos de hueso compacto en los metacarpos, metatarsos, falanges y costillas.

C.—

Se encuentra engorsamiento del proceso clinoide posterior y estrechez de la silla turca. Con frecuencia hay ensanchamiento simétrico de las extremidades distales de los huesos largos.

D.—

Es común la existencia de fracturas.

E.—

Hay evidencias radiológicas de enfermedad supurativa del hueso en las mandíbulas, fémures y escápulas.

El análisis de la naturaleza de la anemia en esta enfermedad ha sido realizado por S. Sjölin (8), quien ha observado sobrevividas cortas de los G.R. con Cr.⁵¹, de 10, 9.5 y 9 días, debidas a un factor extracorpúscular; al mostrar que los G.R. de dos sujetos normales sobrevivían poco en los receptores anormales (7.5 y 7 días), los G.R. de un sujeto con osteopetrosis inyectados a un individuo normal, sobrevivieron normalmente (22 y 32 días). Los autores sugieren que la asociación de anemia hemolítica por factores extracorpúsculares, trombocitopenia y esplenomegalia sin demostración de anticuerpos circulantes, apoyan la existencia de hiperfunción esplénica. Con este concepto en algunos casos estudiados por ellos, se hizo esplenectomía pero sólo en dos las curvas de sobrevivida se normalizaron y posteriormente de nuevo se anemizaron.

Estudios de ferroquinética han demostrado la presencia de eritropoyesis medular sobre el bazo.

El Fe.⁵⁹ desaparece del plasma rápidamente, la incorporación a los glóbulos rojos es normal, pero sólo el 35-52% de la dosis administrada fue recuperada de los glóbulos rojos, comparado con el 70-90% normal y la radioactividad desaparece rápidamente de los glóbulos rojos circulantes. Con medidas de radioactividad externa, la máxima actividad del isótopo se encuentra en el bazo, luego hígado y la más baja en médula ósea. Por lo tanto, la anemia de la osteopetrosis se debe no sólo a factores de hiperfunción esplénica, sino a pérdida de la hematopoyesis esplénica y a hiperactividad del sistema retículo-endotelial.

La serie que presentamos nosotros, cuyos casos tienen documentación radiológica, fotográfica, clínica y algunos autopsia, que afirman indiscutiblemente el diagnóstico, señala una alta frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio.

De los 11 casos reportados, sólo uno fue producto de un matrimonio consanguíneo, entre primos y todos los padres de los niños fueron clínicamente sanos. Varios de ellos eran radiológicamente normales. El patrón de herencia se ajusta al tipo de herencia recesiva simple. Todos los pacientes eran caucásicos y no encontramos casos en indios o negros.

El diagnóstico de nuestros casos se hizo fundamentalmente por procedimientos radiológicos en un caso que merece señalarse, el diagnóstico se hizo in útero en una pelvimetría pre partum. Esta forma de diagnóstico había sido señalada ya por Pirie (7) y en el caso nuestro el diagnóstico se comprobó al nacimiento (Fotos caso N° 5).

Las características clínicas son estereotipadas, presentando prácticamente todos los casos macrocefalia progresiva, nistagmus, ceguera, obstrucción nasal, gran esplenomegalia asociada a anemia leuco-eritroblástica.

El pronóstico de los casos señalados ha sido en todos fatal, con promedios de sobrevivencia de alrededor de 3 años; sólo un caso al presente tiene 6 años de evolución. En ninguno ha existido medidas terapéuticas útiles, salvo la programación de un tipo de terapia transfusional permanente.

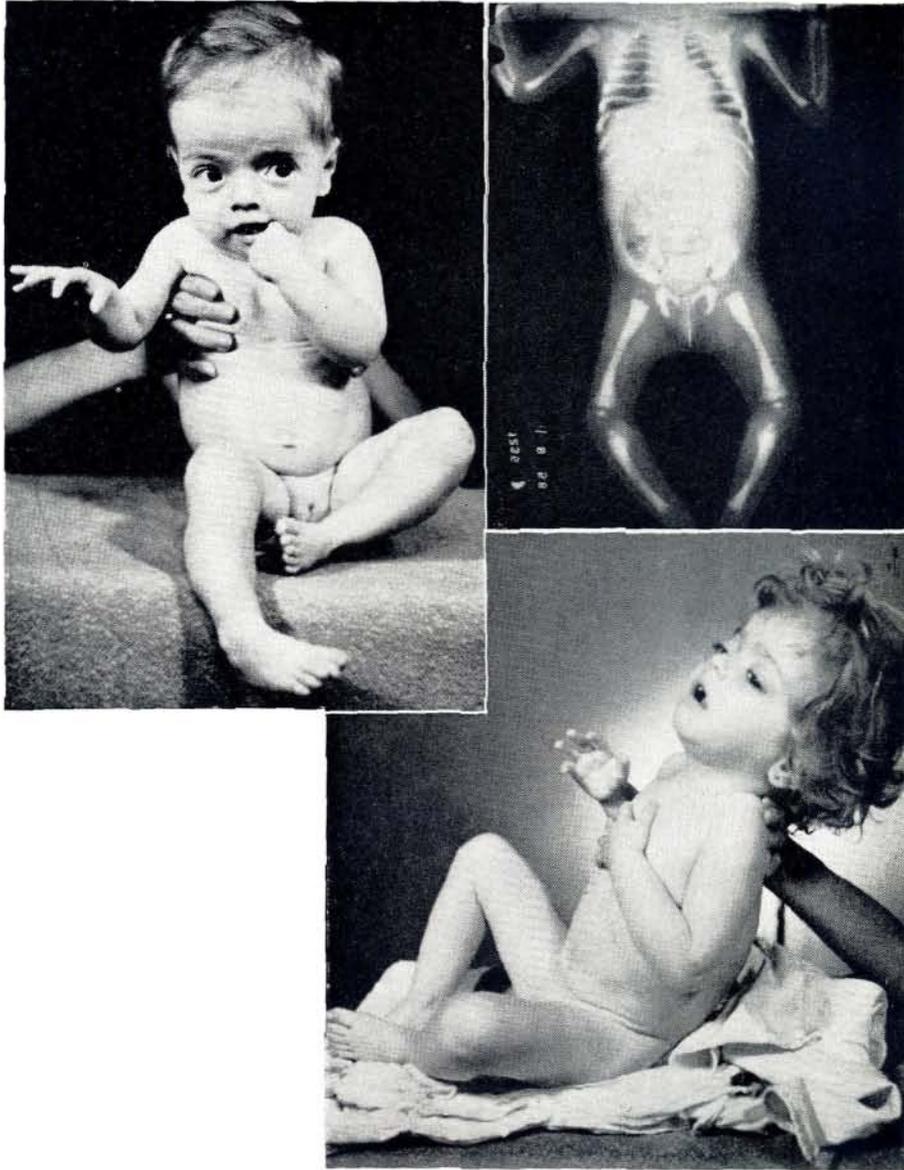
R E S U M E N

Se presentan 11 casos de osteopetrosis maligna. Se señalan sus características clínicas y radiológicas. Se realiza una discusión sobre el problema.

NOTA:—Este trabajo se concluyó en 1965. Se agradece la colaboración de los departamentos de R.X. del Hospital San Juan de Dios y del Hospital del Seguro Social, por facilitar el material radiológico.

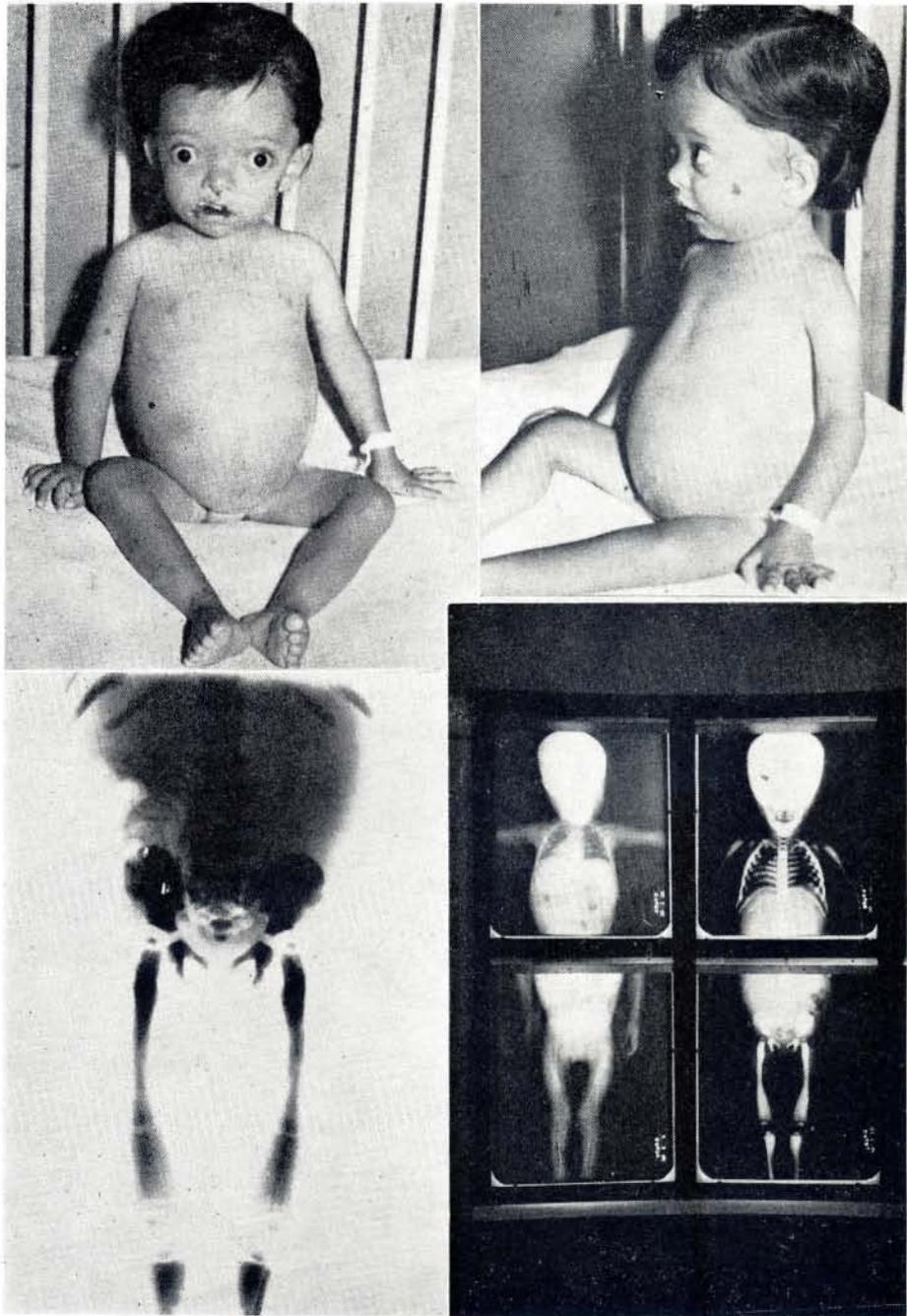
LAMINA 1 — CASO 1.

- a) R. U. al año de nacida.
- b) Osteopetrosis con cambios típicos en huesos largos.
- c) R. U. a los 3 años de edad.



LAMINA 2 — CASO 2.

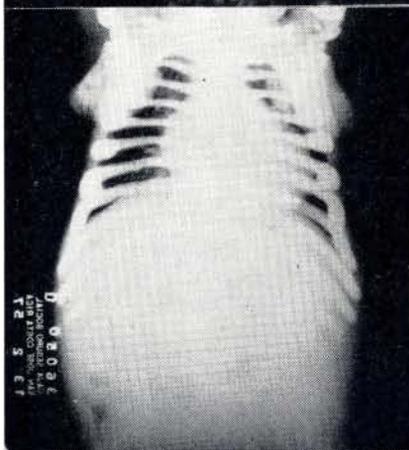
- a) Aspecto físico de F. G. para mostrar exoftalmus, macrocefalia y prominencia del abdomen por hepato y esplenomegalia.
- b) Vista lateral.
- c) Aspecto radiológico de los huesos largos.
- d) Radiografías comparativas, en el lado derecho esqueleto normal.





LAMINA 3 — CASO 4.

a) Cráneo en antifaz de J. F. S.



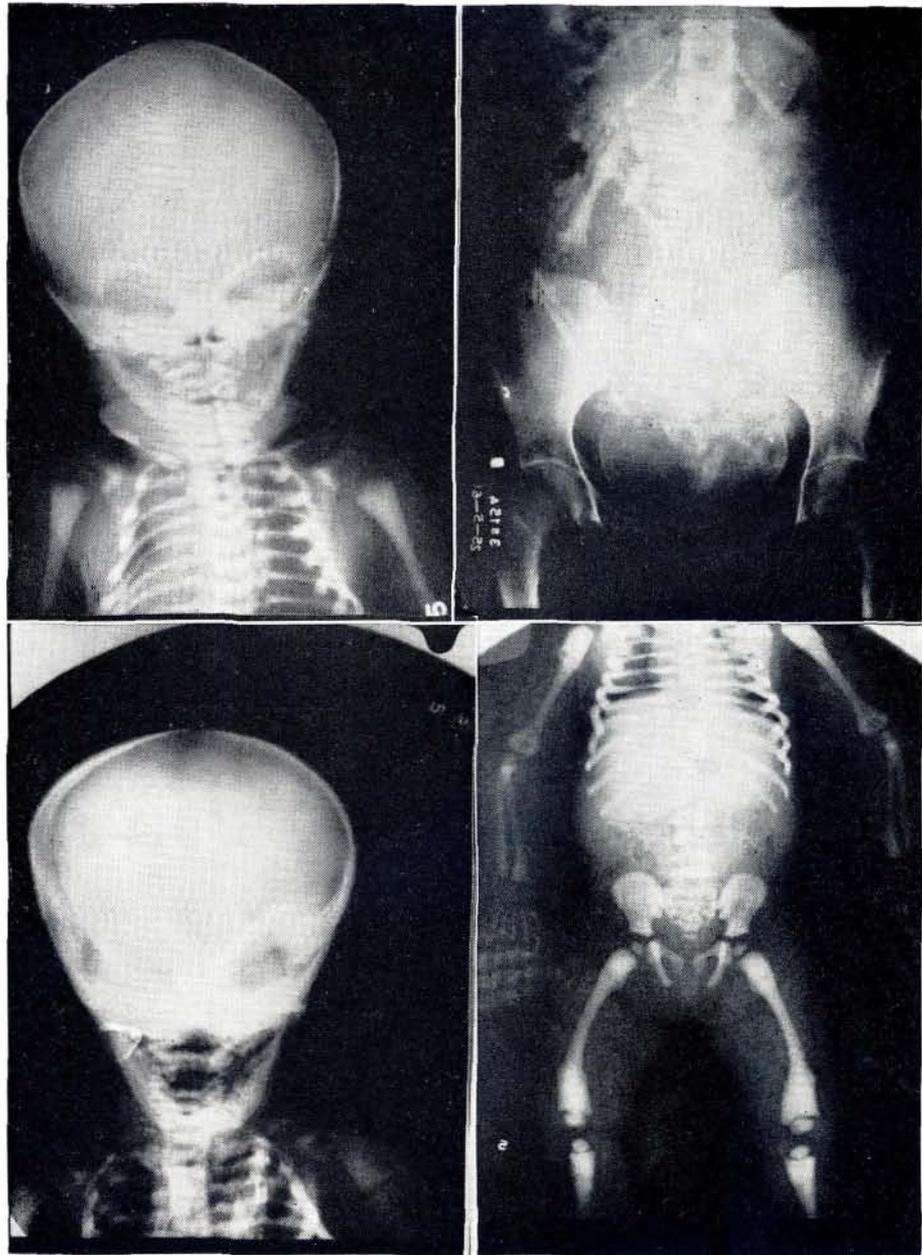
b) Marmorización osea acentuada.



c) Fémures en forma de matraz de Erlenmeyer.

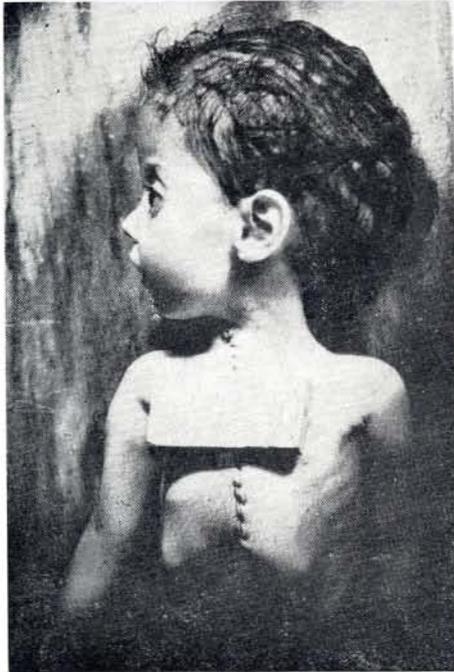
LAMINA 4 — CASO 5.

- a) Cráneo de N. P. D. al nacer.
- b) Feto con osteopetrosis in útero.
- c) 1 año después, cráneo en antifaz.
- d) 1 año después, huesos largos.



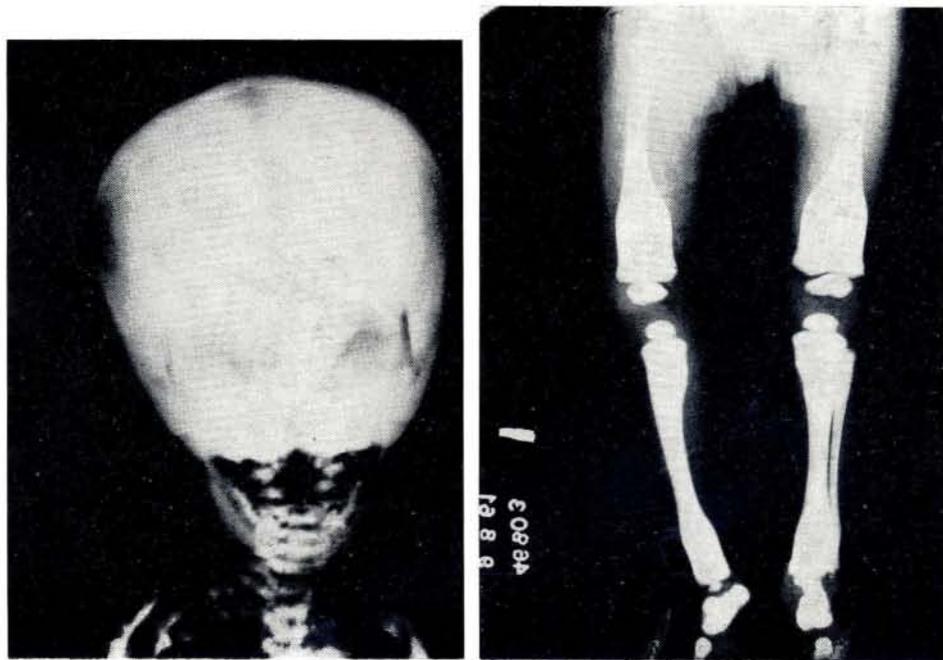
LAMINA 5 — CASO 7.

- a) Autopsia de L. Z. Nótese macrocefalia y exoftalmus.
- b) Cráneo = engrosamiento de la calota y obstrucción de agujeros del cráneo.



LAMINA 6:

- a) Típica imagen en antifaz de B. Z.
- b) Huesos largos osteopetróticos.



BIBLIOGRAFIA

- 1.—ALBERS SCHONBERG, H.
Röntgenbilder einer seltenen. Knochenerkrankung. MÜCH. Med. Wschr. 51:365, 1904.
- 2.—KARSCHNER, R. G.
Osteopetrosis. Am. J. Roentgenol. 16:405. 1926.
- 3.—KLINTWORTH, G. K.
The neurologic manifestations of osteopetrosis (Albers-Schönberg's disease). Neurology 13:512, 1963.
- 4.—KNEAL, E. & SANTE, L. R.
Osteopetrosis (Marble Bones). Amer. J. Dis. Child. 81:693, 1951.
- 5.—ELLIS, P. P. & JACKSON, W. E.
Osteopetrosis. A clinical study of optic-nerve involvement. Amer. J. Ophth. 53:943, 1962.
- 6.—SETTERSTROM, R.
Osteopetrosis (Marble Bone Disease). Clinical and Pathological Review. Mod. Probl. Pädiat. 3:488, 1957.
- 7.—M'CUNE, D. J. & BRADLEY, C.
Osteopetrosis (Marble Bone) in an infant. Amer. J. Dis. Child. 48:949, 1934.
- 8.—SJOLIN, S.
Studies on osteopetrosis II, Investigations concerning the nature of the anemia. Acta Paed. 48:529, 1959.
- 9.—MORRIS, A. L.
Osteopetrosis. Mich. Univ. Med. Bull. 23:218, 1957.
- 10.—CLIFTON, W. M.; FRANK, A. A. AND FREEMAN, S.
Osteopetrosis (Marble Bone). Am. J. Dis. Child. 56:1020, 1938.
- 11.—ENGFELDT, B.; ENGSTROM, A. AND ZETTERSTROM, R.
Biophysical studies on bone tissue III. Osteopetrosis (Marble Bone disease). Acta Paed. 43:152, 1954.
- 12.—MONTGOMERY, R. D. AND STANDARD, K. L.
Albers-Schönberg's disease. A changing concept. J. Bone & Joint Surg. 42B:303, 1960.
- 13.—Schinz, Baensch, Fridl, Vehlinger. Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Vol. I. 6, thieme Stuttgart, 1952.