

## Origen del Caso

Autores: German Mejía Gurdián (MD) y Neill García Meza (MD).

Hospital: Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca Martínez. Managua, Nicaragua.

## Historia clínica

Mujer de 33 años de edad, con historia de anemia y dolor en la cadera izquierda. La radiografía reveló fractura patológica de cadera y marcada esclerosis ósea en huesos de la pelvis, caderas y ambos fémures.

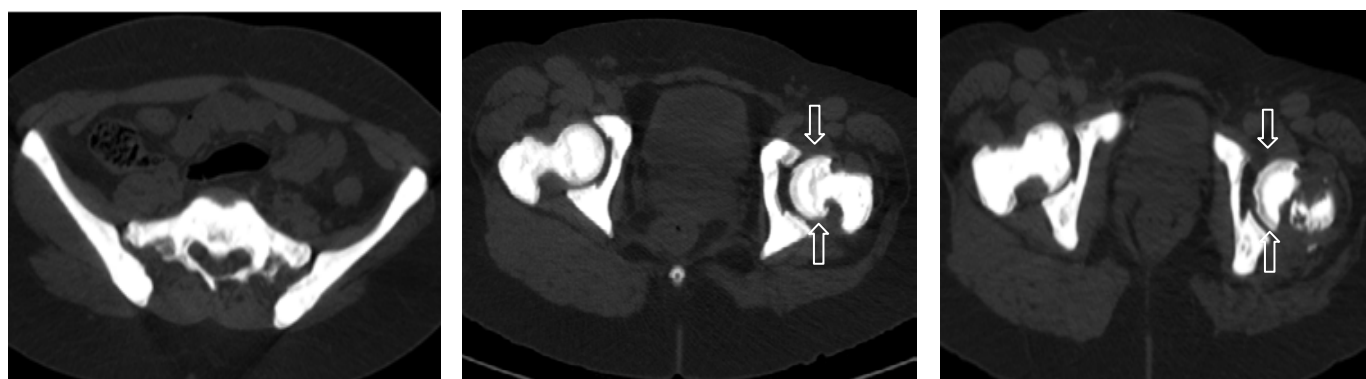
## Estudios de imagen



A



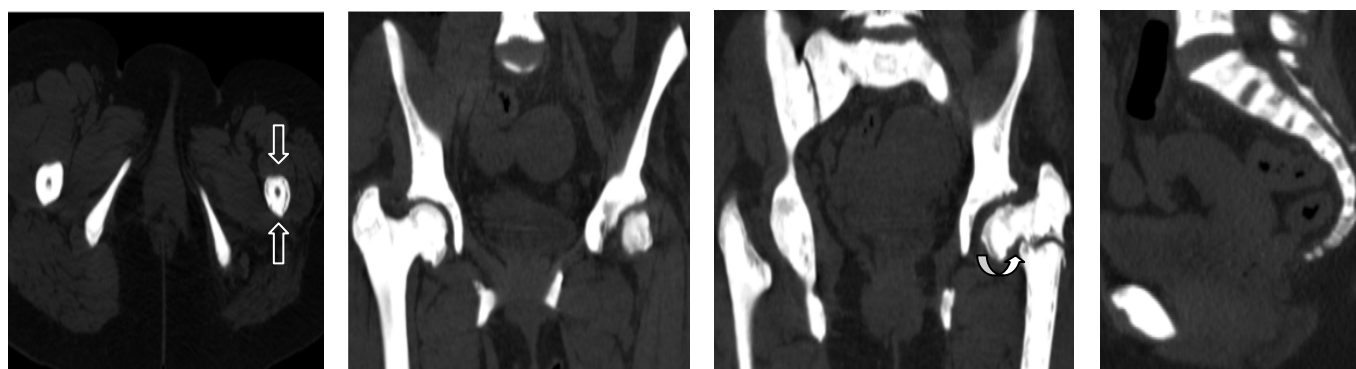
**Fig. 1. A)** Topograma. **B)** Imágenes de un bate de béisbol y un matraz de Erlenmeyer. Existe marcada osteoesclerosis de los huesos pélvicos, caderas y ambos fémures. El crecimiento óseo excesivo muestra obliteración importante de la cavidad medular. Fractura patológica en la región intertrocanterica y cuello femoral izquierdos. Esclerosis de los platillos vertebrales superiores e inferiores de las tres últimas vértebras lumbares, sacro y cóccix, con zona central radioluciente (“vértebras en sandwich”, flechas rectas). Ambos fémures adoptan apariencia en “matraz de Erlenmeyer” o “bate de béisbol”.



**A**

**B**

**C**



**D**

**E**

**F**

**G**

**Fig. 2.** TC axial en ventana ósea. **A, B, C y D)** Imágenes axiales. **E, F y G)** Reconstrucciones coronales y sagital. Osteoesclerosis difusa (densidad ósea aumentada, engrosamiento cortical y obliteración considerable de la médula ósea), con fractura patológica de cadera izquierda (flecha curva). Apariencia de “hueso dentro de hueso” (flechas abiertas). “ Vértebras en sandwich” en región sacrococcígea.

## Diagnósticos diferenciales



Melorreostosis



Picnodisostosis



Osteopetrosis



Displasia fibrosa

## Diagnóstico histopatológico

### Osteopetrosis

### Osteopetrosis (enfermedad de Albers-Schönber o enfermedad de los “huesos de mármol”)

- La osteopetrosis o enfermedad de los “huesos de mármol”, fue descrita por primera vez por Albers y Schönberg en 1904.
- Es un trastorno congénito raro causado por disfunción de los osteoclastos, con falla resultante en la resorción de la matriz ósea y cartilaginosa, lo cual produce huesos escleróticos estructuralmente débiles (extensa esclerosis de todo el esqueleto). La desenfrenada acumulación de tejido óseo aumenta la densidad ósea y contrae la médula ósea y los forámenes neurales, siendo los pacientes más susceptibles a la anemia, leucopenia, trombocitopenia, hematopoyesis extramedular, neuropatías de múltiples pares craneales y fracturas.
- La osteopetrosis es el resultado de más de un defecto genético o bioquímico. Varias mutaciones genéticas han sido encontradas como responsables de este trastorno, incluyendo: a) una mutación de inactivación del regulador inmunológico de células T 1, el cual codifica la subunidad  $\alpha 3$  de la bomba vacuolar de protones ATP6i, responsable del transporte de protones en las lagunas de reabsorción; b) mutaciones homocigóticas en el canal de cloruro 7 y c) un defecto en el gen de la proteína transmembrana asociada a la osteopetrosis. Los pacientes con estas mutaciones genéticas tendrán un número normal o aumentado de osteoclastos, pero su función de acidificación, la cual es requerida para disolver la matriz ósea, es defectuosa. Otro tipo de mutación ha sido descubierta en el gen que codifica el ligando de receptor activador para el factor nuclear K-B, una citoquina osteoblástica que promueve la diferenciación osteoclástica. Los pacientes afectados tienen una disminución del número de osteoclastos. En el subtipo autosómico dominante, mutaciones genéticas asociadas incluyen desactivación de un alelo del gen para el canal de cloruro 7, lo que resulta en alguna pérdida de la función del canal de cloruro 7. Otros genes responsables incluyen mutaciones en la anhidrasa carbónica II, regulador inmunológico de células T 1, proteína transmembrana asociada a osteopetrosis, y dominio de homología a pleckstrina – familia M miembro 1 (PLEKHM1/pleckstrin homology domain-containing

family M member 1); todas las cuales codifican proteínas que tienen roles en la resorción ósea por los osteoclastos diferenciados.

- Los efectos fisiológicos y mecánicos indeseables de la acumulación de hueso y la remoción ineficiente del mismo, predispone a estos pacientes al raquitismo. Aunque el calcio corporal total está marcadamente incrementado en estos pacientes, el esqueleto secuestra más del 99% del calcio, así que los niveles séricos de calcio paradójicamente pueden disminuir.

- **Tipos y características clínicas:**

- o **Tipo precoz (infantil autosómica recesiva):** llamada también forma letal. No obstante, esta denominación lleva a confusión porque algunos pacientes pueden sobrevivir varios años. Las alteraciones clínicas incluyen incapacidad para caminar, hepatoesplenomegalia (hematopoyesis extramedular), disfunción de los nervios craneales (especialmente atrofia óptica-ceguera y sordera), retraso en el desarrollo, senilidad prematura en la facies, anemia/leucopenia/trombocitopenia secundaria a obliteración de la cavidad medular por un hueso anormal, lo cual predispone a infecciones recurrentes con una muerte precoz en la mayoría de los pacientes. Además, pueden observarse linfadenopatías, caries dentales, macrocráneo debido a hidrocefalia y hemorragia subaracnoidea (debido a trombocitopenia). Puede asociarse con acidosis tubular renal y calcificación cerebral. En relación con el pronóstico, la supervivencia más allá de la mediana edad es poco común y la muerte es debido a infección recurrente, hemorragia masiva y leucemia terminal.
- o **Tipo retrasado (benigna del adulto autosómica dominante):** denominada también osteopetrosis tipo 2 o enfermedad de Albers-Schönberg. Se inicia en la adolescencia o edad adulta. El 50% de las personas afectadas pueden permanecer asintomáticas. La enfermedad puede detectarse por fracturas patológicas recurrentes, por problemas tras una extracción dentaria, anemia leve y parálisis de los pares craneales.
- o **Tipo recesivo intermedio:** una forma recesiva más leve de osteopetrosis se distingue tanto de la forma recesiva más grave observada en lactantes como de la forma menos grave autosómica dominante. Los pacientes afectados a menudo son bajos, con fracturas patológicas, anemia y hepatoesplenomegalia.
- o **Tipo acidosis tubular (enfermedad del cerebro de mármol o enfermedad de Sly):** consiste en osteopetrosis, acidosis tubular renal y calcificaciones cerebrales. La herencia es autosómica recesiva y el curso clínico compatible con una larga supervivencia; no obstante, muchos pacientes presentan retraso mental. Los hallazgos clínicos característicos son incapacidad para caminar, síntomas por acidosis tubular renal, debilidad muscular e hipotonía.

- **Hallazgos radiológicos:**

- o **Tipo infantil autosómica recesiva:** se caracteriza por osteoesclerosis generalizada. Los huesos tubulares muestran una falla en la diferenciación de la corteza y cavidad medular. La remodelación ósea es defectuosa y en algunos casos llega a tomar aspecto de palo. Las estriaciones longitudinales observadas a veces, parecen corresponder con los lugares de los vasos sanguíneos que están rodeados de tejido conjuntivo. Un hueso dentro del hueso o "*endohueso*" es un hallazgo raro, pero característico. Otros hallazgos observados son: periostitis (lactantes), fracturas que generalmente curan, afectación de todo el cráneo (pero generalmente la porción cartilaginosa de la base con mayor gravedad), dientes malformados, escaso desarrollo de las regiones mastoideas y senos paranasales, y cuerpos vertebrales uniformemente densos con escotadura vascular anterior prominente.
- o **Tipo autosómica dominante benigna del adulto:** con hallazgos radiológicos parecidos a la forma recesiva, pero menos importantes. Existe osteoesclerosis difusa, engrosamiento cortical con invasión medular, deformidad en matraz de Erlenmeyer (tubulación defectuosa, alteración de los extremos), vértebras en "*sandwich*"

(alternando zonas escleróticas y líneas metafisiarias transversas radiolucientes) o apariencia de “*columna en camiseta de Rugby*”. Los platillos vertebrales están acentuados, especialmente conforme avanza la edad. El aspecto de “*hueso dentro de hueso*” y bandas radiolucientes en los extremos de las diáfisis pueden observarse.

- **Tipo I:** marcada esclerosis de la calota y la columna casi no está afectada.
- **Tipo II:** la esclerosis del cráneo es más pronunciada en la base y las vértebras siempre tienen engrosamiento de los platillos vertebrales (vértebra en sandwich), y en la pelvis, las alas ilíacas tienen arcos convexos de hueso esclerótico. Apariencia de hueso dentro de hueso.
- **Tipo recesivo intermedio:** esclerosis ósea difusa, interferencia con el remodelamiento óseo normal, aspecto de “*hueso dentro de hueso*”, retención primaria y posterior impactación de los dientes definitivos.
- **Tipo acidosis tubular:** osteoesclerosis, obliteración de la cavidad medular, fracturas patológicas, calcificaciones intracraneales en cualquier parte, pero usualmente en los ganglios basales y zonas periventriculares. Un aspecto inusual de la enfermedad es la aparición de una mejoría progresiva de las alteraciones radiológicas.
- Por otro lado, los hallazgos de imagen por resonancia magnética de la osteopetrosis en cráneo pueden incluir: agrandamiento del espacio perivascular, expansión del espacio subaracnoideo, hueso hipointenso, engrosamiento óseo, ventriculomegalia, silla turca vacía, remodelación de la tabla interna, herniación amigdalina, dilatación de la vaina del nervio óptico, proptosis, cefalocele, encefalomalacia, atrofia cerebral, hematoma subdural, hematopoyesis extramedular, osteomielitis, atrofia del nervio óptico, estenosis del canal óptico, otitis, estenosis de la arteria carótida interna, estenosis de la arteria vertebral, infarto y estenosis de senos venosos duros.
- **Patología:** osteoclastos defectuosos y crecimiento óseo excesivo. Los osteoclastos carecen de la anhidrasa carbónica, la cual puede desempeñar un rol en la enfermedad.
- **Complicaciones:**
  - Fracturas debido a la fragilidad ósea, con abundante callo y cicatrización normal.
  - Aglomeración de la médula ósea (anemia mieloptísica, hematopoyesis extramedular). La hematopoyesis extramedular ocurre en compensación a la proliferación eritroblástica, la cual es estimulada por la pérdida crónica de los glóbulos rojos o deterioro de la capacidad hematopoyética. Usualmente ocurre en el hígado, bazo y ganglios linfáticos y raramente en regiones paravertebrales del tórax.
  - Frecuentemente terminan en leucemia aguda.
  - Neuropatías y alteraciones vasculares secundarias a compresión.
  - Complicaciones ortopédicas postquirúrgicas como retardo en la consolidación, falta de unión e infección.
- **Diagnósticos diferenciales:** envenenamiento por metales pesados, melorreostosis, hipervitaminosis D, picnodisostosis y displasia fibrosa del cráneo o cara.
- **Tratamiento:** trasplante de médula ósea y normalización resultante de la producción ósea.
- **Pronóstico:** es bueno para el subtipo autosómico dominante adulto con una expectativa de vida normal. Sin embargo, el subtipo autosómico recesivo infantil puede resultar en muerte fetal o en la infancia. Unos cuantos pacientes tienden a vivir más allá de la edad mediana.

## Bibliografía

1. Resnick D, Kransdorf MJ. *Huesos y articulaciones en imágenes radiológicas*. Elsevier. 3ra. ed. 2006. 1131-1139; 1146-1159
2. Ihde LL, Forrester DM, Gotssegen CF et. al. *Sclerosing bone dysplasias and differentiation from other causes of osteosclerosis*. *Radiographics*. 2011; 31: 1865-1882
3. Curé JK, Key LL, D. Goltra D, VanTassel P. *Cranial MR imaging of osteopetrosis*. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21:1110-1115
4. Donnelly LF, Johnson JF, Benzing G. *Infantile osteopetrosis complicated by rickets*. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1995; 164: 968-970
5. Salanitri GC, Hennessy OF. *On the AJR viewbox*. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2005; 184: 702-704
6. Kovanlikaya A, Loro ML, Gilsanz V. *Pathogenesis of osteosclerosis in autosomal dominant osteopetrosis*. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 929-932
7. [www.learningradiology.com](http://www.learningradiology.com)
8. [Radiopaedia.org](http://Radiopaedia.org)