

CARTAS AL EDITOR

Osteopetrosis infantil maligna: utilidad del diagnóstico molecular

Malignant infantile osteopetrosis: usefulness of molecular diagnosis

Sr. Editor:

La osteopetrosis maligna infantil (MIM: 259700) es una rara displasia ósea caracterizada por un aumento progresivo de la densidad ósea por alteración en la función de los osteoclastos. Se transmite por herencia autosómica recesiva, con una incidencia de 1:200.000 recién nacidos, con presentación precoz intraútero o en los primeros meses de vida.

Los rasgos típicos de la enfermedad son retraso del crecimiento lineal, problemas dentales, fracturas patológicas, osteomielitis e hipocalcemia debidas a la disminución de la reabsorción ósea; alteraciones hematológicas (anemia, plaquetopenia, leucoeritroblastosis) por invasión de espacios medulares, con hepatoesplenomegalia compensadora; aumento en la frecuencia de infecciones por alteración de la función de monocitos y neutrófilos, y disfunción de pares craneales (ceguera, sordera, parálisis facial) por compresión de los orificios de los nervios craneales. Las radiografías esqueléticas revelan esclerosis ósea difusa.

La osteopetrosis es una entidad heterogénea con varios genes identificados; el 50% de los casos se debe a mutaciones en el gen *TCIRG1*, siendo menos frecuentes otras mutaciones en otros genes (*CLCN7*, *OSTM1*, *RANK*, *RANKL*)^{1,2}.

Las características clínicas y radiológicas establecen el diagnóstico y el estudio genético aporta información adicional sobre el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad. Sin tratamiento, la evolución natural es progresiva y fatal³.

Describimos el caso de una lactante de 5 meses de edad remitida para estudio por exoftalmos bilateral y fontanela a tensión. El embarazo transcurrió sin incidencias y el parto fue a término, con un Apgar 9/10 y un peso de 3.100 g. Padre y madre desconocen si son consanguíneos y viven sanos. Presenta aspecto desnutrido (talla y peso < p3), con macrocefalia y deformidad craneal por prominencia frontal y occipital. Destacan suturas marcadas con fontanela abombada, proptosis bilateral, nistagmo horizontal y midriasis media sin seguimiento ocular a la luz. El abdomen está distendido, con hepatoesplenomegalia de consistencia dura hasta ambas fosas iliacas. Soplo sistólico I/VI. Retraso psicomotor moderado, con tono y fuerza normal.



Figura 1 Aumento de la densidad ósea en la base del cráneo.

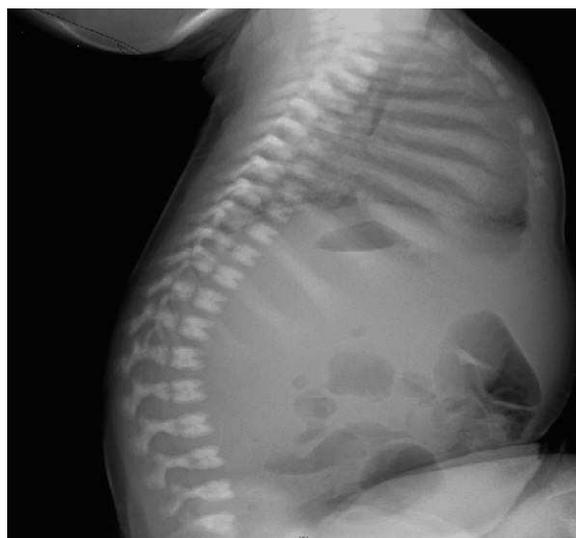


Figura 2 Esclerosis de costillas; imagen «hueso dentro de hueso» en los cuerpos vertebrales.

Inicialmente, se realiza una radiografía craneal donde se observan esclerosis y engrosamiento de la base del cráneo (fig. 1). Ante estos hallazgos, ampliamos el estudio radiológico, evidenciándose un aumento difuso de la densidad ósea (fenómeno hueso dentro de hueso), llamativo a nivel de los cuerpos vertebrales (fig. 2), esclerosis de costillas y huesos

de la pelvis, y metáfisis en «maza» de huesos largos, donde no se reconoce cavidad medular.

Ante estas imágenes radiológicas compatibles con displasia ósea, se procede a realizar las siguientes pruebas: análisis sanguíneo (Hb: 8,0 g/dl; hematocrito: 24,8%; leucocitos 31.600/ μ l [neutrófilos 33%, linfocitos 47%, monocitos 10%, eosinófilos 2%, basófilos 0%]; eritroblastos 5%; células inmaduras 1%; plaquetas 73.000/ μ l; calcio 8,37 mg/dl; fósforo 2,92 mg/dl; fosfatasa alcalina: 950 U/l; PTH 220 pg/ml), ecografía abdominal (hepatoesplenomegalia); ecografía cerebral (alteración de la ecogenicidad de sustancia blanca subcortical); potenciales evocados visuales (ausentes); potenciales auditivos (hipoacusia bilateral de 50 dB); RM cerebral (significativo engrosamiento de la calota en base del cráneo), y TC craneal (órbitas pequeñas por aumento de densidad ósea, proptosis ocular bilateral, agujeros ópticos permeables, cajas timpánicas bien configuradas).

En la anamnesis detallada descubrimos la presencia de un sobrino de la madre afectado de osteopetrosis maligna infantil (mutación del gen *TCIRG1*) y en el árbol genealógico existe la posibilidad de herencia autosómica recesiva al estar ambas familias unidas hace tres generaciones.

Ante el diagnóstico clínico y radiológico de osteopetrosis, se realiza un estudio genético que confirma la mutación del gen *TCIRG1* y solicitamos las pruebas necesarias para realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Como tratamiento inicial, se administran corticoides orales (1 mg/kg/día) e interferón gamma 1b (1,5 μ g/kg/dosis, 3 veces/semana)⁴, realizándose controles analíticos y clínicos de la paciente. Tras una semana de tratamiento con corticoides, presenta buena respuesta hematológica (Hb de 9,8 y 187.000 plaquetas), que permite mejorar su estado clínico. Actualmente, recibe tratamiento con interferón gamma 1b, esperando el trasplante. No ha presentado infecciones ni hipocalcemia y ha precisado transfusiones de concentrados de hemáties mensuales. El estudio de histocompatibilidad con los progenitores no es viable, por lo que se realizará un trasplante de cordón umbilical con un HLA compatible no emparentado.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento que puede ser definitivo, con un porcentaje de supervivencia del 74 al 43%, dependiendo del grado

de histocompatibilidad del donante^{5,6}. Destacamos que los casos que más se benefician del trasplante son los causados por mutaciones en el gen *TCIRG1* y, en menor medida, aquellas mutaciones del gen *CLCN7*, siendo el beneficio dudoso para el resto de los genes⁷. El tratamiento con interferón gamma 1b, corticoides y calcitriol puede ser útil en aquellos pacientes que no se benefician del trasplante o hasta que este sea posible.

Bibliografía

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:5.
2. Del Fattore ACA, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. Bone. 2008;42:19-29.
3. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, et al. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. J Med Genet. 2006;43:315-25.
4. Key Jr LL, Ries WL, Rodriguiz RM, Hatcher HC. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. J Pediatr. 1992;121:119-24.
5. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. Bone Marrow Transplant. 2003;32:657-63.
6. Steward CG. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. Pediatr Clin North Am. 2010;57:171-80.
7. Villa A, Pangrazio A, Caldana E, Guerrini M, Vezzoni P, Frattini A, et al. Prognostic potential of precise molecular diagnosis of Autosomal Recessive Osteopetrosis with respect to the outcome of bone marrow transplantation. Cytotechnology. 2008;58:57-62.

M.A. Raya Jiménez*, J.M. Sequí Canet, M. Sifre Aranda y J.I. Collar del Castillo

Servicio de Pediatría, Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marianraya@hotmail.com (M.A. Raya Jiménez).

doi:10.1016/j.anpedi.2011.05.021

Torsión de vesícula biliar: una entidad infrecuente

Gallbladder torsion: a rare entity

Sr. Editor:

La torsión vesicular es una entidad infrecuente que puede simular una colecistitis aguda. Se produce por el giro de la vesícula sobre su mesenterio a lo largo del eje del conducto y arteria císticos, pudiendo existir ciertas características anatómicas predisponentes. El diagnóstico preoperatorio es inusual y su descripción en la infancia, excepcional.

Presentamos el caso de un niño de 16 meses, sin antecedentes de interés, con cuadro de 3 días de evolución de irritabilidad, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y fiebre moderada. En el examen físico destaca fundamentalmente decaimiento alternando con fases de irritabilidad y dolor a la palpación abdominal y entre los exámenes complementarios, alteración de reactantes de fase aguda (leucocitosis con neutrofilia y elevación de PCR) y hallazgos ecográficos sugestivos de colecistitis con colección perivesicular (vesícula distendida con marcado engrosamiento parietal, alitiásica y colección líquida entre ésta e hígado, con aumento de grasa perivesicular). Se trata con antibioterapia parenteral y analgesia, comenzando el 4.º día con