



ORIGINAL BREVE

Osteopetrosis autosómica dominante: a propósito de 3 casos y una mutación



E. Janer Subías^{a,*}, A. de Arriba Muñoz^a, J.P. García Iñiguez^b, M. Ferrer Lozano^a, J. Sanchez del Pozo^c y J.I. Labarta Aizpun^a

^a Unidad de Endocrinología, Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Sección de Endocrinología Infantil, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 14 de enero de 2014; aceptado el 17 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 2 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Osteopetrosis;
Enfermedad de
Albers-Schönberg;
Gen LRP5

KEYWORDS

Osteopetrosis;
Albers-Schönberg
disease;
LRP5 gene

Resumen La osteopetrosis (OP) es una rara enfermedad ósea congénita producida por una alteración funcional en los osteoclastos con incapacidad para la reabsorción ósea normal, produciéndose un aumento de la densidad mineral ósea y esclerosis ósea. Puede clasificarse en autosómica recesiva (OPTB) o autosómica dominante (OPTA1-2). Existe una gran variabilidad clínica de la enfermedad, desde asintomática a letal en los primeros meses de vida, con expresividad variable en los miembros de una familia. Su diagnóstico es principalmente clínico con confirmación genética, y el tratamiento es sintomático. Se presentan una serie de casos de OP, con el hallazgo de una nueva mutación en el gen LRP5 causante de OPTA1 en uno de ellos.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Autosomal dominant osteopetrosis: A presentation of 3 cases and a new gene mutation

Abstract Osteopetrosis (OP) is a congenital bone disease which is caused by a functional disorder in osteoclasts with inability for normal bone resorption, leading to increased bone mineral density and bone sclerosis. It can be classified into different groups according to their clinical and their genetic characteristics: autosomal recessive with several subtypes (OPTB) or autosomal dominant type 1 or 2 (OPTA1-2). There is a wide clinical variability of the disease, from asymptomatic to lethal in the first months of life, with variable expressivity in the family members. Diagnosis is mainly clinical with genetic confirmation of the OP, and treatment is

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e.janers@gmail.com (E. Janer Subías).

symptomatic. Three cases of OP are presented, with the discovery of a new gene mutation in LRP5 which caused OPTA1 in one of them.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteopetrosis (OP) se caracteriza por un incremento de la densidad ósea y esclerosis difusa del esqueleto. Estas alteraciones son consecuencia de un desequilibrio en el remodelado óseo, por un defecto funcional de los osteoclastos que les incapacita para la reabsorción ósea y cartilaginosa, formándose huesos más densos pero más frágiles^{1,2}.

Existen distintos tipos de OP en función de su herencia (autosómica dominante [OPTA] o recesiva [OPTB]) y la clínica. Recientemente, se ha clasificado la osteopetrosis en OPTA tipo 1 y 2, y OPTB con varios subtipos, según la alteración genética que presentan. En función del subtipo de OPTB, la osteopetrosis puede resultar fatal en la primera infancia o ser lentamente progresiva con buen pronóstico. Por tanto, la OP presenta una gran variabilidad clínica: desde hallazgos casuales radiográficos en cráneo, vértebras o parrilla costal en pacientes asintomáticos, hasta fracturas espontáneas y complicaciones neurológicas derivadas de la compresión nerviosa por crecimiento óseo excesivo. Puede asociar alteraciones dentales como caries y osteomielitis, y acidosis tubular renal¹⁻³.

El diagnóstico es principalmente clínico y radiográfico, confirmándose con estudio genético de la enfermedad. El tratamiento es sintomático, aunque recientemente se describe la realización de trasplantes medulares en los casos más severos.

Casos clínicos

El caso 1 es un varón con gestación sin incidencias, parto a término con un peso de 2.890g, periodo neonatal, desarrollo ponderoestatural y psicomotor adecuados normales. Controlado en otorrinolaringología desde los 3 años por hipoacusia bilateral de transmisión con OMA de repetición. A los 5^{11/12} años, acude al servicio de urgencias por proptosis ocular bilateral aguda tras episodio de vómitos de repetición y fiebre en contexto de cefalea de 2-3 semanas de evolución. En la exploración física y neurológica destaca exoftalmos bilateral y edema de papila bilateral. Se realizan radiografía y tomografía computarizada (TC) craneales, con aumento de densidad ósea generalizada, protrusión ocular izquierda con efecto masa intraorbitario dependiente del techo orbitario y elongación de ambos nervios ópticos. En la resonancia magnética (RM), se observan masas redondeadas intra y extraconales bilaterales de predominio izquierdo con efecto masa sobre músculo recto superior, diagnosticándose de encefalocele frontoorbitario izquierdo (fig. 1A y B). Como antecedentes familiares destaca el fenotipo materno: exoftalmos, prognatismo mandibular con ensanchamiento e hipoplasia malar.

Se realiza densitometría ósea (DMO) por ultrasonidos a madre e hijo, siendo el Z-score de +3,51 y +2,89, respectivamente, confirmándose así la sospecha de osteopetrosis. A los 15 días reingresa por torticolis, cefalea y envaramiento dorsal compatible con cuadro de hipertensión intracraneal, siendo remitido al hospital de referencia, donde es intervenido extirpando el encefalocele de manera exitosa. El estudio genético resultó negativo para el gen CLCN7, hallándose una mutación heterocigota en el exón 2 del gen LRP5 de la mutación c.335G>T;pGly112Val, compatible con osteopetrosis dominante. Su evolución ha sido satisfactoria, sin presentar clínica ni complicaciones. Actualmente, el paciente tiene 16 años, está asintomático y presenta una DMO +7,5, controlándose anualmente con RM, DMO y marcadores de recambio óseo.

El caso 2 es una niña de 5^{9/12} años, de origen búlgaro, padres sanos no consanguíneos, embarazo controlado normal, parto eutócico a término con un peso de 3.030g y una longitud de 50 cm, periodo neonatal, desarrollo psicomotor y ponderoestatural adecuados. Intervenida a los 4 años por mielogénesis imperfecta y policaries, precisando de varios implantes dentales. Controlada en oftalmología por epífora. A los 5 años, durante un episodio febril se objetiva en radiografía de tórax un aumento de densidad ósea generalizada mayor en esternón y columna vertebral. A la exploración física y neurológica destaca malposición dentaria con múltiples caries, siendo el resto normal. En la radiografía de cráneo aparece aumento de densidad ósea en calota, huesos de la base y cuerpos vertebrales cervicales, compatible con osteopetrosis (fig. 2). Ante la sospecha de alteración en el metabolismo óseo, se realiza bioquímica completa con marcadores de recambio óseos destacando un aumento de fosfatasa alcalina ósea (92,1 U/l) y propéptido C-terminal de colágeno tipo I (231,1 ng/ml), resto normal. En la DMO se aprecia un Z-score de +7,4, siendo normal en ambos padres. Estudio otorrinolaringológico y oftalmológico normales. Actualmente está pendiente de estudio genético.

El caso 3 se trata de un paciente de 14^{6/12} años, cuya madre y hermano presentan escoliosis leve. Embarazo y parto sin incidencias, con un peso de 3.570g y una longitud de 49 cm, periodo neonatal sin alteraciones. Buen desarrollo ponderoestatural y psicomotor. En radiografía de columna (realizada para descartar escoliosis), presenta un aumento generalizado de la densidad mineral ósea en vértebras (fig. 3), costillas y huesos ilíacos. La exploración física normal, sin antecedentes de fracturas. Se realiza una DMO con Z-score +3,1. Entre los marcadores óseos realizados destaca fosfatasa alcalina ósea de 137,3 U/l, osteocalcina de 113,2 ng/ml, siendo el resto de analítica, orina y electroneurograma normales. Las densitometrías óseas por ultrasonidos realizadas a padres y hermano resultaron normales. Actualmente, el paciente está asintomático, con una DMO con Z-score de +2,7 y pendiente del estudio genético.

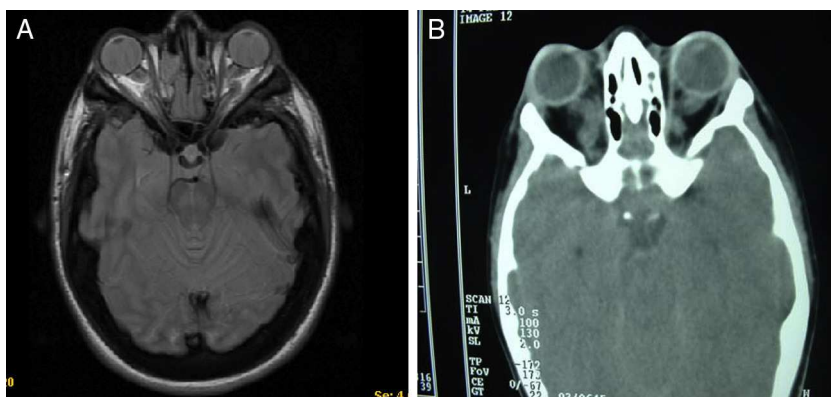


Figura 1 A y B) Imágenes de TAC y RM, en (A) se aprecia un aumento de densidad ósea generalizada, protrusión ocular izquierda, con efecto masa intraorbitario dependiente del techo orbitario y elongación de ambos nervios ópticos; y en (B) se aprecia masas redondeadas intra y extraconales bilaterales de predominio izquierdo, con efecto masa sobre músculo recto superior (encefalocel frontoorbitario izquierdo).



Figura 2 En la radiografía de cráneo, se aprecia aumento de densidad ósea en calota, huesos de la base y cuerpos vertebrales cervicales.

Discusión

La osteopetrosis se produce por una alteración funcional en los osteoclastos, incapacitándolos para la reabsorción ósea normal. Existe una expresividad variable del proceso: diferentes formas clínicas y diferente severidad en la evolución de la enfermedad entre los familiares^{1,2}. En la última década, son múltiples los estudios que investigan los diferentes genes implicados en el desarrollo de la OP. A su vez, el cromosoma 11q12-13 (que codifica varios genes relacionados con enfermedades óseas) ha sido una región prioritaria para analizar. En 2010, el Grupo de Nosología y Clasificación de las enfermedades esqueléticas genéticas, divide la OP AR en varios subtipos según su genética^{3,4}: OPTB1-2-3-4-5-6-7; y la OP AD en 2 subtipos genéticos: OPTA1-2.

Clínicamente, la OPTA se caracteriza por esclerosis de la bóveda craneal en el tipo 1 o de la base craneal en el tipo 2, vértebras en «jersey de rugby» o «en sándwich», y alteraciones en la dentición (retraso en la erupción, malposición dentaria, caries)^{1,5}. Como complicaciones, presentan alteraciones neurológicas por compresión nerviosa, disminución de la agudeza visual y de la audición, osteomielitis (mandibular la más típica), dolores osteoarticulares y fracturas

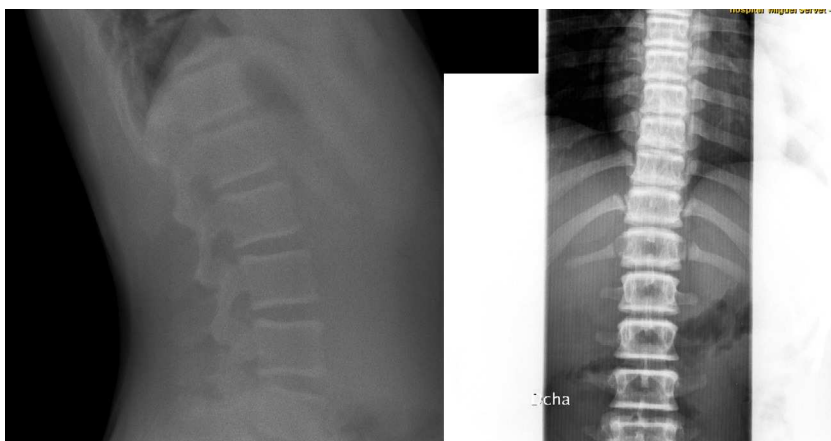


Figura 3 Aumento generalizado de la densidad mineral ósea en vértebras y costillas.

patológicas (típicas en OPTA2). Es frecuente el diagnóstico casual en OPTA, o bien tras producirse fracturas patológicas o esclerosis en base del cráneo^{1,2}. El paciente del caso 1, presenta una OPTA tipo 1. Los casos 2 y 3 presentados, quedan pendientes de su confirmación genética, siendo muy posible su diagnóstico de OPTA1 por su clínica asintomática y evolución lenta.

La clínica en la OPTB, además de los signos-síntomas típicos, viene definida por la genética: los genes TCIRG1 y CLCN7 (OPTB1 y 4, respectivamente) se asocian a la OP recesiva maligna, que junto con el RANKL (OPTB2), RANK (OPTB7) y OSTM1 (OPTB5), causan hasta el 70% de las OP AR malignas^{3,4,6,7}. El gen que codifica la enzima anhidrasa carbónica II, se ha asociado a la OP recesiva con acidosis tubular renal o OPTB3^{4,7,8}. En el 2001, varios estudios empiezan a relacionar la OP AD autosómica dominante o OPTA2 con una mutación en el gen CLCN7 del cromosoma 16p13.3^{7,9,10}. También se empezó a asociar el gen *low-density lipoprotein receptor-related protein* (LRP5) como posible causante de la enfermedad en su forma dominante^{7,8}.

El gen LRP5 se localiza en el cromosoma 11q12-13 y codifica una proteína expresada en los osteoblastos, cuyas mutaciones alteran la función de los mismos, disminuyendo o aumentando la densidad ósea (principalmente en cráneo y columna), asociándose respectivamente con el síndrome de osteoporosis-seudoglioma y síndromes con aumento de masa ósea, como es nuestro caso¹¹⁻¹³. En 2002 Little et al.¹⁴ describen una mutación G171V en heterocigosis que produce un aumento de la masa ósea en los individuos portadores. Existen descritos 13 polimorfismos diferentes codificados en la región del gen y 6 mutaciones diferentes en los exones 2, 3 y 4 del gen LRP5, causantes de la OP AD (OPTA) en diversas familias¹². Recientemente, se ha descrito la primera delección monoalélica en el exón 3 del gen LRP5, con aumento de su función, causante de OP¹¹. En el caso 1, se encontró una mutación en heterocigosis (c.335 G>T; pGly122Val) en el exón 2 del gen LRP5, no descrita en la literatura, y asociada al desarrollo de la OP AD.

El caso que se describe presenta una forma de presentación inusual y una nueva mutación no descrita hasta el momento, demostrando así la gran heterogeneidad del gen LRP5 en relación con enfermedades óseas al alterar su homeostasis, bien sea por aumento o por disminución de su función.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Santolaya JM, Delgado A. Osteopetrosis. En: Displasias óseas-osteopetrosis. Ed. Barcelona: Salvat; 1988. p. 641-52.
2. Kalenahalli K, Kasi B, Satha P, Sangaraju M. Malignant infantile osteopetrosis. *Indian J Hum Genet.* 2013;19:90-2.
3. Bliznetz EA, Zinchenko RA, Abrukova AV, Savaskina E, Nikulin M, Kirillov A, et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: The unique splice site mutation in TCIRG1 gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:664-72.
4. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M., et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011;155:943-68.
5. García JP, Domínguez M, Fernández MB, Beltrán S, Ruiz-Echarri MP. Encefalocele adquirido en un paciente con enfermedad de Albers-Schönberg. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65:300-3.
6. Zornita S, Ravi S. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:5.
7. Van Hul E, Gram J, Bollersev J, van Wesenbeeck L, Mathysen D, Anderse PE, et al. Localization of the gene causing autosomal dominant osteopetrosis type I to chromosome 11q12-13. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1111-7.
8. Segovia-Silvestre T, Neutzsky-Wulv AV, Sorensen MG, Christiansen C, Bollersev J, Karsdal MA, et al. Advances in osteoclast biology resulting from the study of osteopetrotic mutations. *Hum Genet.* 2009;124:561-77.
9. Cleiren E, Benichou O, van Hul E, Gram J, Bollersev J, Singer FR, et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2861-7.
10. Waguespack SG, Hui SL, Dimeglio L, 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.
11. Pangrazio A, Boudin E, Piters E, Damante G, Lo Iacono N, D'Elia AV, et al. Identification of the first deletion in the LRP5 gene in a patient with autosomal dominant osteopetrosis type I. *Bone.* 2011;49:568-71.
12. 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;72:763-71.
13. Manolagas SC, Drezner MK, Mulder JE. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. *UpToDate*, may 15. 2013.
14. Little RD, Carulli JP, del Castro RG, Dupuis J, Osborne M, Foiz C, et al. A Mutation in the LDL Receptor-Related Protein 5 Gene Results in the Autosomal Dominant High-Bone-Mass Trait. *Am J Hum Genet.* 2002;70:11-9.