

## OSTEOPETROSIS DEL ADULTO. CONCEPTOS ACTUALES

F.J. CABRERA AGUILAR, A. ÁLVAREZ PEREA, M. GÓMEZ ANTÚNEZ, C. LÓPEZ GONZÁLEZ-COBOS, B. PINILLA LLORENTE Y A. MUIÑO MÍGUEZ

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA IIA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. MADRID. ESPAÑA.

Se presentan cuatro casos de osteopetrosis del adulto, entidad poco frecuente, recogidos en nuestro hospital desde 1985 hasta 2005. Se revisa la patogenia y se actualizan conceptos y clasificación. Las manifestaciones clínicas se corresponden con otras publicaciones en las que la edad al diagnóstico es muy variable y el primer síntoma oscila desde dolor óseo a un hallazgo tras una fractura. Se revisan las mutaciones genéticas clásicas de todos los tipos, actualizando conceptos. Se introduce la propuesta de retirada de la osteopetrosis tipo I del adulto, ya que su patogenia parece un defecto intrínseco osteoblástico.

We presents four cases of adult osteopetrosis, a very rare disease, compiled from our hospital from 1985 to 2005. Revising the pathogenesis and updating the current concept and classification. The clinical manifestations correspond with other publications where the age at diagnosis is highly variable and the first symptom oscillate from bone pain to a fracture. Presents the classic genetic mutations of all types updating concepts. Introducing the propose withdrawal of adult osteopetrosis type I, because the pathogenesis seemed a intrinsic osteoblastic defect.

**PALABRAS CLAVE:** osteopetrosis adulto, osteoblastos, genes.

**KEY WORDS:** adult osteopetrosis, osteoblast, genes.

### INTRODUCCIÓN

La osteopetrosis es un heterogéneo grupo de entidades hereditarias que consisten en el aumento de la masa y densidad ósea («hueso dentro de hueso») definido ya en 1904 en la descripción del radiólogo alemán Albers-Schönberg<sup>1</sup>.

La patogenia es un fallo de la reabsorción ósea y desequilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica que desencadena una alteración de la remodelación, lo que genera una menor actividad del factor estimulante de colonias macrofágicas (M-CSF), interleucina 1 e interleucina 6, que en condiciones fisiológicas son necesarios para la diferenciación de células precursoras de osteoclastos<sup>2</sup>; todo sobre una base de mutaciones génicas CLCN, CAII y TCIRG1.

### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

En nuestro hospital entre 1985 y 2005 se han diagnosticado cuatro casos de osteopetrosis en adulto de los cuales uno ha fallecido de insuficiencia cardíaca por car-

diopatía isquémica crónica y tres están en seguimiento durante 28, 4 y 22 años, respectivamente. La edad del diagnóstico oscila entre los 50 y 84 años, y un caso se diagnosticó a los 5 años (actualmente tiene 33) con afectación de calota, huesos largos, vértebras y pelvis, sin insuficiencia de médula ósea, ni osteomielitis, ni fracturas, ni afectación de pares craneales, encontrándose asintomático en la actualidad. Son tres mujeres y un varón. Han tenido fracturas tres de los cuatro pacientes (dos

de huesos largos y uno vertebral). La osteomielitis sólo se ha dado en un paciente. La forma de presentación en un caso fue hallazgo casual, otro manifestaba dolor óseo y en los otros dos las fracturas por caída fueron las que condujeron al diagnóstico. En cuanto a las alteraciones analíticas la fosfatasa alcalina se eleva en tres pacientes, la hormona paratiroidea (PTH) sólo en uno y la calcemia y fosfatasa ácida permanecieron normales en los cuatro (tabla 1).

**Tabla 1**  
Datos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	M	M	V	M
Edad al diagnóstico	5 años	67 años	50 años	84 años
Edad actual	33 años	71 años	72 años	-
Diagnóstico casual	No	No	No	Sí
Dolor óseo	No	Sí	No	Sí
Fracturas	Sí	Sí	Sí	No
Fosfatasa ácida*	4,8 UI/l	3,6 UI/l	4,3 UI/l	2,5 UI/l
Fosfatasa alcalina**	65 UI/l	311 UI/l	203 UI/l	197 UI/l
Calcemia***	9 mg/dl	9,2 mg/dl	10 mg/dl	9,7 mg/dl
PTH****	5 ng/l	-	70 ng/l	1.089 ng/l
Afectación de calota craneal	Sí	No	No	No
Afectación costal	Sí	Sí	No	No
Afectación vertebral	Sí	Sí	No	Sí
Afectación de pelvis	Sí	Sí	No	No
Afectación mandibular	Sí	No	Sí	No
Afectación de huesos largos	Sí	Sí	Sí	No
Osteomielitis	No	No	Sí	No
Exitus	No	No	No	Sí

\*Normal < 6 UI/l. \*\*Normal 80 a 160 UI/l. \*\*\*Normal 8,8 a 10,2 mg/dl. \*\*\*\*Normal 14 a 60 ng/l. M: mujer; PTH: hormona paratiroidea; V: varón.

Correspondencia: F.J. Cabrera Aguilar. Hospital General Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Correo electrónico: fcabrera.hgugm@salud.madrid.org

Tabla 2  
Genotipo de osteopetrosis humana

Gen implicado	Función del gen	Clínica	Radiología
<b>Formas autosómico-recesivas</b>			
CA II	Producción de anhidrasa carbónica y protones	Retraso de crecimiento Afectación de pares craneales No insuficiencia medular Gravedad intermedia que se incrementa con la edad	Incremento parcial y de la densidad ósea ensanchamiento metafisario
RANKL	Citoquina promotora de osteoclastos	No insuficiencia medular Gravedad intermedia	Semejante a la anterior
TCIRG1	Bomba de protones	Insuficiencia medular Hepatoesplenomegalia Hipocalcemia Afectación de pares craneales Máxima gravedad Muerte en primera década	Incremento generalizado de la densidad ósea y ocupación de la cavidad medular
CLCN7	Canal de cloro	Una forma grave similar a la alteración de bomba de protones Una forma intermedia de la infancia menos agresiva con osteomielitis y fracturas frecuentes	Similar a la anterior
<b>Formas autosómico-dominantes</b>			
CLCN7	Canal de cloro	Fracturas frecuentes Osteomielitis Posible afectación de pares Es la forma del adulto La más benigna	La clásica descripción de «hueso sobre hueso»

## DISCUSIÓN

Hay formas que se heredan con carácter autosómico recesivo, se asocian con trastornos hematológicos como fallo medular, anemia y hepatoesplenomegalia por hematopoyesis extramedular, también con trastornos neurológicos como hidrocefalia y afectación de pares craneales con atrofia óptica, alteraciones en la motilidad ocular, sordera y parálisis facial, siendo menos frecuentes la anosmia y las lesiones del trigémino. Son las formas infantiles las que conducen a la muerte antes de que se cumpla la primera década de la vida (osteopetrosis infantil maligna). En el ser humano el *locus geni* parece que se ha identificado en el 11q13.

Se conocen cada vez mejor las interacciones entre las células osteoblásticas/estromales y las células hematopoyéticas precursoras de los osteoblastos que dan lugar a la formación de osteoclastos. Un miembro de la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), llama-

mado osteoprotegerina (OPG), actúa como señuelo que se une, y presumiblemente neutraliza, al ligando RANK (RANKL). Este complejo se une a RANK (receptor transmembranoso de las células progenitoras de los osteoclastos) activando su diferenciación y su función (fig. 1). Los ratones deficientes en RANK carecen de osteoclastos y presentan una intensa hiperdensidad ósea<sup>2</sup>.

Con carácter autosómico recesivo se hereda también una forma de osteopetrosis ligada a una disfunción de la enzima anhidrasa carbónica II (fig. 2), que es el componente esencial del sistema enzimático que interviene dentro del metabolismo del osteoclasto en la formación de ácido carbónico y de hidrogeniones que facilitan la acidificación del medio y la descomposición de los minerales óseos como la hidroxapatita. Pues bien, una baja actividad de la misma hace que los osteoclastos no ejerzan su función de reabsorción ósea y, por tanto, que aumenten la masa y la densidad del esqueleto. Se

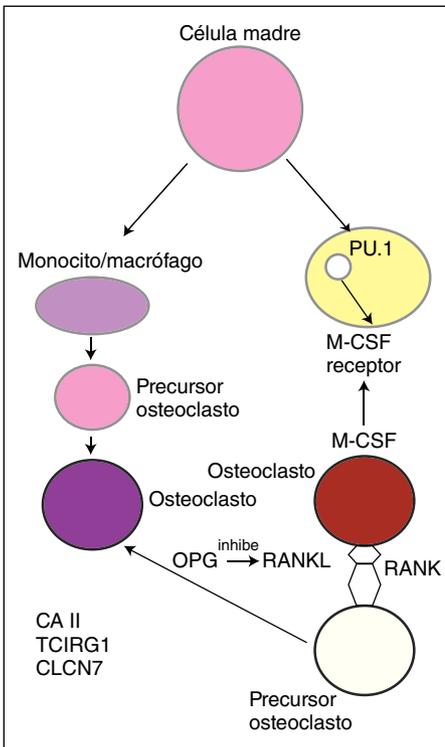
asocia a acidosis tubular renal, baja estatura, compresión de pares craneales, trastornos de desarrollo de la dentición, fracturas frecuentes y a veces osteomielitis. Es la forma intermedia de osteopetrosis que se ha descrito en varias familias, que se da en la adolescencia y es menos grave que la forma infantil ya que no suele asociar insuficiencia medular.

Smahi y Döffinger describieron en 2002 dos casos infantiles de osteopetrosis ligada al cromosoma X<sup>3</sup> asociada a displasia ectodérmica, linfedema inmunodeficiencia (síndrome DL-EDA-ID) por una mutación hipomórfica del NEMO (modulador esencial del NF-κB).

La osteopetrosis del adulto se hereda con carácter autosómico dominante y se distinguen dos tipos:

1. Tipo I: afecta a la calota craneal.
2. Tipo II: afecta a la base de cráneo, vértebras, pelvis y huesos largos.

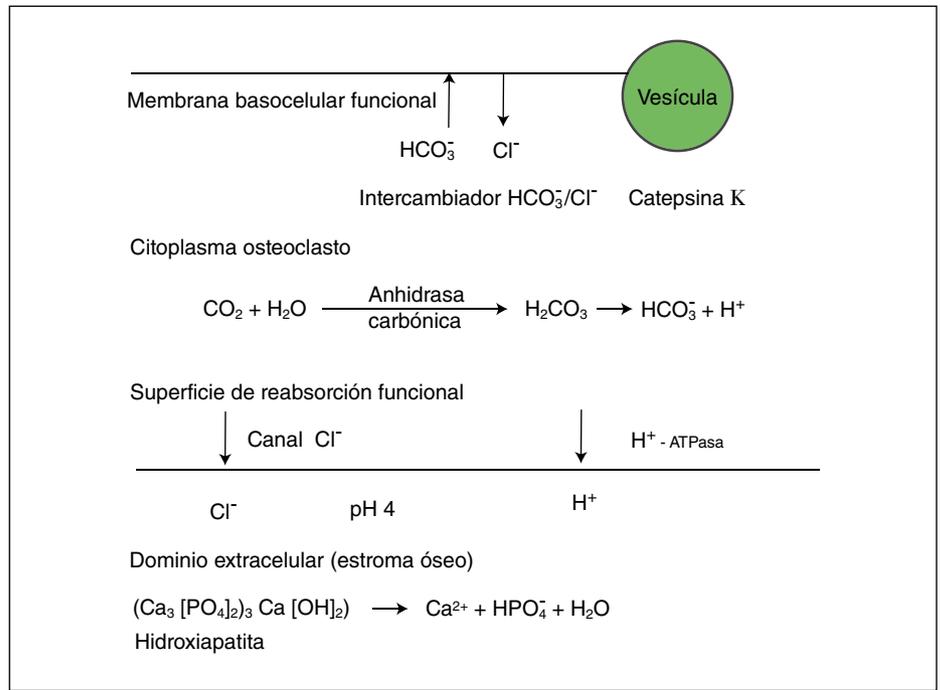
Ambas son asintomáticas en la mayoría de los casos y de diagnóstico habitualmente casual; si bien hay veces, fundamentalmen-



**Fig. 1.** En experimentación animal (ratones) la osteopetrosis se ha asociado a defectos en la citoquina M-CSF (factor estimulante de colonias macrofágicas) responsable de la diferenciación de precursores osteoclastos y del factor de transcripción de esta citoquina, PU.1, así como alteraciones en la interacción RANK (receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B) y RANKL (ligando del RANK) y otros mediadores implicados. En la especie humana la enfermedad se relaciona con mutaciones génicas que afectan a CA II, canales de cloro (gen CLCN7) y bomba de protones (gen TCIRG1) y más recientemente también por mutación del gen RANKL. OPG: osteoprotegerina.

te en el tipo II, que el dolor óseo o una fractura adelantan el diagnóstico y otras veces una osteomielitis o la compresión de pares craneales, como en la forma recesiva, la manifiestan. En estos casos la mutación génica implicada es la misma que en la forma recesiva (CLCN7) (tabla 2).

En relación con lo que ya hemos referido anteriormente en la patogenia, también se ha descrito en humanos osteopetrosis debido a un defecto en el gen que codifica RANKL, caracterizado por un descenso en el número de osteoclastos y una progresión clínica más lenta. Se ha sugerido que estos



**Fig. 2.** En el citoplasma del osteoclasto se produce fisiológicamente la transformación mediada por la enzima anhidrasa carbónica II de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  en  $\text{CO}_3\text{H}_2$ , que posteriormente se disocia en bicarbonato y protones. Los protones que atraviesan la membrana rugosa son transportados a la superficie de reabsorción dando lugar a un dominio extracelular óseo ácido propicio para la destrucción del hueso (degradación de hidroxiapatita). Paralelamente la neutralidad de la membrana rugosa está preservada por un canal de cloro. En el otro dominio funcional (membrana basocelular) se elimina el exceso de  $\text{CO}_2$  intercambiando con  $\text{Cl}^-$ ; se produce la exocitosis de productos de desecho mediada por vesículas y actúa la catepsina K degradando matriz orgánica.

pacientes podrían beneficiarse de tratamiento con RANKL recombinante<sup>4</sup>.

Para finalizar, los últimos estudios publicados sugieren la retirada de la clasificación clásica de la osteopetrosis del adulto tipo I, debido al fundamento etiopatogénico de que no es un defecto osteoclasto su causa sino una mutación del gen RLP5<sup>5</sup> que produce un defecto intrínseco del osteoblasto, y consideran que se reclasifique como una enfermedad de «masa ósea aumentada»<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Albers-Shönberg HE. Röntgenbilder einiger seltenen Knocknerkrankung. Munich. Med Wochenschr. 1904;51:365-8.

2. Tolar J, Steven L, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. N Eng J Med. 2004;351:2839-49.
3. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Döffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. Hum Mol Genet. 2002;11(20):2371-5.
4. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, et al. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. Nat Genet. 2007;39(8):960-2.
5. Van Wesenbeeck L, Cleiren E, Gram J, Beals RK, Bénichou O, Scopelliti D, et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. Am J Hum Genet. 2003;72(3):763-71.
6. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone. 2008;42(1):19-29.