

## **OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA DOMINANTE ASOCIADA A MUTACIÓN EN EL GEN LRP5: NUESTRA EXPERIENCIA.**

### **RESUMEN**

La osteopetrosis (OP) es una enfermedad ósea congénita que se produce por una alteración funcional en los osteoclastos con incapacidad para la reabsorción ósea normal, lo que conlleva a un aumento de la densidad mineral ósea y esclerosis ósea. Puede clasificarse en varios grupos, atendiendo a su clínica y a su genética: autosómica recesiva con varios subtipos (OPTB) o autosómica dominante tipo 1 o 2 (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 de la OP, 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.

**Palabras clave:** Osteopetrosis, Enfermedad Albers-Schönberg, gen LRP5.

### **ABSTRACT**

Osteopetrosis (OP) is a congenital bone disease which is caused by a functional disorder in osteoclasts with inability to 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 genetics: autosomal recessive with several subtypes (OPTB) or autosomal dominant type 1 or 2 (OPTA1-2). There is great 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 symptomatic. A number of cases of OP are presented, with the discovery of a new gene mutation in LRP5 which cause OPTA1 in one of them.

**Key words:** Osteopetrosis, Albers- Schönberg disease, LRP5 gen.

### **INTRODUCCIÓN**

La osteopetrosis es una rara enfermedad ósea congénita, caracterizada 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.

Existen distintos tipos de OP en función de su herencia (autosómica dominante o recesiva) 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 compresión

nerviosa por crecimiento óseo excesivo. Puede asociar alteraciones dentales como caries y osteomielitis, complicaciones neurológicas derivadas de la compresión nerviosa y acidosis tubular renal.

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

## CASOS CLÍNICOS

El caso 1 es un varón con gestación normal, parto a término con peso 2890 g, periodo neonatal sin incidencias y buen desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Controlado en el Servicio de Otorrinolaringología desde los 3 años por hipoacusia bilateral de transmisión con OMA de repetición. A los 5<sup>11/12</sup> años, acude al Servicio de Urgencias por presentar 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, objetivándose un aumento de densidad ósea generalizada, protusión ocular izquierda con efecto masa intraorbitario dependiente del techo orbitario y elongación de ambos nervios ópticos (Figura A). En la resonancia magnética (RM), masas redondeadas intra y extraconales bilaterales de predominio izquierdo con efecto masa sobre musculo recto superior, diagnosticándose de encefalocele frontoorbitario izquierdo (Figura B). En la historia familiar, destaca el fenotipo materno: exoftalmos, prognatismo mandibular con ensanchamiento e hipoplasia malar. Se realiza densitometría ósea (DMO) por ultrasonidos a la madre y al niño, siendo el Z-Score de +3,51 y +2,89 respectivamente, confirmándose así la sospecha de osteopetrosis. A los 15 días, reingresa por episodio de tortícolis, cefalea y envaramiento dorsal compatible con cuadro de hipertensión intrecraneal, siendo remitido a hospital de referencia, donde es intervenido extirpando el encefalocele de manera exitosa. El estudio genético realizado, 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. En el último control, el paciente tiene 16 años, asintomático, y presenta una DMO +7.5, controlándose anualmente con RM, DMO y marcadores de recambio óseo.

El segundo caso es una niña de 5<sup>9/12</sup> años de edad de origen búlgaro, hija de padres sanos no consanguíneos, con embarazo controlado normal, parto eutócico a término con peso 3030 g y longitud 50 cm, periodo neonatal, desarrollo psicomotor y ponderoestatural normales. Intervenida a los 4 años por amielogénesis imperfecta y policaries, precisando 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 de predominio en esternón y columna vertebral (Figura C). A la exploración, malposición dentaria con múltiples caries, siendo el resto de exploración física y neurológica normales. En la radiografía de cráneo se aprecia aumento de densidad ósea en la calota, huesos de la base y cuerpos vertebrales cervicales, compatible con osteopetrosis (Figura D). Ante 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 SDS, siendo normal en ambos padres. Estudio otorrinolaringológico y oftalmológico normales. Actualmente está pendiente de estudio genético.

El 3º caso es un paciente de 14<sup>6/12</sup>, con madre y hermano que presentan escoliosis leve. Embarazo normal, parto a término, eutócico con peso 3570 g y longitud 49 cm, y periodo neonatal sin alteraciones. Buen desarrollo ponderoestatural y psicomotor. Es remitido a la consulta de Endocrinología por apreciarse en radiografía de columna (realizada para descartar escoliosis) un aumento generalizado de la densidad mineral ósea en vértebras, costillas y ambos huesos ilíacos. No presentaba antecedentes de fracturas ni alteraciones en la exploración física. Se realiza una DMO siendo el Z-Score de +3.1. Entre los marcadores óseos realizados destaca fosfatasa alcalina ósea 137.3 U/L, osteocalcina de 113.2 ng/mL, siendo el resto de analítica, orina y electroneurograma normales. Se realizó estudio con densitometría ósea por ultrasonidos a los padres y hermano resultando normales. En el último control, el paciente está asintomático, con una DMO con Z-Score de + 2.7 y pendiente del estudio genético.

## DISCUSIÓN

La osteopetrosis se produce por una alteración funcional en los osteoclastos, que les incapacita para la reabsorción normal del hueso. Existe una expresividad variable del proceso, lo que produce diferentes formas clínicas y diferente severidad en la evolución de la enfermedad entre familiares (1, 2). En la última década, son múltiples los estudios que investigan acerca de los diferentes genes implicados en el desarrollo de la OP. A su vez, el cromosoma 11q12-13 ha sido una región prioritaria para analizar, puesto que codifica varios genes relacionados con enfermedades óseas. 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, mientras que la OP AD puede dividirse en 2 subtipos genéticos: OPTA1-2.

En cuanto a la clínica, la OPTA se caracteriza por esclerosis de la bóveda craneal en el tipo 1 o de la base craneal en el tipo 2, vértebras con patrón en “jersey de rugby” o “en sándwich”, y alteraciones en la dentición (retraso en la erupción, malposición dentaria y 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 pueden aparecer fracturas patológicas (más frecuentes 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 OPTA 1 por su clínica asintomática y evolución lenta.

En la OPTB, los genes TCIRG1 y CLCN7 (OPTB1 y 4 respectivamente) se han asociado 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 descrito asociado a la OP recesiva con acidosis tubular renal o OPTB3 (4, 7, 8). Hasta el año 2001, ningún gen se había relacionado con la OP autosómica dominante, cuando varios estudios asociaron una mutación en el gen CLCN7 del cromosoma 16p13.3 con la OP AD o OPTA2, de los cuales, 1/3 no tendrán manifestaciones clínicas de la enfermedad (7, 9, 10). También se empezó a asociar el gen LRP5 como posible causante de la enfermedad en su forma dominante (7, 8).

El gen LRP5 (low-density lipoprotein receptor-related protein) 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) y se ha asociado, respectivamente, con el síndrome de osteoporosis - pseudoglioma y síndromes con aumento de masa ósea, como es nuestro caso (11, 12, 13). En 2002 Little et al (14) describen una mutación G171V en heterocigosis que produce aumento de masa ósea en los individuos portadores. Se han descrito la presencia de 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 familias (12). Recientemente, se ha descrito la primera delección monoalélica en el exón 3 del gen LRP5, con aumento de su función, y por tanto causante de la enfermedad (11). 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 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 heterogenicidad del gen LRP5 en relación con enfermedades óseas al alterar su homeostasis, bien sea por aumento o por disminución de su función.

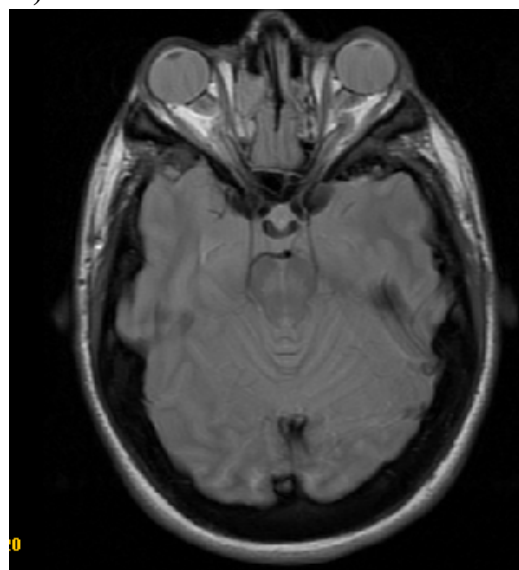
## BIBLIOGRAFÍA

1. Santolaya JM, Delgado A. Osteopetrosis. En: Displasias óseas-osteopetrosis. Ed Salvat 1988; 641-52.
2. Kalenahalli K, Kasi B, Satha P, Sangaraju M. Malignant infantile osteopetrosis. Indian J Hum Genet, 2013;19(1): 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(5): 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 Part A 2011;155:943–68.
5. García JP, Domínguez M, Fenández MB, Beltrán S, Ruiz-Echarri MP. Encefalocele adquirido en un paciente con enfermedad de Albers-Schönberg. Acta Pediatr Esp 2007;65(7):300-3.
6. Zornita S, Ravi S. Osteopetrosis. Orphanet Journal of Rare Disease 2009;4:5.
7. Van Hul E., Gram J., Bollerse 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, Bollerslev 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, Bollerslev J, Singer FR et al. Albers-Schönberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CICN7 chloride channel gene. Hum. Mol. Genet 2001;10 (25):2861-7.
10. Waguespack SG., Hui SL., DiMeglio L., Econs MJ. Clinical Severity and Natural History of ADO. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:771–8.
11. Pangrazio A, Boudin E, PETERS 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.

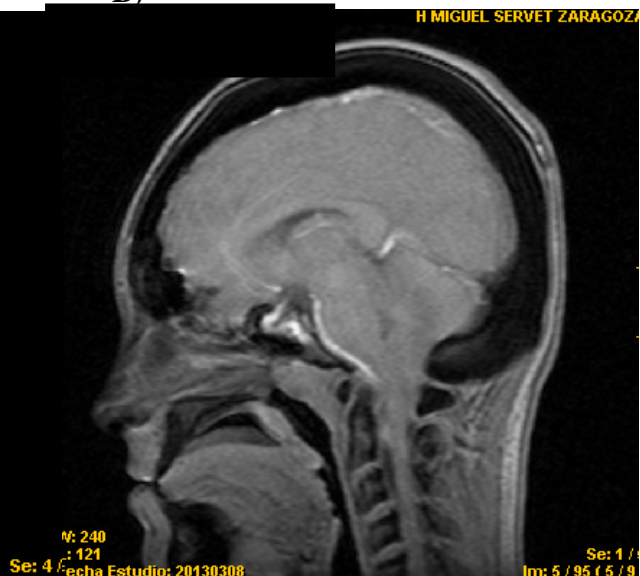
## ANEXOS

### CASO 1

A)

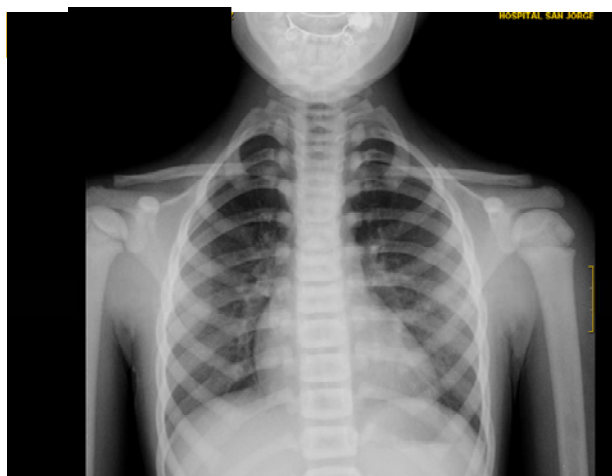


B)

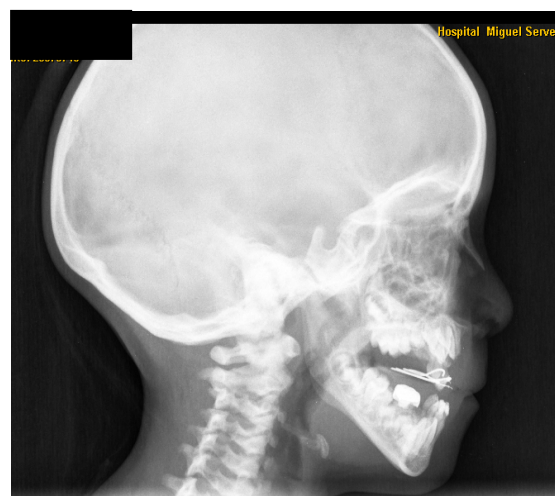


### CASO 2

C)



D)



### CASO 3

E)



F)

