



## Osteopetrosis maligna infantil: una enfermedad genética Malignant infantile osteopetrosis: a genetic disease

<sup>1</sup>**Dr. Leónidas José Gutiérrez Brenes**

Clínica Dr. Carlos Durán Cartín, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4507-476X>

<sup>2</sup>**Dra. Katerine Valverde Chinchilla**

Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-6781-324X>

<sup>3</sup>**Dra. Maricela Víquez Quesada**

Hospital San Francisco de Asís, Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-9393-1861>

Recibido  
29/03/2022

Corregido  
15/04/2022

Aceptado  
02/05/2022

### RESUMEN

La osteopetrosis maligna infantil, también llamada Enfermedad de Albers-Schönberg o huesos de mármol, comprende un síndrome que provoca un tejido óseo duro y quebradizo, huesos anchos y cortos, propensos a fracturas difíciles de tratar. Se clasifican en dos grandes grupos: autosómica dominante y recesiva. Es muy infrecuente, presenta un mal pronóstico en las primeras etapas de la vida. Es una patología ósea hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por el aumento de la densidad ósea causada por una anomalía en la función de los osteoclastos. Los niños se pueden diagnosticar inmediatamente al nacer por su corta estatura, por la presencia de fracturas patológicas, osteomielitis en huesos largos e infecciones a repetición. En la mayoría de los casos, existe afectación multisistémica. El diagnóstico de la OMI es principalmente dado por la clínica, exámenes de laboratorio e imágenes radiológicas. La prueba confirmatoria es mediante el análisis genético molecular. La complicación más severa de la osteopetrosis corresponde la supresión de la médula ósea. La opción terapéutica más efectiva para esta patología es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**PALABRAS CLAVE:** osteopetrosis, hueso, genética.

### ABSTRACT

Malignant infantile osteopetrosis also called Albers-Schönberg disease or Marble bones it includes a syndrome that causes hard and brittle bones, it also affects wide and short bones, prone to fractures that are difficult to treat. They are classified into two large groups: Autosomal dominant and the recessive. It is very uncommon disease; it has a poor prognosis in the early stages of life. It is an autosomal recessive hereditary bone pathology characterized by



increased bone density caused by an abnormality in osteoclast function. Children can be diagnosed immediately at birth due to their low stature, the presence of pathological fractures, osteomyelitis in long bones and recurrent infections. In most cases, there is multisystemic involvement. The diagnosis of MIO is mainly given by the clinical manifestations, laboratory tests and radiological images. The confirmatory test is by molecular genetic analysis. The most severe complication of osteopetrosis is bone marrow suppression. The most effective therapeutic option for this pathology is hematopoietic stem cell transplantation.

**KEY WORDS:** osteopetrosis, bone, genetic.

<sup>1</sup> Médico general, graduado de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED15070](#). Correo: [leonidasjosegb@hotmail.com](mailto:leonidasjosegb@hotmail.com)

<sup>2</sup> Médica general, graduada de la Universidad Hispanoamericana (UH). Cód. [MED15005](#). Correo: [kate\\_val\\_@hotmail.com](mailto:kate_val_@hotmail.com)

<sup>3</sup> Médica general, graduada de la Universidad Hispanoamericana (UH). Cód. [MED14228](#). Correo: [viquezquesadadam@hotmail.com](mailto:viquezquesadadam@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La osteopetrosis maligna infantil (OMI), también llamada enfermedad de Albers-Schönberg (radiólogo quien la describió) o huesos de mármol, comprende un síndrome que provoca un tejido óseo duro y quebradizo, huesos anchos y cortos, propensos a fracturas difíciles de tratar. Fue descrita por primera vez en 1904. El término deriva de “osteo”, que significa hueso, y “petros”, que significa piedra (1-2).

Se clasifican en dos grandes grupos: autosómica dominante y recesiva, los cuales varían de acuerdo con su severidad. La primera usualmente es asintomática, se diagnostica en la niñez o adultez y tiene una mayor sobrevida. La recesiva es llamada osteopetrosis maligna infantil, ya que se diagnostica en los primeros meses de vida y tiene una mortalidad más elevada (3,4).

Es una patología ósea hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por el aumento de la densidad ósea causada por una anomalía en la función de los osteoclastos. En la mayoría de los pacientes, hay un problema molecular para la adecuada producción de resorción ósea. Por tanto, no existe un equilibrio entre la destrucción y reconstrucción de hueso de forma coordinada (5,6).

Esta enfermedad es muy infrecuente, y presenta un mal pronóstico en las primeras etapas de la vida, de ahí la importancia de poder detectarla de manera temprana. El principal problema que presenta esta enfermedad es que quienes la sufren mueren entre los dos y tres años de edad. Clínicamente, se puede presentar un particular fenotipo caracterizado por encías gruesas, nariz aplanada, fontanelas y frente amplias (4,5,6).

El fallo medular ocasionado por la reducción del espacio óseo genera hematopoyesis extramedular, hepatoesplenomegalia e infecciones recurrentes. La principal causa de muerte de los pacientes que sufren de esta enfermedad es por hemorragia o sepsis. No existe una cura para esta patología; sin embargo, el tratamiento ideal es trasplante medular (5,7).

Debido a que esta patología genética es muy poco conocida por el sector salud y la población en general, el objetivo es realizar una revisión bibliográfica sobre este tema, con el fin de brindar puntos clave para el diagnóstico oportuno.

## MÉTODO

El método utilizado para la elaboración del presente artículo fue la revisión bibliográfica

de estudios científicos relevantes, con el objetivo de sustentar la investigación realizada. Se indagaron estudios recientes publicados tanto en español como en inglés, de los años 2016 al 2021.

La bibliografía que se utilizó fue seleccionada con base en el análisis de mayor importancia en la investigación del desarrollo del artículo para respaldar el objetivo planteado; finalmente, se escogieron un total de 15 documentos.

Las palabras clave en la búsqueda de los documentos fueron: “osteopetrosis”, “osteopetrosis maligna infantil” y “enfermedad de Albers-Schönberg”. Los buscadores usados principalmente fueron: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE / PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Cochrane Database.

## EPIDEMIOLOGÍA

La osteopetrosis maligna infantil es una enfermedad genética rara, la cual tiene una alta mortalidad (hasta un 99% mueren antes de los 10 años) y una incidencia muy baja. Es más común en personas caucásicas en ambos sexos, y en matrimonios consanguíneos hasta en un 20% (8,9,10).

La tasa de prevalencia de la osteopetrosis autosómica recesiva es de 1 de cada 250.000 nacimientos, y de la autosómica dominante es de 1 de cada 20.000. Existen mutaciones en al menos 10 genes que pueden causar esta patología en más del 70% de los casos. Un 50% es producto de la mutación del gen TCIRG1 (2,5,6).

## FISIOPATOLOGÍA

La OMI es una displasia ósea hereditaria ligada al cromosoma X. La etiopatogenia se encuentra centrada en la alteración de la función o diferenciación del osteoclasto

según el gen afectado, se reconocen actualmente más de 10 variantes. El osteoclasto es una célula multinucleada producida por la unión de precursores de la línea monocitos macrófagos. Su condición de célula especializada le permite degradar la matriz orgánica y mineral, permitiendo así mantener una adecuada homeostasis mineral ósea (2,7,11).

La disfunción de la reabsorción osteoclástica origina un exceso de sustancia osteoide, dando lugar a una disminución progresiva del espacio medular óseo, sitio donde se desarrolla la hematopoyesis. Existe sustitución del hueso trabecular por hueso compacto (12).

El gen regulador inmune de células T (TCIRG1, por sus siglas en inglés) es un gen que con mayor frecuencia se asocia a la OMI. Participa en la regulación del pH de los osteoclastos y la acidificación necesaria para procesos intracelulares (6).

Los portadores de mutaciones de este gen son candidatos para trasplante de médula ósea en forma urgente por la severidad de la afectación y la potencial respuesta a este tratamiento. Aunque esta no se acompaña de una enfermedad neurodegenerativa, las guías internacionales recomiendan una valoración neurológica, electroencefalograma y resonancia nuclear magnética (4).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños se pueden diagnosticar inmediatamente al nacer por su corta estatura, por la presencia de fracturas patológicas, osteomielitis en huesos largos e infecciones a repetición (8).

En la mayoría de los casos existe afectación multisistémica: la afectación hematológica es la más frecuente (anemia, plaquetopenia, leucoeritroblastosis, hemorragias secundarias a trombocitopenia), también lo

son las otorrinolaringológica (obstrucción nasal, respiración oral, rinorrea, ronquidos, apnea obstructiva, sordera), oftálmica (exoftalmos, ceguera, hipertelorismo, atrofia neurosensorial de la retina) y ósea (macrocefalia, prominencia frontal, fragilidad ósea, fracturas hasta en un 80%, osteomielitis, micrognotia, tórax restrictivo, estrechamiento de forámenes óseos) (4,5,13).

También puede existir compromiso metabólico (trastornos hidroelectrolíticos como la hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario), endocrinológico (retraso en el crecimiento, falla para progresar), infecciones recurrentes, gastrointestinal (hepatoesplenomegalia), odontológico (defectos dentales, abscesos, caries, erupción dentaria retardada, disminución del crecimiento del hueso alveolar, dientes primarios retenidos y permanentes impactados) y afectación neurológica (crisis convulsivas, retraso de neurodesarrollo, hipotonía, hidrocefalia) (4,5,13).

Las manifestaciones neurológicas suelen ser las más debilitantes, al producir el estrechamiento de los forámenes óseos puede causar ceguera, parálisis facial, sordera, y secuelas de compresión del tronco cerebral (14).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OMI es principalmente dado por la clínica, exámenes de laboratorio e imágenes radiológicas. Los signos patognomónicos son: esclerosis generalizada, incremento homogéneo de la densidad ósea con ausencia de la diferencia de corteza y médula, engrosamiento cortical (4,9,11). Los exámenes complementarios recomendados en todo paciente diagnosticado con esta enfermedad son:

hemograma, pruebas de función renal, electrolitos completos, parathormona, vitamina D, entre otros. Además, se debe realizar una minuciosa evaluación radiológica esquelética, oftalmológica, endocrinológica, cardíaca, odontológica, neurológica y otorrinolaringológica (9).

La prueba confirmatoria es mediante el análisis genético molecular, la cual indica la alteración funcional específica. Esta tiene implicancias terapéuticas y pronósticas. La biopsia de hueso no es necesaria para su diagnóstico (4,8).

Los defectos en la actividad de los osteoclastos conducen a un aumento marcado de la densidad ósea, con remodelación de las metáfisis, dando una apariencia de hueso dentro de un hueso, lo que resulta en una osteoesclerosis generalizada que se puede observar mediante una radiografía. La esclerosis focal en la base de cráneo y pelvis pueden presentar bandas escleróticas alternadas, las cuales se conocen como "Lucent", y las que se encuentran en vértebras se denominan "Vértebras Sándwich" (5,6).

La Tomografía Computarizada (TC) es utilizada para la valoración de la vía óptica y auditiva, también para valorar la evolución y la eficacia del tratamiento (6).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Su diagnóstico es difícil, ya que suele confundirse con otras enfermedades, como en el caso de la leucemia, ya que presenta alteraciones hematológicas; sin embargo, en esta última no se encuentran hallazgos patológicos en el aspirado de médula ósea (3).

Dentro de los diagnósticos diferenciales considerados se encuentran intoxicación por bismuto, mielofibrosis, enfermedad de Paget

(forma esclerótica), linfoma y cáncer osteoblástico con metástasis (8).

## COMPLICACIONES

Dentro de las principales complicaciones de esta enfermedad se encuentran síndrome de dificultad respiratoria, síndrome hipóxico-isquémico, enterocolitis necrosante, crisis convulsivas, septicemia, neumonía, aumento de la presión intracraneal, herniación de las amígdalas del cerebelo, siringomielia, entre otras (5,9).

La complicación más severa de la osteopetrosis corresponde la supresión de la médula ósea. En caso de osteomielitis complicada, generalmente se recurre a la extracción del hueso afectado para su correcta curación (14,15).

La hipertensión pulmonar en la OMI ha sido relacionada con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (7).

## TRATAMIENTO

El manejo de la osteopetrosis se basa en tratar de estimular el osteoclasto, con restricción de calcio, de calcitriol y de vitamina D. El uso de corticoesteroides y de hormona paratiroidea ha mostrado buenos resultados; sin embargo, el uso de estos tratamientos no tiene muy buenos resultados. El interferón gamma recombinante ha demostrado mejoría en el descenso de las infecciones, y la resorción ósea actualmente es desaconsejada dado que los efectos son parciales y su aplicación debe ser subcutánea (4,8,15).

La opción terapéutica más efectiva para esta patología es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), el cual debe ser precoz, para disminuir la progresión del fallo medular y evitar graves secuelas neurosensoriales (4,6). El TCPH temprano permite corregir las anomalías

óseas, hematológicas e inmunes al proporcionar células capaces de producir osteoclastos maduros que funcionen de forma normal. En caso de donantes familiares haploidénticos, la sobrevida es menor de un 25%, y se asocia con altos riesgos de falla del trasplante, complicaciones tóxicas e infecciosas (4).

El trasplante constituye una indicación absoluta en pacientes con mutaciones en el gen TCIRG1 y pacientes con antecedentes de compromiso neurológico severo. Esta indicación debe ser evaluada cautelosamente en cada paciente de acuerdo a las manifestaciones sistémicas que presenta y a la disponibilidad de un donante (7).

## CONCLUSIÓN

A pesar de que la osteopetrosis maligna es una enfermedad muy infrecuente, al tener una alta mortalidad requiere un abordaje especializado multidisciplinario enfocado en mejorar la sobrevida y evitar las complicaciones.

Brindar un soporte nutricional adecuado es muy importante para ayudar en el crecimiento del paciente, con una dieta balanceada. Se debe considerar restringir la ingesta de calcio y vitamina D, favoreciendo así la estimulación de la reabsorción ósea.

Se pretende impulsar a un constante desafío por parte de laboratorista clínico bioquímico en la incorporación de técnicas de mediana complejidad que puedan ayudar en forma rápida para el estudio de esta patología ósea rara y sus diagnósticos diferenciales.

Lo más importante es realizar un diagnóstico temprano y oportuno, para que el paciente pueda ser atendido en un servicio de tercer nivel de atención, debido a los requerimientos que se pueden presentar en la evolución de esta patología.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Caruso JC, Patiño JM. Osteopetrosis: Presentación de dos casos. Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología. 2019; 84(4): 386-392. Doi: <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2019.84.4.869>
2. García N, Guerra C, Salgado M. Enfermedad de Albers Shömberg. Reporte de un caso raro. Morfovirtual. 2020; 1-8. Disponible a partir de <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2223#:~:text=Presentaci%C3%B3n%20del%20caso%3A%20se%20presenta,marm%C3%B3rea%20en%20la%20forma%20benigna>
3. Aranzábal-Alegría G, Espinoza-Chiong C, Benites-Gamboa D, Aguirre-Retamozo L. Osteopetrosis maligna infantil: a propósito de un caso y revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2019;19(4):126-130. Doi: <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v19i4.2345>
4. Vomero A, Tapie A, Arroyo C, Raggio V, Peluffo G, Dufort G. Osteopetrosis infantil maligna. Revista chilena de pediatría. 2019;90(4):443-447. Doi: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i4.987>
5. Rodríguez-García R, Rodríguez-Silva R. Osteopetrosis infantil maligna: caso clínico. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2016;33(2):102-106. Disponible a partir de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclin/hosinf/on/bis-2016/bis162i.pdf>
6. Hernández-Martínez C, Guzmán-Martínez MN, Scheffler-Mendoza S, Espinosa-Padilla SE, Sobacchi C, Blancas-Galicia L. Identificación de nuevas mutaciones en TCIRG1 como causa de osteopetrosis maligna infantil en dos pacientes mexicanos. Revista Alergia México. 2018;65(1):108-116. Doi: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i1.314>
7. Cuello MF, Gimenez V, Aznar M, Schuttenberg V, Costa A, Altamirano E. Osteopetrosis infantil maligna. Reporte de 3 casos en un centro. Revista Hematología. 2020;24(3):38-47. Disponible a partir de: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/330>
8. Aburad-De Carvalhosa A, Tarquinio-Marinho K, De Souza- Castro P, Henrique-Borges A, Ricci-Volpato L, Magdalena-Giovani E. Osteomyelitis of the maxilla in a patient with Malignant Infantile Osteopetrosis. Revista Española Cirugía Oral y Maxilofacial. 2016;38(2):96-100. Doi: [10.1016/j.maxilo.2014.06.009](https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.06.009)
9. Montero Labat E, Yafar C, Sarti N, Torres M, Zapata V. Osteopetrosis: presentación de caso clínico. Ludovica Pediátrica. 2019;22(3):1-5. Disponible a partir de: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046984/02\\_caso-clinico-osteopetrosis\\_lp\\_03\\_2019.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046984/02_caso-clinico-osteopetrosis_lp_03_2019.pdf)
10. Lobo BLV, Francelino Dias NF, de Carvalho Lemos ML, de Albuquerque LC. Acute maxillary osteomyelitis in a patient affected by malignant infantile osteopetrosis: report of a rare case of survival. Rev Med (São Paulo). 2020;99(4):405-10. Disponible a partir de: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/download/160367/163489/435956>
11. Rizo T, Sánchez P. Osteopetrosis maligna: a propósito de un caso. 2016;20(3):137-141. Disponible a partir de: <https://editorial.ucsg.edu.ec/ojs-medicina/index.php/ucsg-medicina/article/view/636>
12. Mauro FL, Pugliese LJ, Brance ML, Guelman R, Plantalech L, Di Carlo MB. El laboratorio bioquímico en los desórdenes óseos esclerosantes: Creatinquinasa y osteopetrosis. Revista Bioquímica y Patología Clínica. 2017;81(3):15-20. Disponible a partir de: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/78846>
13. Proaño P, Sáenz J, Cazar M. Retención dentaria múltiple: Reporte de un caso y revisión de literatura. Research, Society and Development. 2021;10(6):1-9. Disponible a partir de: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15622/13988/201864>
14. Sánchez-Sierra LE, Ramírez-Izcoa A, Calidonio RHA., Varela-González D. Osteopetrosis con afectación de cuatro nervios craneales. Revista Cubana de Pediatría. 2017;89(2):234-240. Disponible a partir de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73074>
15. Barahona-Correa JE. Enfermedades raras. Editorial Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. 2019: 113-117. Disponible a partir de: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/47312/9789587814118.pdf?sequence=1#page=113>