

Osteopetrosis con afectación de cuatro nervios craneales

Osteopetrosis with damage of four cranial nerves

Luis Enrique Sánchez-Sierra, Alejandro Ramírez-Izcoa, Ramón Humberto Alvarenga Calidonio, Douglas Varela-González

Hospital Escuela Universitario (HEU). Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Tegucigalpa, Honduras.

RESUMEN

Introducción: la osteopetrosis se caracteriza por una insuficiente resorción ósea, como consecuencia de un trastorno de la actividad de los osteoclastos, y provoca aumento de la densidad ósea, es decir, un hueso altamente calcificado, pero muy frágil; hay fracaso del potencial de la médula ósea, desencadenando la hematopoyesis secundaria, con manifestaciones de visceromegalia y pancitopenia. El engrosamiento de los huesos provoca estrechamiento de los forámenes del cráneo, por donde emergen los nervios craneales, se comprimen y provoca manifestaciones clínicas secundariamente.

Presentación del caso: paciente femenina que a los 3 años de edad manifestó nistagmus horizontal, paresia de nervio motor ocular externo derecho, pérdida de respuesta al estímulo auditivo bilateral, parálisis facial periférica izquierda y atrofia bilateral del nervio óptico; radiológicamente mostró aumento de la densidad ósea, con importante engrosamiento de la base de cráneo y huesos largos.

Conclusiones: el diagnóstico de la osteopetrosis es sencillo y depende principalmente de los estudios radiológicos, pero pasa inadvertido por su baja frecuencia y falta de sospecha clínica. El diagnóstico temprano del compromiso de múltiples nervios craneales, la atención multidisciplinaria y su tratamiento oportuno, contribuye a su mejor evolución.

Palabras clave: osteopetrosis; nervios craneales; autosómica recesiva; osteoclastos; esplenomegalia.

ABSTRACT

Introduction: osteopetrosis is characterized by insufficient bone resorption as a consequence of a disorder in the osteoclast activity and brings about increased bone density, that is, a highly calcified bone but very fragile. There is failed potential of the bone marrow, thus unleashing secondary hematopoiesis with visceromegalia and pancitopenia manifestations. The bone thickening provokes narrowing in cranium foramina where the cranial nerves pass, they compressed and cause secondary clinical manifestations.

Case report: a female patient aged 3 years showed horizontal nistagmus, paresia in the right external ocular motor nerve, loss of response to bilateral hearing stimulus, peripheral facial palsy and bilateral atrophy of the optical nerve. The radiological tests showed increased bone density with significant thickening of the skull base and long bones.

Conclusions: the diagnosis of osteopetrosis is simple and mainly depends on the radiological studies, but it is unnoticed because of its low frequency and the inexistent clinical suspicion. The early diagnosis of the damage of several cranial nerves, the multidisciplinary care and timely treatment may contribute to better evolution.

Keywords: osteopetrosis; cranial nerves; recessive autosomal; osteoclasts; splenomegalia.

INTRODUCCIÓN

El término osteopetrosis deriva del griego *osteo*, que significa hueso, y *petros*, piedra. Esta afección se conoce con el nombre de Enfermedad de huesos de mármol y Enfermedad de Albers-Schönberg, este último después que el radiólogo alemán reportó la primera descripción en 1904.^{1,2}

La osteopetrosis es una osteopatía hereditaria, que se caracteriza principalmente por presentar huesos hiperdensos, secundario a un número de osteoblastos mayor que osteoclastos, que causa acumulación de sales minerales o material osteoide, y provoca aumento de la densidad ósea radiológicamente identificable y con obliteración del canal medular.^{3,4} El aumento de la densidad paradójicamente debilita el hueso, y se torna frágil y susceptible a las fracturas; es una enfermedad ósea, pero puede afectar otros órganos y tejidos.^{3,5} La alteración del proceso de resorción ósea provoca una variedad de cuadros clínicos que puede clasificarse en tres tipos primarios: a) osteopetrosis autosómica recesiva (OAR) maligna (clásica), caracterizada por osteoclerosis, fracturas, talla corta, neuropatías compresivas y falla hematológica debido a la alteración en el desarrollo de la médula ósea; b) osteopetrosis autosómica recesiva (OAR) intermedia; y c) osteopetrosis autosómica dominante (OAD), presente con mayor frecuencia en adultos y con espectro heterogéneo, desde asintomática, hasta fatal, llamada enfermedad de Albers-Schönberg.⁶

Es una enfermedad rara que amenaza la vida, la OAR tiene incidencia de 1 caso por cada 250 000 nacidos vivos, y la OAD 1 caso por cada 20 000.⁷ Honduras no tiene datos epidemiológicos, pero su incidencia es mayor en poblaciones con altas tasas

de consanguinidad. La enfermedad usualmente se manifiesta en los primeros meses de vida con macrocefalia y abombamiento del hueso frontal, esto como parte de la apariencia facial típica.^{3,5,8} Se presenta un caso de osteopetrosis en una paciente preescolar con afectación de cuatros nervios craneales simultáneamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino, actualmente con 5 años de edad, procedente de Tegucigalpa, Honduras, producto de la segunda gestación de una mujer de 34 años. A los 3 años de edad fue referida al HEU por presentar nistagmo horizontal bilateral, aumento de perímetro cefálico con sospecha de hidrocefalia. Fue evaluada por el servicio de Genética y de Neurología Pediátrica, y mostró desarrollo psicomotor normal, por lo cual se excluyó la presencia de hidrocefalia.

Al examen físico presentó palidez mucocutánea generalizada, esplenomegalia y deformidad en genu valgo bilateral con pies planos. El perímetro cefálico era de 56,6 cm, con cráneo dolicocefalo, proptosis ocular bilateral y ectropión de párpado inferior. Al examen neurológico presentó: nistagmo horizontal bilateral, paresia de VI nervio craneal derecho, pupilas isocóricas normo-reactivas, sin reflejo cocleopalpebral bilateral, no sigue el sonido de la campana, paladar ojival, con desviación de la comisura labial hacia el lado derecho, y se le diagnosticó parálisis facial periférica izquierda. Presentó espasticidad en el brazo y pierna derechos, reflejos osteotendinosos normales, y el signo de Babinski resultó negativo.

El hemograma reflejó anemia con hemoglobina de 8,3 g/dL, hematócrito de 27,9 %, glóbulos rojos $3,33 \times 10^6/\mu\text{L}$, plaquetas de 108 000/mm³, y glóbulos blancos $19,98 \times 10^3/\mu\text{L}$. La química sanguínea arrojó: fosfatasa alcalina 176 U/L, calcio 9,45 mg/dL y fósforo 4,53 mg/dL.

La radiografía de serie ósea indicó aumento de la densidad ósea del cráneo, más acentuado en la órbita, que provoca disminución de su diámetro y proptosis. Los cuerpos vertebrales presentan aumento de la densidad ósea, disminución de su tamaño y aplanamiento. En las extremidades inferiores se observó engrosamiento distal del fémur y proximal de la tibia; en las extremidades superiores, engrosamiento proximal del húmero y distal del radio. Todos los huesos son largos y la pelvis tiene aumento de densidad ósea (Figs. 1 y 2).

La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo mostró importante engrosamiento y aumento de la densidad ósea de toda la bóveda y base del cráneo, se excluyó hidrocefalia u otra alteración cerebral (Fig. 3).

Se interconsultó con Oftalmología Pediátrica y reportó proptosis ocular bilateral mayor en ojo izquierdo, con fenómeno de Bell positivo en ojo izquierdo, confirmó el nistagmo bilateral horizontal, atrofia del nervio óptico bilateral al 100 %, sin lesión corneal. Al evaluar agudeza visual, no percibe la luz. Se interconsulta con servicio de Pediatría Hematológica, que reportó esplenomegalia compensatoria, sin evidencia de secuestro esplénico, y frotis de sangre periférica normal. El aspirado de médula ósea indicó disminución de celularidad, megacariocitos, en serie eritroide y mielóide, no se observaron células inmaduras.

Se realizó el diagnóstico de osteopetrosis con afectación de cuatro nervios craneales, estos fueron: nervio óptico bilateral (I par craneal), nervio motor ocular externo derecho (VI par craneal), nervio facial izquierdo (VII par craneal) y nervio auditivo o vestibulococlear bilateral (VIII par craneal).

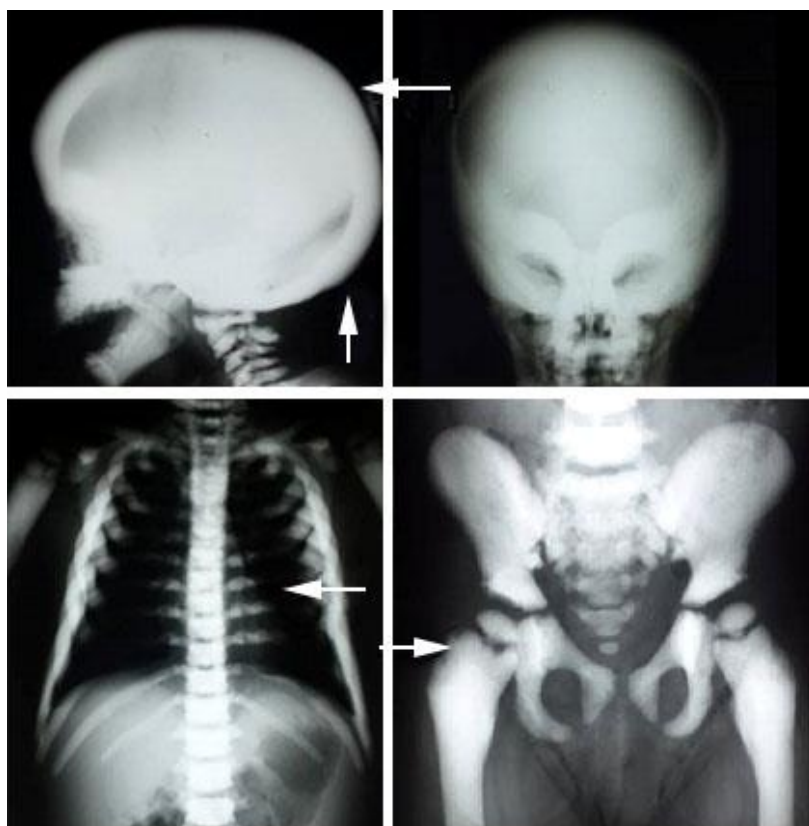


Fig. 1. Aumento de la densidad ósea en la base del cráneo y pelvis. Aplanamiento de los cuerpos vertebrales.



Fig. 2. Incremento de la densidad ósea en huesos largos.



Fig. 3. Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo. Engrosamiento y aumento de la densidad ósea de toda la bóveda y base del cráneo.

El servicio de Genética Pediátrica asesoró a los familiares sobre esta entidad autosómica recesiva. Recibió tratamiento por parte de Oftalmología y Neurología con lubricante oftálmico y lentes protectores.

DISCUSIÓN

La osteopetrosis es una rara enfermedad congénita del metabolismo óseo, potencialmente severa, caracterizada por la falla de la resorción ósea de los osteoclastos, que provoca aumento de la densidad ósea y fracaso del potencial de la médula ósea.⁹ Como consecuencia del daño de la resorción ósea, la formación endocondral reemplaza las células hematopoyéticas en la cavidad medular y provoca aumento de la incidencia de fracturas, debido a la fragilidad ósea. La reducción de las células hematopoyéticas, pueden causar anomalías hematológicas, incluyendo trombocitopenia, anemia, inmunosupresión y hematopoyesis extramedular.¹⁰ En este caso, la paciente manifestó anemia y trombocitopenia; al examen físico se identificó esplenomegalia compensatoria al proceso de hematopoyesis extramedular, signos de retraso en la edad ósea, es decir, retraso en la maduración del hueso.

Las manifestaciones neurológicas de la osteopetrosis, suelen ser las más debilitantes. Ocurren por el estrechamiento de los forámenes óseos por los que emergen los nervios craneales,^{10,11} provocando sordera, ceguera, parálisis facial y secuelas de la compresión del tronco encefálico.^{12,13} El hallazgo neurológico más común es la pérdida visual, debido a la compresión del nervio óptico dentro del canal óptico.¹⁴ Esta paciente presentó afectación de múltiples nervios craneales, con las manifestaciones clínicas siguientes: atrofia de nervio óptico y nistagmo bilateral horizontal, percepción auditiva ausente y parálisis facial periférica izquierda, manifestaciones que se atribuyen al estrechamiento de los forámenes óseos, secundario al aumento de la densidad en estos. Se encontró exoftalmo bilateral, atribuido a la disminución del diámetro de la órbita ocular.

Otras complicaciones neurológicas incluyen aumento de la presión intracraneal, herniación de las amígdalas del cerebelo e hidrocefalia.¹⁵ La disminución de la capacidad del cráneo tiene relación con el engrosamiento de la bóveda craneal y contribuye con la elevación de la presión intracraneal en estos casos. La estenosis del foramen magnum y cervical provocan compresión de la médula espinal,

resultando en mielopatía y siringomielia, que requieren descompresión quirúrgica.⁹ El diagnóstico de esta afección es básicamente clínico, y se respalda con los hallazgos radiológicos.¹⁶ En este caso se realizó serie ósea de rayos x y TAC de cráneo, que mostró aumento del grosor óseo en región occipital, bóveda y base de cráneo, y este último provoca cierre del agujero magno y estrechamiento del acueducto de Silvio, por lo cual disminuye el flujo de líquido cefalorraquídeo, y provoca dilatación del sistema ventricular por arriba de esta estructura, pero sin signos de hipertensión intracraneal.

La osteopetrosis puede categorizarse en 3 tipos: 1. Infantil o autosómica recesiva maligna; 2. Autosómica recesiva intermedia; y 3. Autosómica dominante. El tipo infantil tiene el peor pronóstico, es considerada como maligna o letal.¹⁷ Las formas intermedia y autosómica dominante son más benignas, usualmente se presentan tarde en la vida y los individuos afectados normalmente tienen una esperanza de vida plena.⁹ Este caso se ha clasificado dentro del tipo autosómica recesiva intermedia, porque su manifestación clínica fue a los 3 años de vida, con un progreso moderado.

El único tratamiento efectivo que se conoce para esta enfermedad es el trasplante de médula ósea.⁹ Otras opciones terapéuticas abarcan: el uso de esteroides y de interferón gamma, que aumenta la resorción ósea, la hematopoyesis y mejora la función de los leucocitos, así como también la terapia física según las complicaciones de cada paciente.^{2,18} En Honduras el acceso al trasplante de médula ósea es limitado y con alto costo económico, por lo que la paciente se sigue con tratamiento paliativo de sus complicaciones y consejo genético.

El diagnóstico de la osteopetrosis es sencillo y depende principalmente de los estudios radiológicos, pero pasa inadvertido por su baja frecuencia y falta de sospecha clínica. El diagnóstico temprano del compromiso de múltiples nervios craneales, la atención multidisciplinaria y su tratamiento oportuno, contribuyen a una mejor evolución.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yadav S, Chalise S, Chaudhary S, Shankar Shah G, Kumar Gupta M, Prakash Mishra O. Osteopetrosis in two siblings: two case reports. BMC Res Notes. 2016;9(55):2-4.
2. Suárez JC, Herrera EJ, Martín JJ, Surur A, Ryan JM, Viano JK. Cirugía descompresiva occipito-cervical en un adulto con osteopetrosis y malformación de Chiari I. Rev Argent Neuroc. 2013;27(4):136-9.
3. Mejía Osuna P, Santos-Guzmán J, Villela L, Cedillo-Alemán EJ, García A. Osteopetrosis, calcificación más allá del sistema óseo. Reporte de un caso. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012;69(2):116-20.
4. Cristobo Bravo T, Rodríguez Télles S, Di Vasto Cuellar G, González Cuesta N, Morell Amarales I. Osteopetrosis marmórea: reporte de un caso con esta rara enfermedad. AMC. 2015 oct;19(5):495-503.
5. Natsheh J, Drozdinsky G, Simanovsky N, Lamdan R, Erlich O, Gorelik N, et al. Improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with

- infantile malignant osteopetrosis using fludarabine-based conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 mar;63(1):535-40.
6. Olgaç A, Tümer L, Boyunağa Ö, Kızılkaya M, Hasanoğlu A. Diagnostic Dilemma: Osteopetrosis with superimposed rickets causing Neonatal Hypocalcemia. *J Trop Pediatr*. 2015;61(2):146-50.
7. Rashid BM, Rashid NG, Schulz A, Lahr G, Nore BF. A novel missense mutation in the CLCN7 gene linked to benign autosomal dominant osteopetrosis: a case series. *J Med Case Rep*. 2013;7(7):2-8.
8. Aker M, Rouvinski A, Hashavia S, Ta-Shma A, Shaag A, Zenvirt S. An SNX10 mutation causes malignant osteopetrosis of infancy. *J Med Genet*. 2012;49:221-6.
9. Scott WW, Weprin BE, Swift DM. A unifying theory for the multifactorial origin of cerebellar tonsillar herniation and hydrocephalus in osteopetrosis. *J Neurosurg Pediatrics*. 2014;14:665-73.
10. Essabar L, Meskini T, Ettair S, Erreimi N, Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan African Medical Journal*. 2014;17:2-7.
11. Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, Crimmins DW. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hind brain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1(1):103-6.
12. Allen RC, Nerad JA, Kattah JC, Lee AG. Resolution of optic nerve edema and improved visual function after optic nerve sheath fenestration in a patient with osteopetrosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:945-7.
13. Ekici MA, Cıkla U, Bauer A, Başkaya MK. Osteopetrosis and Chiari type I malformation: a rare association. *J Surg Case Rep*. 2015;10:1-3.
14. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio LA, Econs MJ. Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:771-8.
15. Mirsadeghi SM, Meybodi AT, Nejat F, Saberi H. Bilateral jugular foraminal stenosis in a patient with benign osteopetrosis associated with pseudotumor cerebri syndrome. Case report. *J Neurosurg*. 2009;110:804-7.
16. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:5.
17. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2003;29:87-97.
18. Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *British J Haematol*. 2008;140(6):597-609.

Recibido: 10 de julio de 2016.

Aprobado: 29 de octubre de 2016.

Luis Enrique Sánchez-Sierra. Hospital Escuela Universitario (HEU). Boulevard Suyapa, Avenida 1ro. de enero. Tegucigalpa, Honduras.
Correo electrónico: luensasi90@hotmail.com